**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

Un mL di soluzione iniettabile contiene 40 mg di aflibercept*.

Una siringa preriempita contiene un volume estraibile di almeno 0,09 mL, equivalenti ad almeno 3,6 mg di aflibercept. Si fornisce così una quantità utilizzabile per la somministrazione di una dose singola di 0,05 mL contenenti 2 mg di aflibercept ai pazienti adulti o di una dose singola di 0,01mL contenenti 0,4 mg di aflibercept ai neonati pretermine.

*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 (preparazione iniettabile)

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Eylea è indicato per il trattamento negli adulti di

- degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (*Age-related Macular Degeneration* - AMD) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema* – DME) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica (*Choroidal Neo-Vascularisation*, CNV miopica) (vedere paragrafo 5.1).

Eylea è indicato nei neonati pretermine per il trattamento di

- retinopatia del prematuro (*Retinopathy Of Prematurity*, ROP) con zona I (stadio 1+, 2+, 3 o 3+), zona II (stadio 2+ or 3+) o AP-ROP (ROP aggressiva posteriore).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Eylea deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale.

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

Posologia

*AMD essudativa*

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.

Il trattamento con Eylea inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive. L'intervallo di trattamento viene quindi allungato a due mesi.

In base alla valutazione del medico degli esiti visivi e/o anatomici, l'intervallo tra i trattamenti può essere mantenuto a 2 mesi o ulteriormente esteso, utilizzando un regime di dosaggio "treat-and-extend", in cui gli intervalli tra le iniezioni vengono allungati di 2 o 4 settimane per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato.

Non è richiesto il monitoraggio tra le iniezioni. In base alla valutazione del medico la periodicità delle visite di monitoraggio può essere più frequente di quella delle visite previste per le iniezioni. Intervalli di trattamento superiori a quattro mesi o inferiori alle 4 settimane tra le iniezioni non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1).

*Edema maculare secondario a RVO (RVO di branca o RVO centrale)*

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.
Dopo la prima iniezione, il trattamento viene effettuato con cadenza mensile. L'intervallo fra due somministrazioni non può essere inferiore ad un mese.

Se i parametri visivi e anatomici indicano che il paziente non sta traendo beneficio dal trattamento continuativo, Eylea deve essere interrotto.

Si continua il trattamento mensile fino a quando si raggiunge la massima acuità visiva e/o non si manifestano segni di attività della malattia. Possono essere necessarie tre o più iniezioni mensili consecutive.

Il trattamento può essere quindi continuato per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici seguendo un regime "treat-and-extend", con un'estensione graduale degli intervalli fra le iniezioni, anche se non esistono dati sufficienti per stabilire la durata di questi intervalli. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra le iniezioni deve essere ridotto di conseguenza.

La periodicità del monitoraggio e del trattamento deve essere determinata dal medico curante sulla base della risposta individuale del paziente.

Il monitoraggio dell'attività della patologia può comprendere l'esame clinico, valutazioni funzionali o tecniche di imaging (ad esempio tomografia a coerenza ottica o angiografia con fluoresceina).

*Edema maculare diabetico*

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.

Il trattamento con Eylea inizia con una iniezione al mese per cinque dosi consecutive, seguite da una iniezione ogni due mesi.

In base alla valutazione del medico degli esiti visivi e/o anatomici, l'intervallo tra i trattamenti può essere mantenuto a 2 mesi o personalizzato, come in un regime di dosaggio "*treat-and-extend*", in cui gli intervalli tra le iniezioni vengono generalmente allungati di 2 settimane per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici. Per intervalli di trattamento più lunghi di 4 mesi, i dati sono limitati. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo

appropriato. Gli intervalli di trattamento inferiori alle 4 settimane non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1).

La frequenza del monitoraggio deve essere stabilita dal medico curante.

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

*Neovascolarizzazione coroideale miopica*

La dose raccomandata di Eylea è una singola iniezione intravitreale di 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.

Possono essere somministrate dosi aggiuntive se gli esiti visivi e/o anatomici indicano che la malattia persiste. Le recidive devono essere trattate come nuove manifestazioni della malattia.

La periodicità del monitoraggio deve essere determinata dal medico curante.

L'intervallo tra due dosi non deve essere inferiore ad un mese.

*Retinopatia del prematuro (ROP)*

La dose raccomandata di Eylea è una singola iniezione intravitreale di 0,4 mg di aflibercept, equivalentea 0,01 mL.
Il trattamento della ROP va iniziato con una singola iniezione per occhio e può essere effettuato bilateralmente nello stesso giorno. In totale, se sono presenti dei segni di attività della patologia, possono essere somministrate fino a 2 iniezioni per occhio entro i 6 mesi dall'inizio del trattamento. L'intervallo di trattamento tra le 2 dosi nello stesso occhio deve essere di almeno 4 settimane.

