

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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 (soluzione)

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 della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) (wAMD) correlata all'età (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

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.

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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia non sono state valutate nei bambini e negli adolescenti. Non vi è uso di Eylea relativo alla popolazione pediatrica per il trattamento dell'AMD essudativa.

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 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'endofalmitide (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. 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 di 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.

Altro

Come con gli altri trattamenti intravitreali anti-VEGF per l'AMD, 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.
- 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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 suo profilo di sicurezza.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità embriofetale in seguito ad elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

Anche se l'esposizione sistemica dopo somministrazione oculare è molto bassa, Eylea non è raccomandato 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

Due studi di fase III sono stati condotti su una popolazione di sicurezza formata da un totale di 1.824 pazienti sottoposti a un massimo di 96 settimane di esposizione a Eylea; 1.223 pazienti sono stati trattati con la dose di 2 mg.

Reazioni avverse gravi correlate all'iniezione si sono verificate in meno di 1 su 1.000 iniezioni intravitreali di Eylea e hanno incluso endoftalmite, cataratta traumatica e aumento transitorio della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.4)

Le reazioni avverse più comuni (verificatesi in almeno il 5% dei pazienti trattati con Eylea) sono state emorragia congiuntivale (26,7%), dolore oculare (10,3%), distacco del corpo vitreo (8,4%), cataratta (7,9%), mosche volanti (7,6%) e aumento della pressione intraoculare (7,2%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I dati di sicurezza descritti di seguito includono tutte le reazioni avverse osservate in studi di fase III sull'AMD essudativa che hanno presentato una possibilità ragionevole di legame causale con l'iniezione o con il medicinale nel periodo di 96 settimane della loro durata.

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ pazienti).

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità ^{*)}	
Patologie dell'occhio	Emorragia congiuntivale, dolore oculare	Distacco retinico, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, degenerazione della retina, cataratta, cataratta del nucleo, cataratta subcapsulare, erosione 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, iperemia congiuntivale, iperemia oculare	Endoftalmiti ^{**)} , lacerazione retinica, emorragia del corpo vitreo, cataratta corticale, opacità lenticolare, difetto dell'epitelio corneale, erosione corneale, irritazione del sito di iniezione, sensazione insolita agli occhi, irritazione della palpebra, vitreite, uveite, irite, iridociclite, infiammazione della camera anteriore	Ipopion

^{*)} Includere le reazioni allergiche

^{**)} Endoftalmiti con culture positive e negative

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 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).

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

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

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.

Efficacia e sicurezza clinica

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 e nella Figura sottostanti.

Tabella: 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)		4,1		4,6
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.

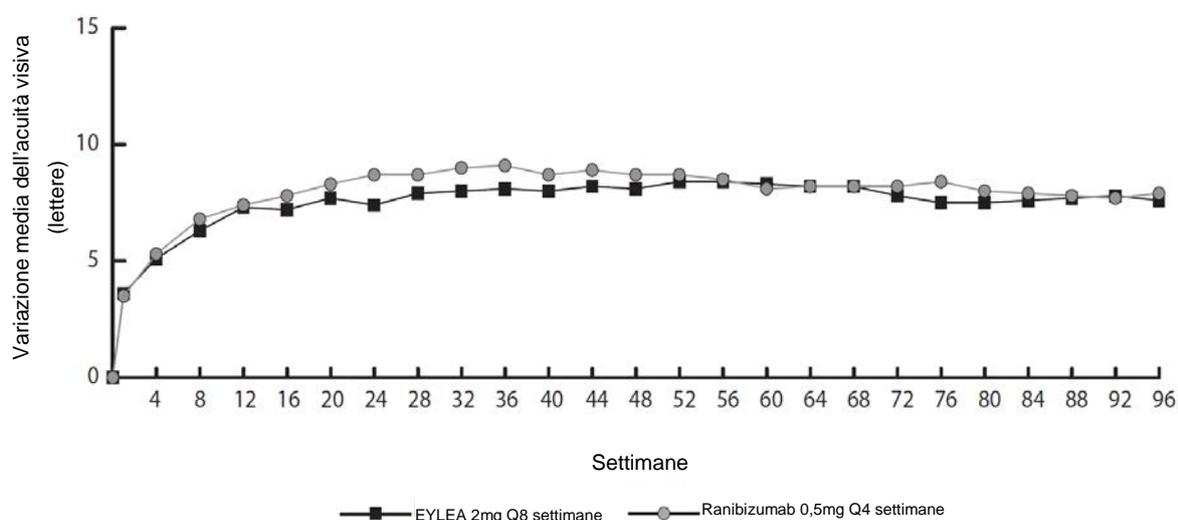
D) Intervallo di confidenza (IC) calcolato mediante approssimazione normale

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.

