

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 40 mg di aflibercept*.

Una siringa preriempita contiene 90 microlitri, equivalenti a 3,6 mg di aflibercept che fornisce una quantità utilizzabile per la somministrazione pari ad una dose singola di 50 microlitri contenenti 2 mg di aflibercept.

*Proteina di fusione formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF (Fattore di crescita endoteliale vascolare) fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana e prodotta in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) K1 mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

La soluzione è trasparente, da incolore a giallo pallida, isoosmotica.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eylea è indicato per il trattamento negli adulti di

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina (*Central Retinal Vein Occlusion - CRVO*) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema - DME*) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Eylea deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale.

Eylea deve essere somministrato esclusivamente da un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali.

Posologia

AMD essudativa

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 50 microlitri.

Il trattamento con Eylea inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive, seguite da un'iniezione ogni 2 mesi. Non è necessario un monitoraggio tra le iniezioni. Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti in base agli esiti visivi ed anatomici. In questo caso la frequenza del monitoraggio deve essere stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni.

Edema maculare secondario a CRVO

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 50 microlitri.

Dopo la prima iniezione, il trattamento viene effettuato con cadenza mensile. L'intervallo fra due somministrazioni non può essere inferiore ad un mese.

La continuazione del trattamento non è raccomandata nel caso non ci sia miglioramento degli esiti visivi ed anatomici nel corso delle prime tre iniezioni.

Si continua il trattamento mensile fino a quando gli esiti visivi ed anatomici risultino stabili in tre esami di controllo mensili, dopodiché la necessità di continuare il trattamento deve essere riconsiderata.

Se necessario, il trattamento può essere continuato per mantenere una stabilità degli esiti visivi ed anatomici con un allungamento graduale degli intervalli fra le iniezioni. Se il trattamento è stato sospeso, gli esiti visivi ed anatomici devono essere monitorati, e nel caso peggiorino il trattamento deve essere ripreso.

Normalmente il monitoraggio va effettuato in occasione della visita prevista per l'iniezione. Durante l'estensione dell'intervallo di trattamento fino al completamento della terapia, la cadenza del monitoraggio deve essere determinata dal medico sulla base della risposta del singolo paziente e può essere più frequente della cadenza delle iniezioni.

Edema maculare diabetico

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 50 microlitri.

Il trattamento con Eylea inizia con una iniezione al mese per cinque dosi consecutive, seguite da una iniezione ogni due mesi. Non è necessario alcun monitoraggio tra le iniezioni.

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, l'intervallo tra le somministrazioni può essere esteso in base agli esiti visivi e anatomici. La cadenza del monitoraggio deve essere determinata dal medico curante.

Se gli esiti visivi e anatomici indicano che il paziente non trae beneficio nel continuare il trattamento, Eylea deve essere interrotto.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica e/o renale

Non sono stati condotti studi specifici con Eylea su pazienti con compromissione epatica e/o renale.

I dati disponibili non suggeriscono la necessità di un aggiustamento della dose di Eylea in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana

Non sono necessarie considerazioni particolari. L'esperienza è limitata nei pazienti di età superiore a 75 anni affetti da DME.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia non sono state valutate nei bambini e negli adolescenti. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Eylea nella popolazione pediatrica per il trattamento dell'AMD essudativa, della CRVO e della DME.

Modo di somministrazione

Le iniezioni intravitreali devono essere effettuate in conformità agli standard medici e alle linee guida applicabili da parte di un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali. In generale, devono essere garantite un'anestesia e un'asepsi adeguate, incluso l'uso di un microbicida topico ad ampio spettro (come il povidone-iodio applicato alla cute perioculare, alla palpebra e alla superficie oculare). Si raccomanda di disinfettare le mani con prodotti chirurgici e di utilizzare guanti sterili, un panno sterile e uno speculum per palpebre sterile (o strumento equivalente).

L'ago dev'essere inserito per 3,5-4,0 mm, posteriormente al limbo nella cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale ed indirizzandolo verso il centro del globo. Si rilascia quindi il volume d'iniezione di 0,05 ml; per le iniezioni successive dev'essere utilizzato un punto della sclera differente.

Immediatamente dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere monitorati per un'eventuale aumento della pressione intraoculare. Un monitoraggio adeguato può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico o una tonometria. Se necessario, deve essere disponibile attrezzatura sterile per paracentesi.

Dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite (come dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, offuscamento della vista).

Ogni siringa preriempita deve essere usata esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio.

La siringa preriempita contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept. Il volume estraibile della siringa (90 microlitri) non dev'essere usato completamente. Il volume in eccesso dev'essere eliminato prima di procedere all'iniezione.

L'iniettare l'intero volume della siringa preriempita può causare un sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria con il medicinale in eccesso, premere delicatamente lo stantuffo per allineare la base cilindrica della sua punta arrotondata con la linea nera di misurazione posta sulla siringa (equivalente a 50 microlitri, cioè a 2 mg di aflibercept).

Dopo l'iniezione il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

Per la manipolazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo aflibercept o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione oculare o perioculare in corso o sospetta.

Infiammazione intraoculare grave in corso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Endoftalmite

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle con aflibercept, sono state associate a endoftalmite (vedere paragrafo 4.8). Quando si somministra Eylea si devono sempre impiegare adeguate tecniche di iniezione asettica. I pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite e tali sintomi devono essere trattati in modo adeguato.

Aumento della pressione intraoculare

Aumenti della pressione intraoculare sono stati osservati nei 60 minuti successivi a iniezioni intravitreali, comprese quelle con Eylea (vedere paragrafo 4.8). È necessario prendere precauzioni particolari nei pazienti con glaucoma scarsamente controllato (non iniettare Eylea se la pressione intraoculare è ≥ 30 mmHg). In tutti i casi è pertanto necessario monitorare e trattare in modo adeguato la pressione intraoculare e la perfusione della testa del nervo ottico.

Immunogenicità

Trattandosi di una proteina usata a scopo terapeutico, è possibile che con Eylea si verifichi immunogenicità (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere istruiti al fine di riferire ogni segnale o sintomo di infiammazione intraoculare, come dolore, fotofobia od arrossamento, che può essere un segnale clinico attribuibile all'ipersensibilità.

Effetti sistemici

Dopo iniezione intravitreale di inibitori del VEGF sono stati segnalati eventi avversi sistemici, fra cui emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, e c'è il rischio teorico che tali eventi siano correlati all'inibizione del VEGF. I dati sulla sicurezza del trattamento sono limitati in pazienti affetti da CRVO o DME con anamnesi di ictus, attacchi ischemici transitori o infarto miocardico negli ultimi 6 mesi. Quando si trattano questi pazienti si deve usare cautela.

Altro

Come con gli altri trattamenti intravitreali anti-VEGF per l'AMD, la CRVO e la DME, si applica quanto segue:

- La sicurezza e l'efficacia della terapia con Eylea somministrata contemporaneamente a entrambi gli occhi non sono state studiate in modo sistematico (vedere paragrafo 5.1). Se si esegue il trattamento bilaterale nello stesso momento, ciò potrebbe portare ad un incremento dell'esposizione sistemica, che potrebbe aumentare il rischio di eventi avversi sistemici.
- I fattori di rischio associati allo sviluppo di una lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico dopo la terapia anti-VEGF per l'AMD essudativa includono un distacco ampio e/o elevato dell'epitelio pigmentato retinico. Quando si avvia una terapia con Eylea, si deve prestare attenzione nei pazienti con tali fattori di rischio per la lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico.
- Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti con distacco retinico regmatogeno o fori maculari di stadio 3 o 4.
- In caso di lacerazione della retina, la dose dev'essere sospesa ed il trattamento non dev'essere ripreso fino a che la lacerazione non si sia adeguatamente riparata.
- La dose dev'essere sospesa ed il trattamento non dev'essere ripreso prima della successiva iniezione programmata nel caso di:
 - una diminuzione maggiore od uguale a 30 lettere nella miglior acuità visiva corretta (*best-corrected visual acuity* – BCVA) rispetto all'ultima valutazione dell'acuità visiva; una lacerazione della retina ed il trattamento non dev'essere ripreso;
 - un'emorragia subretinica che coinvolga il centro della fovea o, se l'estensione dell'emorragia è superiore al 50%, tutta l'area della lesione;
- La dose deve essere sospesa nei 28 giorni precedenti o successivi un intervento chirurgico intraoculare eseguito o previsto.
- Eylea non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 4.6).
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione intravitreale di aflibercept (vedere paragrafo 4.6).
- L'esperienza con i trattamenti dei pazienti con CRVO ischemica o cronica è limitata. Nei pazienti che presentino evidenza clinica di perdita irreversibile della funzione visiva su base ischemica, il trattamento non è raccomandato.

Popolazioni per le quali vi sono dati limitati

L'esperienza con il trattamento di soggetti affetti da DME dovuta a diabete di tipo I o nei pazienti diabetici con un valore di HbA1c superiore al 12% o con retinopatia diabetica proliferativa è limitata. Eylea non è stato studiato in pazienti con infezioni sistemiche in corso o in pazienti con patologie oculari concomitanti come distacco retinico o foro maculare. Non vi è esperienza del trattamento con Eylea nemmeno in pazienti diabetici con ipertensione non controllata. Quando tratta tali pazienti, il medico deve tenere conto di questa mancanza di informazioni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

L'uso additivo della terapia fotodinamica (PDT) con verteporfina e di Eylea non è stato studiato e non è stato quindi definito un suo profilo di sicurezza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione intravitreale di aflibercept (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non ci sono dati relativi sull'uso di aflibercept in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3).

Anche se l'esposizione sistemica dopo somministrazione oculare è molto bassa, Eylea non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se aflibercept sia escreto nel latte umano. Il rischio per il lattante non può essere escluso.

Eylea non è raccomandato durante l'allattamento. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Eylea tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

I risultati di studi sugli animali che hanno previsto un'elevata esposizione sistemica indicano che aflibercept può compromettere la fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3). Tali effetti non sono attesi in seguito a somministrazione oculare con esposizione sistemica molto bassa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'iniezione con Eylea ha una bassa influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dovuta a disturbi visivi temporanei associati all'iniezione od all'esame oculare. I pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari finché la loro funzione visiva non si è sufficientemente ripristinata.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Sei studi di fase III sono stati condotti, anche in termini di verifica della sicurezza d'impiego, su una popolazione formata da un totale di 2.799 pazienti. Di questi, 2.198 erano trattati con la dose raccomandata di 2 mg.

Le reazioni avverse gravi correlate all'iniezione si sono verificate in meno di 1 caso su 2.600 iniezioni intravitreali di Eylea e comprendono cataratta, distacco retinico, distacco del corpo vitreo, endoftalmite e aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse osservate più frequentemente (in almeno il 5% dei pazienti trattati con Eylea) sono state emorragia congiuntivale (25,3%), acuità visiva ridotta (11,2%) dolore oculare (10,2%), aumento della pressione intraoculare (7,3%), distacco del corpo vitreo (7,0%), mosche volanti (6,9%) e cataratta (6,9%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I dati di sicurezza descritti di seguito includono tutte le reazioni avverse osservate nei sei studi di fase III su AMD essudativa, CRVO e DME che hanno presentato una possibilità ragionevole di legame causale con l'iniezione o con il medicinale.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza usando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Tutte le reazioni avverse al farmaco emergenti dal trattamento riportate in studi di fase III (dati raggruppati degli studi di fase III su AMD essudativa, CRVO e DME)

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità***	
Patologie dell'occhio	Emorragia congiuntivale, Ridotta acuità visiva, dolore oculare	Lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico*, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, degenerazione della retina, emorragia del corpo vitreo, cataratta, cataratta del nucleo, cataratta subcapsulare, cataratta corticale, erosione corneale, abrasione corneale, aumento della pressione intraoculare, vista offuscata,	Cecità Endoftalmite**, distacco retinico, lacerazione retinica, irite, uveite, iridociclite, opacità lenticolare, difetto dell'epitelio corneale, irritazione del sito di iniezione, sensazione insolita agli occhi, irritazione della palpebra, infiammazione della camera anteriore	Vitreite, ipopion

		mosche volanti, edema corneale, distacco del corpo vitreo, dolore nel sito di iniezione, sensazione di corpo estraneo negli occhi, aumento della lacrimazione, edema delle palpebre, emorragia nel sito di iniezione, cheratite puntata, iperemia congiuntivale, iperemia oculare		
--	--	---	--	--

* Condizioni note per essere associate ad AMD essudativa. Osservate solo negli studi sull'AMD essudativa.

** Endoftalmiti con culture positive e negative

*** Includere le reazioni allergiche

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi di fase III sull'AMD essudativa è stata rilevata un'aumentata incidenza di emorragie congiuntivali in pazienti trattati con antitrombotici. Quest'incidenza aumentata era comparabile fra i pazienti trattati con ranibizumab e quelli trattati con Eylea.

Gli eventi tromboembolici arteriosi (TEA) sono eventi avversi potenzialmente correlati all'inibizione sistemica del VEGF. In seguito all'uso intravitreo degli inibitori del VEGF vi è un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi.

I TEA, definiti dai criteri dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC), includono infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte vascolare (inclusa morte per cause sconosciute).

L'incidenza di TEA nelle 96 settimane di durata degli studi di fase III sull'AMD essudativa (VIEW1 e VIEW2) è stata del 3,3% (60 su 1.824) nel gruppo combinato di pazienti trattati con Eylea rispetto al 3,2% (19 su 595) nei pazienti trattati con ranibizumab (vedere paragrafo 5.1).

L'incidenza di TEA nelle 76/100 settimane di durata degli studi di fase III sulla CRVO (GALILEO e COPERNICUS) è stata dello 0,6% (2 su 317) nei pazienti trattati con almeno una dose di Eylea rispetto all' 1,4% (2 su 142) nel gruppo di pazienti che ricevevano solo il trattamento placebo (vedere paragrafo 5.1).

L'incidenza di TEA nelle 52 settimane di durata degli studi di fase III sulla DME (VISTA^{DME} e VIVID^{DME}) è stata del 3,3% (19 su 578) nel gruppo combinato di pazienti trattati con Eylea rispetto al 2,8% (8 su 287) nel gruppo di controllo (laser) (vedere paragrafo 5.1).

Come con tutte le proteine usate a scopo terapeutico, con Eylea è possibile che si verifichi immunogenicità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il Sistema Nazionale di segnalazione riportato nell' Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state usate dosi fino a 4 mg a intervalli di un mese e si sono verificati casi isolati di sovradosaggi con 8 mg.

Il sovradosaggio da aumento del volume iniettato può causare un aumento della pressione oculare. In caso di sovradosaggio, quindi, si deve monitorare la pressione oculare e avviare un trattamento adeguato se ritenuto necessario da parte del medico curante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici / Sostanze antineovascolarizzazione, codice ATC: S01LA05

Aflibercept è una proteina di fusione ricombinante formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana.

Aflibercept è prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) K1 mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Aflibercept agisce come falso recettore solubile che lega VEGF-A e PlGF con un'affinità superiore a quella dei loro recettori naturali e può quindi inibire il legame e l'attivazione di questi recettori analoghi del VEGF.

Meccanismo d'azione

Il fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A) e il fattore di crescita placentare (PlGF) appartengono alla famiglia VEGF dei fattori angiogenici che possono agire come potenti fattori mitogeni, chemiotattici e di permeabilità vascolare per le cellule endoteliali. Il VEGF agisce attraverso due recettori a tirosina chinasi, VEGFR-1 e VEGFR-2, presenti sulla superficie delle cellule endoteliali. PlGF si lega solo a VEGFR-1, che è anche presente sulla superficie dei leucociti. L'attivazione eccessiva di questi recettori da parte di VEGF-A può determinare una neovascolarizzazione patologica e un'eccessiva permeabilità vascolare. PlGF può agire in sinergia con VEGF-A in questi processi ed è noto che promuova anche l'infiltrazione leucocitaria e l'infiammazione vascolare.

Effetti farmacodinamici

AMD essudativa

L'AMD essudativa è caratterizzata da Neovascolarizzazione Coroideale Patologica (NCV). La fuoriuscita di sangue e liquidi causata dalla NCV può provocare edema retinico e/o emorragia sub/intraretinica, con conseguente perdita dell'acuità visiva.

Nei pazienti trattati con Eylea (una iniezione al mese per tre mesi consecutivi, seguita da una iniezione ogni 2 mesi), l'ispessimento retinico si è ridotto poco dopo l'avvio del trattamento e la dimensione media della lesione della NCV si è ridotta, in modo conforme ai risultati osservati con ranibizumab 0,5 mg ogni mese.

Nello studio VIEW1 si sono verificate riduzioni medie dello spessore retinico valutato mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) (-130 e -129 micron alla settimana 52 rispettivamente per i gruppi trattati con Eylea 2 mg ogni due mesi e ranibizumab 0,5 mg una volta al mese). Anche alla

settimana 52, nello studio VIEW2 si è verificata una riduzione media dello spessore retinico valutato mediante OCT (-149 e -139 micron, rispettivamente per i gruppi trattati con Eylea 2 mg ogni due mesi e ranibizumab 0,5 mg ogni mese).

La riduzione della dimensione della NCV e la riduzione dello spessore retinico erano generalmente mantenute nel secondo anno di durata degli studi.

Edema maculare secondario a CRVO

Nella CRVO si verifica ischemia retinica che innesca il rilascio di VEGF il quale, a sua volta, destabilizza le giunzioni strette e promuove la proliferazione delle cellule endoteliali. L'iperattivazione del VEGF è associata alla rottura della barriera emato-retinica e questa maggiore permeabilità vascolare causa edema retinico, stimolazione della crescita delle cellule endoteliali e neovascolarizzazione.

Nei pazienti trattati con Eylea (una iniezione al mese per sei mesi) si è verificata una risposta regolare, rapida ed evidente a livello morfologico (spessore retinico centrale [*Central Retinal Thickness*, CRT] valutato mediante OCT). Miglioramenti del CRT si sono mantenuti fino alla settimana 24.

Lo spessore retinico valutato mediante OCT alla settimana 24 rispetto al basale costituiva una variabile secondaria di efficacia negli studi COPERNICUS e GALILEO. In entrambi gli studi, la variazione media del CRT dal basale alla settimana 24 era statisticamente significativa a favore di Eylea.

Tabella 2: Parametri farmacodinamici alle settimane 24, 52 e 76/100 (serie completa di analisi con LOCF) negli studi COPERNICUS e GALILEO

Esiti di efficacia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 settimane		52 settimane		100 settimane		24 settimane		52 settimane		76 settimane	
	Controllo (N = 65)	Eylea 2 mg Q4 (N = 112)	Controllo ^{C)} (N = 65)	Eylea 2 mg (N = 112)	Controllo ^{C,D)} (N = 65)	Eylea ^{D)} 2 mg (N = 112)	Controllo (N = 67)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controllo (N = 67)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controllo ^{E)} (N = 67)	Eylea ^{E)} 2 mg (N = 103)
Variazione media dello spessore retinico dal basale	-145	-457	-382	-413	-343	-390	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Differenza media di LS ^{A,B)} (95% IC) valore p		-312 (-389, -234) p < 0,0001		-28 (-121, 64) p = 0,5460		-45 (-142, 53) p = 0,3661		-239 (-286, -193) p < 0,0001		-167 (-217, -118) p < 0,0001		-44 (-99, 10) p = 0,1122

A) La differenza è Eylea 2 mg Q4 meno il controllo

B) LS: differenza media dei minimi quadrati e intervallo di confidenza (IC) basati su un modello ANCOVA con il valore basale come covariata e come fattori il gruppo di trattamento (America vs. resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e categoria di BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

C) Nello studio COPERNICUS, i pazienti del gruppo di controllo potevano ricevere Eylea al bisogno con una frequenza anche mensile nel periodo compreso tra la settimana 24 e la settimana 52; i pazienti erano sottoposti a visite ogni 4 settimane.

D) Nello studio COPERNICUS, sia il gruppo di controllo che i pazienti che assumevano Eylea 2 mg ricevevano Eylea 2 mg al bisogno con una frequenza anche mensile a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 96; i pazienti erano sottoposti a visite trimestrali obbligatorie ma potevano essere visitati anche ogni 4 settimane, se necessario

E) Nello studio GALILEO, sia il gruppo di controllo che i pazienti che assumevano Eylea 2 mg ricevevano Eylea 2 mg al bisogno ogni 8 settimane a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 68; i pazienti erano sottoposti a visite obbligatorie ogni 8 settimane.

Edema maculare diabetico

L'edema maculare diabetico è caratterizzato da un aumento della permeabilità vascolare e da danni ai capillari retinici con conseguente possibile perdita dell'acuità visiva.

Nei pazienti trattati con Eylea, è stata osservata poco dopo l'inizio del trattamento una risposta rapida ed evidente a livello morfologico (spessore retinico centrale [CRT]), valutato mediante OCT. La variazione media del CRT dal basale alla settimana 52 era statisticamente significativa a favore di Eylea.