Popolazioni particolari

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

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

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

*Popolazione pediatrica*
La sicurezza e l'efficacia di Eylea non sono state valutate nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età per indicazioni diverse dalla ROP (vedere paragrafo 4.4). Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Eylea nella popolazione pediatrica per il trattamento dell'AMD essudativa, della CRVO, della BRVO, della DME e della CNV miopica.

Modo di somministrazione

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

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 adulti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite (come dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, annebbiamento della vista).
I pazienti affetti da ROP devono essere monitorati dagli operatori sanitari per eventuali segni che suggeriscano un'endoftalmite (come arrossamento/irritazione all'occhio, secrezione oculare, tumefazione della palpebra, fotofobia).
Anche i genitori e caregiver devono essere istruiti ad osservare e riferire immediatamente eventuali segni che suggeriscano un'endoftalmite.

Ogni siringa preriempita deve essere usata esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio. L'estrazione di dosi multiple da una siringa preriempita può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.

*Adulti*
La siringa preriempita contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalente a 0,05 mL di soluzione iniettabile). Il volume estraibile della siringa è la quantità che può essere prelevata dalla siringa e non deve essere completamente somministrata. Per Eylea siringa preriempita, il volume estraibile è almeno 0,09 mL. **Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di eseguire l'iniezione della dose raccomandata** (vedere paragrafo 6.6).

Iniettare l'intero volume della siringa preriempita può causare un sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria con il medicinale in eccesso, premere lentamente lo **stantuffo per allineare la base della punta arrotondata dello stantuffo (non l'apice della punta) con la linea di dosaggio posta sulla siringa** (equivalente a 0,05 mL, cioè a 2 mg di aflibercept) (vedere paragrafi 4.9 e 6.6).

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 le iniezioni successive deve essere utilizzato un punto della sclera differente.

Dopo l'iniezione il prodotto inutilizzato deve essere eliminato.

*Popolazione pediatrica*
Per il trattamento dei neonati pretermine, deve essere usato il dispositivo di somministrazione pediatrica PICLEO in associazione alla siringa preriempita per la somministrazione di una singola dose di 0,4 mg di aflibercept (equivalenti a 0,01 mL di soluzione iniettabile) (vedere paragrafo 6.6).

L'ago per iniezione deve essere inserito nell'occhio a 1,0-2,0 mm dal limbo, indirizzandolo verso il nervo ottico.

Dopo l'iniezione il prodotto inutilizzato deve essere eliminato.

Per la gestione del medicinale prima della somministrazione, 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.
Severa infiammazione intraoculare in corso.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni relative all'iniezione intravitreale
Le iniezioni intravitreali, comprese quelle con Eylea, sono state associate ad endoftalmite, infiammazione intraoculare, distacco retinico regmatogeno, rottura retinica e cataratta traumatica iatrogena (vedere paragrafo 4.8). Quando si somministra Eylea si devono sempre impiegare adeguate tecniche di iniezione asettica. Inoltre, i pazienti devono essere controllati nella settimana successiva all'iniezione per consentire un rapido trattamento nel caso si verifichi un'infezione.
I pazienti adulti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite o un qualsiasi evento sopracitato.
I pazienti con ROP devono essere monitorati dagli operatori sanitari per eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite (ad esempio arrossamento/irritazione all'occhio, secrezione oculare, tumefazione della palpebra, fotofobia ).
I genitori e i *caregivers* devono essere istruiti al fine di monitorare e riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite.

La siringa preriempita contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalenti a 0,05 mL) per i pazienti adulti. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima della somministrazione (vedere paragrafi 4.2 e 6.6).
La siringa preriempita contiene più della dose raccomandata di 0,4 mg (equivalenti a 0,01 mL) per i neonati pretermine (vedere paragrafo 6.6). La siringa preriempita deve essere usata in associazione al dispositivo di somministrazione pediatrica PICLEO per evitare l'uso di un volume superiore a quello raccomandato, che potrebbe determinare un aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafi 4.9 e 6.6).

Aumenti della pressione intraoculare sono stati osservati nei 60 minuti successivi all'iniezione intravitreale, 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 all'ipersensibilità.

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

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

- La sicurezza e l'efficacia della terapia con Eylea somministrata contemporaneamente a entrambi gli occhi non sono state studiate in modo sistematico (vedere paragrafo 5.1). Se si esegue il trattamento bilaterale nello stesso momento, ciò potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione sistemica, che potrebbe aumentare il rischio di eventi avversi sistemici.

