

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Eylea 40 mg/ml, injekčný roztok v injekčnej liekovke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 40 mg afliberceptu*.

Jedna injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml, čo zodpovedá najmenej 4 mg afliberceptu. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml obsahujúcej 2 mg afliberceptu.

*Aflibercept, je fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1 a vytvorený rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO) K1.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry, bezfarebný až bledožltý, izo-osmotický roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Eylea je indikovaná dospelým na liečbu

- neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného makulárnym edémom v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (oklúzia vetvy sietnicovej žily (BRVO, Branch Retinal Vein Occlusion) alebo oklúzia centrálnej sietnicovej žily (CRVO, Central Retinal Vein Occlusion) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného diabetickým makulárnym edémom (DME) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Eylea je len na intravitreálne podanie.

Eyleu musí podávať iba kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Dávkovanie

Vlhká VPDM

Odporúčaná dávka Eyley je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Eyleou sa začína jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami. Liečebný interval sa potom predĺži na 2 mesiace.

Na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom, možno liečebný interval zachovať na 2 mesiacoch alebo ho ešte viac predĺžiť používajúc režim „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly medzi injekciami predlžujú o 2 alebo 4 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky.

Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Medzi injekciami nie je potrebné monitorovanie. Na základe posúdenia lekárom byť môže plán monitorovacích návštev častejší ako plán návštev, kedy je podávaná injekcia.

Liečebný interval medzi injekciami dlhší ako 4 mesiace alebo kratší ako 4 týždne sa neskúmal (pozri časť 5.1).

Makulárny edém v dôsledku BRVO alebo CRVO

Odporúčaná dávka Eyley je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Po počiatočnej injekcii sa liek podáva raz mesačne. Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak zrakové a anatomické výsledky ukazujú, že pokračovanie liečby nie je pre pacienta prínosom, podávanie Eyley sa má prerušiť.

Liečba pokračuje mesačne, do dosiahnutia maximálnej novej zrakovej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia. Môže byť potrebné podať tri alebo viac injekcií v mesačnom intervale.

Liečba potom môže pokračovať v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami (treat and extend regimen) s postupne sa predlžujúcimi intervalmi liečby tak, aby sa udržali stabilné zrakové a anatomické výsledky. Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje na to, aby bolo možné určiť dĺžku intervalov. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Plán monitorovacích a liečebných návštev má určovať ošetrojúci lekár na základe individuálnej odpovede pacienta.

Sledovanie aktivity ochorenia môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo použitie zobrazovacích techník (napr. optickej koherentnej tomografie alebo fluoresceínovej angiografie).

Diabetický makulárny edém

Odporúčaná dávka Eyley je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Eyleou sa začína jednou injekciou mesačne po dobu piatich po sebe nasledujúcich mesiacov, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace. Medzi injekciami nie je potrebné monitorovanie.

Po prvých 12 mesiacoch liečby Eyleou, a na základe zrakových a/alebo anatomických výsledkov posúdených lekárom, možno liečebný interval predĺžiť tak, ako je to pri režime „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly liečby zvyčajne predlžujú o 2 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky. K dispozícii sú obmedzené údaje o liečebných intervaloch dlhších ako 4 mesiace. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Plán monitorovacích návštev má preto určovať ošetrojúci lekár a tieto návštevy môžu byť častejšie ako samotné plánované podávanie injekcií.

Ak vizuálne a antomické výsledky naznačujú, že pokračujúca liečba neprináša pacientovi prospech, liečba Eyleou sa má ukončiť.

Liečebné intervaly medzi injekciami kratšie ako 4 týždne sa neskúmali (pozri časť 5.1).

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Odporúčaná dávka Eyley je jednorazová intravitreálna injekcia 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Ďalšie dávky možno podať, ak zrakové a/alebo anatomické výsledky ukazujú, že ochorenie pretrváva. Návrat stavu sa má liečiť ako nový prejav ochorenia.

Plán monitorovacích návštev určí ošetrojúci lekár.

Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek

Žiadne špecifické klinické skúšania s Eyleou sa nevykonali u pacientov s poškodením funkcie pečene a/alebo obličiek.

Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky Eyley u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Nie sú potrebné žiadne zvláštne opatrenia. K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s použitím u pacientov s DME starších ako 75 rokov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa u detí a dospievajúcich neskúmala. U detí a dospievajúcich neexistuje relevantné použitie Eyley v indikáciách na vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickú CNV.

Spôsob podávania

Intravitreálne podanie injekcií musí vykonať, v súlade s lekáorskymi štandardmi a platnými postupmi, kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií. Vo všeobecnosti sa musí zabezpečiť adekvátna anestézia a asepsa, vrátane podania širokospektrálneho lokálneho mikrobicídneho prípravku (napr. jódovaný povidón sa nanáša na kožu okolo oka, očné viečko a povrch oka). Odporúča sa chirurgická dezinfekcia rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného spekula očného viečka (alebo náhrady).

Injekčná ihla sa zavádza 3,5-4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa aplikuje objem injekcie 0,05 ml; pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére.

Okamžite po intravitreálnom podaní injekcie by mali byť pacienti monitorovaní kvôli zvýšeniu vnútroočného tlaku. Primeraný monitoring má pozostávať z kontroly perfúzie terča zrakového nervu alebo tonometrie. Ak je to potrebné, majú byť k dispozícii sterilné nástroje na paracentézu.

Po intravitreálnom podaní injekcie majú byť pacienti poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek symptómy nasvedčujúce endoftalmitíde (napr. bolesť oka, sčervenanie oka, fotofóbia, rozmazané videnie).

Každá injekčná liekovka sa má použiť len na liečbu jedného oka. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej injekčnej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml injekčného roztoku). Extrahovateľný objem injekčnej liekovky je množstvo, ktoré možno z injekčnej liekovky vytiahnuť ale nesmie sa použiť celé. Pre Eyleu injekčné liekovky je extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml. **Pred podaním odporúčanej dávky sa musí prebytočný objem odstrániť** (pozri časť 6.6).

Pri aplikácii celého objemu injekčnej liekovky môže dôjsť k predávkovaniu. Na odstránenie vzduchových bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest tak, aby sa okraj plochého piesta zarovnal s ryskou, ktorá označuje 0,05 ml na injekčnej striekačke (čo zodpovedá 0,05 ml, t.j. 2 mg afliberceptu (pozri časť 4.9 a 6.6).

Po podaní injekcie sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo aflibercept alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Aktívna alebo suspektná očná alebo periokulárna infekcia. Aktívny závažný vnútroočný zápal.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie spojené s podaním intravitreálnych injekcií

Podanie intravitreálnych injekcií, vrátane injekcií Eyley, sa spájajú s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhexmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podávaní Eyley sa musia vždy používať primerané aseptické injekčné postupy. Okrem toho počas týždňa po podaní injekcie má byť pacient sledovaný, čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie. Pacienti majú byť poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde alebo ktorejkoľvek príhode uvedenej vyššie.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Pred podaním sa musí prebytočný objem odstrániť (pozri časti 4.2 a 6.6).

V priebehu 60 minút po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane injekcií Eyley, sa pozorovali zvýšenia vnútroočného tlaku (pozri časť 4.8). Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s nedostatočne kontrolovaným glaukómom (nepodávajte Eyleu pokým je vnútroočný tlak ≥ 30 mmHg). Vo všetkých prípadoch sa preto musí monitorovať a primerane manažovať vnútroočný tlak aj perfúzia terča zrkovitého nervu.

Imunogenita

Eylea je terapeutický proteín, preto je možná imunogenita s Eyleou (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek znaky alebo symptómy nasvedčujúce vnútroočnému zápalu, napríklad bolesť, fotofóbiu alebo začervenanie, ktoré môžu byť klinickým príznakom hypersenzitivity.

Systémové účinky

Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF sa hlásili systémové nežiaduce udalosti, vrátane mimoočného krvácania a arteriálnych tromboembolických príhod, a existuje teoretické riziko, že môžu súvisieť s inhibíciou VEGF. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonalí cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo infarkt myokardu, sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DME alebo myopickej CNV. Pri liečbe takýchto pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Iné

Tak ako pri iných intravitreálnych liečbach s anti-VEGF sa na liečbu vekom podmienenej degenerácie makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV vzťahuje tiež nasledovné:

- Bezpečnosť a účinnosť liečby Eyleou pri súčasnom podaní do oboch očí sa systematicky neskúmali (pozri časť 5.1). Pri liečbe oboch očí v rovnakom čase môže dôjsť k zvýšenej systémovej expozícii, čo by mohlo zvýšiť riziko systémových nežiaducich udalostí.
- Súčasné použitie iných anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor). Nie sú k dispozícii údaje o súčasnom používaní Eyley s inými anti-VEGF liekmi (systémovými alebo okulárnymi).
- Rizikové faktory spojené so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po liečbe anti-VEGF pri vlhkej VPDM zahŕňajú rozsiahle a/alebo vysoké odlúpenie pigmentového epitelu sietnice. Pri začatí liečby Eyleou je potrebná opatrnosť u pacientov s týmito rizikovými faktormi trhlín v pigmentovom epiteli sietnice.
- Liečba sa má ukončiť u pacientov s regmatogénnym odlúpením sietnice alebo makulárnymi dierami 3. alebo 4. stupňa.
- V prípade diery sietnice sa má dávkovanie prerušiť a liečba sa nemá opäť začať, kým sa sietnica dostatočne nezahojí.
- Dávka sa nemá podať a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako počas najbližšej plánovanej návštevy v prípade:
 - poklesu najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) o ≥ 30 písmen v porovnaní s posledným stanovením zrakovej ostrosti,
 - subretinálneho krvácania postihujúceho stred foveálnej oblasti, alebo ak rozsah krvácania je ≥ 50 % celkovej plochy lézie.
- Dávka sa nemá podať 28 dní pred plánovaným intraokulárnym chirurgickým zákrokom a 28 dní po vykonaní intraokulárneho chirurgického zákroku.
- Eylea sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.6).
- S liečbou pacientov s ischemickou chronickou CRVO a BRVO sú obmedzené skúsenosti. Liečba sa neodporúča u pacientov s klinickými znakmi nevratnej ischemickej straty zrakovej funkcie.