Nello studio VIVID-DME si sono verificate riduzioni medie dello spessore retinico valutato mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) (-192,4 e -66,2 micron alla settimana 52 rispettivamente per i gruppi trattati con Eylea 2 mg ogni 8 settimane e con il laser). Anche alla settimana 52, nello studio VISTA-DME si è verificata una riduzione media dello spessore retinico valutato mediante OCT (-183,1 e -73,3 micron, rispettivamente per i gruppi trattati con Eylea 2 mg ogni 8 settimane e con il laser).

Efficacia e sicurezza clinica

AMD essudativa

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da AMD essudativa. Un totale di 2.412 pazienti è stato trattato e valutato per l'efficacia (1.817 con Eylea) nei due studi (VIEW1 e VIEW2). In ciascuno studio, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1:1 a 1 di 4 regimi posologici:

- 1) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 8 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 4 settimane (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea somministrato a dosi di 0,5 mg ogni 4 settimane (Eylea 0,5Q4); e
- 4) ranibizumab somministrato a dosi di 0,5 mg ogni 4 settimane (ranibizumab 0,5Q4).

L'età dei pazienti era compresa tra 49 e 99 anni, con una media di 76 anni.

Nel secondo anno degli studi, i pazienti hanno continuato a ricevere il dosaggio al quale erano stati inizialmente randomizzati ma con un regime posologico guidato dalla valutazione degli esiti visivi e anatomici, con un intervallo massimo tra le dosi, definito dal protocollo, pari a 12 settimane.

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria è stato la percentuale di pazienti nella serie secondo protocollo che ha mantenuto la vista, definita come perdita di meno di 15 lettere di acuità visiva alla settimana 52 rispetto al basale.

Nello studio VIEW1, alla settimana 52, il 95,1% dei pazienti nel gruppo di trattamento Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. Il trattamento con Eylea si è dimostrato non inferiore e clinicamente equivalente al gruppo ranibizumab 0,5Q4.

Nello studio VIEW2, alla settimana 52, il 95,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. Il trattamento con Eylea si è dimostrato non inferiore e clinicamente equivalente al gruppo ranibizumab 0,5Q4.

I risultati dettagliati dell'analisi combinata dei due studi sono illustrati nella Tabella 3 e nella Figura 1 sottostanti.

Tabella 3: Esiti di efficacia alla settimana 52 (analisi primaria) e alla settimana 96; dati combinati degli studi VIEW1 e VIEW2^{B)}

Esito di efficacia	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg ogni 8 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg ogni 4 settimane) (N = 595)	
	52 settimane	96 settimane ^{G)}	52 settimane	96 settimane ^{G)}
Numero medio di iniezioni dal basale	7,6	11,2	12,3	16,5
Numero medio di iniezioni durante il secondo anno (dalla settimana 52 alla 96)		4,2		4,7
Percentuale di pazienti che hanno mantenuto l'acuità visiva (<15 lettere di perdita di BCVA ^{A)}) (Serie secondo protocollo)	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Differenza ^{C)} (95% IC) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS ^{A)} per le lettere rispetto al basale	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenza media di LS ^{A)} (lettere ETDRS) ^{C)} (95% IC) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Percentuale di pazienti che ha guadagnato almeno 15 lettere di vista rispetto al basale	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Differenza ^{C)} (95% IC) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) BCVA: Miglior acuità visiva corretta

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

B) Serie completa di analisi (FAS – Full Analysis Set), ultima osservazione portata a termine (LOCF) per tutte le analisi tranne la percentuale di pazienti con acuità visiva mantenuta alla settimana 52, che è una serie secondo protocollo (PPS – Per Protocol Set)

C) La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo ranibizumab. Un valore positivo è a favore di Eylea.

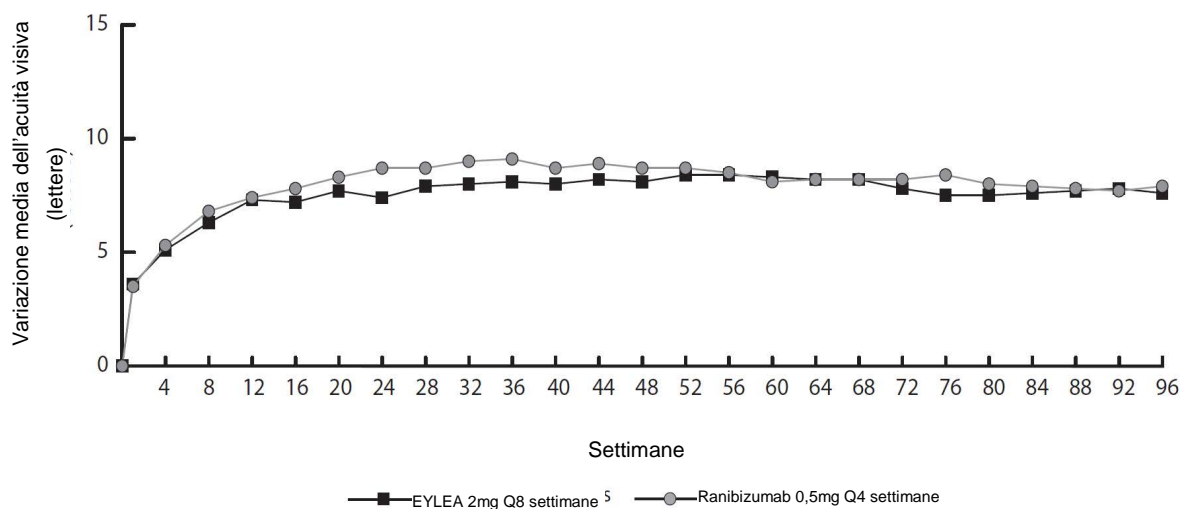
D) Intervallo di confidenza (IC) calcolato mediante approssimazione normale

E) Dopo avvio del trattamento con tre dosi mensili

F) Un intervallo di confidenza interamente al di sopra del -10% indica una non inferiorità di Eylea rispetto a ranibizumab

G) A cominciare dalla settimana 52, tutti i gruppi sono stati trattati usando un modello di trattamento trimestrale modificato, secondo cui i pazienti potevano essere trattati con una frequenza anche mensile ma non con una frequenza non inferiore alle 12 settimane, sulla base di criteri di trattamento predefiniti.

Figura 1. Variazione media dell'acuità visiva dal basale alla settimana 96 per i dati combinati degli studi View1 e View2



*) Dal basale alla settimana 52, Eylea è stato somministrato ogni 8 settimane, dopo tre iniezioni mensili iniziali. Dal basale alla settimana 52, ranibizumab 0,5 mg è stato somministrato ogni 4 settimane. A cominciare dalla settimana 52, tutti i gruppi sono stati trattati usando un modello di trattamento trimestrale modificato, secondo cui i pazienti potevano essere trattati con una frequenza anche mensile ma non con una frequenza non inferiore alle 12 settimane, sulla base di criteri di trattamento predefiniti.

La percentuale di pazienti che alla settimana 96 hanno guadagnato almeno 15 lettere rispetto al basale è stata del 33,44% nel gruppo Eylea 2Q8 e del 31,60% nel gruppo ranibizumab 0,5Q4.

Nell'analisi combinata dei dati degli studi VIEW1 e VIEW2, Eylea ha dimostrato variazioni clinicamente rilevanti rispetto al basale nel questionario NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) sull'endpoint di efficacia secondaria prespecificato. L'ampiezza di tali variazioni era simile a quella osservata negli studi pubblicati, e corrispondeva a un guadagno di 15 lettere nella miglior acuità visiva corretta (BCVA).

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra Eylea e il prodotto di riferimento ranibizumab per quanto riguarda la variazione del punteggio totale NEI VFQ-25 e delle sue sottoscale (attività da vicino, attività da lontano e dipendenza visione-specifica) alla settimana 52 rispetto al basale.

La riduzione dell'area NCV media è stata evidente in tutti i gruppi di dosaggio in entrambi gli studi.

I risultati di efficacia in tutti i sottogruppi valutabili (età, sesso, razza, acuità visiva al basale, tipo di lesione, dimensione della lesione) in ciascuno studio e nell'analisi combinata erano coerenti con i risultati nelle popolazioni globali.

Nel secondo anno degli studi, l'efficacia è stata generalmente mantenuta fino all'ultima valutazione alla settimana 96.

Nel secondo anno degli studi, per il 2-4% dei pazienti si sono rese necessarie tutte le iniezioni con frequenza mensile, e per un terzo dei pazienti si è resa necessaria almeno un'iniezione con un intervallo di trattamento di solo un mese.

Popolazione anziana

Negli studi clinici, l'89% circa dei pazienti (1.616/1.817) randomizzati al trattamento con Eylea aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 63% circa (1.139/1.817) aveva un'età pari o superiore a 75 anni.

Edema maculare secondario a CRVO

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso placebo, su pazienti affetti da edema maculare secondario a CRVO. Un totale di 358 pazienti è stato trattato e valutato per l'efficacia (217 con Eylea) nei due studi COPERNICUS e GALILEO. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 3:2 a Eylea 2 mg somministrato ogni 4 settimane (2Q4) o al gruppo di controllo che riceveva iniezioni placebo ogni 4 settimane per un totale di 6 iniezioni.

Dopo 6 iniezioni mensili, i pazienti hanno ricevuto un trattamento solo se soddisfacevano i criteri predefiniti per ripetere il trattamento, mentre i pazienti del gruppo di controllo dello studio GALILEO hanno continuato a ricevere il placebo (controllo a controllo) fino alla settimana 52. A partire da quel momento, a tutti i pazienti è stato proposto un trattamento se soddisfacevano i criteri predefiniti.

L'età dei pazienti era compresa tra i 22 e gli 89 anni, con una media di 64 anni.

In entrambi gli studi, l'*endpoint* di efficacia primaria era rappresentato dalla percentuale di pazienti che avevano guadagnato almeno 15 lettere di BCVA alla settimana 24 rispetto al basale.

La variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al basale costituiva una variabile di efficacia secondaria sia nello studio COPERNICUS che nello studio GALILEO.

La differenza tra i gruppi di trattamento era statisticamente significativa a favore di Eylea in entrambi gli studi. In entrambi gli studi il massimo miglioramento dell'acuità visiva è stato raggiunto dopo 3 mesi, con una successiva stabilizzazione, fino a 6 mesi, degli effetti sull'acuità visiva e sullo spessore centrale della retina. La differenza statisticamente significativa è stata mantenuta fino alla settimana 52.

I risultati dettagliati dell'analisi di entrambi gli studi sono illustrati nella Tabella 4 e nella Figura 2 seguenti.

Tabella 4: Esiti di efficacia alla settimana 24, 52 e 76/100 (serie complete di analisi con LOCF^{C)}) negli studi COPERNICUS e GALILEO

Esiti di efficacia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 settimane		52 settimane		100 settimane		24 settimane		52 settimane		76 settimane	
	Controllo (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Controllo ^{E)} (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Controllo ^{E,F)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Controllo (N = 68)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controllo (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controllo ^{G)} (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)
Percentuale di pazienti che ha guadagnato almeno 15 lettere di BCVA ^{C)} rispetto al basale	12%	56%	30%	55%	23,3%	49,1%	22%	60%	32%	60%	29,4%	57,3%
Differenza pesata ^{A,B)} (95% IC)		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)
Valore p		p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004
Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio ETDRS ^{C)} per le lettere rispetto al basale (DS)	-4,0 (18,0)	17,3 (12,8)	3,8 (17,1)	16,2 (17,4)	1,5 (17,7)	13,0 (17,7)	3,3 (14,1)	18,0 (12,2)	3,8 (18,1)	16,9 (14,8)	6,2 (17,7)	13,7 (17,8)
Differenza media di LS ^{A,C,D)} (95% IC)		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)
Valore p		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070

A) La differenza è Eylea 2 mg Q4 settimane meno il controllo

B) La differenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono calcolati usando il test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aggiustato in base alla regione (America vs. il resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e alla categoria di BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

C) BCVA: miglior acuità visiva corretta

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: ultima osservazione portata a termine

DS: deviazione standard

LS: media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

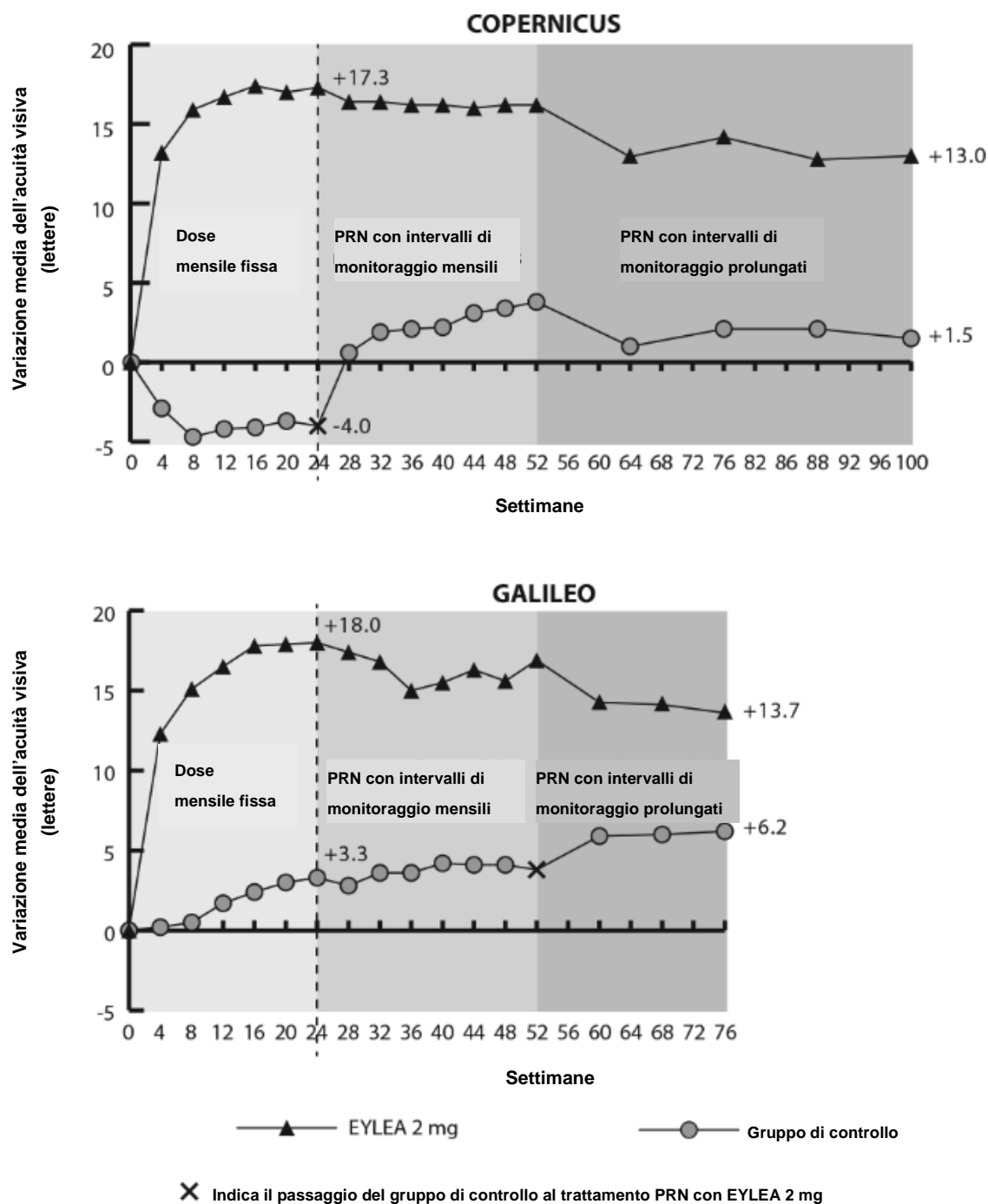
D) Differenza media di LS e intervallo di confidenza basati su un modello ANCOVA con fattori il gruppo di trattamento, la regione (America vs. resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e la categoria BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

E) Nello studio COPERNICUS, i pazienti del gruppo di controllo potevano ricevere Eylea al bisogno con una frequenza anche mensile nel periodo compreso tra la settimana 24 e la settimana 52; i pazienti erano sottoposti a visite ogni 4 settimane

F) Nello studio COPERNICUS, sia il gruppo di controllo che i pazienti trattati con Eylea 2 mg ricevevano Eylea 2 mg al bisogno con una frequenza anche mensile a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 96; i pazienti erano sottoposti a visite trimestrali obbligatorie ma potevano essere visitati anche ogni 4 settimane, se necessario.

G) Nello studio GALILEO, sia il gruppo di controllo che i pazienti trattati con Eylea 2 mg ricevevano Eylea 2 mg al bisogno ogni 8 settimane a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 68; i pazienti sono stati sottoposti a visite obbligatorie ogni 8 settimane.

Figura 2: Variazione media dal basale alla settimana 76/100 dell'acuità visiva in base al gruppo di trattamento per gli studi COPERNICUS e GALILEO (serie complete di analisi)



La percentuale nel gruppo in trattamento con Eylea di pazienti perfusi è stata alta nello studio GALILEO alla linea di base (86,4%; n = 89). La perfusione all'endpoint primario alla settimana 24 era del 91,8% (n = 89). I pazienti erano largamente in condizione di mantenere il loro stato perfusionale fino alla settimana 76 (84,3%; n = 75). Il numero di pazienti perfusi che ha iniziato il trattamento con placebo era alla linea di base il 79,4% (n = 54). La perfusione all'endpoint primario alla settimana 24 era del 85,5% (n = 47). I pazienti in trattamento con placebo sono stati passati al trattamento con Eylea alla settimana 52, in base a criteri pre-definiti. A quel punto l'83,7% di loro (n = 41) era perfuso. I pazienti erano in condizione di mantenere il loro stato perfusionale fino alla settimana 76, (84,0%; n = 42).

La percentuale nel gruppo in trattamento con Eylea nello studio COPERNICUS di pazienti perfusi è stata alla linea di base del 67,5% (n = 77). La perfusione all'endpoint primario alla settimana 24 era del 87,4% (n = 90). Dopo 24 settimane i pazienti in trattamento con Eylea venivano trattati in base a criteri pre-definiti. Alla settimana 100, il 76,8% dei pazienti (n = 76) era perfuso. La percentuale di pazienti perfusi che ha iniziato il trattamento con placebo era alla linea di base del 68,5% (n = 50). La perfusione all'endpoint primario alla settimana 24 era del 58,6% (n = 34). I pazienti in trattamento con placebo erano candidabili al trattamento con Eylea dalla settimana 24. La percentuale di pazienti perfusi è aumentata all'83,9% (n = 47) alla settimana 52 ed è stata ampiamente mantenuta fino alla settimana 100 78%; (n = 39).

Gli effetti benefici del trattamento con Eylea sulla funzione visiva erano simili al basale nei sottogruppi di pazienti perfusi e non perfusi.

Nell'analisi combinata dei dati degli studi GALILEO e COPERNICUS, Eylea ha mostrato dei cambiamenti molto significativi dal punto di vista clinico basale nell'endpoint secondario di efficacia pre-definito National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). L'entità di questi cambiamenti è stato simile a quella riportata in studi pubblicati, corrispondente ad un guadagno di 15 lettere in Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

Gli effetti del trattamento in tutti i sottogruppi valutabili (ad es. età, sesso, razza, acuità visiva al basale, stato di perfusione retinica, durata della CRVO) in entrambi gli studi erano in generale coerenti con i risultati nella popolazione globale.

Popolazione anziana

Negli studi sulla CRVO, il 52% circa (112/217) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 18% circa (38/217) aveva un'età pari o superiore a 75 anni.

Edema maculare diabetico

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da DME. Un totale di 862 pazienti randomizzati e trattati è stato valutato per l'efficacia. Di questi, 576 sono stati randomizzati al trattamento con Eylea nei due studi (VIVID^{DME} e VISTA^{DME}). In ciascuno studio, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1 a 1 di 3 regimi posologici:

- 1) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 8 settimane dopo 5 dosi iniziali mensili (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 4 settimane (Eylea 2Q4); e
- 3) fotocoagulazione laser a griglia maculare (controllo attivo).

A partire dalla settimana 24, i pazienti che soddisfacevano un soglia prestabilita di perdita della vista erano idonei a ricevere un trattamento aggiuntivo: i pazienti dei gruppi trattati con Eylea potevano ricevere il trattamento laser e i pazienti del gruppo trattato con il laser potevano ricevere Eylea.

L'età dei pazienti era compresa tra 23 e 87 anni, con una media di 63 anni.

La maggior parte dei pazienti di entrambi gli studi era affetto da diabete di tipo II.

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria è stato la variazione media dal basale alla settimana 52 della BCVA, definita dal punteggio ETDRS per le lettere. Sia il gruppo Eylea 2Q8 che il gruppo Eylea 2Q4 hanno mostrato un'efficacia superiore statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo trattato con il laser.

I risultati dettagliati dell'analisi combinata degli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME} sono illustrati nella Tabella 5 e nella Figura 3 sottostanti.