- Uso concomitante di altri anti-VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale)
  Non esistono dati disponibili sull'utilizzo concomitante di Eylea con altri medicinali (sistemici o oculari) anti-VEGF.
- 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 deve essere sospesa e il trattamento non deve essere ripreso fino a che la lacerazione non si sia adeguatamente riparata.
- La dose deve essere sospesa e il trattamento non deve essere ripreso prima della successiva iniezione programmata nel caso di:
  - una diminuzione maggiore o uguale a 30 lettere nella miglior acuità visiva corretta (*best-corrected visual acuity* – BCVA) rispetto all'ultima valutazione dell'acuità visiva;
  - un'emorragia subretinica che coinvolga il centro della fovea o, se l'estensione dell'emorragia è ≥50%, tutta l'area della lesione;
- La dose deve essere sospesa nei 28 giorni precedenti o successivi un intervento chirurgico intraoculare eseguito o previsto.
- Eylea non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 4.6).
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione intravitreale di aflibercept (vedere paragrafo 4.6).
- L'esperienza con i trattamenti dei pazienti con CRVO e BRVO ischemica è limitata. Nei pazienti che presentino evidenza clinica di perdita irreversibile della funzione visiva su base ischemica, il trattamento non è raccomandato.

Popolazione pediatrica
Le avvertenze e le precauzioni valide per gli adulti sono applicabili anche ai neonati pretermine affetti da ROP. Il profilo di sicurezza a lungo termine nei neonati pretermine non è stato stabilito.

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

Nella CNV miopica non vi è esperienza nel trattamento con Eylea di pazienti non asiatici, di quelli precedentemente trattati per CNV miopica e di quelli con lesioni extrafoveali.

Informazioni riguardo gli eccipienti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose unitaria, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

Popolazione pediatrica
Non sono stati effettuati studi d'interazione.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza
Non ci sono dati relativi sull'uso di aflibercept in donne in gravidanza.
Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Otto studi di fase III sono stati condotti, anche in termini di verifica della sicurezza d'impiego, su una popolazione formata da un totale di 3.102 pazienti. Di questi, 2.501 erano trattati con la dose raccomandata di 2 mg.

Reazioni avverse oculari gravi nell'occhio in studio correlate all'iniezione si sono verificate in meno di 1 caso su 1.900 iniezioni intravitreali di Eylea e comprendono cecità, endoftalmite, distacco retinico, cataratta traumatica, cataratta, emorragia vitreale, distacco vitreale, e pressione intraoculare aumentata (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse osservate più frequentemente (in almeno il 5% dei pazienti trattati con Eylea) sono state emorragia della congiuntiva (25%), emorragia retinica (11%), acuità visiva ridotta (11%), dolore oculare (10%), cataratta (8%), pressione intraoculare aumentata (8%), distacco vitreale (7%) e mosche volanti nel vitreo (7%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

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

Molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, 1/1.000).

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

**Tabella 1:** Tutte le reazioni avverse al farmaco emergenti dal trattamento riportate in studi di fase III (dati raggruppati degli studi di fase III su AMD essudativa, CRVO, BRVO, DME e CNV miopica) o durante le attività di sorveglianza post-marketing.

| Classificazione per sistemi ed organi | Molto comune | Comune | Non comune | Rara |
|---|---|---|---|---|
| **Disturbi del sistema immunitario** | | | Ipersensibilità*** | |
| **Patologie dell'occhio** | Acuità visiva ridotta,<br>Emorragia retinica,<br>Emorragia della congiuntiva,<br>Dolore oculare | Lacerazione epiteliale del pigmento retinico*,<br>Distacco dell'epitelio pigmentato della retina,<br>Degenerazione retinica,<br>Emorragia vitreale,<br>Cataratta,<br>Cataratta corticale,<br>Cataratta nucleare,<br>Cataratta sottocapsulare,<br>Erosione della cornea,<br>Abrasione corneale,<br>Pressione intraoculare aumentata,<br>Vista offuscata,<br>Mosche volanti nel vitreo,<br>Distacco vitreale,<br>Dolore in sede di iniezione,<br>Sensazione di corpo estraneo negli occhi,<br>Lacrimazione aumentata,<br>Edema delle palpebre,<br>Emorragia in sede di iniezione, Cheratite puntata,<br>Iperemia congiuntivale,<br>Iperemia oculare | Endoftalmite**,<br>Distacco retinico,<br>Lacerazione retinica,<br>Irite,<br>Uveite,<br>Iridociclite,<br>Opacità lenticolari,<br>Difetto dell'epitelio corneale,<br>Irritazione del sito di iniezione,<br>Sensazione insolita agli occhi,<br>Irritazione della palpebra,<br>Infiammazione della camera anteriore,<br>Edema corneale | Cecità,<br>Cataratta traumatica,<br>Vitreite,<br>Ipopion |