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 (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 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.

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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati osservati effetti in studi non clinici sulla tossicità a dosi ripetute solo a esposizioni sistemiche considerate sostanzialmente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima in seguito a somministrazione intravitale della dose clinica prevista, indicando una scarsa pertinenza all'uso clinico.

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.

Aflibercept ha causato tossicità embriofetale (teratogenicità a tutte le dosi testate) in uno studio di sviluppo embriofetale su coniglie gravide con somministrazione endovenosa (da 3 a 60 mg/kg). Alla dose più bassa testata in questo studio (3 mg/kg) le esposizioni sistemiche basate su C_{max} e AUC di aflibercept libero erano approssimativamente 2.900 e 600 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.

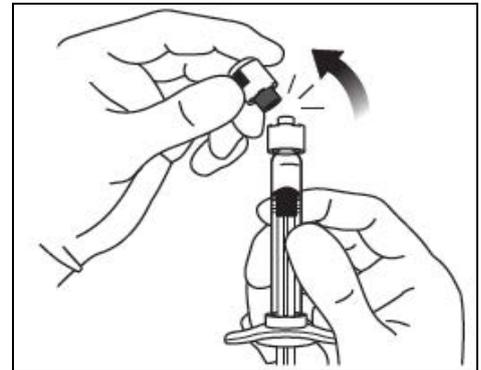
Poiché la siringa preriempita contiene un volume (90 microlitri) maggiore della dose raccomandata (50 microlitri), una parte del volume contenuto nella siringa deve essere eliminato prima della somministrazione.

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 intravitteale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

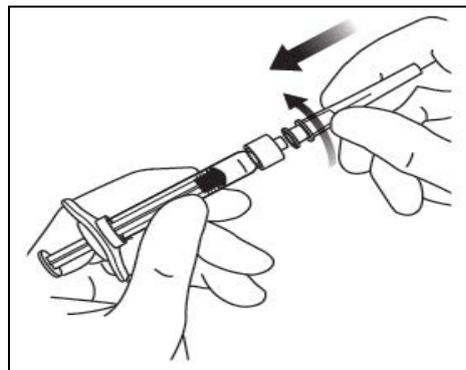
Istruzioni per l'uso della siringa preriempita:

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.

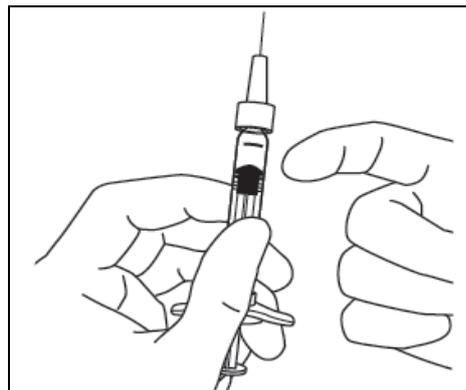


4. Per non compromettere la sterilità del prodotto, non tirare indietro lo stantuffo.

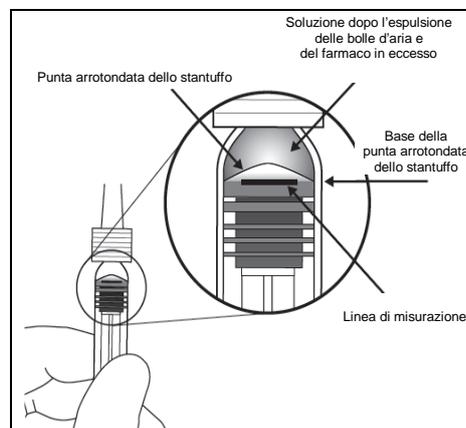
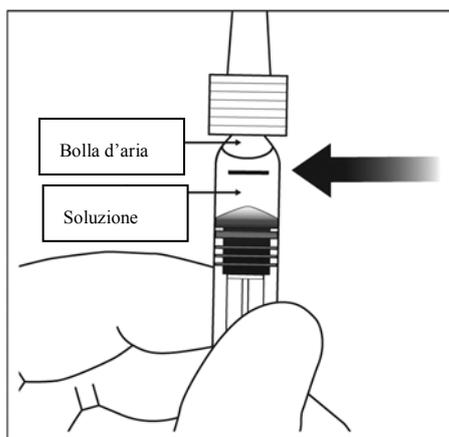
5. Usando una tecnica asettica, inserire con forza l'ago per iniezione ruotandolo sulla punta della siringa con Luer-lock.



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 ed 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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

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 (soluzione)

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 della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) (wAMD) correlata all'età (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

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.