Populácie, pre ktoré sú k dispozícii iba obmedzené údaje

U pacientov s DME spôsobeným diabetom typu I alebo u diabetických pacientov s HbA1c nad 12 % alebo s proliferatívnou diabetickou retinopatiou sú k dispozícii len obmedzené skúsenosti s liečbou. Eylea sa neskúmala u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami ani u pacientov s inými súbežnými očnými ochoreniami, ako je napríklad odlúpenie sietnice alebo makulárna diera. Tiež nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou Eyleou u diabetických pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Tento nedostatok informácií má zväziť lekár pri ošetrovaní takýchto pacientov.

Pre myopickú CNV nie sú žiadne skúsenosti s Eyleou v liečbe pacientov iného, ako ázijského pôvodu, taktiež pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV ako aj pacientov s extrafoveálnymi léziami.

Informácia o pomocných látkach

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania.

Prídavné použitie fotodynamickej liečby (PDT) verteporfinom a Eyley sa neskúmalo, preto sa bezpečnostný profil nestanovil.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití afliberceptu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3).

Aj keď je systémová expozícia po podaní do oka veľmi nízka, Eylea sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe či sa aflibercept vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Eylea sa neodporúča počas dojčenia. Po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu je treba rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu Eyleou.

Fertilita

Výsledky zo štúdií na zvieratách s vysokou systémovou expozíciou naznačujú, že aflibercept môže narušiť fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Takéto účinky sa neočakávajú po očnom podaní s veľmi nízkou systémovou expozíciou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Injekcia Eyley má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vzhľadom k možným dočasným poruchám videnia súvisiacich s aplikáciou injekcie alebo očným vyšetrením. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým sa ich zrakové funkcie dostatočne nezlepšia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Populáciu na vyhodnotenie bezpečnosti tvorilo spolu 3 102 pacientov z ôsmich klinických skúšaní fázy III. Z nich bolo 2 501 liečených odporúčanou dávkou 2 mg.

Závažné očné nežiaduce reakcie v skúmanom oku súvisiace s podaním injekcie sa vyskytli pri menej ako 1 z 1 900 intravitreálnych injekčných podaní Eyley a zahŕňali slepotu, endoftalmitídu, odlúpenie sietnice, traumatickú kataraktu, kataraktu, krvácanie do sklovca, odlúčenie sklovca a zvýšený vnútroočný tlak (pozri časť 4.4).

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami (u minimálne 5 % pacientov liečených Eyleou) boli spojovkové krvácanie (25 %), retinálne krvácanie (11 %), znížená zraková ostrosť (11 %), bolesť oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšený vnútroočný tlak (8 %), odlúčenie sklovca (7 %) a zákaly sklovca (7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie popísané údaje bezpečnosti zahŕňajú všetky nežiaduce reakcie z ôsmich klinických skúšaní fázy III v indikáciách vlhkej VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV pravdepodobne súvisiace s podaním injekcie alebo liekom samotným.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánového systému a frekvencie pomocou nasledovnej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce liekové reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Všetky nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaniach fázy III (súhrnné údaje z klinických skúšaní fázy III pre indikácie vlhkej VPD, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV) alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému			precitlivosť***	
Poruchy oka	znížená zraková ostrosť, retinálne krvácanie, spojovkové krvácanie, bolesť oka	trhlina v pigmentovom epiteli sietnice*, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, degenerácia sietnice, krvácanie do sklovca, katarakta, kortikálna katarakta, nukleárna katarakta, subkapsulárna katarakta, erózia rohovky, abrázia rohovky, zvýšený vnútroočný tlak, rozmazané videnie, zákaly sklovca, odlúčenie sklovca, bolesť v mieste podania injekcie, pocit cudzieho telesa v očiach, zvýšené slzenie, opuch očného viečka, krvácanie v mieste podania injekcie, bodkovitá keratitída, hyperémia spojoviek, okulárna hyperémia	endoftalmitída**, odlúpenie sietnice, trhlina sietnice, irititída, uveitída, iridocyklitída, lentikulárne opacity, porušenie epitelu rohovky, podráždenie v mieste podania injekcie, abnormálne pocity v oku, podráždenie očného viečka, zápal prednej očnej komory, opuch rohovky	slepota, traumatická katarakta, vitritída, hypopyon

* Stav známy ako súvisiace s vlhkou VPD. Pozorované iba v klinických skúšaniach vlhkej VPD.

** Endoftalmitída s pozitívnou a negatívnou kultiváciou

*** Počas sledovania po uvedení lieku na trh, hlásenia precitlivosti zahŕňajúce vyrážku, svrbenie, žihľavku a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaniach fázy III pri vlhkej VPD sa u pacientov užívajúcich antitrombotické látky vyskytla zvýšená incidencia spojovkového krvácania. Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a Eyleou.

Arteriálne tromboembolické príhody (ATEs) sú nežiaduce príhody potenciálne súvisiace so systémovou inhibíciou VEGF. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko arteriálnych tromboembolických príhod, vrátane mozgovej príhody a infarktu myokardu.

V klinických skúšaníach s Eyleou bola u pacientov s VPDM, DME, RVO a myopickou CNV pozorovaná nízka miera výskytu arteriálnych trombembolických príhod. Ani v jednej indikácii nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel medzi skupinami liečenými afliberceptom a príslušnými porovnávacími skupinami.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Eylei existuje možnosť imunogenity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: +421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach sa použili dávky až do 4 mg v mesačných intervaloch a vyskytli sa ojedinelé prípady predávkovaní s 8 mg.

Predávkovanie zvýšeným objemom injekcie môže zvýšiť vnútroočný tlak. Preto sa má v prípade predávkovania monitorovať vnútroočný tlak a ak to považuje ošetrojúci lekár za nevyhnutné, má sa začať primeraná liečba (pozri časť 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká/antineovaskularizačné liečivá
ATC kód: S01LA05

Aflibercept je rekombinantný fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1.

Aflibercept je tvorený rekombinantnou DNA technológiou v K1 bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Aflibercept pôsobí ako solubilný náhradný receptor, ktorý viaže VEGF-A a PlGF s vyššou afinitou ako ich prirodzené receptory, a tým môže inhibovať väzbovosť a aktiváciu týchto analogických VEGF receptorov.

Mechanizmus účinku

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor-A (VEGF-A) a placentárny rastový faktor (PlGF) sú členmi rodiny angiogénnych faktorov VEGF, ktoré môžu pôsobiť ako silné mitogénne, chemotaktické faktory a faktory vaskulárnej permeability endotelových buniek. VEGF pôsobí prostredníctvom dvoch receptorov tyrozínkináz; VEGFR-1 a VEGFR-2 prítomných na povrchu endotelových buniek. PlGF sa viaže iba na VEGFR-1, ktorý je prítomný aj na povrchu leukocytov. Nadmerná aktivácia týchto receptorov sprostredkovaná VEGF-A môže mať za následok patologickú neovaskularizáciu a nadmernú vaskulárnu permeabilitu. PlGF môže spolupôsobiť s VEGF-A v týchto procesoch, a tiež je známe, že podporuje infiltráciu leukocytmi a vaskulárny zápal.

Farmakodynamické účinky

Vlhká VPDM

Vlhká vekom podmienená degenerácia makuly sa prejavuje patologickou choroidálnou neovaskularizáciou (CNV). Presakovanie krvi a tekutiny z CNV môže spôsobiť zhrubnutie sietnice alebo opuch a/alebo krvácanie pod sietnicu/do sietnice, čo vedie k strate zrakovej ostrosti.

U pacientov liečených Eyleou (jednou injekciou mesačne tri po sebe nasledujúce mesiace, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace) sa krátko po začatí liečby znížila hrúbka strednej časti sietnice [CRT] a znížila sa priemerná veľkosť ložiska CNV, čo je v súlade s výsledkami pozorovanými po liečbe 0,5 mg ranibizumabom mesačne.

V klinickom skúšaní VIEW1 bolo v 52. týždni priemerné zníženie CRT pri optickej koherentnej tomografii (OCT) (-130 mikrometrov v skupine Eylea 2 mg každé dva mesiace a -129 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). V klinickom skúšaní VIEW2 tiež v 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT (-149 mikrometrov v skupine Eylea 2 mg každé dva mesiace a -139 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). Redukcia veľkosti CNV a zníženie CRT sa vo všeobecnosti zachovali v druhom roku klinických skúšaní.

Klinické skúšanie ALTAIR sa vykonalo u predtým neliečených japonských pacientov s VPDM, s podobnými výsledkami ako pri klinickom skúšaní VIEW, s počiatočným podaním 3 injekcií Eyley 2 mg každý mesiac, nasledované jednou injekciou po 2 mesiacoch, po ktorej nasledovala liečba v režime „treat and extend“ s variabilnými liečebnými intervalmi (2-týždňové alebo 4-týždňové) až do maximálne 16-týždňového intervalu podľa vopred stanovených kritérií. V 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT -134,4 mikrometrov pre skupinu s 2-týždňovými intervalmi a -126,1 mikrometrov pre skupinu so 4-týždňovými intervalmi. Podiel pacientov bez tekutiny pri OCT bol v 52. týždni 68,3 % v skupine s dvojtýždňovými intervalmi a 69,1 % v skupine s 4-týždňovými intervalmi. V druhom roku klinického skúšania ALTAIR sa zníženie CRT vo všeobecnosti zachovalo v oboch liečebných ramenách.

ARIES bolo klinické skúšanie navrhnuté na preskúmanie non-inferiority Eyley 2 mg v dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý sa začal okamžite po podaní 3 úvodných injekcií podávaných mesačne a jednej ďalšej injekcie po 2 mesiacoch v porovnaní s dávkovacím režimom “treat and extend” začatempo jednom roku liečby. U pacientov, ktorí najmenej jedenkrát počas trvania skúšania potrebovali častejšie dávkovanie ako každých 8 týždňov, zostala CRT vyššia, ale priemerné zníženie CRT od východiskovej hodnoty po hodnotu v 104. týždni bolo -160,4 mikrometrov, podobne ako u pacientov liečených každých 8 týždňov, alebo pri menej častých intervaloch.