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

** Endoftalmiti con culture positive e negative
*** Durante il periodo post-marketing, sono state riportate reazioni di ipersensibilità incluse eruzioni cutanee, prurito, orticaria e casi isolati di severe reazioni anafilattiche/anafilattoidi

*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, tra cui ictus ed infarto del miocardio.

Negli studi clinici condotti con Eylea in pazienti con AMD, DME, RVO, CNV miopica e ROP è stata osservata una bassa incidenza di eventi tromboembolici arteriosi. Considerando tutte le indicazioni, non sono state osservate differenze rilevanti tra i gruppi trattati con aflibercept e i rispettivi gruppi di confronto.

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

Popolazione pediatrica
La sicurezza di Eylea per il trattamento della ROP è stata valutata in uno studio di fase III della durata di 6 mesi che ha incluso 75 neonati pretermine trattati con aflibercept 0,4 mg al basale. Il profilo di sicurezza a lungo termine nei neonati pretermine non è stato stabilito.

Le reazioni avverse segnalate in più di un paziente trattato con aflibercept 0,4 mg sono state distacco retinico, emorragia retinica, emorragia della congiuntiva, emorragia in sede di iniezione, pressione intraoculare aumentata ed edema delle palpebre.

Le reazioni avverse note per le indicazioni relative agli adulti sono ritenute applicabili ai neonati pretermine affetti da ROP, nonostante non tutte siano state osservate nello studio di fase III.

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

### 4.9 Sovradosaggio

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

Il sovradosaggio da aumento del volume iniettato può causare un aumento della pressione oculare. In caso di sovradosaggio, quindi, si deve monitorare la pressione oculare e avviare un trattamento adeguato se ritenuto necessario da parte del medico curante (vedere paragrafo 6.6).

## 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 del VEGF dei quali è analogo.

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

Effetti farmacodinamici

*AMD essudativa*

L'AMD essudativa è caratterizzata da neovascolarizzazione coroideale patologica (NCV). La fuoriuscita di sangue e liquidi causata dalla NCV può provocare ispessimento retinico o 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 centrale (central retinal thickness [CRT]) 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 del CRT 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 del CRT 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 del CRT erano generalmente mantenute nel secondo anno di durata degli studi.

Lo studio ALTAIR è stato condotto in pazienti giapponesi naïve in trattamento per l'AMD essudativa, con risultati simili agli studi VIEW, utilizzando inizialmente 3 iniezioni mensili di Eylea 2mg, seguite da un'iniezione dopo ulteriori 2 mesi, quindi continuando con un regime di dosaggio "treat-and-extend" con intervalli di trattamento variabili (aggiustamenti di 2 o 4 settimane) fino ad un massimo di un intervallo di 16 settimane in accordo ai criteri predefiniti. Alla settimana 52, sono state osservate riduzioni medie del CRT valutato mediante OCT di -134,4 e -126,1 micron rispettivamente per il gruppo con aggiustamento di 2 settimane e 4 settimane. La proporzione di pazienti senza liquido nell'OCT alla settimana 52 era del 68,3% e 69,1% rispettivamente nel gruppo con aggiustamento di 2 settimane e 4 settimane. La riduzione del CRT è stata generalmente mantenuta in entrambi i bracci di trattamento nel secondo anno dello studio ALTAIR.

Lo studio ARIES è stato disegnato per esplorare la non inferiorità di Eylea 2 mg in regime di dosaggio treat-and-extend iniziato immediatamente dopo la somministrazione di 3 iniezioni mensili iniziali ed una iniezione aggiuntiva dopo 2 mesi vs. un regime di dosaggio treat-and-extend iniziato dopo un anno di trattamento. Per i pazienti che richiedono un dosaggio più frequente del Q8 almeno una volta

nel corso dello studio, il CRT è rimasto più alto, ma la riduzione media del CRT dal baseline alla settimana 104 è stata di -160,4 micron, simile ai pazienti trattati con Q8 o con intervalli meno frequenti.

*Edema maculare secondario a CRVO e BRVO*

Nella CRVO e nella BRVO, si verifica ischemia retinica che innesca il rilascio di VEGF il quale, a sua volta, destabilizza le giunzioni strette e promuove la proliferazione delle cellule endoteliali. L'iperattivazione del VEGF è associata alla rottura della barriera emato-retinica, ad una aumentata permeabilità vascolare, ad edema retinico e alle complicanze legate alla neovascolarizzazione.