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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia non sono state valutate nei bambini e negli adolescenti. Non vi è uso di Eylea relativo alla popolazione pediatrica per il trattamento dell'AMD essudativa.

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'endofalmitide (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. 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 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 di 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 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.

Altro

Come con gli altri trattamenti intravitreali anti-VEGF per l'AMD, 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.
- 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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

Gravidanza

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

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale in seguito a elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.3).

Anche se l'esposizione sistemica dopo somministrazione oculare è molto bassa, Eylea non è raccomandato 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

Due studi di fase III sono stati condotti su una popolazione di sicurezza formata da un totale di 1.824 pazienti sottoposti a un massimo di 96 settimane di esposizione a Eylea; 1.223 pazienti sono stati trattati con la dose di 2 mg.

Reazioni avverse gravi correlate all'iniezione si sono verificate in meno di 1 su 1.000 iniezioni intravitreali di Eylea e hanno incluso endoftalmite, cataratta traumatica e aumento transitorio della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.4)

Le reazioni avverse più comuni (verificatesi in almeno il 5% dei pazienti trattati con Eylea) sono state emorragia congiuntivale (26,7%), dolore oculare (10,3%), distacco del corpo vitreo (8,4%) cataratta (7,9%), e mosche volanti (7,6%) e aumento della pressione intraoculare (7,2%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

I dati di sicurezza descritti di seguito includono tutte le reazioni avverse osservate in studi di fase III sull'AMD essudativa che hanno presentato una possibilità ragionevole di legame causale con l'iniezione o con il medicinale nel periodo di 96 settimane della loro durata.

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 ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$ pazienti).

Classificazione per sistemi ed organi	Molto comune	Comune	Non comune	Rara
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*)	
Patologie dell'occhio	Emorragia congiuntivale, dolore oculare	Distacco retinico, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico, distacco dell'epitelio pigmentato retinico, degenerazione della retina, cataratta, cataratta del nucleo, cataratta subcapsulare, erosione 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, iperemia congiuntivale, iperemia oculare	Endoftalmitte,**) lacerazione retinica, emorragia del corpo vitreo, cataratta corticale, opacità lenticolare, difetto dell'epitelio corneale, erosione corneale, irritazione del sito di iniezione, sensazione insolita agli occhi, irritazione della palpebra, vitreite, uveite, irite, iridociclite, infiammazione della camera anteriore	Ipopion

*) Includere le reazioni allergiche

**) Endoftalmiti con culture positive e negative

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 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).

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

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

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.

Efficacia e sicurezza clinica

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 e nella Figura sottostanti.

Tabella: 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)		4,1		4,6
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.

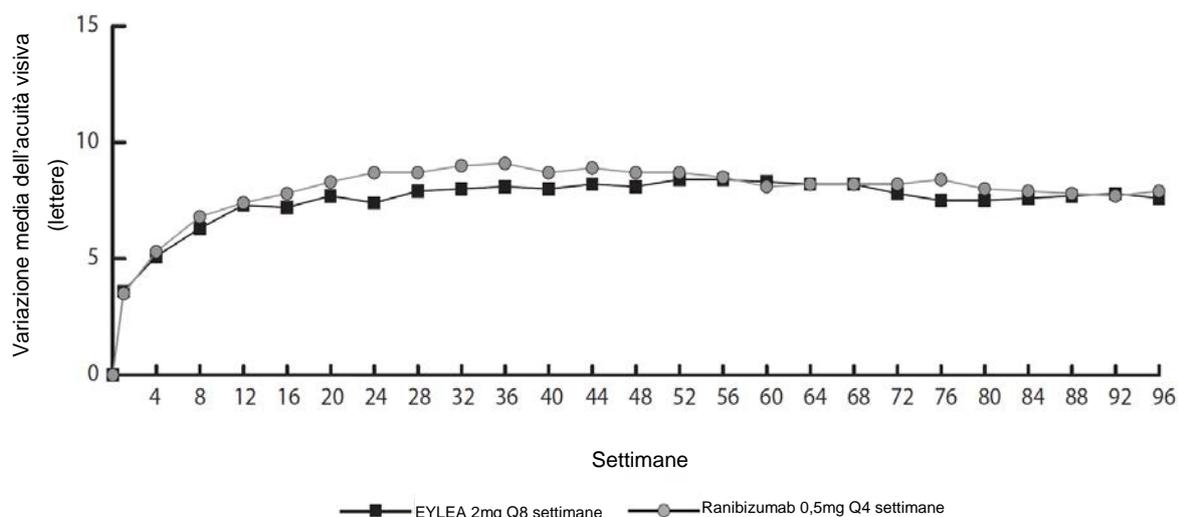
D) Intervallo di confidenza (IC) calcolato mediante approssimazione normale

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.