Tabella 5: Esiti di efficacia alla settimana 52 (serie completa di analisi con LOCF) negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}

Esiti di efficacia	VIVID ^{DME}			VISTA ^{DME}		
	52 settimane			52 settimane		
	EYLEA 2 mg Q8 ^A (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	Controllo attivo (laser) (N = 132)	EYLEA 2 mg Q8 ^A (N = 151)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 154)	Controllo attivo (laser) (N = 154)
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS ^E per le lettere rispetto al basale	10,7	10,5	1,2	10,7	12,5	0,2
Differenza media di LS ^{B,C,E} (97,5% IC)	9,1 (6,4, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)	
Percentuale di pazienti che ha guadagnato almeno 15 lettere di BCVA ^E rispetto al basale	33%	32%	9%	31%	42%	8%
Differenza aggiustata ^{D,C,E} (97,5% IC)	24% (13,5, 34,9)	23% (12,6, 33,9)		23% (13,5, 33,1)	34% (24,1, 44,4)	

^{A)} Dopo avvio del trattamento con 5 dosi mensili

^{B)} Media di LS e IC basati su un modello ANCOVA con la misurazione della BCVA come covariata e il gruppo di trattamento come fattore. Inoltre, la regione (Europa/Australia vs. Giappone) è stata inclusa come fattore per VIVID^{DME} e l'anamnesi di IM e/o CVA come fattore per VISTA^{DME}

^{C)} La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo di controllo (laser)

^{D)} La differenza rispetto all'intervallo di confidenza (IC) e al test statistico è calcolata usando il modello pesato di Mantel-Haenszel aggiustato per la regione (Europa/Australia vs. Giappone) per VIVID^{DME} e l'anamnesi di IM o CVA per VISTA^{DME}.

^{E)} BCVA: Miglior acuità visiva corretta

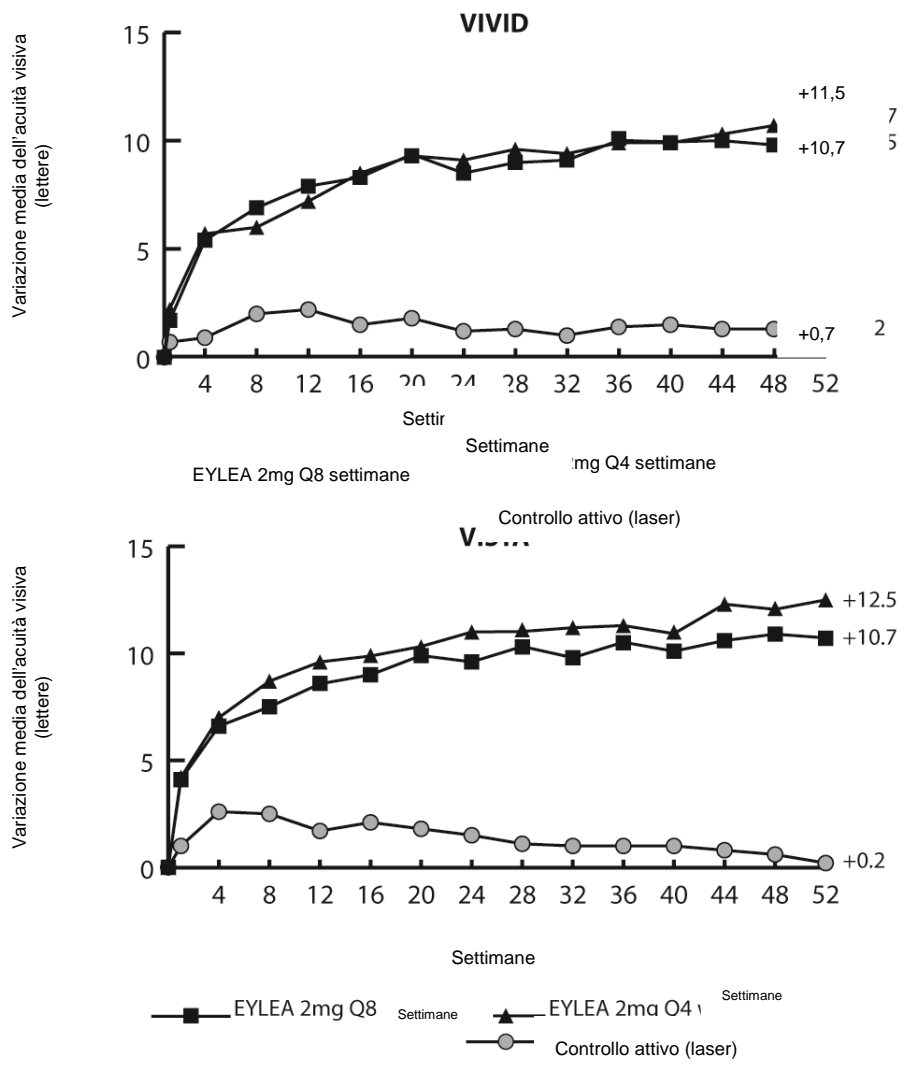
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Ultima Osservazione Portata a Termine

LS: Media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

IC: intervallo di confidenza

Figura 3: Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio EDTRS per le lettere dal basale alla settimana 52 negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}



Gli esiti del secondo anno dello studio VISTA^{DME} sono in linea con i risultati per gli endpoint primari e secondari ottenuti alla settimana 52.

Gli effetti del trattamento in tutti i sottogruppi valutabili (ad es. età, sesso, razza, HbA1c al basale, acuità visiva al basale, terapia anti-VEGF precedente) in entrambi gli studi e nell'analisi combinata erano in generale coerenti con i risultati nella popolazione globale. Negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, rispettivamente 36 (9%) e 197 (43%) pazienti hanno ricevuto una terapia anti-VEGF precedente, con un periodo di washout di almeno 3 mesi. Gli effetti del trattamento nel sottogruppo di pazienti che era stato precedentemente trattato con un inibitore del VEGF prima della partecipazione allo studio erano simili a quelli osservati nei pazienti che non erano mai stati trattati con un inibitore del VEGF prima della partecipazione allo studio.

I pazienti con malattia bilaterale erano idonei a ricevere un trattamento anti-VEGF nell'altro occhio se ritenuto necessario dal medico. Nello studio VISTA^{DME} 198 pazienti (65%) trattati con Eylea hanno ricevuto iniezioni bilaterali di Eylea; nello studio VIVID^{DME} 70 pazienti (26%) trattati con Eylea hanno ricevuto un diverso trattamento anti-VEGF nell'altro occhio.

Anziani

Negli studi di fase III sulla DME, il 47% circa (268/576) dei pazienti randomizzati al trattamento con

Eylea aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 9% circa (52/576) aveva un'età pari o superiore a 75 anni. I risultati di sicurezza ed efficacia erano coerenti con i risultati della popolazione generale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eylea in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'AMD essudativa, della CRVO e della DME (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Eylea è somministrato direttamente nel corpo vitreo per esercitare effetti locali sull'occhio.

Assorbimento / distribuzione

Aflibercept è assorbito lentamente dall'occhio nella circolazione sistemica in seguito a somministrazione intravitreale e lo si osserva nella circolazione sistemica prevalentemente sotto forma di complesso inattivo e stabile con il VEGF; solo l'"aflibercept libero", però, è in grado di legarsi al VEGF endogeno.

In un sottostudio di farmacocinetica condotto su 6 pazienti affetti da AMD essudativa sottoposti a campionamento frequente, le concentrazioni plasmatiche massime di aflibercept libero (C_{max} sistemiche) sono state basse, con una media di 0,02 microgrammi/ml circa (intervallo da 0 a 0,054) entro 1-3 giorni dall'iniezione intravitreale di 2 mg e non sono state più rilevabili due settimane dopo la somministrazione in quasi tutti i pazienti. Aflibercept non si accumula nel plasma quando somministrato per via intravitreale ogni 4 settimane.

La concentrazione plasmatica massima media di aflibercept è circa 50-500 volte inferiore alla concentrazione di aflibercept richiesta per inibire l'attività biologica del VEGF sistemico del 50% in modelli animali, nei quali sono state osservate variazioni della pressione ematica dopo che i livelli di aflibercept libero in circolo avevano raggiunto 10 microgrammi/ml circa e sono ritornati al valore basale quando i livelli sono scesi sotto 1 microgrammo/ml circa. Si stima che in seguito a somministrazione intravitreale di 2 mg ai pazienti, la concentrazione plasmatica massima media di aflibercept libero sia oltre 100 volte inferiore alla concentrazione di aflibercept richiesta (2,91 microgrammi/ml) per legare il VEGF sistemico a metà del valore massimo in uno studio su volontari sani. Effetti farmacodinamici sistemici, come variazioni della pressione ematica, sono quindi improbabili.

Questi risultati farmacocinetici sono stati confermati in sottostudi di farmacocinetica su pazienti affetti da CRVO (C_{max} media di aflibercept libero nel plasma 0,046 microgrammi/ml (intervallo: da 0 a 0,081 microgrammi/ml)) e in pazienti affetti da DME (C_{max} media di aflibercept libero nel plasma 0,032 microgrammi/ml (intervallo: da 0 a 0,076 microgrammi/ml)). Dopo iniezione di IVT, i livelli di aflibercept plasmatico libero si riducono gradualmente e diventano inferiori ai limiti di rilevabilità entro una settimana.

Eliminazione

Non sono stati condotti studi sul metabolismo in quanto Eylea è un farmaco a base proteica.

L'aflibercept libero si lega al VEGF formando un complesso stabile inerte. Come avviene con altre proteine di grandi dimensioni, l'aflibercept libero e legato dovrebbe essere eliminato mediante catabolismo proteolitico.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi specifici con Eylea su pazienti con compromissione renale.

L'analisi farmacocinetica dei pazienti nello studio VIEW2, il 40% dei quali aveva una compromissione renale (24% lieve, 15% moderata e 1% grave), non ha rivelato alcuna differenza in termini di concentrazioni plasmatiche di farmaco attivo in seguito a somministrazione intravitreale ogni 4 o 8 settimane.

Risultati simili sono stati osservati in pazienti affetti da CRVO nello studio GALILEO e in pazienti affetti da DME nello studio VIVID^{DME}.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sulla tossicità a dosi ripetute sono stati osservati effetti solo a esposizioni sistemiche considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo in seguito a somministrazione intravitale della dose clinica prevista, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Erosioni e ulcere dell'epitelio respiratorio nei turbinati nasali di scimmie trattate per via intravitale con aflibercept sono state osservate a esposizioni sistemiche in eccesso rispetto all'esposizione umana massima. L'esposizione sistemica basata sulla C_{max} e quella basata sull'AUC di aflibercept libero erano circa 200 e 700 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose intravitale di 2 mg. Al livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) di 0,5 mg/occhio nella scimmia, l'esposizione sistemica era 42 e 56 volte superiore se basata rispettivamente sulla C_{max} e sulla AUC.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno o cancerogeno di aflibercept.

Un effetto di aflibercept sullo sviluppo intrauterino è stato osservato in studi di sviluppo embrionofetale su coniglie gravide con somministrazione endovenosa (da 3 a 60 mg/kg) e sottocutanea (da 0,1 a 1 mg/kg). Il NOAEL materno corrispondeva rispettivamente alla dose di 3 mg/kg e di 1 mg/kg. Non è stato identificato un NOAEL dello sviluppo. Alla dose di 0,1 mg/kg, le esposizioni sistemiche basate su C_{max} e AUC cumulativa di aflibercept libero erano approssimativamente 17 e 10 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose intravitale di 2 mg.

Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile sono stati osservati nell'ambito di uno studio di 6 mesi sulle scimmie in seguito a somministrazione endovenosa di aflibercept a dosi comprese tra 3 e 30 mg/kg. A tutte le dosi sono state osservate mestruazioni assenti o irregolari associate ad alterazioni dei livelli di ormoni riproduttivi nelle femmine e ad alterazioni della morfologia e della motilità degli spermatozoi. In base alla C_{max} e alla AUC di aflibercept libero osservate alla dose endovenosa di 3 mg/kg, le esposizioni sistemiche sono state approssimativamente 4.900 e 1.500 volte superiori, rispettivamente, all'esposizione osservata negli esseri umani in seguito a una dose intravitale di 2 mg. Tutte le variazioni erano reversibili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20

Sodio diidrogeno fosfato, monoidrato (per la regolazione del pH)

Disodio idrogeno fosfato, eptaidrato (per la regolazione del pH)

Sodio cloruro

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nel suo blister e nella scatola esterna per proteggerla dalla luce.

Prima dell'uso, il blister chiuso di Eylea può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il blister, procedere in condizioni asettiche.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

90 microlitri di soluzione in una siringa preriempita (vetro di tipo I) marcata con una linea di dosaggio nera, con un tappo dello stantuffo (gomma elastomerica) e un adattatore Luer lock con cappuccio per la punta (gomma elastomerica). Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è esclusivamente monouso.

Non aprire il blister sterile preriempito al di fuori della camera pulita di somministrazione.

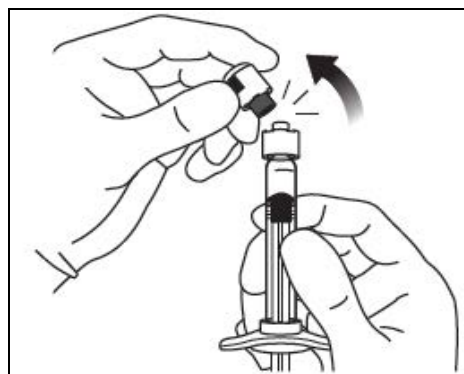
Poiché la siringa preriempita contiene un volume (90 microlitri) maggiore della dose raccomandata (50 microlitri), una parte del volume contenuto nella siringa deve essere eliminato prima della somministrazione.

Prima della somministrazione ispezionare visivamente la soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle estranee e/o scolorimento o qualsiasi variazione nell'aspetto. Nel caso si verifichi ciò, il prodotto va eliminato.

Per l'iniezione intravitale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

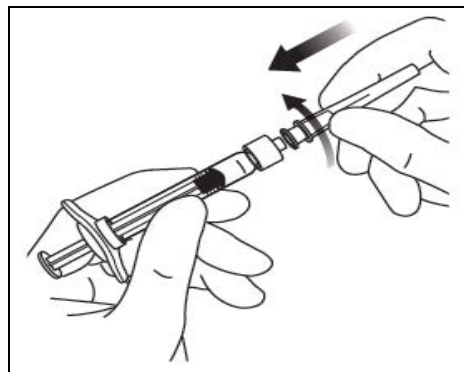
Istruzioni per l'uso della siringa preriempita:

1. Quando si è pronti per somministrare Eylea, aprire la scatola ed estrarre il blister sterilizzato. Aprire con cautela il blister garantendo la sterilità del suo contenuto. Tenere la siringa sul vassoio sterile fino a quando non si è pronti per il montaggio.
2. Usando una tecnica asettica, togliere la siringa dal blister sterilizzato.
3. Per rimuovere il cappuccio della siringa, tenere la siringa con una mano e afferrare il cappuccio con il pollice e l'indice dell'altra mano. Attenzione: staccare (non ruotare o girare) il cappuccio della siringa.

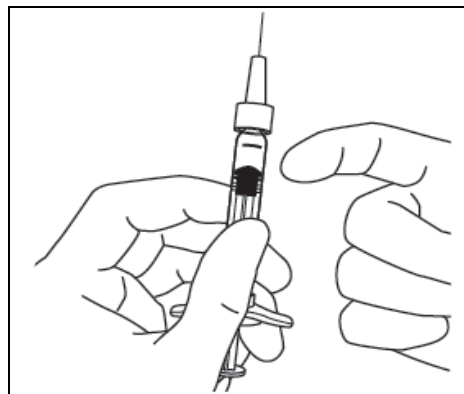


4. Per non compromettere la sterilità del prodotto, non tirare indietro lo stantuffo.

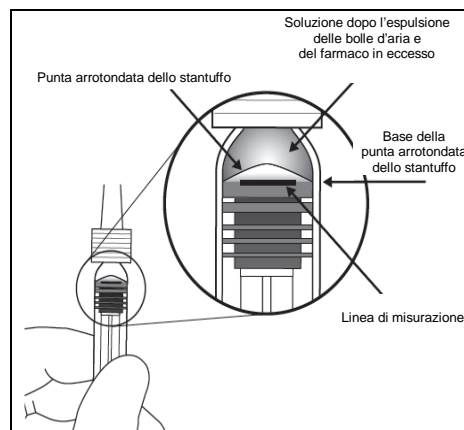
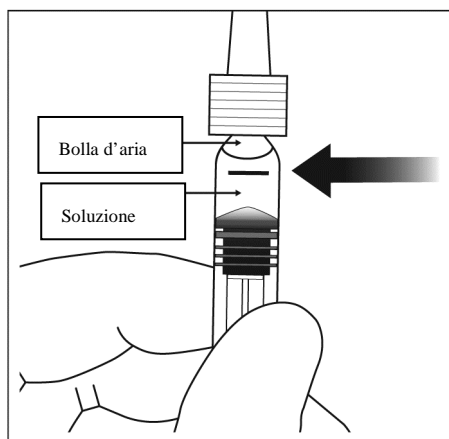
5. Usando una tecnica asettica, inserire con forza l'ago per iniezione ruotandolo sulla punta della siringa con Luer-lock.



6. Togliere la protezione in plastica dell'ago.
7. Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, controllare l'assenza di bolle d'aria al suo interno. Se vi sono bolle, picchiettare delicatamente la siringa con il dito per farle salire in superficie.



8. Per eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso, premere delicatamente lo stantuffo per allineare la base cilindrica della sua punta arrotondata con la linea nera di misurazione posta sulla siringa (equivalente a 50 microlitri).



9. La siringa preriempita è esclusivamente monouso.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/797/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in un flaconcino.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione iniettabile contiene 40 mg di aflibercept*.

Ogni flaconcino contiene 100 microlitri, equivalenti a 4 mg di aflibercept. Si fornisce così un quantitativo utilizzabile per la somministrazione di una dose singola di 50 microlitri contenenti 2 mg di aflibercept.

*Proteina di fusione formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF (Fattore di crescita endoteliale vascolare) fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana e prodotta in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) K1 mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione)

La soluzione è trasparente, da incolore a giallo pallida, isoosmotica.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eylea è indicato per il trattamento negli adulti di

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina (*Central Retinal Vein Occlusion - CRVO*) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema - DME*) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Eylea deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale.

Eylea deve essere somministrato esclusivamente da un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali.

Posologia

AMD essudativa

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 50 microlitri.

Il trattamento con Eylea inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive, seguite da un'iniezione ogni 2 mesi. Non è necessario un monitoraggio tra le iniezioni.

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti in base agli esiti visivi e anatomici. In questo caso la frequenza del monitoraggio deve essere stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni.

Edema maculare secondario a CRVO

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 50 microlitri.

Dopo la prima iniezione, il trattamento con Eylea viene effettuato con cadenza mensile. L'intervallo fra due somministrazioni non può essere inferiore ad un mese.

La continuazione del trattamento non è raccomandata nel caso non ci sia miglioramento degli esiti visivi ed anatomici nel corso delle prime tre iniezioni.

Si continua il trattamento mensile fino a quando gli esiti visivi ed anatomici risultino stabili in tre esami di controllo mensili, dopodiché la necessità di continuare il trattamento deve essere riconsiderata.

Se necessario, il trattamento può essere continuato per mantenere una stabilità degli esiti visivi ed anatomici con un allungamento graduale degli intervalli fra le iniezioni. Se il trattamento è stato sospeso, gli esiti visivi ed anatomici devono essere monitorati, e nel caso peggiorino il trattamento deve essere ripreso.

Normalmente il monitoraggio va effettuato in occasione della visita prevista per l'iniezione. Durante l'estensione dell'intervallo di trattamento fino al completamento della terapia, la cadenza del monitoraggio deve essere determinata dal medico sulla base della risposta del singolo paziente e può essere più frequente della cadenza delle iniezioni.

Edema maculare diabetico

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 50 microlitri.

Il trattamento con Eylea inizia con una iniezione al mese per cinque dosi consecutive, seguite da una iniezione ogni due mesi. Non è necessario alcun monitoraggio tra le iniezioni.

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, l'intervallo tra le somministrazioni può essere esteso in base agli esiti visivi e anatomici. La cadenza del monitoraggio deve essere determinata dal medico curante.

Se gli esiti visivi e anatomici indicano che il paziente non trae beneficio nel continuare il trattamento, Eylea deve essere interrotto.

Popolazioni particolari

Compromissione epatica e/o renale

Non sono stati condotti studi specifici con Eylea su pazienti con compromissione epatica e/o renale.

I dati disponibili non suggeriscono la necessità di un aggiustamento posologico di Eylea in questi pazienti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione anziana

Non sono necessarie considerazioni particolari. L'esperienza è limitata nei pazienti di età superiore a 75 anni affetti da DME.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia non sono state valutate nei bambini e negli adolescenti. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Eylea nella popolazione pediatrica per il trattamento dell'AMD essudativa, della CRVO e della DME.

Modo di somministrazione

Le iniezioni intravitreali devono essere effettuate in conformità agli standard medici e alle linee guida applicabili da parte di un medico qualificato esperto nell'esecuzione di iniezioni intravitreali. In generale, devono essere garantite un'anestesia e un'asepsi adeguate, incluso l'uso di un microbicide topico ad ampio spettro (come il povidone-iodio applicato alla cute perioculare, alla palpebra e alla superficie oculare). Si raccomanda di disinfettare le mani con prodotti chirurgici e di utilizzare guanti sterili, un panno sterile e uno speculum per palpebre sterile (o strumento equivalente).