Nei pazienti trattati con 6 iniezioni mensili consecutive di 2 mg di Eylea si è verificata una risposta morfologica coerente, rapida e robusta (misurata in base ai miglioramenti del CRT medio). Alla settimana 24, la riduzione del CRT era statisticamente superiore rispetto al controllo in tutti e tre gli studi (COPERNICUS in CRVO: -457 vs. -145 micron; GALILEO in CRVO: -449 vs. -169 micron; VIBRANT in BRVO: -280 vs. -128 micron). Questa riduzione del CRT rispetto al basale è stata mantenuta fino alla fine in ciascuno studio: settimana 100 nel COPERNICUS, settimana 76 nel GALILEO e settimana 52 nel VIBRANT.

*Edema maculare diabetico*

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

Nei pazienti trattati con Eylea, la maggior parte dei quali è stata classificata come affetta da diabete di tipo II, è stata osservata una risposta rapida e robusta a livello morfologico (CRT, grado DRSS).

Negli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$, una maggiore e statisticamente significativa riduzione media del CRT rispetto al basale alla settimana 52 è stata osservata in pazienti trattati con Eylea rispetto a quelli di controllo trattati con laser: rispettivamente, a -192,4 e -183,1 micron per i gruppi 2Q8 Eylea e -66,2 e -73,3 micron per i gruppi di controllo. Alla settimana 100 la riduzione si è mantenuta, con -195,8 e -191,1 micron per i gruppi 2Q8 Eylea e -85,7 e -83,9 micron per i gruppi di controllo, rispettivamente, negli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$.

Il miglioramento ≥2 stadi del DRSS è stato valutato in base a criteri predefiniti negli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$. Il punteggio DRSS è risultato classificabile nel 73,7% dei pazienti nello studio VIVID$^{DME}$ e nel 98,3% dei pazienti nello studio VISTA$^{DME}$. Alla settimana 52, il 27,7% e 29,1% dei gruppi Eylea 2Q8 e il 7,5% e 14,3% dei gruppi di controllo ha presentato un miglioramento ≥2 stadi del DRSS. Alla settimana 100, le percentuali corrispondenti sono state di 32,6% e 37,1% nei gruppi Eylea 2Q8 e di 8,2% e 15,6% nei gruppi di controllo.

Per il trattamento del DME, lo studio VIOLET ha confrontato 3 diversi regimi di dosaggio di Eylea 2 mg, dopo almeno un anno di trattamento ad intervalli fissi, in cui il trattamento era iniziato con 5 dosi mensili consecutive, seguite da una dose ogni 2 mesi. Alla 52ª settimana e alla 100ª settimana dello studio, ovvero al secondo e terzo anno di trattamento, la variazione media del CRT era stata clinicamente simile per il *treat-and-extend* (2T&E), *pro re nata (*2PRN) e 2Q8, rispettivamente, -2,1, 2,2 e -18,8 micron alla 52ª settimana e 2,3, -13,9 e -15,5 micron alla 100ª settimana.

*Neovascolarizzazione coroideale miopica*

La neovascolarizzazione coroideale miopica (CNV miopica) è una causa frequente di perdita della vista negli adulti con miopia patologica. Si sviluppa come meccanismo di guarigione della lesione a seguito di rotture della membrana di Bruch e costituisce l'evento più critico per la vista nella miopia patologica.

Nei pazienti trattati con Eylea nello studio MYRROR (una iniezione iniziale ed ulteriori iniezioni in caso di persistenza o recidiva della malattia), il CRT diminuiva poco dopo l'inizio del trattamento a

favore di Eylea alla settimana 24 (-79 micron e -4 micron, rispettivamente, per il gruppo di trattamento con Eylea 2 mg e il gruppo di controllo) e veniva mantenuto fino alla settimana 48.
Inoltre, la dimensione media della lesione CNV diminuiva.

Efficacia e sicurezza clinica

*AMD essudativa*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da AMD essudativa (VIEW1 e VIEW2) con un totale di 2.412 pazienti trattati e valutati per l'efficacia (1.817 con Eylea). L'età dei pazienti era compresa fra i 49 ed i 99 anni con una media di 76 anni. In questi studi clinici circa l'89% (1.616/1.817) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva almeno 65 anni, e circa il 63% (1.139/1.817) aveva almeno 75 anni. 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).