Makulárny edém v dôsledku CRVO a BRVO

Pri CRVO a BRVO dochádza k ischémii sietnice, čo je signálom pre uvoľňovanie VEGF, ktoré následne destabilizuje tesné spojenia a vyvoláva proliferáciu endotelových buniek. Zvýšená tvorba VEGF je spojená s narušením hematoretinálnej bariéry, zvýšením cievnej priepustnosti, edémom sietnice a komplikáciami spojenými s neovaskularizáciou.

U pacientov liečených šiestimi po sebe nasledujúcimi injekciami Eyley 2 mg v mesačnom intervale bola pozorovaná konzistentná, rýchla a robustná morfológická odpoveď (merané ako zlepšenie priemernej hodnoty CRT). V 24. týždni bolo zníženie CRT štatisticky významne väčšie v porovnaní s kontrolou vo všetkých troch štúdiách (COPERNICUS s CRVO: -457 vs. -145 mikrometrov; GALILEO s CRVO: -449 vs. -169 mikrometrov, VIBRANT s BRVO: -280 vs. -128 mikrometrov).

Zníženie hodnoty v porovnaní s východiskovými hodnotami CRT sa zachovalo do konca každého skúšania, COPERNICUS v 100. týždni skúšania, GALILEO v 76. týždni skúšania a VIBRANT v 52. týždni skúšania.

Diabetický makulárny edém

Diabetický makulárny edém je dôsledok diabetickej retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou vazopermeabilitou a poškodením sietnicových kapilár, čo môže spôsobiť stratu zrakovkej ostroti.

U pacientov liečených Eyleou, z ktorých väčšina mala diagnostikovaný diabetes typu II, sa skoro po začatí liečby pozorovala rýchla a výrazná morfológická odpoveď (CRT, DRSS skóre).

V klinických skúšaníach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} boli v 52. týždni skúšaní pozorované štatisticky významne väčšie priemerné zníženia hodnôt CRT v porovnaní s východiskovými hodnotami v skupine s Eyleou ako v kontrolnej skupine s laserom, -192,4 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -183,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s Eyleou 2Q8 a -66,2 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -73,3 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine. V 100. týždni sa tieto zníženia hodnôt udržiavali na úrovni -195,8 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -191,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s Eyleou 2Q8 a -85,7 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -83,9 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine.

V klinických skúšaníach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sa vyhodnocovalo vopred určeným spôsobom zlepšenie DRSS o ≥ 2 kroky. DRSS skóre bolo možné vyhodnotiť u 73,7 % pacientov v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientov v klinickom skúšaní VISTA^{DME}. V 52. týždni došlo u 27,7 % a 29,1 % pacientov v skupinách s Eyleou 2Q8 a u 7,5 % a 14,3 % pacientov v kontrolných skupinách k zlepšeniu DRSS o ≥ 2 kroky. V 100. týždni dosahovali príslušné percentuálne podiely 32,6 % a 37,1 % v skupinách s Eyleou 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolných skupinách.

Klinické skúšanie VIOLET porovnávalo tri rôzne dávkovacie režimy Eylea 2 mg na liečbu DME po najmenej jednom roku liečby v pevne stanovených intervaloch, kedy sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovalo dávkovanie každé 2 mesiace. V 52. a 100. týždni skúšania, t. j. v druhom a treťom roku liečby, boli priemerné zmeny v CRT klinicky podobné pri režimoch *treat and extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) a fixnom 2Q8, v uvedenom poradí, -2,1, 2,2 a -18,8 mikrometrov v 52. týždni a 2,3, -13,9 a -15,5 mikrometrov v 100. týždni.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii (myopická CNV) je častou príčinou straty zraku u dospelých s patologickou krátkozrakosťou. Rozvíja sa ako mechanizmus hojenia rany spôsobenej prasknutím Bruchovej membrány a predstavuje udalosť, ktorá najviac ohrozuje zrak pri patologickej krátkozrakosti.

U pacientov liečených Eyleou v klinickom skúšaní MYRROR (jedna injekcia na začiatku liečby, s ďalšími injekciami podanými v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia), sa skoro po začatí liečby znížila CRT v prospech Eyley v 24. týždni (-79 mikrometrov pre liečebnú skupinu s Eyleou 2 mg a -4 mikrometre pre kontrolnú skupinu), ktoré pretrvávali aj počas 48. týždňa. Navyše sa znížila priemerná veľkosť CNV lézie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vlhká VPDM

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaníach u pacientov s vlhkou vekom podmienenou degeneráciou makuly (VIEW1 a VIEW2), kde sa u celkovo 2 412 liečených pacientov (1 817 s Eyleou) hodnotila účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 49 do 99 rokov s priemerným vekom 76 rokov. V týchto klinických skúšaníach približne 89 % pacientov (1 616/1 817) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 63 % (1 139/1 817) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V každom klinickom skúšaní boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1:1 do 1 zo 4 dávkovacích schém:

- 1) 2 mg Eylea sa podávali každých 8 týždňov po 3 začiatkových mesačných dávkach (Eylea 2Q8);
- 2) 2 mg Eylea sa podávali každé 4 týždne (Eylea 2Q4);
- 3) 0,5 mg Eylea sa podávalo každé 4 týždne (Eylea 0.5Q4); a
- 4) 0,5 mg ranibizumabu sa podávalo každé 4 týždne (ranibizumab 0.5Q4).

V druhom roku klinických skúšaní dostávali pacienti dávku podľa úvodnej randomizácie, no v modifikovanej dávkovacej schéme podľa vyhodnotenia zrakových a anatomických výsledkov, s protokolom definovaným maximálnym dávkovacím intervalom 12 týždňov.

V oboch klinických skúšaní bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov liečených podľa protokolu, u ktorých zostal zachovaný vízus, t.j. strata menej ako 15 písmen zrakovej ostrosti v 52. týždni oproti východiskovému stavu.

V klinickom skúšaní VIEW1 v 52. týždni malo 95,1 % pacientov v skupine Eylea 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V klinickom skúšaní VIEW2 v 52. týždni malo 95,6 % pacientov v skupine Eylea 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V oboch skúšaní Eylea preukázala, že je non-inferiorna a klinicky ekvivalentná so skupinou ranibizumab 0.5Q4.

Detailné výsledky zo súhrnnej analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 2 a na obrázku 1.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti v 52. týždni (primárna analýza) a 96. týždni; súhrnné údaje z klinických skúšaní VIEW1 a VIEW2^{B)}

Výsledok účinnosti	Eylea 2Q8 ^{E)} (2 mg Eyley každých 8 týždňov po 3 začiatkových mesačných dávkach) (n=607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týždne) (n=595)	
	52. týždeň	96. týždeň	52. týždeň	96. týždeň
Priemerný počet injekcií	7,6	11,2	12,3	16,5
Priemerný počet injekcií od 52. do 96. týždňa		4,2		4,7
Podiel pacientov so stratou <15 písmen oproti východiskovému stavu (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Rozdiel ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	0,9 % (-1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3, 3,8) ^{F)}		
Priemerná zmena BCVA oproti východiskovému stavu skóre písmen podľa meraní ETDRS ^{A)}	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdiel v LS ^{A)} priemerná zmena (ETDRS písmená) ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Rozdiel ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

PPS: Per Protocol Set (Skupina podľa protokolu)

B) Celkový analyzovaný súbor (Full Analysis Set, FAS), výsledky z posledného dokumentovaného vyšetrenia (Last Observation Carried Forward, LOCF) pre všetky analýzy okrem podielu pacientov so zachovanou zrakovou ostrosťou v 52. týždni, čo je PPS

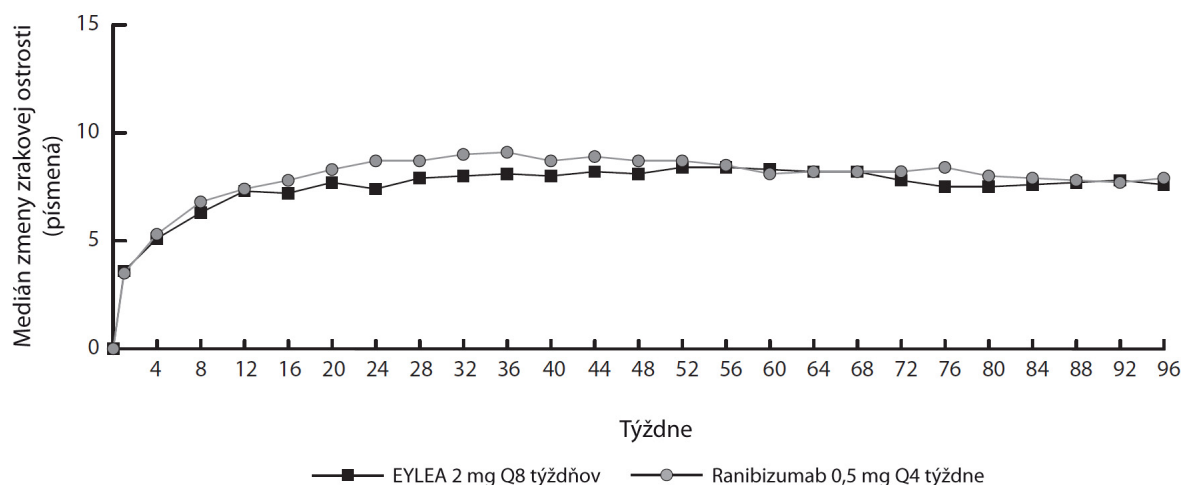
C) Rozdiel je hodnota skupiny s Eyleou mínus hodnota skupiny s ranibizumabom. Pozitívna hodnota zvýhodňuje Eyleu.

D) Interval spoľahlivosti (IS) vypočítaný pomocou normálneho rozdelenia

E) Po začatí liečby tromi mesačnými dávkami

F) Interval spoľahlivosti ležiaci úplne nad -10 %, ktorý poukazuje na non-inferioritu Eylei voči ranibizumabu

Obrázok 1. Priemerná zmena zrakovej ostrosti
oproti východiskovému stavu do 96. týždňa pre súhrnné
údaje z klinických skúšaní View1 a View2



Súhrnná analýza údajov z VIEW1 a VIEW2 s Eyleou preukázala klinicky významné zmeny oproti východiskovému stavu vo vopred špecifikovanom sekundárnom ukazovateli účinnosti stanovenom National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdielov oproti ranibizumabu. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaní a zodpovedali získaniu 15 písmen najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

V druhom roku skúšaní bola účinnosť vo všeobecnosti zachovaná až do posledného hodnotenia v 96. týždni. U 2-4 % pacientov bolo potrebné podať všetky injekcie s intervalom jeden mesiac a u tretiny pacientov bolo potrebné podať najmenej jednu injekciu s intervalom jeden mesiac.