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 (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 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.

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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati osservati effetti in studi non clinici sulla tossicità a dosi ripetute solo a esposizioni sistemiche considerate sostanzialmente in eccesso rispetto all'esposizione umana massima in seguito a somministrazione intravitreale della dose clinica prevista, indicando una scarsa pertinenza all'uso clinico.

Erosioni e ulcere dell'epitelio respiratorio nei turbinati nasali di scimmie trattate per via intravitreale 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 intravitreale 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.

Aflibercept ha causato tossicità embriofetale (teratogenicità a tutte le dosi testate) in uno studio di sviluppo embriofetale su coniglie gravide con somministrazione endovenosa (da 3 a 60 mg/kg). Alla dose più bassa testata in questo studio (3 mg/kg) le esposizioni sistemiche basate su C_{max} e AUC di aflibercept libero erano approssimativamente 2.900 e 600 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose intravitreale 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 intravitreale 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.

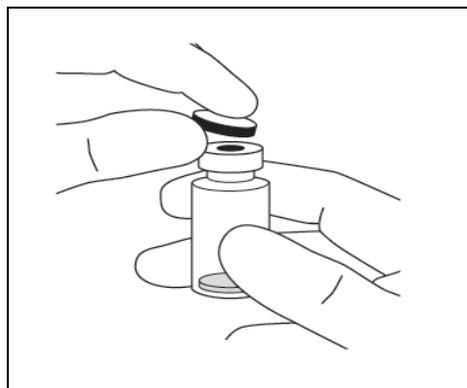
Poiché il flaconcino contiene un volume (100 microlitri) maggiore della dose raccomandata (50 microlitri), una parte del volume contenuto nel flaconcino dev'essere eliminato prima della somministrazione.

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.

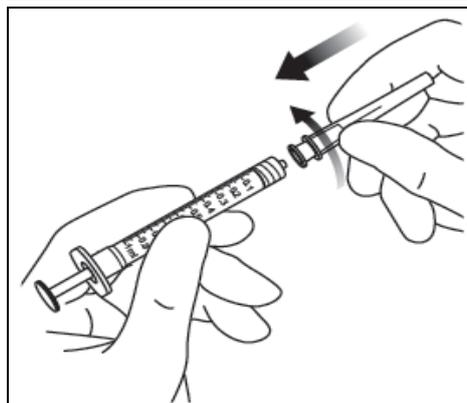
Per l'iniezione intravitteale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

Istruzioni per l'uso dei flaconcini:

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.



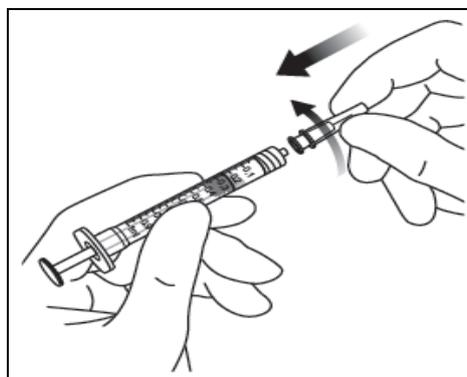
3. Spingere l'ago con filtro nel centro del tappo del flaconcino finché l'ago sia [o venga] completamente inserito nel flaconcino e la punta tocca il fondo o l'angolo sul fondo del flaconcino.

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.

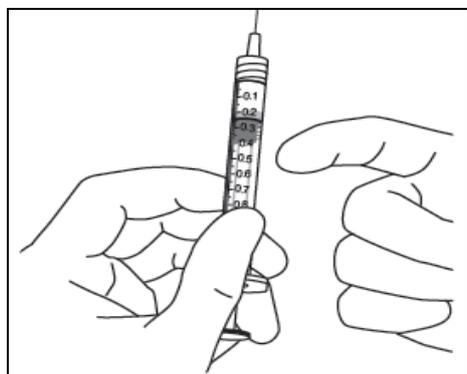


5. Assicurarsi che l'asta dello stantuffo sia tirata sufficientemente all'indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l'ago con filtro.
6. Togliere l'ago con filtro e smaltirlo in modo adeguato.
Nota: l'ago con filtro non deve essere usato per l'iniezione intravitale.