Nel secondo anno degli studi, i pazienti hanno continuato a ricevere il dosaggio al quale erano stati inizialmente randomizzati ma con un regime posologico modificato 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 nel Per Protocol Set che ha mantenuto la vista, cioè con una 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 Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. Nello studio VIEW2, alla settimana 52, il 95,6% dei pazienti nel gruppo Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. In entrambi gli studi, 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 2 e nella Figura 1 sottostanti.

**Tabella 2:** 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 | 52 settimane | 96 settimane |
| Numero medio di iniezioni dal basale | 7,6 | 11,2 | 12,3 | 16,5 |
| Numero medio di iniezioni dalla settimana 52 alla 96 | | 4,2 | | 4,7 |
| Percentuale di pazienti con perdita <15 lettere dal basale (PPS[A)]) | 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 con un guadagno ≥ 15 lettere dal 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
PPS: Per Protocol Set

[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)

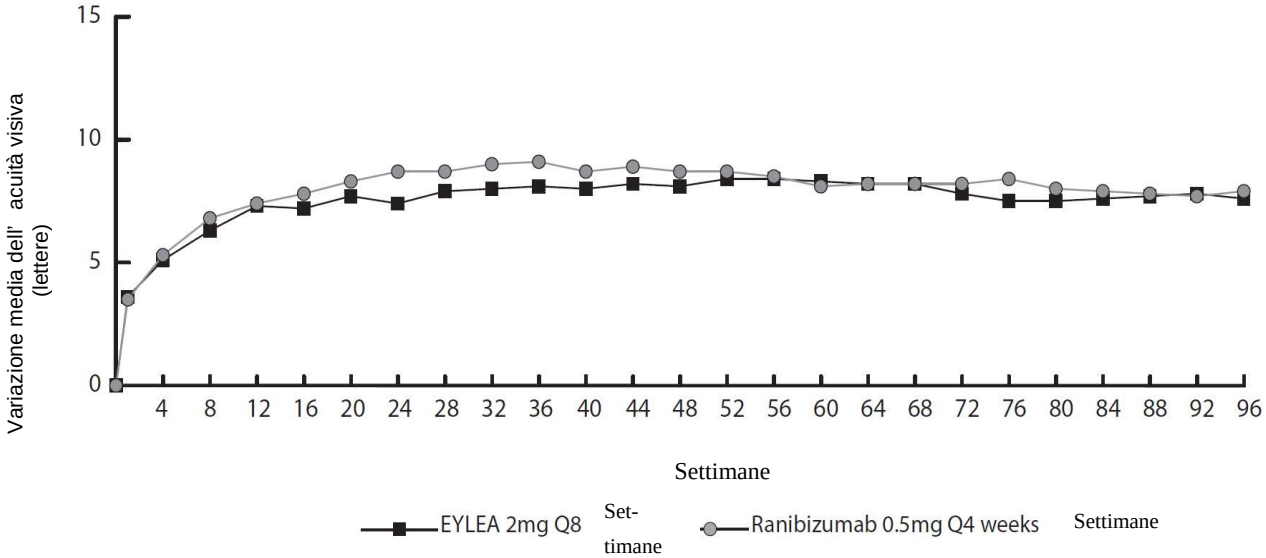
[C)] La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo ranibizumab. Un valore positivo è a favore di Eylea.

[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

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




Nell'analisi combinata dei dati di 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 senza una differenza clinicamente significativa rispetto a ranibizumab. 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).

Nel secondo anno degli studi l'efficacia è stata generalmente mantenuta fino all'ultima valutazione alla settimana 96, e il 2-4% dei pazienti hanno richiesto tutte le iniezioni su base mensile, mentre un terzo dei pazienti ha richiesto almeno un'iniezione con un intervallo di trattamento di un solo mese.

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.

ALTAIR è uno studio multicentrico con durata di 96 settimane, randomizzato, in aperto, su 247 pazienti giapponesi naïve, in trattamento per l'AMD essudativa, disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di Eylea con un regime di dosaggio "treat-and-extend" che prevedeva due differenti intervalli di aggiustamento (2 settimane e 4 settimane).

Tutti i pazienti hanno ricevuto dosi mensili di Eylea 2 mg per 3 mesi, seguite da un'iniezione dopo un ulteriore intervallo di due mesi. Alla settimana 16, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 in due gruppi di trattamento: 1) Eylea "treat-and-extend" con aggiustamenti di 2 settimane e 2) Eylea "treat-and-extend" con aggiustamenti di 4 settimane. L'estensione o la riduzione dell'intervallo di trattamento sono stati decisi sulla base di criteri visivi e/o anatomici definiti dal protocollo con un intervallo massimo di trattamento di 16 settimane per entrambi i gruppi.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione media della BCVA rispetto al basale alla settimana 52. Gli endpoint secondari di efficacia erano la percentuale di pazienti che non perdevano ≥15 lettere e la percentuale di pazienti che guadagnavano almeno 15 lettere di BCVA rispetto al basale alla settimana 52.