L'ago deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbo nella cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale ed indirizzandolo verso il centro del globo. Si rilascia quindi il volume d'iniezione di 0,05 ml; per iniezioni successive deve essere utilizzato un punto della sclera differente.

Immediatamente dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere monitorati per un'eventuale aumento della pressione intraoculare. Un monitoraggio adeguato può consistere in un controllo della perfusione della testa del nervo ottico o una tonometria. Se necessario, deve essere disponibile attrezzatura sterile per paracentesi.

Dopo l'iniezione intravitreale, i pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftealmite (come dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, offuscamento della vista).

Ogni flaconcino deve essere usato esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio.

Il flaconcino contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept. Il volume estraibile dal flaconcino (100 microlitri) non deve essere usato completamente. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione.

L'iniettare l'intero volume del flaconcino può causare un sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria con il medicinale in eccesso, premere delicatamente lo stantuffo per allineare la base cilindrica della sua punta arrotondata con la linea nera di misurazione posta sulla siringa (equivalente a 50 microlitri, cioè a 2 mg di aflibercept).

Dopo l'iniezione il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

Per la manipolazione del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo aflibercept o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Infezione oculare o perioculare in corso o sospetta.

Infiammazione intraoculare grave in corso.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Endoftealmite

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle con aflibercept, sono state associate a endoftealmite (vedere paragrafo 4.8). Quando si somministra Eylea si devono sempre impiegare adeguate tecniche di iniezione asettica. I pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftealmite e tali sintomi devono essere trattati in modo adeguato.

Aumento della pressione intraoculare

Aumenti della pressione intraoculare sono stati osservati nei 60 minuti successivi a iniezioni intravitreali, comprese quelle con Eylea (vedere paragrafo 4.8). È necessario prendere precauzioni particolari nei pazienti con glaucoma scarsamente controllato (non iniettare Eylea se la pressione intraoculare è ≥ 30 mmHg). In tutti i casi è pertanto necessario monitorare e trattare in modo adeguato la pressione intraoculare e la perfusione della testa del nervo ottico.

Immunogenicità

Trattandosi di una proteina usata a scopo terapeutico, è possibile che con Eylea si verifichi immunogenicità (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere istruiti al fine di riferire ogni segnale o sintomo di infiammazione intraoculare, come dolore, fotofobia o arrossamento, che può essere un segnale clinico attribuibile ad ipersensibilità.

Effetti sistemici

Dopo iniezione intravitreale di inibitori del VEGF sono stati segnalati eventi avversi sistemici, fra cui emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, e c'è il rischio teorico che tali eventi siano correlati all'inibizione del VEGF. I dati sulla sicurezza del trattamento sono limitati in pazienti affetti da CRVO o DME con anamnesi di ictus, attacchi ischemici transitori o infarto miocardico negli ultimi 6 mesi. Quando si trattano questi pazienti si deve usare cautela.

Altro

Come con gli altri trattamenti intravitreali anti-VEGF per l'AMD, la CRVO e la DME, si applica quanto segue:

- La sicurezza e l'efficacia della terapia con Eylea somministrata contemporaneamente a entrambi gli occhi non sono state studiate in modo sistematico (vedere paragrafo 5.1). Se si esegue il trattamento bilaterale nello stesso momento, ciò potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione sistemica, che potrebbe aumentare il rischio di eventi avversi sistemici.
- I fattori di rischio associati allo sviluppo di una lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico dopo la terapia anti-VEGF per l'AMD essudativa includono un distacco ampio e/o elevato dell'epitelio pigmentato retinico. Quando si avvia una terapia con Eylea, si deve prestare attenzione nei pazienti con tali fattori di rischio per la lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico.
- Il trattamento deve essere sospeso nei pazienti con distacco retinico regmatogeno o fori maculari di stadio 3 o 4.
- C'è un rischio potenziale di eventi tromboembolici arteriosi in seguito all'uso intravitreo di inibitori del VEGF (Fattore di crescita endoteliale vascolare) (vedere paragrafo 4.8).
- La dose dev'essere sospesa ed il trattamento non dev'essere ripreso fino a che la lacerazione non si sia adeguatamente riparata.
- La dose dev'essere sospesa ed il trattamento non dev'essere ripreso prima della successiva iniezione programmata nel caso di:
 - una diminuzione maggiore od uguale a 30 lettere nella miglior acuità visiva corretta (*best-corrected visual acuity* – BCVA) rispetto all'ultima valutazione dell'acuità visiva; una lacerazione della retina ed il trattamento non dev'essere ripreso;
 - un'emorragia subretinica che coinvolga il centro della fovea o, se l'estensione dell'emorragia è superiore al 50%, tutta l'area della lesione;
- La dose deve essere sospesa nei 28 giorni precedenti o successivi un intervento chirurgico intraoculare eseguito o previsto.
- Eylea non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 4.6).
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione intravitreale di aflibercept (vedere paragrafo 4.6).
- L'esperienza con trattamenti di pazienti con CRVO ischemica o cronica è limitata. Nei pazienti che presentino evidenza clinica di perdita irreversibile della funzione visiva su base ischemica, il trattamento non è raccomandato.

Popolazioni per le quali vi sono dati limitati

L'esperienza con il trattamento di soggetti affetti da DME dovuta a diabete di tipo I o nei pazienti diabetici con un valore di HbA1c superiore al 12% o con retinopatia diabetica proliferativa è limitata. Eylea non è stato studiato in pazienti con infezioni sistemiche in corso o in pazienti con patologie oculari concomitanti come distacco retinico o foro maculare. Non vi è esperienza del trattamento con Eylea nemmeno in pazienti diabetici con ipertensione non controllata. Quando tratta tali pazienti, il medico deve tenere conto di questa mancanza di informazioni.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

L'uso additivo della terapia fotodinamica (PDT) con verteporfina e di Eylea non è stato studiato e non è stato quindi definito un profilo di sicurezza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione intravitreale di aflibercept (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

Non ci sono dati relativi sull'uso di aflibercept in donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3).

Anche se l'esposizione sistemica dopo somministrazione oculare è molto bassa, Eylea non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se aflibercept sia escreto nel latte umano. Il rischio per il lattante non può essere escluso.

Eylea non è raccomandato durante l'allattamento. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con Eylea tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

I risultati di studi sugli animali che hanno previsto un'elevata esposizione sistemica indicano che aflibercept può compromettere la fertilità maschile e femminile (vedere paragrafo 5.3). Tali effetti non sono attesi in seguito a somministrazione oculare con esposizione sistemica molto bassa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'iniezione con Eylea ha una bassa influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari dovuta a disturbi visivi temporanei associati all'iniezione o all'esame oculare. I pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari finché la loro funzione visiva non si è sufficientemente ripristinata.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Sei studi di fase III, anche in termini di verifica della sicurezza d'impiego, sono stati condotti su una popolazione formata da un totale di 2.799 pazienti. Di questi, 2.198 erano trattati con la dose raccomandata di 2 mg.

Reazioni avverse gravi correlate all'iniezione si sono verificate in meno di 1 caso su 2600 iniezioni intravitreali di Eylea e comprendono cataratta, distacco retinico, distacco del corpo vitreo, endoftalmite e aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse osservate più frequentemente (in almeno il 5% dei pazienti trattati con Eylea) sono state emorragia congiuntivale (25,3%), acuità visiva ridotta (11,2%) dolore oculare (10,2%), aumento della pressione intraoculare (7,3%), distacco del corpo vitreo (7,0%), mosche volanti (6,9%) e cataratta (6,9%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I dati di sicurezza descritti di seguito includono tutte le reazioni avverse osservate nei sei studi di fase III su AMD essudativa, CRVO e DME che hanno presentato una possibilità ragionevole di legame causale con l'iniezione o con il medicinale.

Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza usando la seguente convenzione:

molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Tutte le reazioni avverse al farmaco emergenti dal trattamento riportate in studi di fase III (dati raggruppati degli studi di fase III su AMD essudativa, CRVO e DME)

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità***	
Patologie dell'occhio	Emorragia congiuntivale, Acuità visiva ridotta dolore oculare	Lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico*, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, degenerazione della retina, emorragia del corpo vitreo, cataratta, cataratta del nucleo, cataratta subcapsulare, cataratta corticale, erosione corneale, abrasione corneale, aumento della pressione intraoculare, vista offuscata, mosche volanti, edema corneale, distacco del corpo vitreo, dolore nel sito di iniezione, sensazione di corpo estraneo negli occhi, aumento della lacrimazione, edema delle palpebre, emorragia nel sito di iniezione, cheratite puntata, iperemia congiuntivale, iperemia oculare	Cecità, Endoftalmite**, distacco retinico, lacerazione retinica, irite, uveite, iridociclite, opacità lenticolare, difetto dell'epitelio corneale, irritazione del sito di iniezione, sensazione insolita agli occhi, irritazione della palpebra, infiammazione della camera anteriore	Vitreite, ipopion

* Condizioni note per essere associate a AMD essudativa. Osservate solo negli studi sull'AMD essudativa.

** Endoftalmiti con culture positive e negative

*** Include le reazioni allergiche

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Negli studi di fase III sull'AMD essudativa è stata rilevata un'aumentata incidenza di emorragie congiuntivali in pazienti trattati con antitrombotici. Quest'incidenza aumentata era comparabile fra i pazienti trattati con ranibizumab e quelli trattati con Eylea.

Gli eventi tromboembolici arteriosi (TEA) sono eventi avversi potenzialmente correlati all'inibizione sistemica del VEGF. In seguito all'uso intravitreo degli inibitori del VEGF vi è un rischio teorico di eventi tromboembolici arteriosi.

I TEA, definiti dai criteri dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC), includono infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte vascolare (inclusa morte per cause sconosciute).

L'incidenza di TEA nelle 96 settimane di durata degli studi di fase III sull'AMD essudativa (VIEW1 e VIEW2) è stata del 3,3% (60 su 1.824) nel gruppo combinato di pazienti trattati con Eylea rispetto al 3,2% (19 su 595) nei pazienti trattati con ranibizumab (vedere paragrafo 5.1).

L'incidenza di TEA nelle 76/100 settimane di durata degli studi di fase III sulla CRVO (GALILEO e COPERNICUS) era dello 0,6% (2 su 317) nei pazienti trattati con almeno una dose di Eylea rispetto all'1,4% (2 su 142) nel gruppo di pazienti che ricevevano solo il trattamento placebo (vedere paragrafo 5.1).

L'incidenza di TEA nelle 52 settimane di durata degli studi di fase III sulla DME (VISTA^{DME} e VIVID^{DME}) è stata del 3,3% (19 su 578) nel gruppo combinato di pazienti trattati con Eylea rispetto al 2,8% (8 su 287) nel gruppo di controllo (laser) (vedere paragrafo 5.1).

Come con tutte le proteine usate a scopo terapeutico, con Eylea è possibile che si verifichi immunogenicità.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il Sistema Nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici sono state usate dosi fino a 4 mg a intervalli di un mese e si sono verificati casi isolati di sovradosaggi con 8 mg.

Il sovradosaggio da aumento del volume iniettato può causare un aumento della pressione oculare. In caso di sovradosaggio, quindi, si deve monitorare la pressione oculare e avviare un trattamento adeguato se ritenuto necessario da parte del medico curante.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Oftalmologici / Sostanze antineovascolarizzazione, codice ATC: S01LA05

Aflibercept è una proteina di fusione ricombinante formata da porzioni dei domini extracellulari dei recettori umani 1 e 2 per il VEGF fuse con la porzione Fc dell'IgG1 umana.

Aflibercept è prodotto in cellule ovariche di criceto cinese (CHO) K1 mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Aflibercept agisce come falso recettore solubile che lega VEGF-A e PlGF con un'affinità superiore a quella dei loro recettori naturali e può quindi inibire il legame e l'attivazione di questi recettori analoghi del VEGF.

Meccanismo d'azione

Il fattore di crescita endoteliale vascolare A (VEGF-A) e il fattore di crescita placentare (PlGF) appartengono alla famiglia VEGF dei fattori angiogenici che possono agire come potenti fattori mitogeni, chemiotattici e di permeabilità vascolare per le cellule endoteliali. Il VEGF agisce attraverso due recettori a tirosina chinasi, VEGFR-1 e VEGFR-2, presenti sulla superficie delle cellule endoteliali. PlGF si lega solo a VEGFR-1, che è anche presente sulla superficie dei leucociti. L'attivazione eccessiva di questi recettori da parte di VEGF-A può determinare una neovascolarizzazione patologica e un'eccessiva permeabilità vascolare. PlGF può agire in sinergia con VEGF-A in questi processi ed è noto che promuova anche l'infiltrazione leucocitaria e l'infiammazione vascolare.

Effetti farmacodinamici

AMD essudativa

L'AMD essudativa è caratterizzata da neovascolarizzazione coroideale patologica (NCV). La fuoriuscita di sangue e liquidi causata dalla NCV può provocare edema retinico e/o emorragia sub/intraretinica, con conseguente perdita dell'acuità visiva.

Nei pazienti trattati con Eylea (una iniezione al mese per tre mesi consecutivi, seguita da una iniezione ogni 2 mesi), l'ispessimento retinico si è ridotto poco dopo l'avvio del trattamento e la dimensione media della lesione della NCV si è ridotta, in modo conforme ai risultati osservati con ranibizumab 0,5 mg ogni mese.

Nello studio VIEW1 si sono verificate riduzioni medie dello spessore retinico valutato mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) (-130 e -129 micron alla settimana 52 rispettivamente per i gruppi trattati con Eylea 2 mg ogni due mesi e ranibizumab 0,5 mg una volta al mese). Anche alla settimana 52, nello studio VIEW2 si è verificata una riduzione media dello spessore retinico valutato mediante OCT (-149 e -139 micron, rispettivamente per i gruppi trattati con Eylea 2 mg ogni due mesi e ranibizumab 0,5 mg ogni mese).

La riduzione della dimensione della NCV e la riduzione dello spessore retinico erano generalmente mantenute nel secondo anno di durata degli studi.

Edema maculare secondario a CRVO

Nella CRVO si verifica ischemia retinica che stimola il rilascio di VEGF il quale, a sua volta, destabilizza le giunzioni strette e promuove la proliferazione delle cellule endoteliali. L'iperattivazione del VEGF è associata alla rottura della barriera emato-retinica e questa maggiore permeabilità vascolare causa edema retinico, stimolazione della crescita delle cellule endoteliali e neovascolarizzazione.

Nei pazienti trattati con Eylea (una iniezione al mese per sei mesi) si è verificata una risposta regolare, rapida ed evidente a livello morfologico (spessore retinico centrale [*Central Retinal Thickness*, CRT] valutato mediante OCT). Miglioramenti del CRT si sono mantenuti fino alla settimana 24.

Lo spessore retinico valutato mediante OCT alla settimana 24 rispetto al basale rappresentava una variabile secondaria di efficacia negli studi COPERNICUS e GALILEO. In entrambi gli studi, la variazione media del CRT dal basale alla settimana 24 era statisticamente significativa a favore di Eylea.

Tabella 2: Parametri farmacodinamici alle settimane 24, 52 e 76/100 (serie completa di analisi con LOCF) negli studi COPERNICUS e GALILEO

Esiti di efficacia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 settimane		52 settimane		100 settimane		24 settimane		52 settimane		76 settimane	
	Controllo (N = 65)	Eylea 2 mg Q4 (N = 112)	Controllo ^{C)} (N = 65)	Eylea 2 mg (N = 112)	Controllo ^{C,D)} (N = 65)	Eylea ^{D)} 2 mg (N = 112)	Controllo (N = 67)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controllo (N = 67)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controllo ^{E)} (N = 67)	Eylea ^{E)} 2 mg (N = 103)
Variazione media dello spessore retinico dal basale	-145	-457	-382	-413	-343	-390	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Differenza media di LS ^{A,B)} (95% IC) valore p		-312 (-389, -234) p < 0,0001		-28 (-121, 64) p = 0,5460		-45 (-142, 53) p = 0,3661		-239 (-286, -193) p < 0,0001		-167 (-217, -118) p < 0,0001		-44 (-99, 10) p = 0,1122

A) La differenza è Eylea 2 mg Q4 meno il controllo

B) LS: Differenza media dei minimi quadrati e intervallo di confidenza (IC) basati su un modello ANCOVA con il valore basale come covariata e come fattori il gruppo di trattamento (America vs. resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e categoria di BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

C) Nello studio COPERNICUS, i pazienti del gruppo di controllo potevano ricevere Eylea al bisogno con una frequenza anche mensile nel periodo compreso tra la settimana 24 e la settimana 52; i pazienti erano sottoposti a visite ogni 4 settimane

D) Nello studio COPERNICUS, sia il gruppo di controllo che i pazienti che assumevano Eylea 2 mg ricevevano Eylea 2 mg al bisogno con una frequenza anche mensile a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 96; i pazienti erano sottoposti a visite trimestrali obbligatorie ma potevano essere visitati anche ogni 4 settimane, se necessario

E) Nello studio GALILEO, sia il gruppo di controllo che i pazienti che assumevano Eylea 2 mg ricevevano Eylea 2 mg al bisogno ogni 8 settimane a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 68; i pazienti erano sottoposti a visite obbligatorie ogni 8 settimane

Edema maculare diabetico

L'edema maculare diabetico è caratterizzato da un aumento della permeabilità vascolare e da danni ai capillari retinici con conseguente possibile perdita dell'acuità visiva.

Nei pazienti trattati con Eylea è stata osservata, poco dopo l'inizio del trattamento, una risposta rapida ed evidente a livello morfologico (spessore retinico centrale [CRT]), valutato mediante OCT. La variazione media del CRT dal basale alla settimana 52 era statisticamente significativa a favore di Eylea.

Nello studio VIVID-DME si sono verificate riduzioni medie dello spessore retinico valutato mediante tomografia a coerenza ottica (OCT) (-192,4 e -66,2 micron alla settimana 52 rispettivamente per i gruppi trattati con Eylea 2 mg ogni 8 settimane e con il laser). Anche alla settimana 52, nello studio VISTA-DME si è verificata una riduzione media dello spessore retinico valutato mediante OCT (-183,1 e -73,3 micron, rispettivamente per i gruppi trattati con Eylea 2 mg ogni 8 settimane e con il laser).

Efficacia e sicurezza clinica

AMD essudativa

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da AMD essudativa. Un totale di 2.412 pazienti è stato trattato e valutato per l'efficacia (1.817 con Eylea) nei due studi (VIEW1 e VIEW2). In ciascuno studio, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1:1 a 1 di 4 regimi posologici:

- 1) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 8 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 4 settimane (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea somministrato a dosi di 0,5 mg ogni 4 settimane (Eylea 0,5Q4); e
- 4) ranibizumab somministrato a dosi di 0,5 mg ogni 4 settimane (ranibizumab 0,5Q4).

L'età dei pazienti era compresa tra 49 e 99 anni, con una media di 76 anni.

Nel secondo anno degli studi, i pazienti hanno continuato a ricevere il dosaggio al quale erano stati inizialmente randomizzati ma con un regime posologico guidato dalla valutazione degli esiti visivi e anatomici, con un intervallo massimo tra le dosi, definito dal protocollo, pari a 12 settimane.

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria è stato la percentuale di pazienti nella serie secondo protocollo che ha mantenuto la vista, definita come perdita di meno di 15 lettere di acuità visiva alla settimana 52 rispetto al basale.

Nello studio VIEW1, alla settimana 52, il 95,1% dei pazienti nel gruppo di trattamento Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. Il trattamento con Eylea si è dimostrato non inferiore e clinicamente equivalente al gruppo ranibizumab 0,5Q4.

Nello studio VIEW2, alla settimana 52, il 95,6% dei pazienti nel gruppo di trattamento Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. Il trattamento con Eylea si è dimostrato non inferiore e clinicamente equivalente al gruppo ranibizumab 0,5Q4.

I risultati dettagliati dell'analisi combinata dei due studi sono illustrati nella Tabella 3 e nella Figura 1 sottostanti.

Tabella 3: Esiti di efficacia alla settimana 52 (analisi primaria) e alla settimana 96; dati combinati degli studi VIEW1 e VIEW2^{B)}

Esito di efficacia	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg ogni 8 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg ogni 4 settimane) (N = 595)	
	52 settimane	96 settimane ^{G)}	52 settimane	96 settimane ^{G)}
Numero medio di iniezioni dal basale	7,6	11,2	12,3	16,5
Numero medio di iniezioni durante il secondo anno (dalla settimana 52 alla 96)		4,2		4,7
Percentuale di pazienti che hanno mantenuto l'acuità visiva (<15 lettere di perdita di BCVA ^{A)}) (Serie secondo protocollo)	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Differenza ^{C)} (95% IC) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS ^{A)} per le lettere rispetto al basale	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenza media di LS ^{A)} (lettere ETDRS) ^{C)} (95% IC) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Percentuale di pazienti che ha guadagnato almeno 15 lettere di vista rispetto al basale	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Differenza ^{C)} (95% IC) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) BCVA: Miglior acuità visiva corretta

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

B) Serie completa di analisi (FAS – Full Analysis Set), ultima osservazione portata a termine (LOCF) per tutte le analisi tranne la percentuale di pazienti con acuità visiva mantenuta alla settimana 52, che è una serie secondo protocollo (PPS – Per Protocol Set)

C) La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo ranibizumab. Un valore positivo è a favore di Eylea.