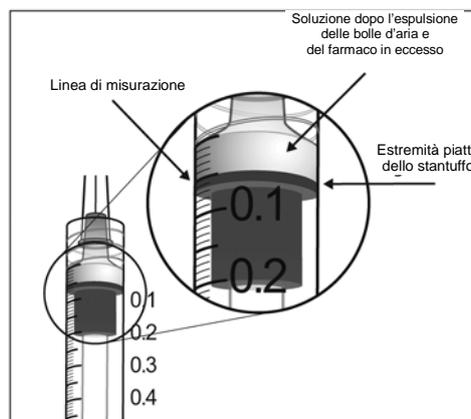
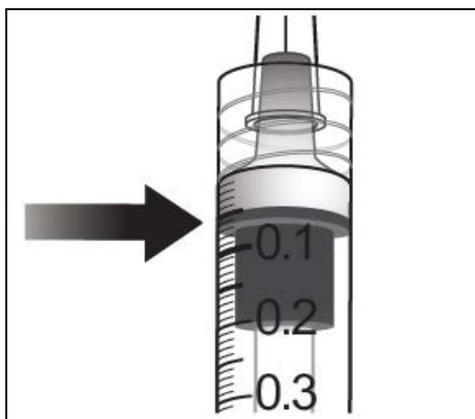
7. Usando una tecnica asettica, inserire un ago da iniezione da 30 G x ½ pollici sulla punta della siringa con Luer-lock ruotandolo con forza.



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. I flaconcini sono esclusivamente monouso.
Il medicinale non utilizzato ed 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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della 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 DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI 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

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.

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel RMP presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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 ciascun 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 e durante la commercializzazione, di materiale educativo medico 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
- 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
- Monitoraggio del paziente dopo iniezione intravitreale
- Segni e sintomi principali di eventi avversi correlati all'iniezione intravitreale, inclusi endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, emorragia congiuntivale, dolore all'occhio, distacco del corpo vitreo, mosche volanti, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico e cataratta traumatica
- Gestione degli eventi avversi correlate all'iniezione intravitreale

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
- Come prepararsi al trattamento con EYLEA
- Quali sono i passaggi successive al trattamento con EYLEA
- Segni e sintomi principali di eventi avversi correlati all'iniezione intravitreale, inclusi endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, emorragia congiuntivale, dolore all'occhio, distacco del corpo vitreo, mosche volanti, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico e cataratta traumatica
- Quando rivolgersi urgentemente ad un operatore sanitario

- **OBBLIGO DI ESEGUIRE MISURE POST-AUTORIZZATIVE**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve eseguire, entro il termine stabilito, 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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

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 (4 mg/100 microlitri)

Un flaconcino contiene 4 mg di aflibercept in 100 microlitri 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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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
Flaoncino**

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

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.

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 il trattamento negli adulti di una malattia dell'occhio chiamata degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età, comunemente nota come AMD essudativa. 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) che, 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.

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.

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)
- ha un'infezione in corso o sospetta all'interno o intorno all'occhio (infezione oculare o perioculare)
- ha una grave infiammazione dell'occhio (indicata da dolore o arrossamento)

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Eylea:

- poiché l'iniezione di Eylea può scatenare in alcuni pazienti un aumento della pressione dell'occhio (pressione intraoculare) nei 60 minuti successivi all'iniezione. Il medico deve monitorare tale effetto dopo ogni iniezione.
- se ha un glaucoma,
- se sviluppa un'infezione all'interno dell'occhio o altre complicanze, può presentare 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 ha fattori di rischio per una particolare malattia dell'occhio (lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico), nel cui caso Eylea le verrà dato con cautela.
- 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.

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.

Se riscontra in lei uno dei casi sopra descritti, informi il medico prima che le sia somministrato 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 è una malattia che si manifesta solo nella popolazione anziana. Pertanto non vi è un uso di Eylea relativo a questa fascia d'età per il trattamento dell'AMD essudativa.

Altri medicinali ed Eylea

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

- Non vi sono esperienze sull'uso di Eylea in donne in gravidanza. Eylea non è raccomandato 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) iniziando 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.

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

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.

Di seguito vengono elencati gli effetti indesiderati più gravi dovuti alla procedura d'iniezione

Non comuni (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*):

- infezione o infiammazione all'interno dell'occhio (endofthalmitis)
- offuscamento del cristallino dovuto a ferita (cataratta traumatica)
- aumento temporaneo della pressione all'interno dell'occhio

Inoltre si possono potenzialmente verificare reazioni allergiche generalizzate (ipersensibilità).

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

Di seguito vengono elencati gli effetti indesiderati più comuni

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)
- dolore all'occhio

Comuni (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*):

- distacco dalla retina della sostanza simile a gel che si trova all'interno dell'occhio (distacco del corpo vitreo)
- visione di macchie in movimento (mosche volanti)

Segue un elenco degli altri effetti indesiderati riferiti come possibilmente correlati all'iniezione o al medicinale.