Alla settimana 52, i pazienti nel braccio "treat-and-extend" con aggiustamenti di 2 settimane hanno

guadagnato una media di 9.0 lettere rispetto al basale, rispetto alle 8.4 lettere per quelli del gruppo con aggiustamenti di 4 settimane [differenza media LS in lettere (95% IC): -0,4 (-3.8, 3.0), ANCOVA]. La percentuale di pazienti che non ha perso ≥15 lettere era simili nei due bracci di trattamento (96.7% nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e 95.9% in quello di 4 settimane). La percentuale di pazienti che ha acquisito ≥15 lettere alla settimana 52 era 32.5% nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e 30.9% nel gruppo con aggiustamenti di 4 settimane. La proporzione di pazienti che ha esteso il loro intervallo di trattamento di 12 settimane o oltre era 42.3% nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e 49.6% nel gruppo con aggiustamenti di 4 settimane. Inoltre, nel gruppo con aggiustamenti di 4 settimane per il 40.7% dei pazienti è stato possibile estendere l'intervallo tra le iniezioni a 16 settimane. All'ultima visita fino alla settimana 52, per il 56.8% e 57.8% dei pazienti nel gruppo con aggiustamenti di 2 e 4 settimane rispettivamente, è stato possibile programmare la loro successiva iniezione ad un intervallo di 12 settimane o oltre.

Nel secondo anno dello studio, l'efficacia è stata generalmente mantenuta fino all'ultima valutazione alla settimana 96 inclusa, con un guadagno medio rispetto al baseline di 7.6 lettere per il gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e di 6.1 lettere per il gruppo con aggiustamenti di 4 settimane. La percentuale di pazienti che hanno esteso l'intervallo di trattamento a 12 settimane o oltre era del 56,9% nel gruppo di aggiustamenti di 2 settimane e del 60,2% nel gruppo di aggiustamenti di 4 settimane. All'ultima visita prima della settimana 96, per il 64,9% e il 61,2% dei pazienti nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e di 4 settimane rispettivamente, è stato possibile programmare la loro successiva iniezione ad un intervallo di 12 settimane o oltre. Durante il secondo anno di trattamento i pazienti in entrambi i gruppi di aggiustamento di 2 settimane e 4 settimane, hanno ricevuto una media di 3.6 e 3.7 iniezioni, rispettivamente. Durante il periodo di trattamento di 2 anni i pazienti hanno ricevuto in media 10,4 iniezioni.

I profili di sicurezza oculare e sistemica erano simili a quelli osservati negli studi pivotal VIEW1 e VIEW2.

ARIES è stato uno studio di 104 settimane multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo in 269 pazienti con AMD essudativa, naïve al trattamento, disegnato per valutare la non inferiorità in termini di efficacia, così come la sicurezza del regime di dosaggio treat-and-extend iniziato dopo 3 dosi mensili consecutive, seguite da un'estensione ad un intervallo di trattamento a 2 mesi, vs. un regime di dosaggio treat-and-extend iniziato dopo un anno di trattamento.
Lo studio ARIES ha anche esplorato la percentuale di pazienti che richiede un trattamento più frequente di 8 settimane in base alla decisione dello sperimentatore.
Dei 269 pazienti, 62 pazienti hanno ricevuto un dosaggio più frequente almeno una volta nel corso dello studio. Questi pazienti sono rimasti nello studio e hanno ricevuto il trattamento secondo il miglior giudizio clinico dello sperimentatore, ma non più frequentemente di ogni 4 settimane e i loro intervalli di trattamento potevano essere nuovamente estesi in seguito. L'intervallo medio di trattamento dopo la decisione di trattare più frequentemente è stato di 6,1 settimane. La BCVA alla settimana 104 era più bassa nei pazienti che hanno richiesto un trattamento più intensivo almeno una volta nel corso dello studio, rispetto ai pazienti che non lo hanno richiesto e il cambiamento medio della BCVA dal basale alla fine dello studio è stata di +2,3 ± 15,6 lettere. Tra i pazienti trattati più frequentemente, l'85,5% ha mantenuto la vista, cioè ha perso meno di 15 lettere, e il 19,4% ha guadagnato 15 lettere o più. Il profilo di sicurezza dei pazienti trattati più frequentemente di ogni 8 settimane era paragonabile ai dati di sicurezza in VIEW 1 e VIEW 2.