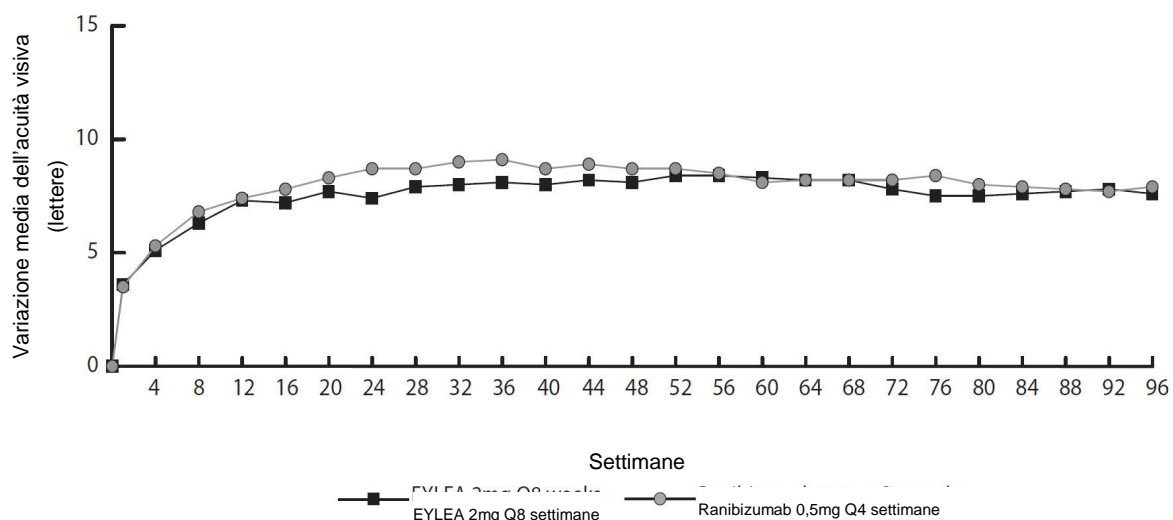
D) Intervallo di confidenza (IC) calcolato mediante approssimazione normale

E) Dopo avvio del trattamento con tre dosi mensili

F) Un intervallo di confidenza interamente al di sopra del -10% indica una non inferiorità di Eylea rispetto a ranibizumab

G) A cominciare dalla settimana 52, tutti i gruppi sono stati trattati usando un modello di trattamento trimestrale modificato, secondo cui i pazienti potevano essere trattati con una frequenza anche mensile ma non con una frequenza non inferiore alle 12 settimane, sulla base di criteri di trattamento predefiniti.

Figura 1. Variazione media dell'acuità visiva dal basale alla settimana 96 per i dati combinati degli studi View1 e View2



*) Dal basale alla settimana 52 Eylea è stato somministrato ogni 8 settimane, dopo tre iniezioni mensili iniziali. Dal basale alla settimana 52 ranibizumab 0,5 mg è stato somministrato ogni 4 settimane. A cominciare dalla settimana 52, tutti i gruppi sono stati trattati usando un modello di trattamento trimestrale modificato, secondo cui i pazienti potevano essere trattati con una frequenza anche mensile ma non con una frequenza non inferiore alle 12 settimane, sulla base di criteri di trattamento predefiniti.

La percentuale di pazienti che alla settimana 96 hanno guadagnato almeno 15 lettere rispetto al basale è stata del 33,44% nel gruppo Eylea 2Q8 e del 31,60% nel gruppo ranibizumab 0,5Q4.

Nell'analisi combinata dei dati degli studi VIEW1 e VIEW2, Eylea ha dimostrato variazioni clinicamente rilevanti rispetto al basale nel questionario NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire) sull'endpoint di efficacia secondaria prespecificato. L'ampiezza di tali variazioni era simile a quella osservata negli studi pubblicati, e corrispondeva a un guadagno di 15 lettere nella miglior acuità visiva corretta (BCVA).

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra Eylea e il prodotto di riferimento ranibizumab per quanto riguarda la variazione del punteggio totale NEI VFQ-25 e delle sue sottoscale (attività da vicino, attività da lontano e dipendenza visione-specifica) alla settimana 52 rispetto al basale.

La riduzione dell'area NCV media è stata evidente in tutti i gruppi di dosaggio in entrambi gli studi.

I risultati di efficacia in tutti i sottogruppi valutabili (età, sesso, razza, acuità visiva al basale, tipo di lesione, dimensione della lesione) in ciascuno studio e nell'analisi combinata erano coerenti con i risultati nelle popolazioni globali.

Nel secondo anno degli studi, l'efficacia è stata generalmente mantenuta fino all'ultima valutazione alla settimana 96.

Nel secondo anno degli studi, per il 2-4% dei pazienti sono state necessarie tutte le iniezioni con frequenza mensile, e per un terzo dei pazienti si è resa necessaria almeno un'iniezione con un intervallo di trattamento di solo un mese.

Popolazione anziana

Negli studi clinici, l'89% circa dei pazienti (1.616/1.817) randomizzati al trattamento con Eylea aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 63% circa (1.139/1.817) aveva un'età pari o superiore a 75 anni.

Edema maculare secondario a CRVO

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso placebo, su pazienti affetti da edema maculare secondario a CRVO. Un totale di 358 pazienti è stato trattato e valutato per l'efficacia (217 con Eylea) nei due studi COPERNICUS e GALILEO. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 3:2 a Eylea 2 mg somministrato ogni 4 settimane (2Q4) o al gruppo di controllo che riceveva iniezioni placebo ogni 4 settimane per un totale di 6 iniezioni.

Dopo 6 iniezioni mensili, i pazienti hanno ricevuto un trattamento solo se soddisfacevano i criteri predefiniti per ripetere il trattamento, mentre i pazienti del gruppo di controllo dello studio GALILEO hanno continuato a ricevere il placebo (controllo a controllo) fino alla settimana 52. A partire da quel momento, a tutti i pazienti è stato proposto un trattamento se soddisfacevano i criteri predefiniti.

L'età dei pazienti era compresa tra i 22 e gli 89 anni, con una media di 64 anni.

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria era rappresentato dalla percentuale di pazienti che avevano guadagnato almeno 15 lettere di BCVA alla settimana 24 rispetto al basale.

La variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al basale costituiva una variabile di efficacia secondaria sia nello studio COPERNICUS che nello studio GALILEO.

La differenza tra i gruppi di trattamento era statisticamente significativa a favore di Eylea in entrambi gli studi. In entrambi gli studi il massimo miglioramento dell'acuità visiva è stato raggiunto dopo 3 mesi, con una successiva stabilizzazione fino a 6 mesi degli effetti sull'acuità visiva e sullo spessore centrale della retina. La differenza statisticamente significativa è stata mantenuta fino alla settimana 52.

I risultati dettagliati dell'analisi di entrambi gli studi sono illustrati nella Tabella 4 e nella Figura 2 seguenti.

Tabella 4: Esiti di efficacia alla settimana 24, 52 e 76/100 (serie complete di analisi con LOCF^{C)}) negli studi COPERNICUS e GALILEO

Esiti di efficacia	COPERNICUS						GALILEO					
	24 settimane		52 settimane		100 settimane		24 settimane		52 settimane		76 settimane	
	Controllo (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Controllo ^{E)} (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Controllo ^{E,F)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Controllo (N = 68)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controllo (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controllo ^{G)} (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)
Percentuale di pazienti che ha guadagnato almeno 15 lettere di BCVA ^{C)} rispetto al basale	12%	56%	30%	55%	23,3%	49,1%	22%	60%	32%	60%	29,4%	57,3%
Differenza pesata ^{A,B)} (95% IC)		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)
Valore p		p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004
Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio ETDRS ^{C)} per le lettere rispetto al basale (DS)	-4,0 (18,0)	17,3 (12,8)	3,8 (17,1)	16,2 (17,4)	1,5 (17,7)	13,0 (17,7)	3,3 (14,1)	18,0 (12,2)	3,8 (18,1)	16,9 (14,8)	6,2 (17,7)	13,7 (17,8)
Differenza media di LS ^{A,C,D)} (95% IC)		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)
Valore p		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070

A) La differenza è Eylea 2 mg Q4 settimane meno il controllo

B) La differenza e l'intervallo di confidenza (IC) sono calcolati usando il test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aggiustato in base alla regione (America vs. il resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e alla categoria di BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

C) BCVA: miglior acuità visiva corretta

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: ultima osservazione portata a termine

DS: deviazione standard

LS: media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

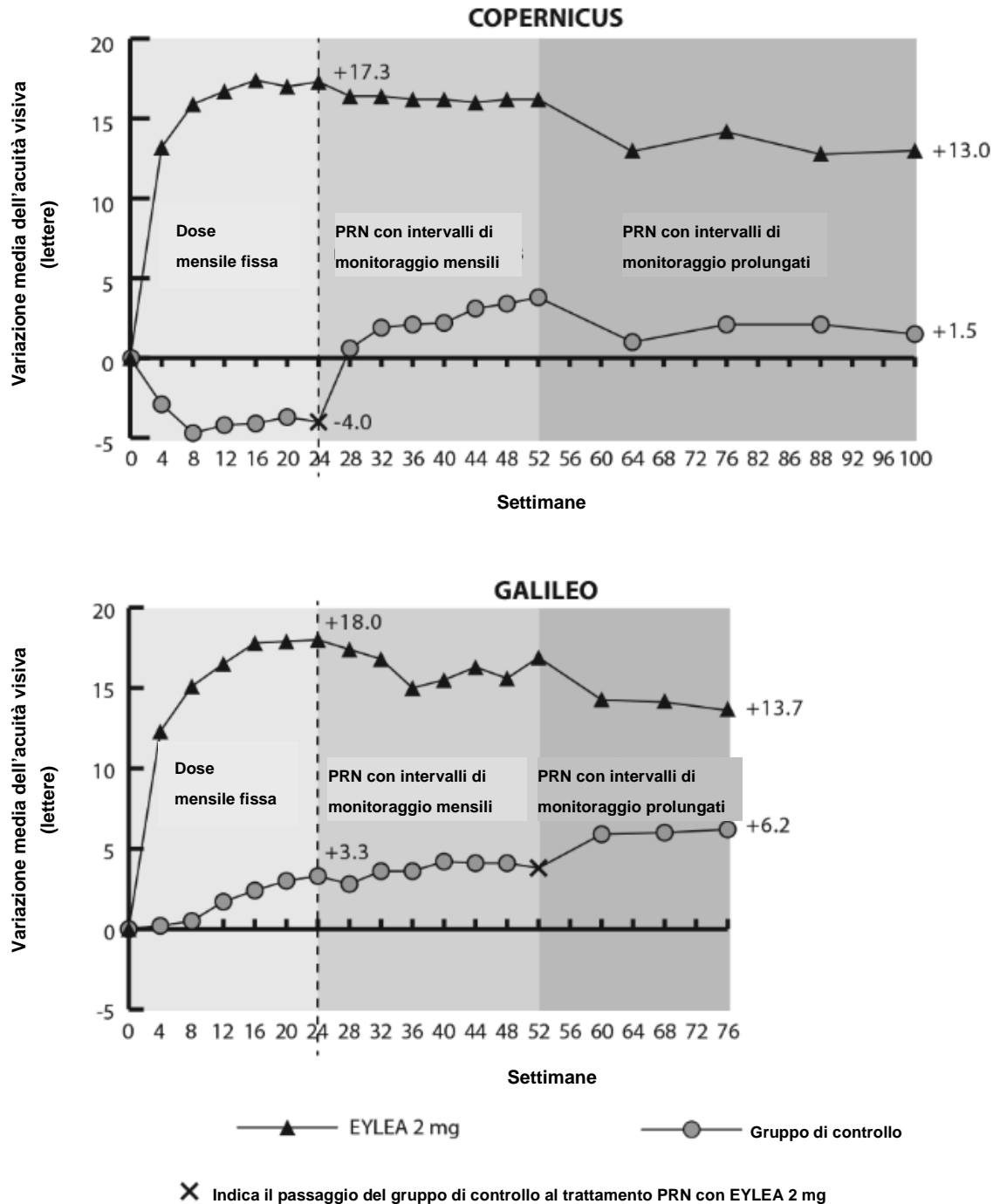
D) Differenza media di LS e intervallo di confidenza basati su un modello ANCOVA con fattori il gruppo di trattamento, la regione (America vs. resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e la categoria BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

E) Nello studio COPERNICUS, i pazienti del gruppo di controllo potevano ricevere Eylea al bisogno con una frequenza anche mensile nel periodo compreso tra la settimana 24 e la settimana 52; i pazienti erano sottoposti a visite ogni 4 settimane

F) Nello studio COPERNICUS, sia il gruppo di controllo che i pazienti trattati con Eylea 2 mg ricevevano Eylea 2 mg al bisogno con una frequenza anche mensile a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 96; i pazienti erano sottoposti a visite trimestrali obbligatorie ma potevano essere visitati anche ogni 4 settimane, se necessario

G) Nello studio GALILEO, sia il gruppo di controllo che i pazienti trattati con Eylea 2 mg ricevevano Eylea 2 mg al bisogno ogni 8 settimane a partire dalla settimana 52 fino alla settimana 68; i pazienti sono stati sottoposti a visite obbligatorie ogni 8 settimane.

Figura 2: Variazione media dal basale alla settimana 76/100 dell'acuità visiva in base al gruppo di trattamento per gli studi COPERNICUS e GALILEO (serie complete di analisi)



La percentuale nel gruppo in trattamento con Eylea di pazienti perfusi è stata alta nello studio GALILEO alla linea di base 86,4%; (n = 89). La perfusione all'endpoint primario alla settimana 24 era del 91,8% (n = 89). I pazienti erano largamente in condizione di mantenere il loro stato perfusionale fino alla settimana 76 (84,3%; (n = 75). Il numero di pazienti perfusi che ha iniziato il trattamento con placebo era alla linea di base il 79,4% (n = 54). La perfusione all'endpoint primario alla settimana 24 era del 85,5% (n = 47). I pazienti in trattamento con placebo sono stati passati al trattamento con Eylea alla settimana 52, in base a criteri pre-definiti. A quel punto l'83,7% di loro (n = 41) era perfuso. I pazienti erano in condizione di mantenere il loro stato perfusionale fino alla settimana 76 (84,0%; (n = 42).

La percentuale nel gruppo in trattamento con Eylea nello studio COPERNICUS di pazienti perfusi è stata alla linea di base del 67,5% (n = 77). La perfusione all'endpoint primario alla settimana 24 era del 87,4% (n = 90). Dopo 24 settimane i pazienti in trattamento con Eylea venivano trattati in base a criteri pre-definiti. Alla settimana 100, il 76,8% dei pazienti (n = 76) era perfuso. La percentuale di pazienti perfusi che ha iniziato il trattamento con placebo era alla linea di base del 68,5% (n = 50). La perfusione all'endpoint primario alla settimana 24 era del 58,6% (n = 34). I pazienti in trattamento con placebo erano candidabili al trattamento con Eylea dalla settimana 24. La percentuale di pazienti perfusi è aumentata all'83,9% (n = 47) alla settimana 52 ed è stata ampiamente mantenuta fino alla settimana 100 78%; (n = 39).

Gli effetti benefici del trattamento con Eylea sulla funzione visiva erano simili al basale nei sottogruppi di pazienti perfusi e non perfusi.

Nell'analisi combinata dei dati degli studi GALILEO e COPERNICUS, Eylea ha mostrato dei cambiamenti molto significativi dal punto di vista clinico basale nell'endpoint secondario di efficacia pre-definito National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). L'entità di questi cambiamenti è stato simile a quella riportata in studi pubblicati, corrispondente ad un guadagno di 15 lettere in Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

Gli effetti del trattamento in tutti i sottogruppi valutabili (ad es. età, sesso, razza, acuità visiva al basale, stato di perfusione retinica, durata della CRVO) in entrambi gli studi erano in generale coerenti con i risultati nella popolazione globale.

Popolazione anziana

Negli studi sulla CRVO, il 52% circa (112/217) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 18% circa (38/217) aveva un'età pari o superiore a 75 anni.

Edema maculare diabetico

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da DME. Un totale di 862 pazienti randomizzati e trattati è stato valutato per l'efficacia. Di questi, 576 sono stati randomizzati al trattamento con Eylea nei due studi (VIVID^{DME} e VISTA^{DME}). In ciascuno studio, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1 a 1 di 3 regimi posologici:

- 1) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 8 settimane dopo 5 dosi iniziali mensili (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 4 settimane (Eylea 2Q4); e
- 3) fotocoagulazione laser a griglia maculare (controllo attivo).

A partire dalla settimana 24, i pazienti che soddisfacevano un soglia prestabilita di perdita della vista erano idonei a ricevere un trattamento aggiuntivo: i pazienti dei gruppi trattati con Eylea potevano ricevere il trattamento laser e i pazienti nel gruppo trattato con il laser potevano ricevere Eylea.

L'età dei pazienti era compresa tra 23 e 87 anni, con una media di 63 anni.

La maggior parte dei pazienti di entrambi gli studi era affetto da diabete di tipo II.

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria è stato la variazione media dal basale alla settimana 52 della BCVA, definita dal punteggio ETDRS per le lettere. Sia il gruppo Eylea 2Q8 che il gruppo Eylea 2Q4 hanno mostrato un'efficacia superiore statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo trattato con il laser.

I risultati dettagliati dell'analisi combinata degli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME} sono illustrati nella Tabella 5 e nella Figura 3 sottostanti.

Tabella 5: Esiti di efficacia alla settimana 52 (serie completa di analisi con LOCF) negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}

Esiti di efficacia	VIVID ^{DME}			VISTA ^{DME}		
	52 settimane			52 settimane		
	EYLEA 2 mg Q8 ^A (N = 135)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 136)	Controllo attivo (laser) (N = 132)	EYLEA 2 mg Q8 ^A (N = 151)	EYLEA 2 mg Q4 (N = 154)	Controllo attivo (laser) (N = 154)
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS ^E per le lettere rispetto al basale	10,7	10,5	1,2	10,7	12,5	0,2
Differenza media di LS ^{B,C,E} (97,5% IC)	9,1 (6,4, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		10,45 (7,73, 13,17)	12,19 (9,35, 15,04)	
Percentuale di pazienti che ha guadagnato almeno 15 lettere di BCVA ^E rispetto al basale	33%	32%	9%	31%	42%	8%
Differenza aggiustata ^{D,C,E} (97,5% IC)	24% (13,5, 34,9)	23% (12,6, 33,9)		23% (13,5, 33,1)	34% (24,1, 44,4)	

^{A)} Dopo avvio del trattamento con 5 dosi mensili

^{B)} Media di LS e IC basati su un modello ANCOVA con la misurazione della BCVA come covariata e il gruppo di trattamento come fattore. Inoltre, la regione (Europa/Australia vs. Giappone) è stata inclusa come fattore per VIVID^{DME} e l'anamnesi di IM e/o CVA come fattore per VISTA^{DME}

^{C)} La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo di controllo (laser)

^{D)} La differenza rispetto all'intervallo di confidenza (IC) e al test statistico è calcolata usando il modello pesato di Mantel-Haenszel aggiustato per la regione (Europa/Australia vs. Giappone) per VIVID^{DME} e l'anamnesi di IM o CVA per VISTA^{DME}.