Comuni (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*):

- diminuzione dell'acutezza visiva (distacco della retina, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico, distacco dell'epitelio pigmentato retinico)
- degenerazione della retina
- visione offuscata (cataratta del nucleo)
- opacamento del cristallino (cataratta subcapsulare)
- danneggiamento della superficie della cornea (abrasione corneale)
- gonfiore della superficie della cornea (edema corneale)
- dolore nel sito di iniezione
- sensazione di avere qualcosa nell'occhio
- aumento della produzione di lacrime
- gonfiore della palpebra
- sanguinamento nel sito di iniezione
- rossore dell'occhio (iperemia oculare o congiuntivale)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- sanguinamento nel gel trasparente che riempie lo spazio tra la retina ed il cristallino (emorragia del corpo vitreo)
- opacamento del cristallino (cataratta corticale)
- vista disturbata o indistinta (lacerazione della retina, opacità lenticolare)
- ferita alla superficie della cornea (erosione corneale, difetto dell'epitelio corneale)
- irritazione del sito d'iniezione
- strana sensazione nell'occhio
- irritazione della palpebra
- infiammazione di alcune parti dell'occhio (vitrite, uveite, irite, iridociclite, infiammazione della camera anteriore)

Rari (possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000):

- pus nell'occhio (ipopion)

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

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

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 (soluzione) 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 Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

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 della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

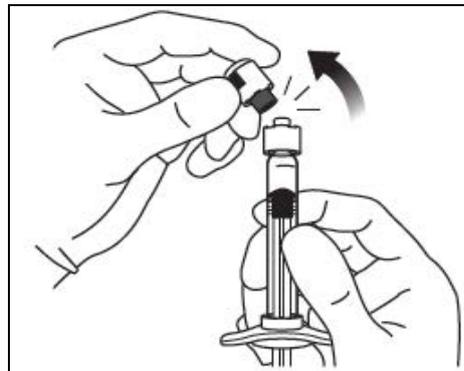
Ogni siringa preriempita deve esclusivamente essere usata per il trattamento di un singolo occhio. Non aprire il blister sterile preriempito al di fuori della camera pulita di somministrazione.

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.

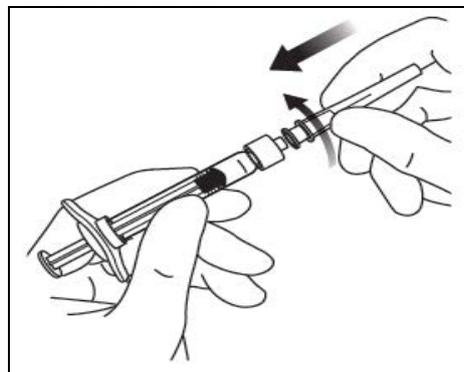
Prima dell'uso, il blister chiuso di Eylea può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il blister, procedere in condizioni asettiche. Per l'iniezione intravitteale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

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.

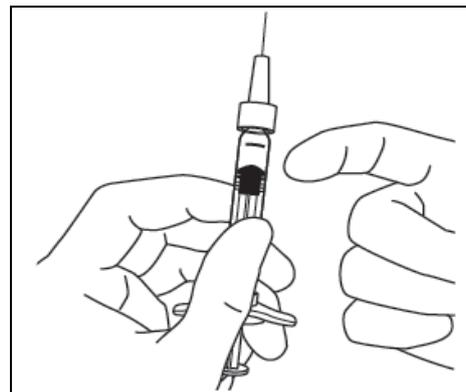


4. Per non compromettere la sterilità del prodotto, non tirare indietro lo stantuffo.
5. Usando una tecnica asettica, inserire con forza l'ago per iniezione ruotandolo sulla punta della siringa con Luer-lock.

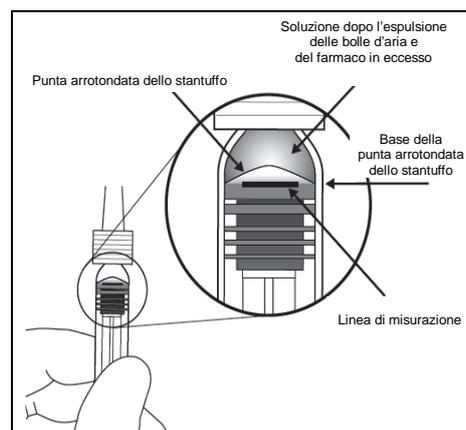
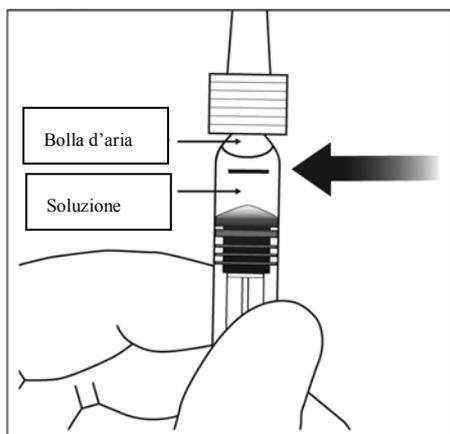


6. Togliere la protezione in plastica dell'ago.

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 ed 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

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.