Zníženia priemernej plochy CNV boli preukázané vo všetkých dávkovacích skupinách v oboch klinických skúšaní.

Výsledky účinnosti vo všetkých hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, typ lézie, veľkosť lézie) v každom klinickom skúšaní a v súhrnnej analýze a boli zhodné s výsledkami v celkovej populácii.

ALTAIR bolo 96-týždňové multicentrické, randomizované, otvorené klinické skúšanie u 247 japonských pacientov s predtým neliečenou VPDM, ktoré bolo dizajnované na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti Eyley v dávkovacom režime „treat and extend“ s dvomi rozdielnymi úpravami liečebných intervalov (2-týždňovým a 4-týždňovým).

Všetkým pacientom sa raz mesačne podávala Eylea 2 mg počas 3 mesiacov, po čom nasledovala jedna injekcia po 2-mesačnom intervale. V 16. týždni boli pacienti randomizovaní 1: 1 do dvoch liečebných skupín: 1) Eylea „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne a 2) Eylea „treat and extend“ s úpravami intervalov o 4 týždne. Predĺženie alebo skrátenie intervalu liečby sa rozhodlo na základe zrakových a/alebo anatomických kritérií definovaných protokolom, s maximálnym intervalom liečby 16 týždňov pre obe skupiny.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola priemerná zmena BCVA od východiskovej hodnoty k 52. týždňu. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí nestratili ≥ 15 písmen a podiel pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa.

V 52. týždni pacienti v skupine „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne získali v priemere

9,0 písmen oproti východiskovému stavu v porovnaní s 8,4 písmenami u pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne [LS priemerný rozdiel písmen (95 % CI): -0,4 (-3,8,3,0), ANCOVA]. Podiel pacientov, ktorí nestratili ≥ 15 písmen bol v oboch liečebných skupinách podobný (96,7 % v skupine s 2 týždňovou a 95,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou). Podiel pacientov, ktorí v 52. týždni získali ≥ 15 písmen, bol v 2-týždňovej skupine 32,5 % a 30,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou. Podiel pacientov, ktorí mali interval liečby predĺžený na 12 týždňov alebo viac, bol v skupine s 2-týždňovou úpravou 42,3 % a 49,6 % v 4-týždňovej skupine. Okrem toho sa u 40,7 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou predĺžil interval liečby na 16 týždňov. Pri poslednej návšteve až do 52. týždňa malo 56,8 % pacientov v skupine s 2-týždňovou úpravou a 57,8 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou naplánovanú svoju ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac.

V druhom roku klinického skúšania sa účinnosť vo všeobecnosti zachovala až do, a vrátane, posledného hodnotenia v 96. týždni a to s priemerným ziskom 7,6 písmen oproti východiskovému stavu v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 6,1 písmen u pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Podiel pacientov, u ktorých bol interval liečby predĺžený na 12 týždňov a dlhšie, bol 56,9 % v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 60,2 % v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Pri poslednej návšteve pred 96. týždňom malo 64,9 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 61,2 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne naplánovanú ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac. Počas druhého roku liečby dostali pacienti v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne v priemere 3,6 injekcií a pacienti v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne priemerne 3,7 injekcií. Počas 2 ročnej liečby dostali pacienti priemerne 10,4 injekcií.

Očné a systémové bezpečnostné profily boli podobné tým, ktoré boli pozorované v pilotných skúšaniach VIEW1 a VIEW2.

ARIES bolo 104-týždňové, multicentrické, randomizované, otvorené, aktívne kontrolované klinické skúšanie u 269 pacientov s vlhkou VPDM bez predchádzajúcej liečby, zamerané na hodnotenie non-inferiority z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti liečby pri dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý začal po 3 po sebe podaných mesačných dávkach nasledovaných predĺžením na 2-mesačný liečebný interval v porovnaní s režimom “treat and extend” začatom po prvom roku liečby.

Klinické skúšanie ARIES taktiež skúmalo percento pacientov, ktorí na základe rozhodnutia skúšajúceho potrebovali častejšiu liečbu ako každých 8 týždňov. 62 z 269 pacientov dostalo najmenej raz v priebehu skúšania častejšie dávkovanie. Títo pacienti zostali v skúšaní a boli liečení podľa najlepšieho klinického posúdenia skúšajúceho, nedostávali však dávku častejšie ako každé 4 týždne a ich liečebné intervaly sa potom opäť mohli predĺžiť. Priemerný liečebný interval po rozhodnutí o častejšej liečbe bol 6,1 týždňa. BCVA v 104. týždni bola nižšia u pacientov, ktorí vyžadovali intenzívnejšiu liečbu najmenej raz v priebehu štúdie v porovnaní s pacientmi, ktorí ju nevyžadovali a priemerná zmena BCVA na konci skúšania v porovnaní s východiskovou hodnotou bola $+2,3 \pm 15,6$ písmen. U pacientov liečených častejšie si 85,5 % udržalo vízus, t.j. stratilo menej ako 15 písmen a 19,4 % získalo 15 a viac písmen. Bezpečnostný profil pacientov liečených častejšie ako každých 8 týždňov bol porovnateľný s bezpečnostnými údajmi v skúšaniach VIEW 1 a VIEW 2.

Makulárny edém v dôsledku CRVO

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, simulovanou injekciou kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s makulárnym edémom v dôsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO), kde sa u celkovo 358 liečených pacientov (217 s Eyleou) hodnotila sa účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 22 do 89 rokov s priemerným vekom 64 rokov. V CRVO klinických skúšaniach približne 52 % pacientov (112/2017) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 18 % (32/217) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V oboch klinických skúšaniach boli pacienti náhodne zaradení v pomere 3:2, buď do skupiny dostávajúcej 2 mg Eyley každé 4 týždne (2Q4), alebo do kontrolnej skupiny dostávajúcej simulované injekcie každé 4 týždne s celkovým počtom 6 injekcií.

Po 6 injekciách po sebe, užívaných raz za mesiac, pacienti dostávali liečbu iba v prípade, ak splnili vopred stanovené kritériá pre opätovnú liečbu s výnimkou pacientov v kontrolnej skupine v klinickom skúšaní GALILEO, ktorým sa naďalej simulovalo podávanie injekcie (ponechanie v kontrolnej skupine) až do 52. týždňa. Od tohto časového bodu boli liečení všetci pacienti, ak splnili vopred stanovené kritériá.

V oboch klinických skúšaniach bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o najmenej 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech Eyley v oboch klinických skúšaniach. Maximálne zlepšenie ostrosti zraku bolo dosiahnuté v 3. mesiaci s následnou stabilizáciou zrakovej ostrosti a CRT až do 6. mesiaca. Štatisticky významný rozdiel sa zachoval do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 3 a na obrázku 2.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v 24. týždni, 52. týždni a 76./100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF^{C)}) v klinických skúšaní COPERNICUS a GALILEO

Výsledky účinnosti	COPERNICUS						GALILEO					
	24 týždňov		52 týždňov		100 týždňov		24 týždňov		52 týždňov		76 týždňov	
	Eylea 2 mg Q4 (n=114)	Komparátor (n=73)	Eylea 2 mg (n=114)	Komparátor ^{E)} (n=73)	Eylea ^{F)} 2 mg (n=114)	Komparátor ^{E,F)} (n=73)	Eylea 2 mg Q4 (n=103)	Komparátor (n=68)	Eylea 2 mg (n=103)	Komparátor (n=68)	Eylea ^{G)} 2 mg (n=103)	Komparátor ^{G)} (n=68)
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdiel ^{A,B)} (95 % IS)	44,8 % (33,0, 56,6)		25,9 % (11,8, 40,1)		26,7 % (13,1, 40,3)		38,3 % (24,4, 52,1)		27,9 % (13,0, 42,7)		28,0 % (13,3, 42,6)	
Hodnota p	p <0,0001		p=0,0006		p=0,0003		p <0,0001		p=0,0004		p=0,0004	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS ^{C)} skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{A,C,D)} (95 % IS)	21,7 (17,4, 26,0)		12,7 (7,7, 17,7)		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7)		13,2 (8,2, 18,2)		7,6 (2,1, 13,1)	
Hodnota p	p <0,0001		p <0,0001		p <0,0001		p <0,0001		p <0,0001		p=0,0070	

A) Rozdiel je Eylea 2 mg Q4 týždne mínus komparátor

B) Rozdiel a interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Hénszelovho (CMH) testu upraveného pre danú oblasť (Amerika verus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA ($>20/200$ a $\leq 20/200$)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrnosť)
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)
 LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)
 SD: Standard deviation (smerodajná odchýlka)

LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

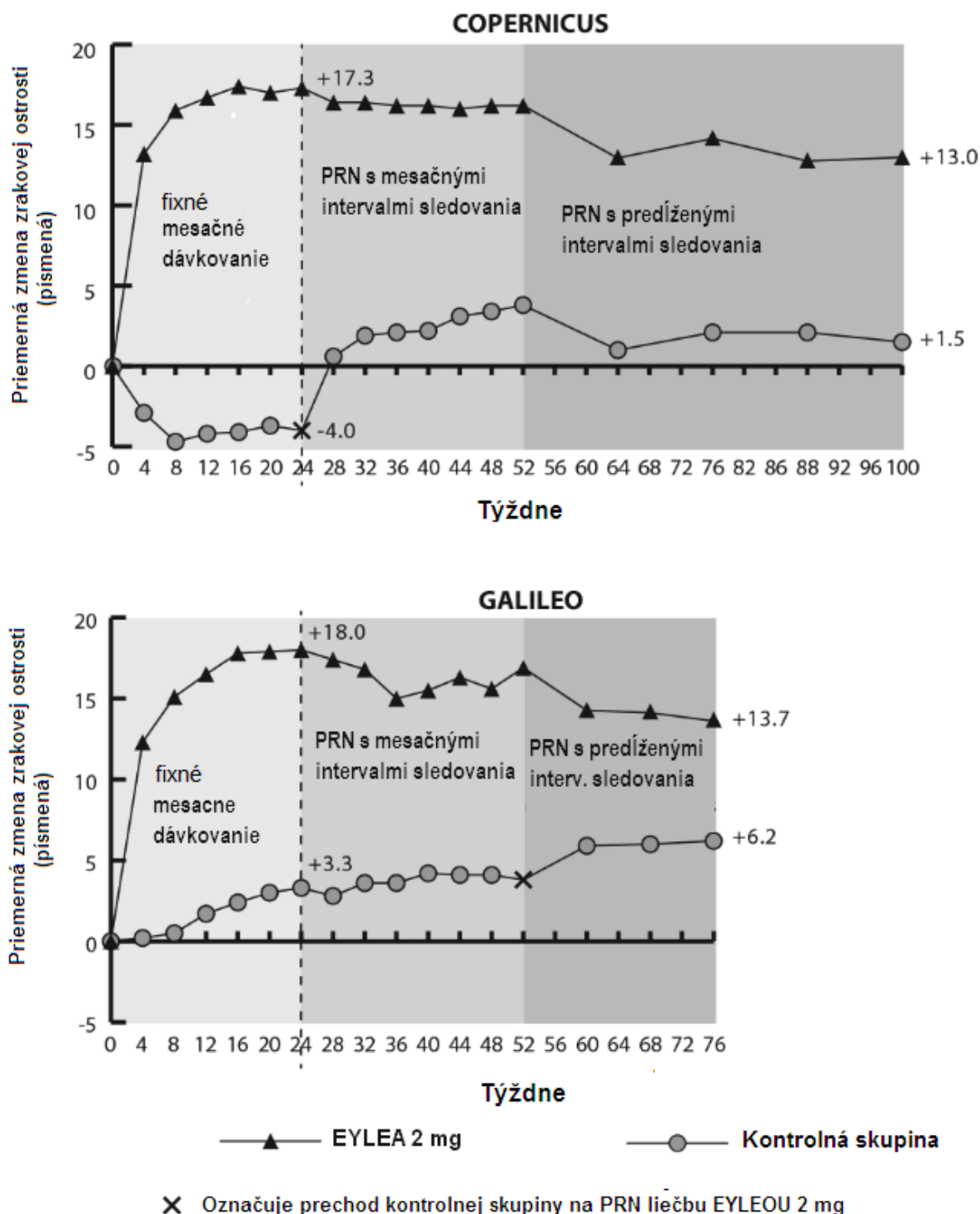
D) Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, oblasťou (Amerika verus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA ($>20/200$ a $\leq 20/200$) ako faktormi

E) V klinickom skúšaní COPERNICUS mohla kontrolná skupina pacientov dostávať Eyleu na báze podľa potreby každé 4 týždne počas 24. týždňa až 52. týždňa; pacienti chodili na prehliadky každé 4 týždne.

F) V klinickom skúšaní COPERNICUS pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s Eyleou 2 mg dostávali liek Eylea 2 mg na báze podľa potreby každé 4 týždne počínajúc od 52. týždňa do 96. týždňa; pacienti chodili na povinné štvrtročné prehliadky, ale v prípade potreby ich mohli absolvovať aj každé 4 týždne.

G) V klinickom skúšaní GALILEO dostávali pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s Eyleou 2 mg liek Eylea 2 mg na báze podľa potreby každých 8 týždňov počínajúc od 52. týždňa do 68. týždňa; pacienti chodili na povinné prehliadky každých 8 týždňov.

Obrázok 2: Priemerná zmena zrakovej ostrosti z východiskového stavu do 76/100. týždňa podľa liečebných skupín pre klinické skúšania COPERNICUS a GALILEO (celkový analyzovaný súbor)



V klinickom skúšaní GALILEO malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 86,4 % (n=89) pacientov v skupine s Eyleou a 79,4 % (n=54) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 91,8 % (n=89) pacientov v skupine s Eyleou a 85,5 % (n=47) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 76. týždňa, 84,3 % (n=75) pacientov v skupine s Eyleou a 84 % (n=42) pacientov v skupine so simulovanou injekciou.

V klinickom skúšaní COPERNICUS malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 67,5 % (n=77) pacientov v skupine s Eyleou a 68,5 % (n=50) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 87,4 % (n=90) pacientov v skupine s Eyleou a 58,6 % (n=34) pacientov v skupine

so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 100. týždňa, 76,8 % (n=76) pacientov v skupine s Eyleou a 78 % (n=39) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Pacientom zo skupiny so simulovanou injekciou bolo umožnené dostávať Eyleu od 24. týždňa.

Pozitívny účinok liečby Eyleou na zrakové funkcie vo východiskových podskupinách pacientov s perfúziou a bez perfúzie bol podobný. Účinky liečby v ostatných hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, trvanie CRVO) boli v každom klinickom skúšaní vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkovej populácii.

V kombinovanej analýze údajov z klinických skúšaní GALILEO a COPERNICUS preukázala Eylea klinicky významné zmeny vo vopred špecifikovaných sekundárnych ukazovateľoch účinnosti NEI VFQ-25 v porovnaní s východiskovým stavom. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaní a zodpovedali získaniu 15 písmen s najlepšie korigovanou zrakovou ostrosťou (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Makulárny edém v dôsledku BRVO

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s makulárnym edémom v dôsledku BRVO (VIBRANT), ktoré zahŕňalo oklúziu hemicentrálnej sietnicovej žily. Hodnotila sa účinnosť u 181 liečených pacientov (91 s Eyleou). Vekové rozpätie pacientov bolo od 42 do 94 rokov s priemerným vekom 65 rokov. V BRVO skúšaní malo približne 58 % (53/91) pacientov randomizovaných na liečbu Eyleou 65 rokov alebo viac a približne 23 % (21/91) malo 75 rokov alebo viac. V tomto skúšaní boli pacienti náhodne randomizovaní v pomere 1:1, buď im bola podávaná Eylea 2 mg každých 8 týždňov po 6 počiatkových injekciách v mesačnom intervale alebo podstúpili na začiatku liečby laserovú fotokoaguláciu (kontrolná skupina liečená laserom). Pacienti zo skupiny liečenej laserom mohli, v prípade potreby, podstúpiť od 12. týždňa ďalšiu laserovú fotokoaguláciu (nazývanú 'záchranná laserová liečba') s minimálnym intervalom 12 týždňov. Na základe vopred špecifikovaných kritérií sa mohla od 24. týždňa podávať pacientom zo skupiny liečenej laserom záchranná liečba Eyleou 2 mg, ktorá sa podávala 3 mesiace každé 4 týždne a následne každých 8 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bol podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o minimálne 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Skupina s Eyleou preukázala superioritu v porovnaní so skupinou liečenou laserom.

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, ktorá bola štatisticky významná v prospech Eyley. Zlepšenie vízu bolo rýchle a maximálne zlepšenie bolo dosiahnuté v 3. mesiaci so zachovaním účinku do 12. mesiaca.

Od začiatku 24. týždňa bola 67 pacientom zo skupiny liečenej laserom podávaná záchranná liečba Eyleou (skupina aktívny komparátor (laser)/Eylea 2 mg), čo viedlo k zlepšeniu zrakovej ostrosti o 5 písmen od 24. do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania VIBRANT sú uvedené nižšie v tabuľke 4 a na obrázku 3.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni a 52. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinickom skúšaní VIBRANT

Výsledky účinnosti	VIBRANT			
	24 týždňov		52 týždňov	
	Eylea 2 mg Q4 (n=91)	Aktívny komparátor (laser) (n=90)	Eylea 2 mg Q8 (n=91) ^{D)}	Aktívny komparátor (laser)/Eylea 2 mg ^{E)} (n=90)
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdiel ^{A,B)} (%) (95 % IS) Hodnota p	26,6 % (13,0; 40,1) P=0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p=0,0296	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{A,C)} (95 % IS) Hodnota p	10,5 (7,1; 14,0) p <0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p <0,0035 ^{F)}	

A) Rozdiel je Eylea 2 mg Q4 týždne mínus komparátor (laser)

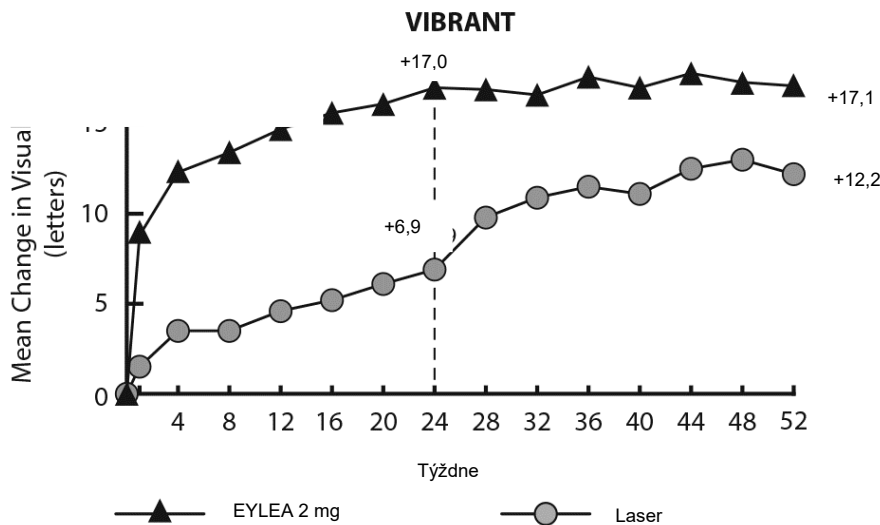
B) Rozdiel a 95 % interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Mantelovho-Hénszelovho testu upraveného pre danú oblasť (Severná Amerika verzus Japonsko) a východiskovou kategóriou BCVA ($>20/200$ a $\leq 20/200$)

C) Rozdiel priemerných hodnôt a interval spoľahlivosti (95 % IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, východiskovou kategóriou BCVA ($>20/200$ a $\leq 20/200$) a oblasťou (Amerika verzus Japonsko) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom

D) Od 24. týždňa liečby v skupne s Eyleou bol všetkým subjektom predĺžený interval zo 4 týždňov na 8 týždňov až do 48. týždňa.