^{E)} BCVA: Miglior acuità visiva corretta

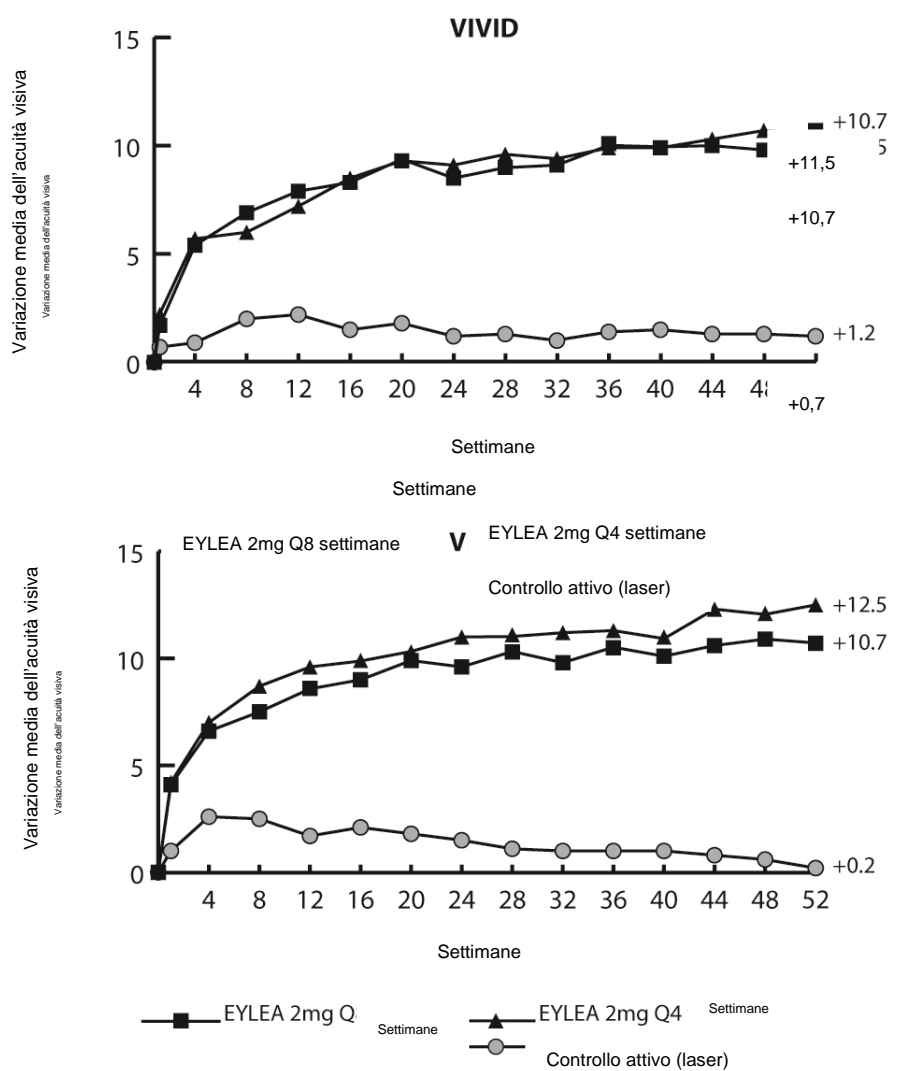
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Ultima Osservazione Portata a Termine

LS: Media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

IC: intervallo di confidenza

Figura 3: Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio EDTRS per le lettere dal basale alla settimana 52 negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}



Gli esiti del secondo anno dello studio VISTA^{DME} sono in linea con i risultati per gli endpoint primari e secondari ottenuti alla settimana 52.

Gli effetti del trattamento in tutti i sottogruppi valutabili (ad es. età, sesso, razza, HbA1c al basale, acuità visiva al basale, terapia anti-VEGF precedente) in entrambi gli studi e nell'analisi combinata erano in generale coerenti con i risultati nella popolazione globale.

Negli studi VIVID^{DME} e VISTA^{DME}, rispettivamente 36 (9%) e 197 (43%) pazienti hanno ricevuto una terapia anti-VEGF precedente, con un periodo di washout di almeno 3 mesi. Gli effetti del trattamento nel sottogruppo di pazienti che era stato precedentemente trattato con un inibitore del VEGF prima della partecipazione allo studio erano simili a quelli osservati nei pazienti che non erano mai stati trattati con un inibitore del VEGF prima della partecipazione allo studio.

I pazienti con malattia bilaterale erano idonei a ricevere un trattamento anti-VEGF nell'altro occhio se ritenuto necessario dal medico. Nello studio VISTA^{DME} 198 pazienti (65%) trattati con Eylea hanno ricevuto iniezioni bilaterali di Eylea; nello studio VIVID^{DME} 70 pazienti (26%) trattati con Eylea hanno ricevuto un diverso trattamento anti-VEGF nell'altro occhio.

Anziani

Negli studi di fase III sulla DME, il 47% circa (268/576) dei pazienti randomizzati al trattamento con

Eylea aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 9% circa (52/576) aveva un'età pari o superiore a 75 anni. I risultati di sicurezza ed efficacia erano coerenti con i risultati della popolazione generale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eylea in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'AMD essudativa, della CRVO e della DME (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Eylea è somministrato direttamente nel corpo vitreo per esercitare effetti locali sull'occhio.

Assorbimento / distribuzione

Aflibercept è assorbito lentamente dall'occhio nella circolazione sistemica in seguito a somministrazione intravitreale e lo si osserva nella circolazione sistemica prevalentemente sotto forma di complesso inattivo e stabile con il VEGF; solo l'"aflibercept libero", però, è in grado di legarsi al VEGF endogeno.

In un sottostudio di farmacocinetica condotto su 6 pazienti affetti da AMD essudativa neovascolare sottoposti a campionamento frequente, le concentrazioni plasmatiche massime di aflibercept libero (C_{max} sistemiche) sono state basse, con una media di 0,02 microgrammi/ml circa (intervallo da 0 a 0,054) entro 1-3 giorni dall'iniezione intravitreale di 2 mg e non sono state più rilevabili due settimane dopo la somministrazione in quasi tutti i pazienti. Aflibercept non si accumula nel plasma quando somministrato per via intravitreale ogni 4 settimane.

La concentrazione plasmatica massima media di aflibercept è circa 50-500 volte inferiore alla concentrazione di aflibercept richiesta per inibire l'attività biologica del VEGF sistemico del 50% in modelli animali, nei quali sono state osservate variazioni della pressione ematica dopo che i livelli di aflibercept libero in circolo avevano raggiunto 10 microgrammi/ml circa e sono ritornati al valore basale quando i livelli sono scesi sotto 1 microgrammo/ml circa. Si stima che in seguito a somministrazione intravitreale di 2 mg ai pazienti, la concentrazione plasmatica massima media di aflibercept libero sia oltre 100 volte inferiore alla concentrazione di aflibercept richiesta (2,91 microgrammi/ml) per legare il VEGF sistemico a metà del valore massimo in uno studio su volontari sani. Effetti farmacodinamici sistemici, come variazioni della pressione ematica, sono quindi improbabili.

Questi risultati farmacocinetici sono stati confermati in sottostudi di farmacocinetica su pazienti affetti da CRVO (C_{max} media dell'aflibercept libero nel plasma 0,046 microgrammi/ml (intervallo: da 0 a 0,081 microgrammi/ml)) e in pazienti affetti da DME (C_{max} media di aflibercept libero nel plasma 0,032 microgrammi/ml (intervallo: da 0 a 0,076 microgrammi/ml)). Dopo iniezione di IVT, i livelli di aflibercept plasmatico libero si riducono gradualmente e diventano inferiori ai limiti di rilevanza entro una settimana.

Eliminazione

Non sono stati condotti studi sul metabolismo in quanto Eylea è un farmaco a base proteica.

L'aflibercept libero si lega al VEGF formando un complesso stabile inerte. Come avviene con altre proteine di grandi dimensioni, l'aflibercept libero e legato dovrebbe essere eliminato mediante catabolismo proteolitico.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi specifici con Eylea su pazienti con compromissione renale.

L'analisi farmacocinetica dei pazienti nello studio VIEW2, il 40% dei quali aveva una compromissione renale (24% lieve, 15% moderata e 1% grave), non ha rivelato alcuna differenza in termini di concentrazioni plasmatiche di farmaco attivo in seguito a somministrazione intravitreale ogni 4 o 8 settimane.

Risultati simili sono stati osservati in pazienti affetti da CRVO nello studio GALILEO e in pazienti affetti da DME nello studio VIVID^{DME}.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sulla tossicità a dosi ripetute sono stati osservati effetti solo a esposizioni sistemiche considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo in seguito a somministrazione intravitale della dose clinica prevista, il che indica una scarsa rilevanza clinica.

Erosioni e ulcere dell'epitelio respiratorio nei turbinati nasali di scimmie trattate per via intravitale con aflibercept sono state osservate a esposizioni sistemiche in eccesso rispetto all'esposizione umana massima. L'esposizione sistemica basata sulla C_{max} e quella basata sull'AUC di aflibercept libero erano circa 200 e 700 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose intravitale di 2 mg. Al livello senza effetti avversi osservabili (NOAEL) di 0,5 mg/occhio nella scimmia, l'esposizione sistemica era 42 e 56 volte superiore se basata rispettivamente sulla C_{max} e sulla AUC.

Non sono stati condotti studi sul potenziale mutageno o cancerogeno di aflibercept.

Un effetto di aflibercept sullo sviluppo intrauterino è stato osservato in studi di sviluppo embrionofetale su coniglie gravide con somministrazione endovenosa (da 3 a 60 mg/kg) e sottocutanea (da 0,1 a 1 mg/kg). Il NOAEL materno corrispondeva rispettivamente alla dose di 3 mg/kg o di 1 mg/kg. Non è stato identificato un NOAEL dello sviluppo. Alla dose di 0,1 mg/kg le esposizioni sistemiche basate su C_{max} e AUC cumulativa di aflibercept libero erano approssimativamente 17 e 10 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose intravitale di 2 mg.

Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile sono stati osservati nell'ambito di uno studio di 6 mesi sulle scimmie in seguito a somministrazione endovenosa di aflibercept a dosi comprese tra 3 e 30 mg/kg. A tutti i dosaggi sono state osservate mestruazioni assenti o irregolari associate ad alterazioni dei livelli di ormoni riproduttivi nelle femmine e ad alterazioni della morfologia e della motilità degli spermatozoi. In base alla C_{max} e alla AUC di aflibercept libero osservate alla dose endovenosa di 3 mg/kg, le esposizioni sistemiche sono state approssimativamente 4.900 e 1.500 volte superiori, rispettivamente, all'esposizione osservata negli esseri umani in seguito a una dose intravitale di 2 mg. Tutte le variazioni erano reversibili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 20

Sodio diidrogeno fosfato, monoidrato (per la regolazione del pH)

Disodio idrogeno fosfato, eptaidrato (per la regolazione del pH)

Sodio cloruro

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella scatola esterna per proteggerlo dalla luce.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso di Eylea può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il flaconcino, procedere in condizioni asettiche.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

100 microlitri di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (gomma elastomerica) e un ago con filtro da 18 G. Confezione da 1.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flaconcino è esclusivamente monouso.

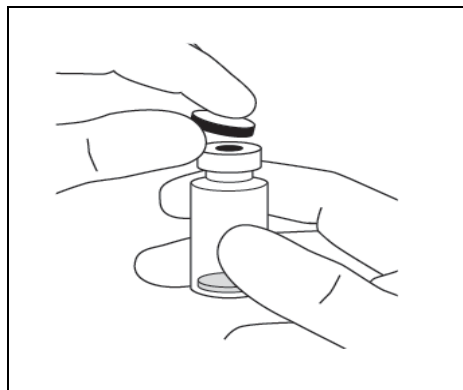
Poiché il flaconcino contiene un volume (100 microlitri) maggiore della dose raccomandata (50 microlitri), una parte del volume contenuto nel flaconcino dev'essere eliminato prima della somministrazione.

La soluzione deve essere esaminata visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle estranee e/o scolorimento o qualsiasi variazione nell'aspetto. Nel caso si verifichi ciò, il prodotto va eliminato.

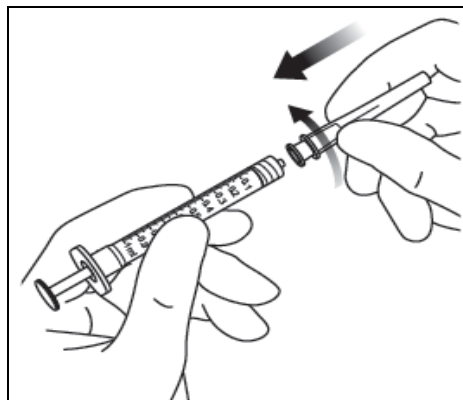
Per l'iniezione intravitale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

Istruzioni per l'uso del flaconcino:

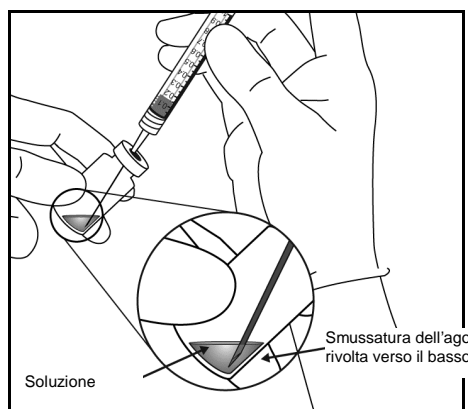
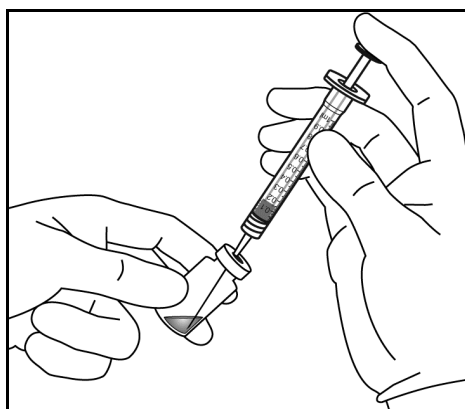
1. Togliere il cappuccio in plastica e disinfettare la parte esterna del tappo in gomma del flaconcino.



2. Collegare l'ago da 18 G con filtro da 5 micron fornito nella scatola a una siringa sterile da 1 ml con Luer-lock.

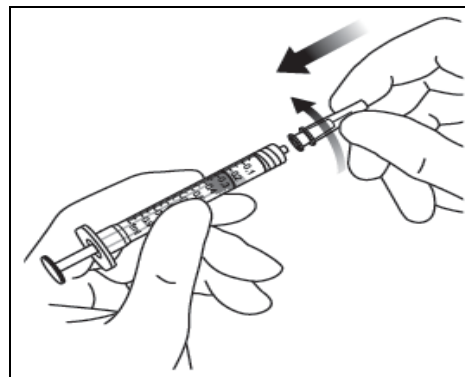


3. Spingere l'ago con filtro nel centro del tappo del flaconcino finché l'ago sia [o venga] completamente inserito nel flaconcino e la punta tocca il fondo o l'angolo sul fondo del flaconcino.
4. Usando una tecnica asettica, aspirare l'intero contenuto del flaconcino di Eylea nella siringa mantenendo il flaconcino in posizione verticale, leggermente inclinato per facilitare la completa aspirazione. Per evitare l'introduzione d'aria assicurarsi che tutta la punta dell'ago, che è tagliata in obliquo, sia completamente immersa nel liquido. Tenere inclinato il flaconcino durante l'aspirazione, tenendo la punta dell'ago completamente immersa nel liquido.

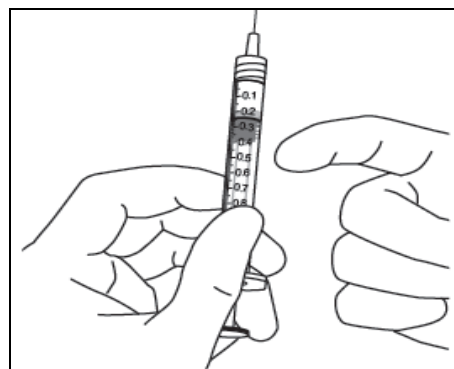


5. Assicurarsi che l'asta dello stantuffo sia tirata sufficientemente all'indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l'ago con filtro.

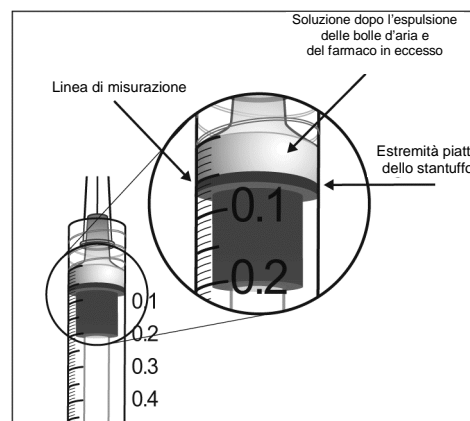
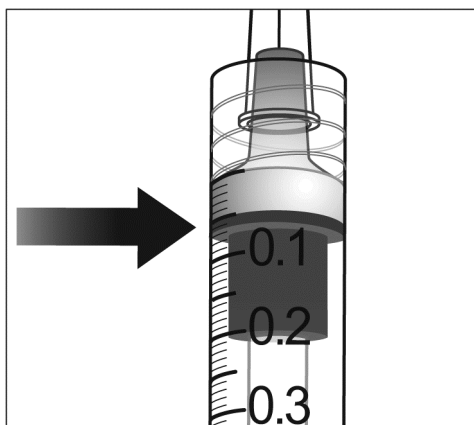
6. Togliere l'ago con filtro e smaltirlo in modo adeguato.
Nota: l'ago con filtro non deve essere usato per l'iniezione intravitale.
7. Usando una tecnica asettica, inserire un ago da iniezione da 30 G x ½ pollici sulla punta della siringa con Luer-lock ruotandolo con forza.



8. Quando si è pronti a somministrare Eylea, togliere la protezione in plastica dell'ago.
9. Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, verificare l'assenza di bolle. Nel caso in cui ve ne siano, picchiettare delicatamente la siringa con il dito in modo da farle salire in superficie.



10. Eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso premendo lentamente lo stantuffo in modo che la sua punta si allinei alla linea che segna 0,05 ml sulla siringa.



11. Il flaconcino è esclusivamente monouso.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/797/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO
ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
Stati Uniti d'America

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germania

GP Grenzach Produktions GmbH
Emil-Barell-Straße 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

• **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ogni stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare la versione finale del materiale educativo con l'autorità competente nazionale. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio che, in seguito alle discussioni ed agli accordi dell'autorità competente di ciascuno stato membro in cui Eylea è commercializzato, tutte le cliniche oftalmologiche in cui ci si aspetta che venga usato Eylea siano provviste, al momento del lancio della nuova indicazione per l'edema maculare diabetico (DME) e periodicamente in seguito, di materiale educativo medico aggiornato contenente i seguenti elementi:

- Informazioni per il medico
- Video sulla procedura d'iniezione intravitreale
- Pittogramma sulla procedura d'iniezione intravitreale
- Materiale educativo per il paziente

Le informazioni per il medico devono includere i seguenti elementi principali:

- Il riassunto delle caratteristiche del prodotto
- Chi deve essere trattato con Eylea
- Tecniche sterili, inclusa la disinfezione perioculare e oculare, per ridurre il rischio di infezioni
- Uso di antibiotici
- Uso di povidone-iodio o di un prodotto equivalente
- Tecniche di iniezione intravitreale
- La necessità di espellere dalla siringa preriempita la dose in eccesso prima di iniettare Eylea per evitare sovradosaggi
- Monitoraggio del paziente dopo iniezione intravitreale
- Segni e sintomi principali di eventi avversi correlati all'iniezione intravitreale, inclusi endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico e cataratta
- Gestione degli eventi avversi correlate all'iniezione intravitreale
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci, mentre le donne in gravidanza non devono usare Eylea.

Il materiale educativo per il paziente deve essere fornito sia in forma di opuscolo che di CD audio, contenenti i seguenti elementi principali:

- Foglio illustrativo
- Chi deve essere trattato con Eylea
- Come prepararsi al trattamento con Eylea
- Quali sono i passaggi successivi al trattamento con Eylea
- Segni e sintomi principali di eventi avversi correlati all'iniezione intravitreale, inclusi endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico e cataratta
- Quando rivolgersi urgentemente ad un operatore sanitario
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci, mentre le donne in gravidanza non devono usare Eylea.

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Effettuare, dopo l'ottenimento dell'AIC, uno studio clinico randomizzato con l'obiettivo primario di confrontare il regime standard di iniezioni ogni 8 settimane con un regime flessibile basato sulla valutazione degli esiti visivi e anatomici, sulla base di un protocollo approvato dal CHMP.	Presentazione del report finale dello studio: 31 Dicembre 2017
Effettuare uno studio di efficacia interventistico post-autorizzativo nei pazienti con edema maculare diabetico con l'obiettivo primario di confrontare, dopo il primo anno di trattamento con Eylea, il regime standard di iniezioni ogni 8 settimane con regimi di trattamento alternativi, es. esteso intervallo tra i trattamenti basato sui risultati visivi e anatomici (PRN e treat-and-extend).	Presentazione del report finale dello studio: Novembre 2019

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO
SCATOLA
Siringa preriempita

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Aflibercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Aflibercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

Polisorbato 20

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (per la regolazione del pH)

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato (per la regolazione del pH)

Sodio cloruro

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 3,6 mg di aflibercept in 90 microlitri (40 mg/ml) in soluzione isoosmotica.

Fornisce una dose singola di 2 mg/0,05 ml.

Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione.

1 siringa preriempita (3,6 mg/90 microlitri)

Dose singola: 2mg/0,05 ml

Il volume in eccesso deve essere eliminato.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intravitreo.

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Aprire il blister sterile esclusivamente nella camera pulita di somministrazione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nel suo blister e nella scatola esterna per proteggerla dalla luce.

Prima dell'uso, il blister chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/797/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL BLISTER**Siringa preriempita****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile

Aflibercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Aflibercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Una siringa preriempita contiene 3,6 mg/90 microlitri (40 mg/ml) in soluzione isoosmotica.
Fornisce una dose singola di 2 mg/0,05 ml.

Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Usò intravitreo.