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 una malattia dell'occhio chiamata degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età, comunemente nota come AMD essudativa. 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) che, 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.

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.

2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Eylea

Non utilizzi Eylea se:

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

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Eylea

- poiché l'iniezione di Eylea può scatenare in alcuni pazienti un aumento della pressione dell'occhio (pressione intraoculare) nei 60 minuti successivi all'iniezione. Il medico deve monitorare tale effetto dopo ogni iniezione.
- se ha un glaucoma,
- se sviluppa un'infezione all'interno dell'occhio o altre complicanze, può presentare dolore all'occhio o aumento del disagio, 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 ha fattori di rischio per una particolare malattia dell'occhio (lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico), nel cui caso Eylea le verrà dato con cautela.
- Avverta il medico 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.

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. Se riscontra in lei uno dei casi sopra descritti, informi il medico prima che le sia somministrato 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 è una malattia che si manifesta solo nella popolazione anziana. Pertanto non vi è un uso cdi Eylea relativo a questa fascia d'età per il trattamento dell'AMD essudativa.

Altri medicinali ed Eylea

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

- Non vi sono esperienze sull'uso di Eylea in donne in gravidanza. Eylea non è raccomandato 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) iniziando 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.

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

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.

Di seguito vengono elencati gli effetti indesiderati più gravi dovuti alla procedura d'iniezione

Non comuni (*possono riguardare fino ad 1 persona su 100*):

- infezione o infiammazione all'interno dell'occhio (endofthalmitis)
- offuscamento del cristallino dovuto a ferita (cataratta traumatica)
- aumento temporaneo della pressione all'interno dell'occhio

Inoltre si possono potenzialmente verificare reazioni allergiche generalizzate (ipersensibilità).

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

Di seguito vengono elencati gli effetti indesiderati più comuni

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)
- dolore all'occhio

Comuni (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*):

- distacco dalla retina della sostanza simile a gel che si trova all'interno dell'occhio (distacco del corpo vitreo)
- visione di macchie in movimento (mosche volanti)

Segue un elenco degli altri effetti indesiderati riferiti come possibilmente correlati all'iniezione o al medicinale.

Comuni (*possono riguardare fino ad 1 persona su 10*):

- diminuzione dell'acutezza visiva (distacco della retina, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico, distacco dell'epitelio pigmentato retinico)
- degenerazione della retina
- visione offuscata (cataratta del nucleo)
- opacamento del cristallino (cataratta subcapsulare)
- danneggiamento della superficie della cornea (abrasione corneale)
- gonfiore della superficie della cornea (edema corneale)
- dolore nel sito di iniezione
- sensazione di avere qualcosa nell'occhio
- aumento della produzione di lacrime
- gonfiore della palpebra
- sanguinamento nel sito di iniezione
- rossore dell'occhio (iperemia oculare o congiuntivale)

Non comuni (possono riguardare fino a 1 persona su 100):

- sanguinamento nel gel trasparente che riempie lo spazio tra la retina ed il cristallino (emorragia del corpo vitreo)
- opacamento del cristallino (cataratta corticale)
- vista disturbata o indistinta (lacerazione della retina, opacità lenticolare)
- ferita alla superficie della cornea (erosione corneale, difetto dell'epitelio corneale)
- irritazione del sito d'iniezione
- strana sensazione nell'occhio
- irritazione della palpebra
- infiammazione di alcune parti dell'occhio (vitrite, uveite, irite, iridociclite, infiammazione della camera anteriore)

Rari (possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000):

- 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 trattati medicinali per diluire il sangue. Quest'incidenza aumentata era comparabile fra i pazienti trattati con ranibizumab e quelli trattati con Eylea.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

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. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi 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 (soluzione) 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 ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

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

France

Bayer Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

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 della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

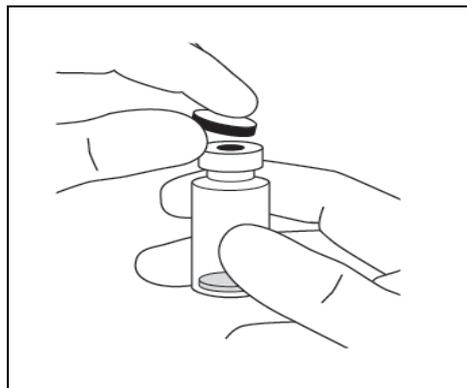
Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

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.