E) Od 24 týždňa mohla skupina pacientov liečených laserom začať dostávať Eyleu, ak splnili aspoň jedno vopred dané kritérium spôsobilosti. Celkovo 67 subjektov z tejto skupiny dostávali záchrannú liečbu Eyleou. Fixný režim pre záchrannú liečbu Eyleou bol 3-krát Eylea 2 mg každé 4 týždne a následne injekcie každých 8 týždňov.

F) Nominálna hodnota p



Na začiatku liečby bol podiel pacientov s perfúziou na Eyley 60 % a v skupine s laserom 68 %. V 24. týždni bol tento podiel 80 % a 67 %. V skupine s Eyleou sa podiel pacientov s perfúziou udržiaval až do 52. týždňa. V skupine s laserom, kde mohli pacienti od 24. týždňa začať dostávať záchrannú liečbu Eyleou, sa do 52. týždňa zvýšil podiel pacientov s perfúziou na 78 %.

Diabetický makulárny edém

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov s DME (VIVID^{DME} a VISTA^{DME}). Z celkovo 862 pacientov bolo 576 pacientov liečených a bola u nich hodnotená účinnosť Eyley. Vekové rozpätie pacientov bolo od 23 do 87 rokov s priemerným vekom 63 rokov. V skúšaní DME približne 47 % pacientov (268/576) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 9 % (52/576) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Väčšina pacientov v oboch klinických skúšaní mala diabetes typu II.

V oboch skúšaní boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1 do 1 z 3 dávkovacích schém:

- 1) 2 mg Eyley podávané každých 8 týždňov po 5 počiatočných mesačných injekčných podaniach (Eylea 2Q8),
- 2) 2 mg Eyley podávané každé 4 týždne (Eylea 2Q4) a
- 3) makulárna laserová fotokoagulácia (aktívny komparátor).

Od 24. týždňa pacienti spĺňajúci vopred stanovenú hranicu straty zraku mohli dostať ďalšiu liečbu: pacienti v skupine s Eyleou mohli podstúpiť laserovú liečbu a pacienti v kontrolnej skupine mohli dostávať Eyleu.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch klinických skúšaní bola priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu a skupina Eylea 2Q8 aj Eylea 2Q4 preukázala štatistickú superioritu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Tento prínos sa zachoval do 100. týždňa.

Podrobné výsledky z analýzy klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 4 nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v 52. týždni a 100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME}

Výsledky účinnosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 týždňov			100 týždňov			52 týždňov			100 týždňov		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (n=135)	Eylea 2 mg Q4 (n=136)	Aktívny komparátor (laser) (n=132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=135)	Eylea 2 mg Q4 (N=136)	Aktívny komparátor (laser) (N=132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (n=151)	Eylea 2 mg Q4 (n=154)	Aktívny komparátor (laser) (n=154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N=151)	Eylea 2 mg Q4 (N=154)	Aktívny komparátor (laser) (N=154)
Priemerná zmena BCVA, merané podľa skóre ETDR ^E písmen oproti východiskovému stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{B,C,E} (97,5 % IS)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥15 písmen oproti východiskovému stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdiel ^{D,C,E} (97,5 % IS)	24 % (13,5; 34,9)	23 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5; 33,1)	34 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

^A Po začatí liečby piatimi mesačnými injekciami

^B Priemerná hodnota zistená metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s meraním východiskovej BCVA ako kovariančnou premennou a faktorom liečebnej skupiny. Okrem toho sa zahrnula oblasť (Európa/Austrália verzus Japonsko) ako faktor pre klinické skúšanie VIVID^{DME} a IM a/alebo CVA v anamnéze ako faktor pre klinické skúšanie VISTA^{DME}.

^C Rozdiel sa vypočíta ako skupina s Eyleou mínus skupina s aktívnym komparátorom (laser)

^D Rozdiel s intervalom spoľahlivosti (IS) a štatistickým testom sa vypočíta pomocou Mantelovej-Haenszelovej váženej schémy upravenej podľa oblasti (Európa/Austrália verzus Japonsko) v prípade klinického skúšania VIVID^{DME} a podľa IM alebo CVA v anamnéze v prípade klinického skúšania VISTA^{DME}

^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

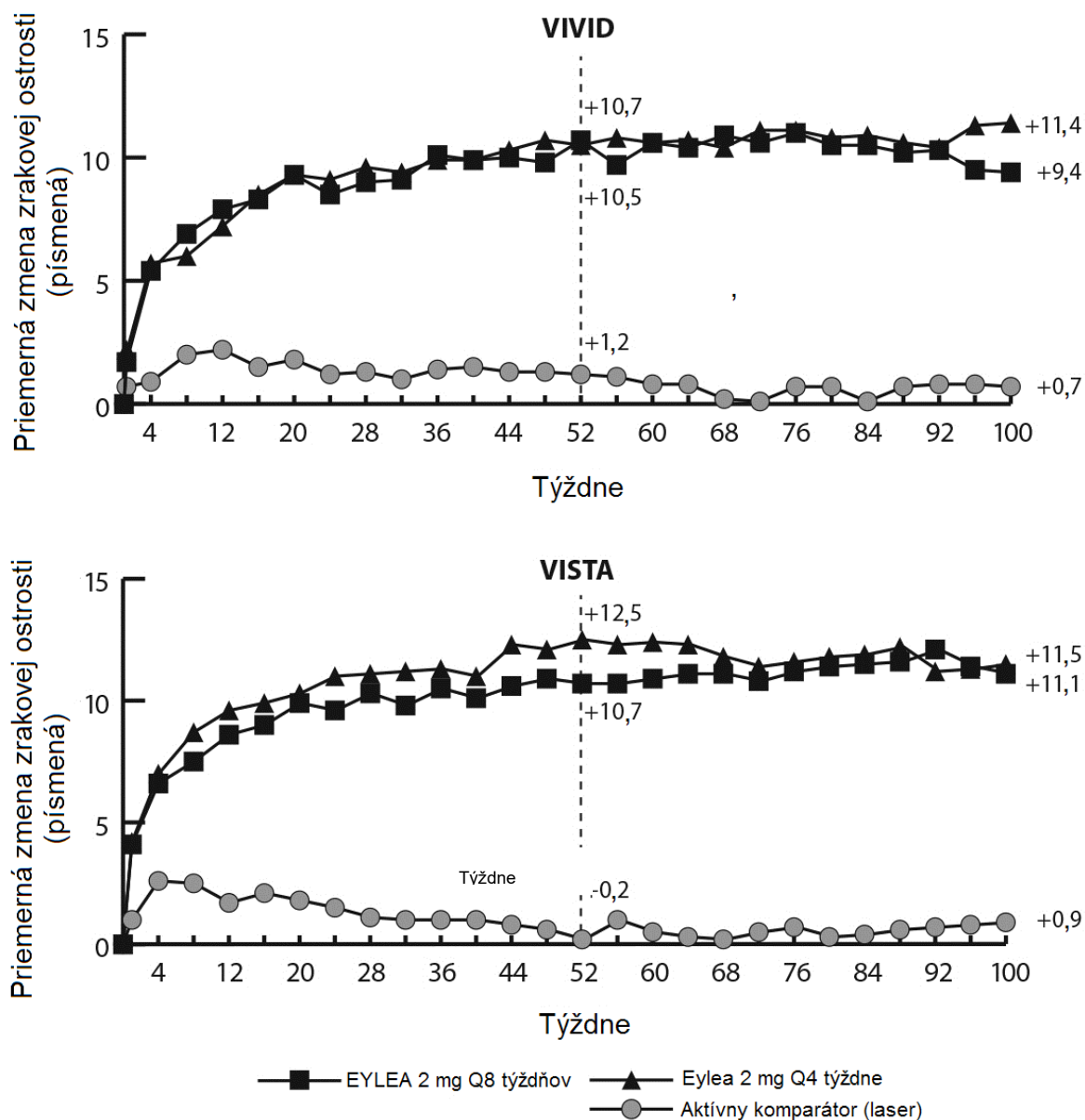
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

LS: Least square means derived from ANCOVA (priemerné hodnoty vypočítané metódou najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA)

IS: Interval spoľahlivosti

Obrázok 4: Priemerná zmena BCVA podľa merania skóre ETDRS písmen od východiskového stavu do 100. týždňa v klinických skúšaníh VIVID^{DME} a VISTA^{DME}



Účinky liečby vo vyhodnotiteľných podskupinách (napríklad vek, pohlavie, rasa, východisková HbA1c, východisková zraková ostrosť, predchádzajúca liečba anti-VEGF) v každom klinickom skúšaní a v kombinovanej analýze boli vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkových populáciách.

V klinických skúšaníh VIVID^{DME} a VISTA^{DME} dostávalo predchádzajúcu liečbu anti-VEGF 36 (9 %) resp. 197 (43 %) pacientov, v uvedenom poradí, s najmenej 3-mesačným obdobím bez liečby. Účinky liečby v podskupine pacientov, ktorí boli liečení nejakým inhibítorom VEGF, boli podobné účinkom liečby pozorovaným u pacientov, ktorí sa neliečili žiadnym inhibítorom VEGF.

Pacienti s bilaterálnym ochorením boli spôsobilí absolvovať anti-VEGF liečbu druhého oka, ak to lekár vyhodnotil ako potrebné. V klinickom skúšaní VISTA^{DME} dostávalo 217 (70,7 %) pacientov liečených Eyleou bilaterálne injekcie Eyley do 100. týždňa a v klinickom skúšaní VIVID^{DME} dostávalo 97 (35,8 %) pacientov liečených Eyleou nejakú inú anti-VEGF liečbu druhého oka.

Pri nezávislom komparatívnom skúšaní (DRCR.net protokol T) sa použil dávkovací režim, kde sa liečba opakovala pri dosiahnutí stanovených kritérií vyšetrení OCT a zrakovej ostrosti.

V skupine liečenej afliberceptom (n=224) viedol v 52. týždni tento liečebný režim k podaniu v priemere 9,2 injekcií, čo je podobné počtu dávok v skupine Eylea 2Q8 v VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, zatiaľ čo celková účinnosť v skupine liečenej afliberceptom v Protokole T bola porovnateľná so skupinou Eylea 2Q8 vo VIVID^{DME} a VISTA^{DME}. Pri priemernom zisku 13,3 písmen sa v Protokole T u 42 % pacientov pozoroval zisk viac ako 15 písmen v porovnaní s východiskovým stavom.