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Aprire il blister sterile esclusivamente nella camera pulita di somministrazione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nel suo blister e nella scatola esterna per proteggerla dalla luce. Prima dell'uso, il blister chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/797/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA
Siringa preriempita**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile
Aflibercept
Usò intravitreo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Dose singola = 2 mg/50 microlitri

3,6 mg/90 microlitri

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****Flaconcino****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in un flaconcino

Aflibercept

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Aflibercept

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:

Polisorbato 20

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (per la regolazione del pH)

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato (per la regolazione del pH)

Sodio cloruro

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile in flaconcino

Un flaconcino contiene 4 mg di aflibercept in 100 microlitri (40 mg/ml) in soluzione isoosmotica.

Fornisce una dose singola di 2 mg/0,05 ml.

Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione.

1 flaconcino (4 mg/0,1 ml)

Ago da 18G con filtro

Dose singola: 2 mg/0,05 ml

Il volume in eccesso deve essere eliminato.

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intravitreo.

Flaconcino esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella scatola esterna per proteggerlo dalla luce.

Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/797/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI
ETICHETTA
Flaconcino**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile
Aflibercept
Usò intravitreo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Dose singola = 2 mg/50 microlitri
Contenuto estraibile = 4 mg/100 microlitri

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in una siringa preriempita Aflibercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Eylea e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Eylea
3. Come prendere Eylea
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eylea
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Eylea e a cosa serve

Eylea è una soluzione che viene iniettata nell'occhio per trattare negli adulti malattie dell'occhio chiamate

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina (*Central Retinal Vein Occlusion - CRVO*),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema - DME*).

Aflibercept, il principio attivo di Eylea, blocca l'attività di un gruppo di fattori, noti come VEGF-A (Fattore di crescita endoteliale vascolare A) e PlGF (Fattore di crescita placentare).

Nei pazienti affetti da AMD essudativa, questi fattori, se in eccesso, scatenano la formazione anormale di nuovi vasi sanguigni nell'occhio. Questi nuovi vasi sanguigni possono causare la fuoriuscita di componenti del sangue nell'occhio ed eventuali danni ai tessuti oculari responsabili della vista.

Nei pazienti affetti da CRVO si forma un blocco nel principale vaso sanguigno che trasporta via il sangue dalla retina. I livelli di VEGF aumentano in risposta a tale evento, causando la fuoriuscita di liquido nella retina e quindi il rigonfiamento della macula, chiamato edema maculare.

L'edema maculare diabetico è un rigonfiamento della retina che si verifica in pazienti diabetici a causa della fuoriuscita di liquido dai vasi sanguigni presenti nella macula. La macula è la parte della retina preposta alla visione distinta. Quando la macula si riempie di liquido, la visione centrale diventa offuscata.

È stato dimostrato che Eylea blocca la crescita di nuovi vasi sanguigni anormali nell'occhio, da cui spesso fuoriescono liquidi o sangue. Eylea può aiutare a stabilizzare e, in molti casi, a migliorare la perdita di vista correlata all'AMD essudativa, alla CRVO e alla DME.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Eylea

Non prenda Eylea:

- se è allergico ad aflibercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un'infezione in corso o sospetta all'interno o intorno all'occhio (infezione oculare o perioculare).
- se ha una grave infiammazione dell'occhio (indicata da dolore o arrossamento).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Eylea:

- se ha un glaucoma,
- se le è mai capitato di vedere lampi di luce o mosche volanti e se il numero e la dimensione delle mosche volanti è aumentato improvvisamente.
- se è stato effettuato o è previsto un intervento chirurgico sull'occhio nelle ultime o nelle prossime quattro settimane.
- se ha una forma grave di CRVO (CRVO ischemica cronica), il trattamento con Eylea non è raccomandato.

È inoltre importante che lei sappia che

- la sicurezza e l'efficacia di Eylea quando viene somministrato a entrambi gli occhi contemporaneamente non sono state studiate in modo sistematico e se viene somministrato in questo modo può portare ad un aumento del rischio di sperimentare effetti collaterali generali.
- le iniezioni di Eylea possono scatenare in alcuni pazienti un aumento della pressione dell'occhio (pressione intraoculare) nei 60 minuti successivi all'iniezione. Il medico monitorerà tale effetto dopo ogni iniezione.
- se sviluppa un'infezione o un'infiammazione all'interno dell'occhio (endofthalmite) o altre complicanze, può avere dolore all'occhio o aumento del malessere, peggioramento dell'arrossamento dell'occhio, offuscamento o riduzione della vista e aumento della sensibilità alla luce. È importante che ogni sintomo sia diagnosticato e trattato il prima possibile.
- il medico verificherà se presenta fattori di rischio per una particolare malattia dell'occhio (lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico), nel cui caso Eylea le verrà somministrato con cautela.
- Eylea non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il nascituro.
- le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno ulteriori tre mesi dopo l'ultima iniezione di Eylea.

Quando s'iniettano inibitori del VEGF, sostanze simili a quelle contenute in Eylea, nel corpo e non solo nell'occhio, esiste un rischio potenziale che coaguli di sangue blocchino i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi) determinando un attacco cardiaco o un ictus. Esiste un rischio teorico che si verifichino tali eventi in seguito all'iniezione di Eylea nell'occhio. Vi sono dati limitati sulla sicurezza del trattamento di pazienti affetti da CRVO e DME che hanno avuto un ictus o un mini-ictus (attacco ischemico transitorio) o un attacco cardiaco negli ultimi 6 mesi. Se una di queste situazioni si applica al suo caso, Eylea le verrà somministrato con cautela.

L'esperienza è limitata con il trattamento di

- pazienti affetti da DME dovuta a diabete di tipo I.
- diabetici con valori medi elevati di glicemia (HbA1c superiore al 12%).

- diabetici affetti da una malattia dell'occhio causata dal diabete chiamata retinopatia proliferativa diabetica.

Non vi è alcuna esperienza con il trattamento di

- pazienti con infezioni acute.
- pazienti con altre malattie dell'occhio come una diminuzione dell'acutezza visiva (distacco retinico) o con vista offuscata a causa di un foro maculare.
- diabetici con pressione sanguigna alta non controllata.

Se riscontra in lei uno dei casi sopra descritti, il medico prenderà in considerazione questa assenza di informazioni quando la tratterà con Eylea.

Bambini e adolescenti

L'uso di Eylea in bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato perché l'AMD essudativa, la CRVO e la DME si verificano principalmente negli adulti. Pertanto il suo uso in questa fascia d'età non è pertinente.

Altri medicinali ed Eylea

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo l'ultima iniezione di Eylea.
- Non vi sono esperienze sull'uso di Eylea in donne in gravidanza. Eylea non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il nascituro. Se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza, ne discuta con il medico prima del trattamento con Eylea.
- Eylea non è raccomandato durante l'allattamento in quanto non è noto se Eylea passi nel latte umano. Chieda consiglio al medico prima di iniziare il trattamento con Eylea.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo l'iniezione di Eylea potrebbe presentare alcuni disturbi visivi temporanei. Non guidi veicoli e non utilizzi macchinari fino alla loro scomparsa.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Eylea

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, il che significa che è praticamente "senza sodio".

3. Come prendere Eylea

Un medico esperto nelle iniezioni oculari inietterà Eylea nel suo occhio in condizioni asettiche (pulite e sterili).

La dose raccomandata è 2 mg di aflibercept (50 microlitri).

Eylea è somministrato come iniezione nell'occhio (iniezione intravitreale).

Prima dell'iniezione, il medico userà un lavaggio oculare disinfettante per pulire accuratamente l'occhio ed impedire le infezioni. Il medico le darà anche un anestetico locale per ridurre o bloccare il dolore causato dall'iniezione.

AMD essudativa

I pazienti affetti da AMD essudativa saranno trattati con un'iniezione al mese per tre dosi successive, seguita da un'iniezione ogni 2 mesi.

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, è comunque possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti in base agli esami eseguiti dal medico.

A meno che lei non abbia problemi o non venga diversamente consigliato dal medico, non c'è motivo per farsi visitare dal medico nel periodo compreso fra le iniezioni.

Edema maculare secondario a CRVO

Il medico determinerà la frequenza di trattamento più appropriata per lei. Il trattamento inizierà con una serie di iniezioni mensili di Eylea.

L'intervallo fra due iniezioni non deve essere inferiore ad un mese.

Se le sue condizioni non migliorano dopo i primi tre mesi di trattamento, il medico può decidere di interrompere il trattamento con Eylea.

Se durante il trattamento il medico considererà le sue condizioni stabili per tre mesi, potrà sospendere il trattamento. Se considerato necessario, l'intervallo fra due iniezioni potrà essere prolungato oltre il mese. Se dopo la sospensione la sua condizione inizia a peggiorare, il trattamento deve essere ripreso.

Normalmente il medico la visiterà in occasione dell'iniezione. Se l'intervallo fra le iniezioni è maggiore di un mese, il medico può decidere di visitarla più spesso. In questo caso dovrà prendere ulteriori appuntamenti per farsi visitare dal medico nel periodo compreso fra le iniezioni.

DME

I pazienti affetti da DME saranno trattati con un'iniezione al mese per le prime cinque dosi consecutive, seguite da un'iniezione ogni 2 mesi.

A meno che lei non abbia problemi o non venga diversamente consigliato dal medico, non c'è motivo per farsi visitare dal medico nel periodo compreso fra le iniezioni.

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, l'intervallo tra i trattamenti può essere prolungato in base agli esami eseguiti dal medico. Il medico deciderà la frequenza degli esami di follow-up.

Il medico può decidere di sospendere il trattamento con Eylea, qualora si determini che lei non sta traendo beneficio nel continuare il trattamento.

Se dimentica di prendere Eylea

Prenda un nuovo appuntamento per eseguire gli esami e l'iniezione.

Se interrompe il trattamento con Eylea

Consulti il medico prima di interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si possono potenzialmente verificare **reazioni allergiche** (ipersensibilità), che possono essere gravi e necessitare di ricorso immediato al medico.

Con la somministrazione di Eylea, possono verificarsi alcuni effetti indesiderati dovuti alla procedura d'iniezione. Alcuni di essi possono essere **gravi** e includono **offuscamento del cristallino** (cataratta), **diminuzione dell'acutezza visiva** (distacco retinico), **distacco dalla retina della sostanza simile a un gel presente all'interno dell'occhio** (distacco del corpo vitreo), infezione o **infiammazione all'interno dell'occhio** (endofalmitite) e **aumento della pressione all'interno dell'occhio** (pressione intraoculare elevata). Questi effetti indesiderati gravi si sono verificati in meno di 1 iniezione su 2.600 negli studi clinici.

Se riscontra uno di questi gravi effetti indesiderati, contatti il medico immediatamente.

Elenco degli effetti indesiderati riferiti

Di seguito è riportato un elenco degli effetti indesiderati riferiti come potenzialmente correlati alla procedura di iniezione o al medicinale. Non si allarmi, potrebbe non presentare nessuno di essi. Parli sempre con il medico di eventuali effetti indesiderati sospetti.

Effetti indesiderati molto comuni (*possono riguardare più di 1 persona su 10*):

- occhio iniettato di sangue causato dal sanguinamento da piccoli vasi sanguigni negli strati esterni dell'occhio (emorragia congiuntivale)
- peggioramento della vista (ridotta acuità visiva)
- dolore all'occhio

Effetti indesiderati comuni (*possono riguardare fino a 1 persona su 10*):

- diminuzione dell'acutezza visiva (lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico*, distacco dell'epitelio pigmentato retinico)
- vista disturbata (degenerazione retinica)
- sanguinamento nell'occhio (emorragia del corpo vitreo)
- alcune forme di offuscamento del cristallino (cataratta, cataratta del nucleo, cataratta subcapsulare, cataratta corticale)
- danni allo strato superficiale del globo oculare (erosione corneale, abrasione corneale)
- aumento della pressione oculare (pressione intraoculare elevata)
- visione offuscata
- visione di macchie in movimento (mosche volanti)
- gonfiore dello strato superficiale del globo oculare (edema corneale)
- distacco dalla retina della sostanza gelatinosa interna all'occhio (distacco del corpo vitreo)
- dolore nel sito di iniezione
- sensazione di avere qualcosa nell'occhio (sensazione di corpo estraneo nell'occhio)
- aumento della produzione di lacrime (lacrimazione aumentata)
- gonfiore della palpebra (edema delle palpebre)
- sanguinamento nel sito di iniezione (emorragia nel sito di iniezione)
- dolore all'occhio e visione offuscata dovuti a un'infiammazione dello strato anteriore del globo oculare (cornea) (cheratite puntata)
- rossore dell'occhio (iperemia congiuntivale, iperemia oculare)

*) Condizioni note per essere associate a AMD essudativa; osservate solo in pazienti affetti da AMD essudativa.

Effetti indesiderati non comuni (*possono riguardare fino a 1 persona su 100*):

- reazioni allergiche (ipersensibilità),
- cecità
- infiammazione all'interno dell'occhio (endofalmitite)
- diminuzione dell'acutezza visiva (distacco retinico, lacerazione retinica)
- infiammazione dell'iride dell'occhio (irite)
- infiammazione di alcune parti dell'occhio (uveite, iridociclite, infiammazione della camera anteriore)
- alcune forme di offuscamento del cristallino (opacità lenticolare)
- danni allo strato superficiale del globo oculare (difetto dell'epitelio corneale)
- irritazione del sito d'iniezione

- strana sensazione nell'occhio
- irritazione della palpebra

Effetti indesiderati rari (*possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000*):

- infiammazione di alcune parti dell'occhio (vitrite)
- pus nell'occhio (ipopion)

Negli studi clinici è stata rilevata un'aumentata incidenza di sanguinamenti dai piccoli vasi sanguigni nello strato esterno dell'occhio (emorragia congiuntivale) nei pazienti affetti da AMD essudativa trattati con i medicinali per diluire il sangue. Quest'incidenza aumentata era comparabile fra i pazienti trattati con ranibizumab e quelli trattati con Eylea.

L'uso di inibitori sistemici del VEGF, che sono sostanze simili a quelle contenute in Eylea, è potenzialmente correlato al rischio di eventi tromboembolici arteriosi (coaguli sanguigni che bloccano i vasi) che possono causare un attacco cardiaco o un ictus. Vi è un rischio potenziale che tali eventi si verificano in seguito all'iniezione di Eylea nell'occhio.

Come con tutte le proteine usate a scopo terapeutico, con Eylea è possibile che si scateni una reazione immunitaria (formazione di anticorpi).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il Sistema Nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Eylea

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad." / "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Prima dell'uso, il blister chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore.
- Tenere la siringa preriempita nella scatola esterna per proteggerla dalla luce.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eylea

- Il principio attivo è aflibercept. Una siringa preriempita contiene 90 microlitri, equivalenti a 3,6 mg di aflibercept. Una siringa preriempita fornisce una dose di 2 mg di aflibercept in 50 microlitri.
- Gli altri componenti sono: polisorbato 20, sodio diidrogeno fosfato monoidrato (per la regolazione del pH), disodio idrogeno fosfato eptaidrato (per la regolazione del pH), sodio cloruro, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Eylea e contenuto della confezione

Eylea è una soluzione iniettabile (iniezione) in siringa preriempita (3,6 mg/90 microlitri). L'aspetto della soluzione è da incolore a giallo pallido.

Confezione da 1.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin

Germania

Produttore

GP Grenzach Produktions GmbH

Emil-Barell-Straße 7

D-79639 Grenzach-Wyhlen

Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z. o. o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s. r. o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44-(0)1635-563000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

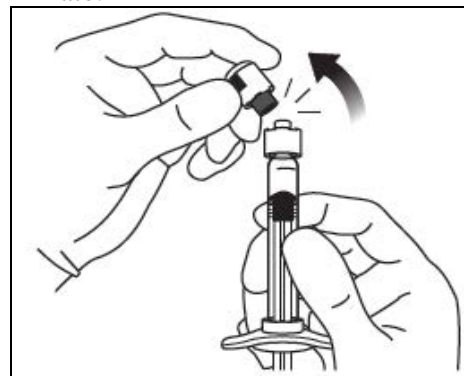
Ogni siringa preriempita deve esclusivamente essere usata per il trattamento di un singolo occhio. Non aprire il blister sterile preriempito al di fuori della camera pulita di somministrazione.

Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle estranee e/o scolorimento o qualsiasi variazione dell'aspetto. Nel caso si verifichi ciò, il prodotto va eliminato.

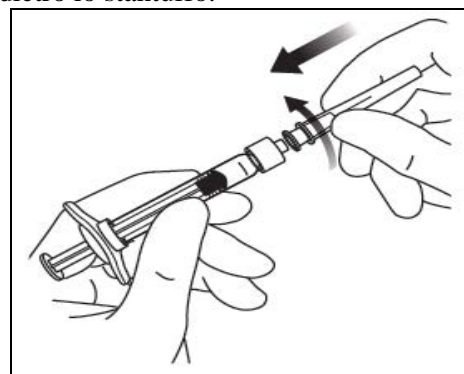
Prima dell'uso, il blister chiuso di Eylea può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il blister, procedere in condizioni asettiche. Per l'iniezione intravitale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

Istruzioni per l'uso della siringa preriempita:

1. Quando si è pronti per somministrare Eylea, aprire la scatola ed estrarre il blister sterilizzato. Aprire con cautela il blister garantendo la sterilità del suo contenuto. Tenere la siringa sul vassoio sterile fino a quando non si è pronti per il montaggio.
2. Usando una tecnica asettica, togliere la siringa dal blister sterilizzato.
3. Per rimuovere il cappuccio della siringa, tenere la siringa con una mano e afferrare il cappuccio con il pollice e l'indice dell'altra mano. Attenzione: staccare (non ruotare o girare) il cappuccio della siringa.

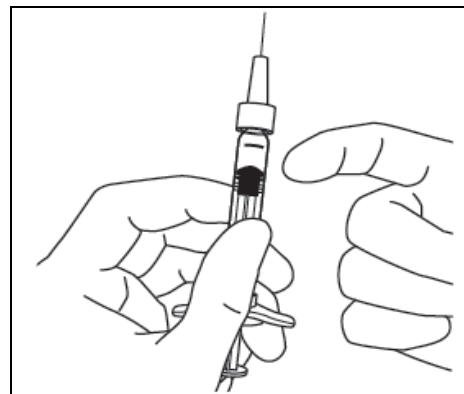


4. Per non compromettere la sterilità del prodotto, non tirare indietro lo stantuffo.
5. Usando una tecnica asettica, inserire con forza l'ago per iniezione ruotandolo sulla punta della siringa con Luer-lock.

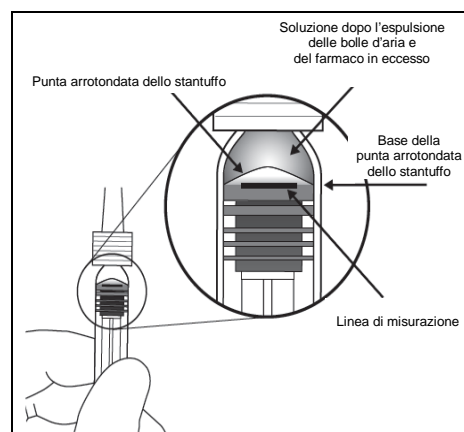
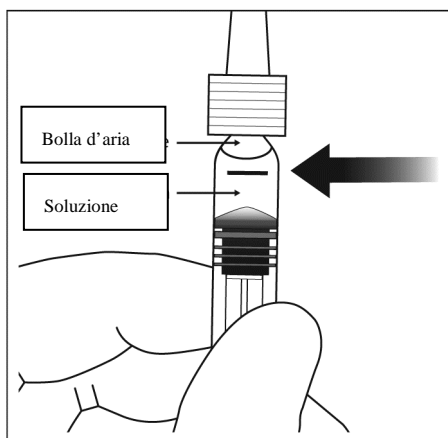


6. Togliere la protezione in plastica dell'ago.

7. Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, controllare l'assenza di bolle d'aria al suo interno. Se vi sono bolle, picchiettare delicatamente la siringa con il dito per farle salire in superficie.



8. Per eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso, premere delicatamente lo stantuffo per allineare la base cilindrica della sua punta arrotondata con la linea nera di misurazione sulla siringa (equivalente a 50 microlitri).



9. La siringa preriempita è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in un flaconcino Aflibercept

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di utilizzare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Eylea e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Eylea
3. Come utilizzare Eylea
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eylea
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Eylea e a cosa serve

Eylea è una soluzione che viene iniettata nell'occhio per trattare negli adulti malattie dell'occhio chiamate

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena centrale della retina (*Central Retinal Vein Occlusion - CRVO*),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema - DME*).

Aflibercept, il principio attivo di Eylea, blocca l'attività di un gruppo di fattori, noti come VEGF-A (Fattore di crescita endoteliale vascolare A) e PlGF (Fattore di crescita placentare).

Nei pazienti affetti da AMD essudativa, questi fattori, se in eccesso, scatenano la formazione anormale di nuovi vasi sanguigni nell'occhio. Questi nuovi vasi sanguigni possono causare la fuoriuscita di componenti del sangue nell'occhio ed eventuali danni ai tessuti oculari responsabili della vista.

Nei pazienti affetti da CRVO si forma un blocco nel principale vaso sanguigno che trasporta via il sangue lontano dalla retina. I livelli di VEGF aumentano in risposta a tale evento, causando la fuoriuscita di liquido nella retina e quindi il rigonfiamento della macula, chiamato edema maculare.