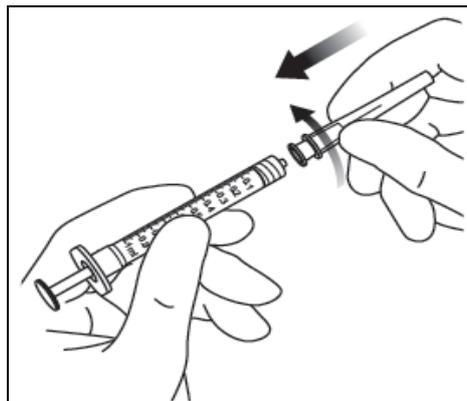
Prima dell'uso, il flaconcino chiuso di Eylea può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il flaconcino, procedere in condizioni asettiche. Per l'iniezione intravitteale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

Istruzioni per l'uso dei flaconcini:

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

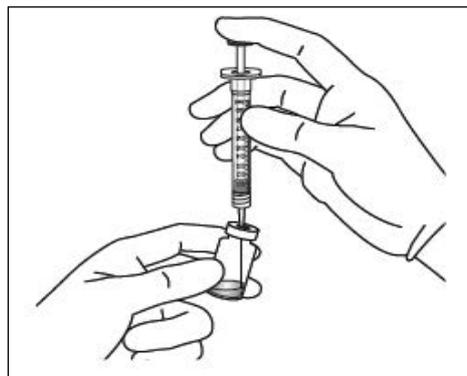


2. Collegare l'ago da 18 G con filtro da 5 micron fornito nella scatola a una siringa sterile con Luer-lock da 1 ml.



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.

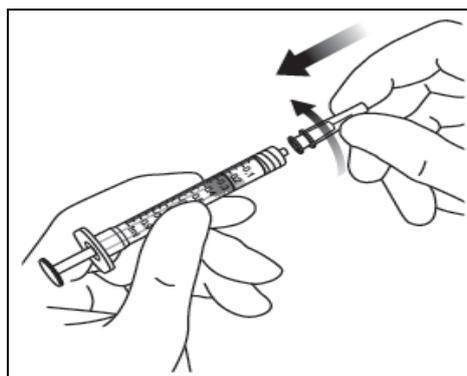
4. Usando una tecnica asettica, aspirare l'intero contenuto del flaconcino di Eylea nella siringa mantenendo il flaconcino in posizione verticale, leggermente inclinato per facilitare la completa aspirazione. Per evitare l'introduzione d'aria assicurarsi che l'angolo dell'ago sia completamente immerso 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.

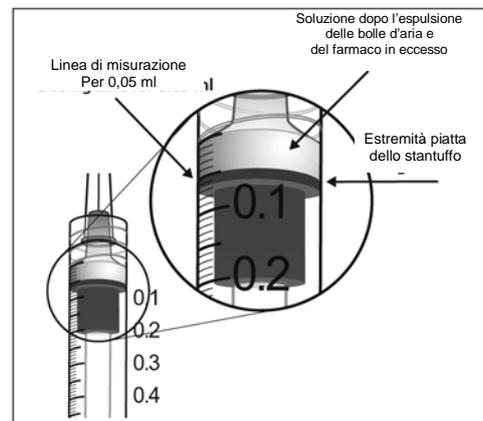
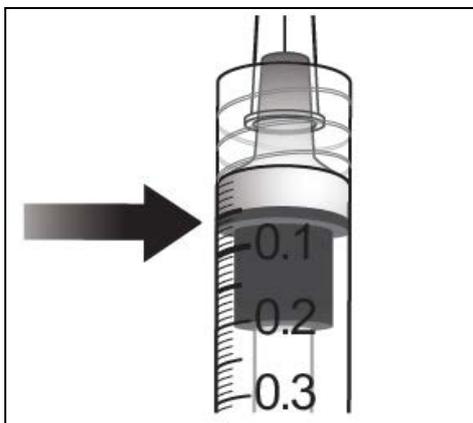
7. Usando una tecnica asettica, inserire un ago da iniezione da 30 G x ½ pollici sulla punta della siringa con Luer-lock ruotandolo con forza.



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. I flaconcini sono esclusivamente monouso.
Dopo l'iniezione, smaltire l'eventuale prodotto non utilizzato.