Bezpečnostný profil týkajúci sa oka a systémový bezpečnostný profil (vrátane ATE) boli podobné ako v VIVID^{DME} a VISTA^{DME}.

V 100-týždňovom multicentrickom, randomizovanom, otvorenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní VIOLET sa u pacientov s DME porovnávali tri rôzne dávkovacie režimy Eyley 2 mg na liečbu DME po najmenej jednom roku liečby s fixnými intervalmi, kde sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovali dávky každé 2 mesiace. V klinickom skúšaní sa hodnotila noninferiorita Eyley 2 mg v dávkach podľa režimu *treat and extend* (podávanie a predlžovanie intervalov, (2T&E, kde sa intervaly medzi injekciami udržiavali minimálne na 8 týždňoch a postupne sa predlžovali na základe klinických a anatomických výsledkov)) a Eyley 2 mg v dávkach podľa potreby (2PRN, kde boli pacienti sledovaní každé 4 týždne a podľa potreby im bola podaná injekcia na základe klinických a anatomických výsledkov), v porovnaní s 2 mg Eyleou podávanou každých 8 týždňov (2Q8fix) v druhom a treťom roku liečby.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (zmena BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa) bol 0,5±6,7 písmen v skupine s 2T&E a 1,7±6,8 písmen v skupine s 2PRN v porovnaní s 0,4±6,7 písmenami v skupine s 2Q8fix, čím sa dosiahla štatistická noninferiorita (p<0,0001 pre obe porovnania; hranica noninferiority 4 písmená). Zmeny v BCVA od východiskovej hodnoty do 100. týždňa boli v súlade s výsledkami z 52. týždňa: -0,1 ± 9,1 písmen v skupine 2T&E a 1,8±9,0 písmen v skupine 2PRN v porovnaní s 0,4±6,7 písmenami v skupine 2Q8fix. Priemerný počet injekcií za 100 týždňov bol 12,3 pre 2Q8fix, 10,0 pre 2T&E a 11,5 pre 2PRN.

Očné a systémové bezpečnostné profily vo všetkých 3 liečených skupinách boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v kľúčových klinických skúšaniach VIVID a VISTA.

V skupine 2T&E boli predlžovania a skracovania injekčných intervalov podľa uváženia skúšajúceho; v štúdií sa odporúčali predlžovania intervalov o 2 týždne.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Bezpečnosť a účinnosť Eyley sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, simulovanou injekciou kontrolovanom klinickom skúšaní u predtým neliečených pacientov ázijského pôvodu s myopickou CNV. Celkovo sa liečilo a bolo vhodných na vyhodnotenie účinnosti 121 pacientov (90 s Eyleou). Vekové rozpätie pacientov bolo od 27 do 83 rokov s priemerným vekom 58 rokov. V skúšaniach myopickej CNV približne 36 % pacientov (33/91) randomizovaných na liečbu Eyleou bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 10 % (9/91) bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:1 buď na intravitreálne podanie 2 mg Eyley alebo na podanie simulovanej injekcie, podanej jedenkrát na začiatku klinického skúšania, s ďalšími injekciami podávanými mesačne v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia do 24. týždňa, kedy sa vyhodnocoval primárny ukazovateľ. V 24. týždni bolo pacientom, ktorí boli najprv randomizovaní do skupiny so simulovanou injekciou, umožnené dostať prvú dávku Eyley. Potom pacienti z oboch skupín mohli dostať ďalšie injekcie v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech Eyley pre primárny cieľový ukazovateľ (zmena v BCVA) a potvrdzujúci sekundárny ukazovateľ účinnosti (pomer pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen v BCVA) v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Rozdiely pre oba ukazovatele sa zachovali do 48. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania MYRROR sú uvedené nižšie v tabuľke 6 a na obrázku 5.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 24. týždni (primárna analýza) a v 48. týždni v klinickom skúšaní MYRROR (celkový analyzovaný súbor s LOCF^{A)})

Výsledky účinnosti	MYRROR			
	24 týždňov		48 týždňov	
	Eylea 2mg ^{B)} (n=90)	Simulovaná injekcia (n=31)	Eylea 2mg ^{C)} (n=90)	Simulovaná injekcia / Eylea 2mg ^{D)} (n=31)
Priemerná zmena v BCVA ^{B)} podľa meraní ETDR skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{C,D,E)} (95% IS)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	38,9 %	9,7%	50,0%	29,0 %
Vážený rozdiel ^{D,F)} (95% IS)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

SD: Standard Deviation (smerodajná odchýlka)

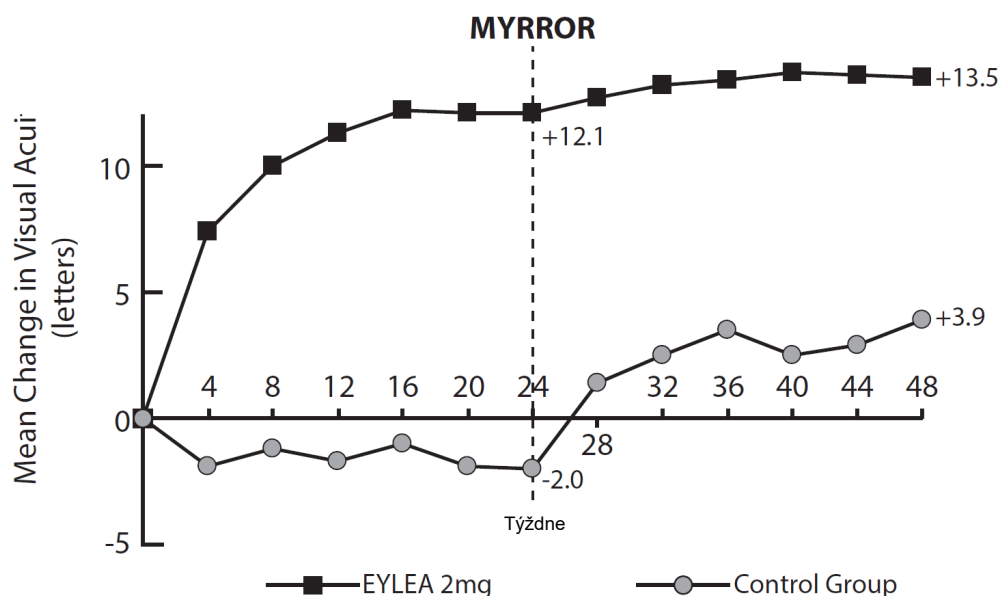
C) LS znamená: metóda najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA

D) IS: Interval spoľahlivosti

E) Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a 95 % IS na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou a krajinou (označenia krajiny) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom.

F) Rozdiel a 95 % IS sa vypočítajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho (CMH) testu upraveného pre danú krajinu (označenia krajiny)

zmena zrakovej ostrosti od východiskovej hodnoty do 48. týždňa podľa skupiny pre klinické skúšanie MYRROR (celkový analyzovaný súbor,



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s Eyleou vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickú CNV (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na dosiahnutie lokálnych účinkov v oku sa Eylea podáva priamo do sklovca.

Absorpcia/distribúcia

Aflibercept je po intravitreálnom podaní pomaly absorbovaný z oka do systémového obehu a v systémovom obehu je prevažne pozorovaný ako inaktívny, stabilný komplex s VEGF. Iba „voľný aflibercept“ je však schopný viazať endogénny VEGF.

Vo farmakokinetickej podštúdií so 6 pacientmi s neovaskulárnou vlhkou VPDM s častým odberom vzoriek boli v priebehu 1 až 3 dní po intravitreálnom podaní injekcie 2 mg maximálne plazmatické koncentrácie voľného afliberceptu (systémová C_{max}) nízke, so strednou hodnotou približne 0,02 mikrogramu/ml (rozsah od 0 do 0,054) a takmer u všetkých pacientov boli nedetekovateľné dva týždne po podaní. Aflibercept sa nekumuluje v plazme pri podávaní intravitreálne každé 4 týždne.

Stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu je približne 50 až 500-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na inhibíciu biologickej aktivity systémového VEGF o 50 % na modeloch zvierat, u ktorých sa pozorovali zmeny krvného tlaku po cirkulujúcich hladinách voľného afliberceptu dosahujúceho približne 10 mikrogramov/ml a vrátili sa na východiskovú hodnotu po poklese hladín pod približne 1 mikrogram/ml. Odhaduje sa, že po intravitreálnom podaní 2 mg pacientom je stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu viac ako 100-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na naviazanie maximálne polovice systémového VEGF (2,91 mikrogramov/ml) v klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi. Preto nie sú pravdepodobné systémové farmakodynamické účinky, ako sú zmeny tlaku krvi.

Vo farmakokinetických podštúdiách u pacientov s CRVO, BRVO, DME alebo s myopickou CNV boli priemerné hodnoty C_{max} voľného afliberceptu v plazme podobné, s hodnotami v rozsahu od 0,03 do 0,05 mikrogramu/ml a individuálne hodnoty neprekročili 0,14 mikrogramu/ml. Vo všeobecnosti v priebehu 1 týždňa po podaní injekcie klesali hladiny voľného afliberceptu v krvnej plazme pod hranicu alebo blízko spodnej hranice kvantifikácie; do 4 týždňov po podaní klesli koncentrácie pod detekčný limit u všetkých pacientov.

Eliminácia

Keďže Eylea je liek proteínového charakteru, nevykonali sa žiadne metabolické klinické skúšania.

Voľný aflibercept viaže VEGF za vzniku stabilného, inertného komplexu. Predpokladá sa, že tak ako iné veľké proteíny aj voľný i viazaný aflibercept sa budú rozkladať proteolytickým katabolizmom.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa s Eyleou nevykonali žiadne špeciálne klinické skúšania.

Farmakokinetická analýza pacientov v klinickom skúšaní VIEW2, v ktorej malo 40 % poškodenú funkciu obličiek (24 % mierne, 15 % stredne ťažko a 1 % ťažko) neodhalila žiadne rozdiely v súvislosti s plazmatickými koncentraciami liečiva po intravitreálnom podávaní každé 4 alebo 8 týždňov.