L'edema maculare diabetico è un rigonfiamento della retina che si verifica in pazienti diabetici a causa della fuoriuscita di liquido dai vasi sanguigni presenti nella macula. La macula è la parte della retina responsabile della visione fine. Quando la macula si riempie di liquido, la visione centrale diventa offuscata.

È stato dimostrato che Eylea blocca la crescita di nuovi vasi sanguigni anormali nell'occhio, da cui spesso fuoriescono liquidi o sangue. Eylea può aiutare a stabilizzare e, in molti casi, a migliorare la perdita di vista correlata all'AMD essudativa, alla CRVO e alla DME.

2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Eylea

Non prenda Eylea:

- se è allergico ad aflibercept o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un'infezione in corso o sospetta all'interno o intorno all'occhio (infezione oculare o perioculare).
- se ha una grave infiammazione dell'occhio (indicata da dolore o dall'arrossamento).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Eylea

- se ha un glaucoma,
- se le è mai capitato di vedere lampi di luce o mosche volanti e se il numero e la dimensione delle "mosche volanti" è aumentato improvvisamente.
- se è stato effettuato o è previsto un intervento chirurgico sull'occhio nelle ultime o nelle prossime quattro settimane.
- se ha una forma grave di CRVO (CRVO ischemica cronica), il trattamento con Eylea non è raccomandato.

È inoltre importante che lei sappia che

- la sicurezza e l'efficacia di Eylea quando viene somministrato a entrambi gli occhi contemporaneamente non sono state studiate in modo sistematico e se viene somministrato in questo modo può portare ad un aumento del rischio di sperimentare effetti collaterali generali.
- le iniezioni di Eylea possono scatenare in alcuni pazienti un aumento della pressione dell'occhio (pressione intraoculare) nei 60 minuti successivi all'iniezione. Il medico monitorerà tale effetto dopo ogni iniezione.
- se sviluppa un'infezione o un'infiammazione all'interno dell'occhio (endoftealmite) o altre complicanze, può avere dolore all'occhio o aumento del malessere, peggioramento dell'arrossamento dell'occhio, offuscamento o riduzione della vista e aumento della sensibilità alla luce. È importante che ogni sintomo sia diagnosticato e trattato il prima possibile.
- il medico verificherà se presenta fattori di rischio per una particolare malattia dell'occhio (lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico), nel cui caso Eylea le verrà somministrato con cautela.
- Eylea non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il nascituro.
- le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno ulteriori tre mesi dopo l'ultima iniezione di Eylea.

Quando si iniettano degli inibitori del VEGF, sostanze simili a quelle contenute in Eylea, nel corpo e non solo nell'occhio, esiste un rischio potenziale che coaguli di sangue blocchino i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi) determinando un attacco cardiaco od un ictus. Esiste un rischio teorico che si verifichino tali eventi in seguito all'iniezione di Eylea nell'occhio. Vi sono dati limitati sulla sicurezza del trattamento di pazienti affetti da CRVO e DME che hanno avuto un ictus o un mini-ictus (attacco ischemico transitorio) o un attacco cardiaco negli ultimi 6 mesi. Se una di queste situazioni si applica al suo caso, Eylea le verrà somministrato con cautela.

L'esperienza è limitata con il trattamento di

- pazienti affetti da DME dovuta a diabete di tipo I.
- diabetici con valori medi elevati di glicemia (HbA1c superiore al 12%).

- diabetici affetti da una malattia dell'occhio causata dal diabete chiamata retinopatia proliferativa diabetica.

Non vi è alcuna esperienza con il trattamento di

- pazienti con infezioni acute.
- pazienti con altre malattie dell'occhio come una diminuzione dell'acutezza visiva (distacco retinico) o con vista offuscata a causa di un foro maculare.
- diabetici con pressione sanguigna alta non controllata.

Se riscontra in lei uno dei casi sopra descritti, il medico prenderà in considerazione questa assenza di informazioni quando la tratterà con Eylea.

Bambini e adolescenti

L'uso di Eylea in bambini o adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato perché l'AMD essudativa, la CRVO e la DME si verificano principalmente negli adulti. Pertanto, il suo uso in questa fascia d'età non è pertinente.

Altri medicinali ed Eylea

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza e allattamento

- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo l'ultima iniezione di Eylea.
- Non vi sono esperienze sull'uso di Eylea in donne in gravidanza. Eylea non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il nascituro. Se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza, ne discuta con il medico prima del trattamento con Eylea.
- Eylea non è raccomandato durante l'allattamento in quanto non è noto se Eylea passi nel latte umano. Chieda consiglio al medico prima di iniziare il trattamento con Eylea.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Dopo l'iniezione di Eylea potrebbe presentare alcuni disturbi visivi temporanei. Non guidi veicoli e non utilizzi macchinari fino alla loro scomparsa.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Eylea

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, il che significa che è praticamente "senza sodio".

3. Come utilizzare Eylea

Un medico esperto nelle iniezioni oculari inietterà Eylea nel suo occhio in condizioni asettiche (pulite e sterili).

La dose raccomandata è 2 mg di aflibercept (50 microlitri).

Eylea è somministrato come iniezione nell'occhio (iniezione intravitreale).

Prima dell'iniezione il medico userà un lavaggio oculare disinfettante per pulire accuratamente l'occhio ed impedire le infezioni. Il medico le darà anche un anestetico locale per ridurre o bloccare il dolore causato dall'iniezione.

AMD essudativa

I pazienti affetti da AMD essudativa saranno trattati con un'iniezione al mese per tre dosi successive, seguita da un'iniezione ogni 2 mesi.

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, è comunque possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti in base agli esami eseguiti dal medico.

A meno che lei non abbia problemi o non venga diversamente consigliato dal medico, non c'è motivo per farsi visitare dal medico nel periodo compreso fra le iniezioni.

Edema maculare secondario a CRVO

Il medico determinerà la frequenza di trattamento più appropriata per lei. Il trattamento inizierà con una serie di iniezioni mensili di Eylea.

L'intervallo fra due iniezioni non deve essere inferiore ad un mese.

Se le sue condizioni non migliorano dopo i primi tre mesi di trattamento, il medico può decidere di interrompere il trattamento con Eylea.

Se durante il trattamento il medico considererà le sue condizioni stabili per tre mesi, potrà sospendere il trattamento. Se considerato necessario, l'intervallo fra due iniezioni potrà essere prolungato oltre il mese. Se dopo la sospensione la sua condizione inizia a peggiorare, il trattamento deve essere ripreso.

Normalmente il medico la visiterà in occasione dell'iniezione. Se l'intervallo fra le iniezioni è maggiore di un mese, il medico può decidere di visitarla più spesso. In questo caso dovrà prendere ulteriori appuntamenti per farsi visitare dal medico nel periodo compreso fra le iniezioni.

DME

I pazienti affetti da DME saranno trattati con un'iniezione al mese per le prime cinque dosi consecutive, seguite da un'iniezione ogni 2 mesi.

A meno che lei non abbia problemi o non venga diversamente consigliato dal medico, non c'è motivo per farsi visitare dal medico nel periodo compreso fra le iniezioni.

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, l'intervallo tra i trattamenti può essere prolungato in base agli esami eseguiti dal medico. Il medico deciderà la frequenza degli esami di follow-up.

Il medico può decidere di sospendere il trattamento con Eylea, qualora si determini che lei non sta traendo beneficio nel continuare il trattamento.

Se dimentica di utilizzare Eylea

Prenda un nuovo appuntamento per eseguire gli esami e l'iniezione.

Se interrompe il trattamento con Eylea

Consulti il medico prima di interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Si possono potenzialmente verificare **reazioni allergiche** (ipersensibilità), che possono essere gravi e necessitare di ricorso immediato al medico.

Con la somministrazione di Eylea, possono verificarsi alcuni effetti indesiderati dovuti alla procedura d'iniezione. Alcuni di essi possono essere **gravi** e includono **offuscamento del cristallino** (cataratta), **diminuzione dell'acutezza visiva** (distacco retinico), **distacco dalla retina della sostanza simile a un gel presente all'interno dell'occhio** (distacco del corpo vitreo), infezione o **infiammazione all'interno dell'occhio** (endofalmitite) e **aumento della pressione all'interno dell'occhio** (pressione intraoculare elevata). Questi effetti indesiderati gravi si sono verificati in meno di 1 iniezione su 2.600 negli studi clinici.

Se riscontra uno di questi gravi effetti indesiderati, contatti il medico immediatamente.

Elenco degli effetti indesiderati riferiti

Di seguito è riportato un elenco degli effetti indesiderati riferiti come potenzialmente correlati alla procedura di iniezione o al medicinale. Non si allarmi, potrebbe non presentare nessuno di essi. Parli sempre con il medico di eventuali effetti indesiderati sospetti.

Effetti indesiderati molto comuni (*possono riguardare più di 1 persona su 10*):

- occhio iniettato di sangue causato dal sanguinamento da piccoli vasi sanguigni negli strati esterni dell'occhio (emorragia congiuntivale)
- peggioramento della vista (acuità visiva ridotta)
- dolore all'occhio

Effetti indesiderati comuni (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*):

- diminuzione dell'acutezza visiva (lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico*, distacco dell'epitelio pigmentato retinico)
- vista disturbata (degenerazione retinica)
- sanguinamento nell'occhio (emorragia del corpo vitreo)
- alcune forme di offuscamento del cristallino (cataratta, cataratta del nucleo, cataratta subcapsulare, cataratta corticale)
- danni allo strato superficiale del globo oculare (erosione corneale, abrasione corneale)
- aumento della pressione oculare (pressione intraoculare elevata)
- visione offuscata
- visione di macchie in movimento (mosche volanti)
- gonfiore dello strato superficiale del globo oculare (edema corneale)
- distacco dalla retina della sostanza gelatinosa interna all'occhio (distacco del corpo vitreo)
- dolore nel sito di iniezione
- sensazione di avere qualcosa nell'occhio (sensazione di corpo estraneo nell'occhio)
- aumento della produzione di lacrime (lacrimazione aumentata)
- gonfiore della palpebra (edema delle palpebre)
- sanguinamento nel sito di iniezione (emorragia nel sito di iniezione)
- dolore all'occhio e visione offuscata dovuti a un'infiammazione dello strato anteriore del globo oculare (cornea) (cheratite puntata)
- rossore dell'occhio (iperemia congiuntivale, iperemia oculare)

*) Condizioni note per essere associate a AMD essudativa; osservate solo in pazienti affetti da AMD essudativa.

Effetti indesiderati non comuni (*possono riguardare fino a 1 persona su 100*):

- reazioni allergiche generalizzate (ipersensibilità)
- cecità
- infiammazione all'interno dell'occhio (endofalmitite)
- diminuzione dell'acutezza visiva (distacco retinico, lacerazione retinica)
- infiammazione dell'iride dell'occhio (uveite, irite)
- infiammazione di alcune parti dell'occhio (iridociclite, infiammazione della camera anteriore)
- alcune forme di offuscamento del cristallino (opacità lenticolare)
- danni allo strato superficiale del globo oculare (difetto dell'epitelio corneale)
- irritazione del sito d'iniezione
- strana sensazione nell'occhio

- irritazione della palpebra

Effetti indesiderati rari (possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000):

- infiammazione di alcune parti dell'occhio (vitrite)
- pus nell'occhio (ipopion)

Negli studi clinici è stata rilevata un' aumentata incidenza di sanguinamenti da piccoli vasi sanguigni nello strato esterno dell'occhio (emorragie congiuntivale) in pazienti affetti da AMD essudativa trattati con medicinali per diluire il sangue. Quest'incidenza aumentata era comparabile fra i pazienti trattati con ranibizumab e quelli trattati con Eylea.

L'uso di inibitori sistemici del VEGF, che sono sostanze simili a quelle contenute in Eylea, è potenzialmente correlato al rischio di eventi tromboembolici arteriosi (coaguli sanguigni che bloccano i vasi) che possono causare un attacco cardiaco o un ictus. Vi è un rischio potenziale che tali eventi si verifichino in seguito a iniezione di Eylea nell'occhio.

Come con tutte le proteine usate a scopo terapeutico, con Eylea è possibile che si scateni una reazione immunitaria (formazione di anticorpi).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il Sistema Nazionale di segnalazione riportato nell' Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Eylea

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad." / "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Prima dell'uso, il flaconcino chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore.
- Tenere il flaconcino nella scatola esterna per proteggerlo dalla luce.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Eylea

- Il principio attivo è aflibercept. Un flaconcino contiene 100 microlitri, equivalenti a 4 mg di aflibercept. Un flaconcino fornisce una dose di 2 mg di aflibercept in 50 microlitri.
- Gli altri componenti sono: polisorbato 20, sodio diidrogeno fosfato monoidrato (per la regolazione del pH), disodio idrogeno fosfato eptaidrato (per la regolazione del pH), sodio cloruro, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Eylea e contenuto della confezione

Eylea è una soluzione iniettabile (iniezione) in un flaconcino (4 mg/100 microlitri). L'aspetto della soluzione è da incolore a giallo pallido.

Confezione da 1.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Germania

Produttore

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
D-13353 Berlin
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

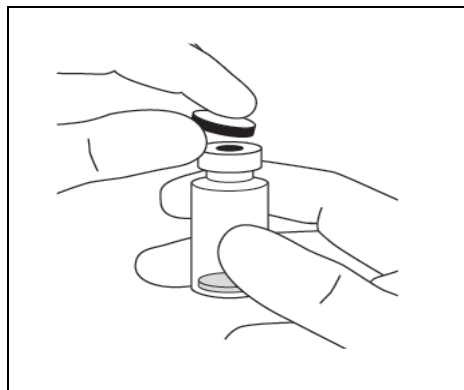
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Ogni flaconcino deve esclusivamente essere usato per il trattamento di un singolo occhio.
Prima della somministrazione, ispezionare visivamente la soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle estranee e/o scolorimento o qualsiasi variazione nell' aspetto. Nel caso si verifici ciò, il prodotto va eliminato.

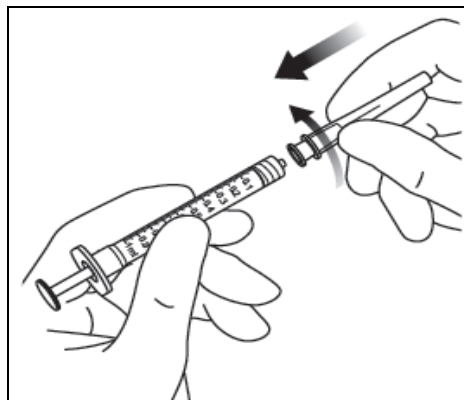
Prima dell'uso, il flaconcino chiuso di Eylea può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il flaconcino, procedere in condizioni asettiche. Per l' iniezione intravitreale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

Istruzioni per l'uso del flaconcino:

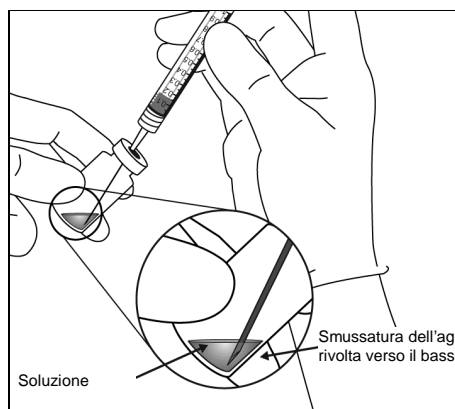
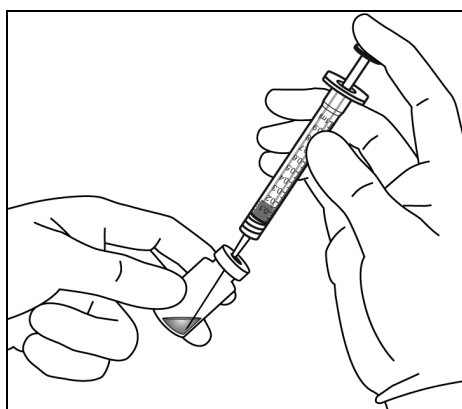
1. Togliere il cappuccio in plastica e disinfettare la parte esterna del tappo in gomma del flaconcino.



2. Collegare l'ago da 18 G con filtro da 5 micron fornito nella scatola a una siringa sterile con Luer-lock da 1 ml.

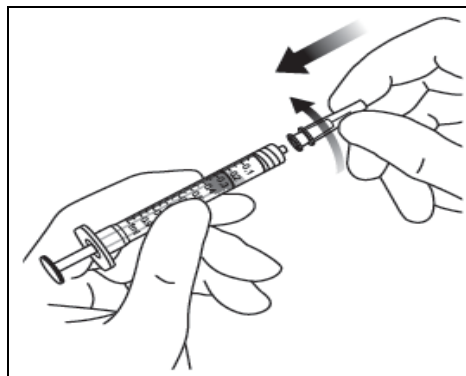


3. Spingere l'ago con filtro nel centro del tappo del flaconcino finché l'ago è completamente inserito nel flaconcino e la punta tocca il fondo o l'angolo sul fondo del flaconcino.
4. Usando una tecnica asettica, aspirare l'intero contenuto del flaconcino di Eylea nella siringa mantenendo il flaconcino in posizione verticale, leggermente inclinato per facilitare la completa aspirazione. Per evitare l'introduzione d'aria assicurarsi che l'angolo dell'ago sia completamente immerso nel liquido. Tenere inclinato il flaconcino durante l'aspirazione, tenendo l'angolo dell'ago completamente immerso nel liquido.



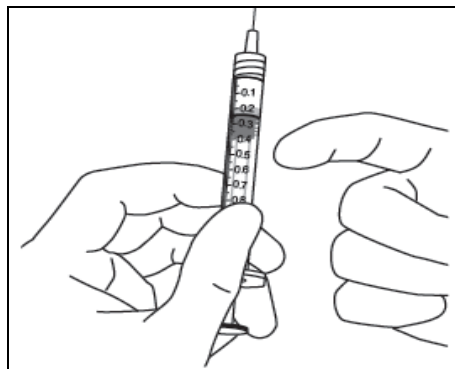
5. Assicurarsi che l'asta dello stantuffo sia tirata sufficientemente all'indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l'ago con filtro.
6. Togliere l'ago con filtro e smaltirlo in modo adeguato.
Nota: l'ago con filtro non deve essere usato per l'iniezione intravitale.

7. Usando una tecnica asettica, inserire un ago da iniezione da 30 G x ½ pollici sulla punta della siringa con Luer-lock ruotandolo con forza.

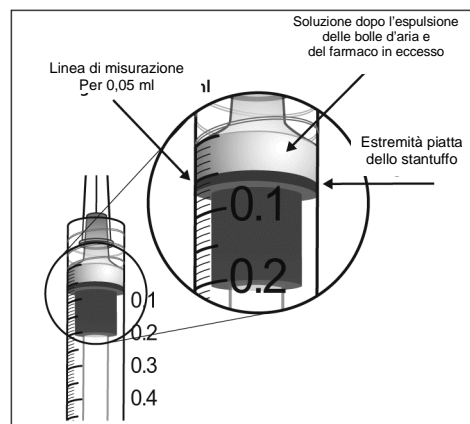
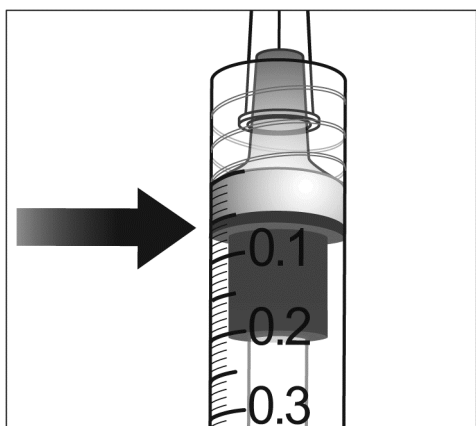


8. Quando si è pronti a somministrare Eylea, togliere la protezione in plastica dell'ago.

9. Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, verificare l'assenza di bolle. Nel caso in cui ve ne siano, picchiettare delicatamente la siringa con il dito in modo da farle salire in superficie.



10. Eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso premendo lentamente lo stantuffo in modo che la sua punta si allinei alla linea che segna 0,05 ml sulla siringa.



11. Il flaconcino è esclusivamente monouso.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per Eylea, le conclusioni scientifiche del PRAC sono le seguenti:

Facendo seguito alla segnalazione di “cecità” e di “acuità visiva (VA) ridotta” identificate nell’agosto 2013, è stata presentata dal Titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio una revisione complessiva. La valutazione di questa segnalazione ha confermato una relazione causale con aflibercept soluzione iniettabile per uso intravitreale. Il PRAC pertanto considera che la “cecità” e la “acuità visiva ridotta” debbano essere aggiunte al paragrafo 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto”.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC

Motivazioni per la variazione dei termini dell’autorizzazione all’immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su Eylea, il CHMP ritiene che il rapporto rischio/beneficio del medicinale contenente il principio attivo AFLIBERCEPT sia favorevole fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini dell’autorizzazione all’immissione in commercio.