Podobné výsledky sa pozorovali u pacientov s CRVO v klinickom skúšaní GALILEO, u pacientov s DME v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u pacientov s myopickou CNV v klinickom skúšaní MYRROR.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí po intravitreálnom podaní stanovenej klinickej dávky, čo poukazuje na malý význam pre klinické použitie.

Erózie a ulcerácie dýchacieho epitelu v nosových mušliach opíc liečených afliberceptom intravitreálne sa pozorovali pri vyšších systémových expozíciách, ako je maximálna expozícia u ľudí. Systémová expozícia na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu bola približne 200- respektíve 700-násobne vyššia (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) 0,5 mg/oko u opíc bola systémová expozícia 42- respektíve 56-násobne vyššia (v uvedenom poradí) na základe C_{max} a AUC.

Na mutagénny alebo karcinogénny potenciál afliberceptu sa nerobili žiadne štúdie.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u gravidných králikov s intravenóznym (3 až 60 mg/kg) aj subkutánnym (0,1 až 1 mg/kg) podávaním bol preukázaný účinok afliberceptu na vnútromaternicový vývoj. Materská NOAEL bola pri dávke 3 mg/kg alebo 1 mg/kg, v uvedenom poradí. Vývojová NOAEL nebola zistená. Pri dávke 0,1 mg/kg boli systémové expozície na základe C_{max} a kumulatívnej hodnoty AUC voľného afliberceptu približne 17- respektíve 10-násobne vyššie (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg.

Účinky na fertilitu samcov a samic sa hodnotili ako časť 6-mesačnej štúdie na opiciach s intravenóznym podávaním afliberceptu v rozsahu dávok od 3 do 30 mg/kg. Pri všetkých hladinách dávok sa pozorovali chýbajúce alebo nepravidelné menštruácie, ktoré súviseli so zmenami hladín samičích pohlavných hormónov a zmeny morfológie a pohyblivosti spermíí. Na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu pozorovaných pri intravenózne dávke 3 mg/kg boli systémové expozície

približne 4 900-násobne respektíve 1 500-násobne vyššie (v uvedenom poradí) než expozícia pozorovaná u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Všetky zmeny boli reverzibilné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 20 (E 432)
Monohydrát dihydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Heptahydrát monohydrogénfosforečnanu sodného (na úpravu pH)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C).
Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorená liekovka sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín. Po otvorení dodržiavajte aseptické podmienky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (z elastomérovej gummy) a injekčná ihla 18 G s filtrom. Každá injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml. Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka + 1 filtračná ihla.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie do jedného oka.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Prebytočný objem sa musí pred podaním odstrániť.

Injekčný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu zafarbenia alebo fyzikálneho vzhľadu. V prípade takýchto zistení liek zlikvidujte.

Filtračná ihla:

Ihla BD Blunt (Fill) s filtrom, nie na injekciu cez pokožku.

Ihlu BD Blunt (Fill) s filtrom neautoklavujte.

Filter ihly je nepyrogénný. Nepoužívajte ho, ak je poškodený niektorý obal.

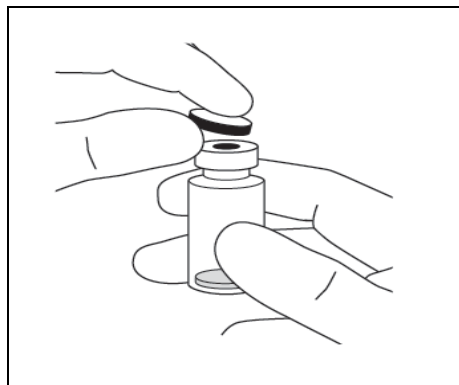
Použitú ihlu BD Blunt (Fill) s filtrom zlikvidujte v schválenom zberači pre ostré predmety.

Upozornenie: Opätovné použitie filtračnej ihly môže viesť k infekcii alebo inému ochoreniu/zraneniu.

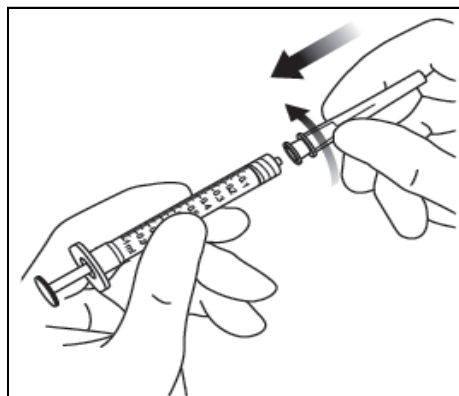
Na intravitreálne podanie injekcie sa má použiť injekčná ihla 30 G x ½ palca.

Pokyny na používanie injekčnej liekovky:

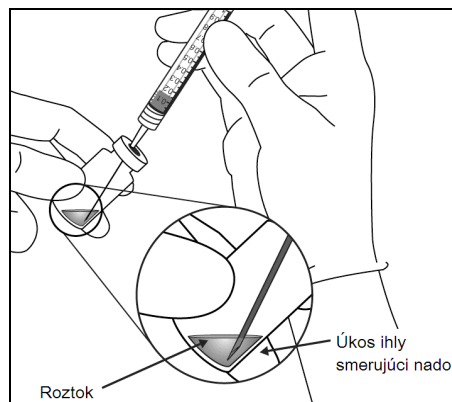
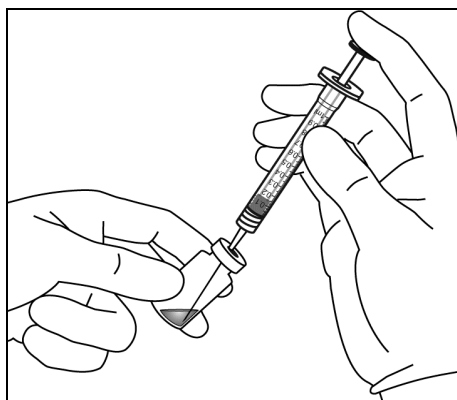
1. Odstráňte plastové viečko a vydezinfikujte vonkajšiu časť gumenej zátky injekčnej liekovky.



2. Nasadíte 18 G injekčnú ihlu s 5-mikrometrovým filtrom dodanú v škatuľke, na 1-ml sterilnú injekčnú striekačku s nadstavcom so závitom („Luer lock“).



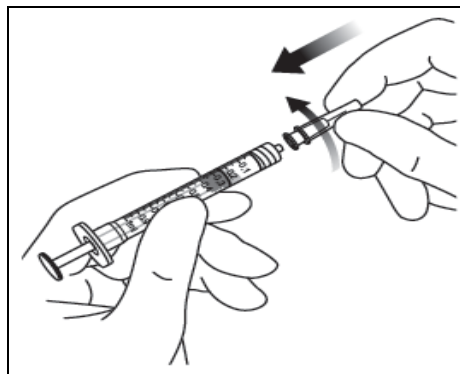
3. Vtlačte injekčnú ihlu s filtrom do stredu zátky injekčnej liekovky až kým nie je celá injekčná ihla v injekčnej liekovke a špička ihly sa dotýka dna alebo okraja dna injekčnej liekovky .
4. Použitím aseptického postupu odoberte celý obsah injekčnej liekovky s Eyleou do injekčnej striekačky. Držte injekčnú liekovku vo zvislej polohe, mierne naklonenú, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu. Uistite sa, že je úkos ihly ponorený do roztoku, aby sa zabránilo nasatiu vzduchu. Pokračujte v naťahovaní lieku s naklonenou liekovkou a ponoreným úkosom filtračnej ihly do tekutiny.



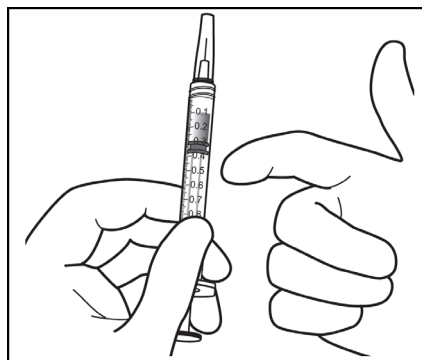
5. Dbajte na to, aby ste pri vyprázdňovaní injekčnej liekovky dostatočne vytiahli piest, aby sa injekčná ihla s filtrom úplne vyprázdnila.

6. Odstráňte injekčnú ihlu s filtrom a zlikvidujte ju správnym spôsobom.
Poznámka: Injekčná ihla s filtrom sa nesmie použiť na intravitreálne podanie injekcie.

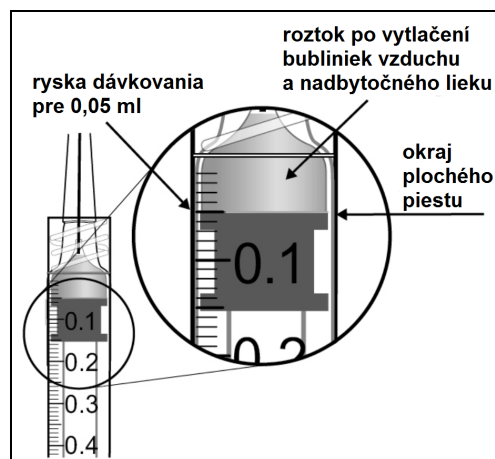
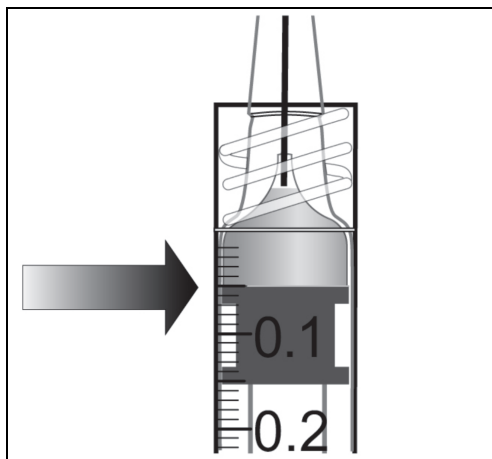
7. Použitím aseptického postupu pootočením pevne nasadíte injekčnú ihlu 30 G x ½ palca na nadstavec so závitom („Luer lock“) na injekčnú striekačku.



8. Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.



9. Na odstránenie všetkých bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj plochého piestu s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke 0,05 ml.



10. Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCIÍ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/797/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. november 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 13. júl 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.