*Edema maculare secondario a CRVO*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso sham, su pazienti affetti da edema maculare secondario a CRVO (COPERNICUS e GALILEO) con un totale di 358 pazienti trattati e valutati per l'efficacia (217 con Eylea). L'età dei pazienti era compresa fra i 22 e gli 89 anni, con una media di 64 anni. Negli studi sulla CRVO circa il 52% (112/217) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva almeno 65 anni, mentre circa il 18% (38/217) aveva almeno 75 anni. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 3:2 a Eylea 2 mg somministrato ogni 4 settimane (2Q4) o al

gruppo di controllo che riceveva iniezioni sham ogni 4 settimane per un totale di 6 iniezioni.

Dopo 6 iniezioni mensili consecutive i pazienti hanno ricevuto un trattamento solo se i criteri predefiniti per ripetere il trattamento venivano soddisfatti, mentre i pazienti del gruppo di controllo dello studio GALILEO hanno continuato a ricevere lo sham (controllo a controllo) fino alla settimana 52. A partire da quel momento tutti i pazienti venivano trattati se i criteri predefiniti venivano soddisfatti.

In entrambi gli studi, l'*endpoint* di efficacia primaria era rappresentato dalla percentuale di pazienti che avevano guadagnato almeno 15 lettere di BCVA alla settimana 24 rispetto al basale. Una variabile di efficacia secondaria era la variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al basale.

La differenza tra i gruppi di trattamento era statisticamente significativa a favore di Eylea in entrambi gli studi. Il massimo miglioramento dell'acuità visiva veniva raggiunto dopo 3 mesi, con una successiva stabilizzazione degli effetti sull'acuità visiva e sul CRT fino a 6 mesi. La differenza statisticamente significativa è stata mantenuta fino alla settimana 52.

I risultati dettagliati dell'analisi di entrambi gli studi sono illustrati nella Tabella 3 e nella Figura 2 seguenti.

**Tabella 3:** Esiti di efficacia alla settimana 24, 52 e 76/100 (serie complete di analisi con LOCF[C)]) negli studi COPERNICUS e GALILEO

| **Esiti di efficacia** | **COPERNICUS** | | | | | | **GALILEO** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **24 settimane** | | **52 settimane** | | **100 settimane** | | **24 settimane** | | **52 settimane** | | **76 settimane** | |
| | **Eylea 2 mg Q4 (N = 114)** | **Con-trollo (N = 73)** | **Eylea 2 mg (N = 114)** | **Control-lo[E)] (N = 73)** | **Eylea[F)] 2 mg (N = 114)** | **Controllo[E,F)] (N = 73)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 103)** | **Controllo (N = 68)** | **Eylea 2 mg (N = 103)** | **Controllo (N = 68)** | **Eylea[G)] 2 mg (N = 103)** | **Controllo[G)] (N = 68)** |
| Percentuale di pazienti con un guadagno ≥15 lettere rispetto al basale | 56% | 12% | 55% | 30% | 49,1% | 23,3% | 60% | 22% | 60% | 32% | 57,3% | 29,4% |
| Differenza pesata[A,B,E)] (95% IC) | 44,8% (33,0, 56,6) | | 25,9% (11,8, 40,1) | | 26,7% (13,1, 40,3) | | 38,3% (24,4, 52,1) | | 27,9% (13,0, 42,7) | | 28,0% (13,3, 42,6) | |
| Valore p | p < 0,0001 | | p = 0,0006 | | p = 0,0003 | | p < 0,0001 | | p = 0,0004 | | p = 0,0004 | |
| Variazione media della BCVA[C)] misurata mediante il punteggio ETDRS[C)] per le lettere rispetto al basale (DS) | 17,3 (12,8) | -4,0 (18,0) | 16,2 (17,4) | 3,8 (17,1) | 13,0 (17,7) | 1,5 (17,7) | 18,0 (12,2) | 3,3 (14,1) | 16,9 (14,8) | 3,8 (18,1) | 13,7 (17,8) | 6,2 (17,7) |
| Differenza media di LS[A,C,D,E)] (95% IC) | 21,7 (17,4, 26,0) | | 12,7 (7,7, 17,7) | | 11,8 (6,7, 17,0) | | 14,7 (10,8, 18,7) | | 13,2 (8,2, 18,2) | | 7,6 (2,1, 13,1) | |
| Valore p | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | | p = 0,0070 | |

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

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

C) BCVA: miglior acuità visiva corretta
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: ultima osservazione portata a termine

DS: deviazione standard
LS: media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

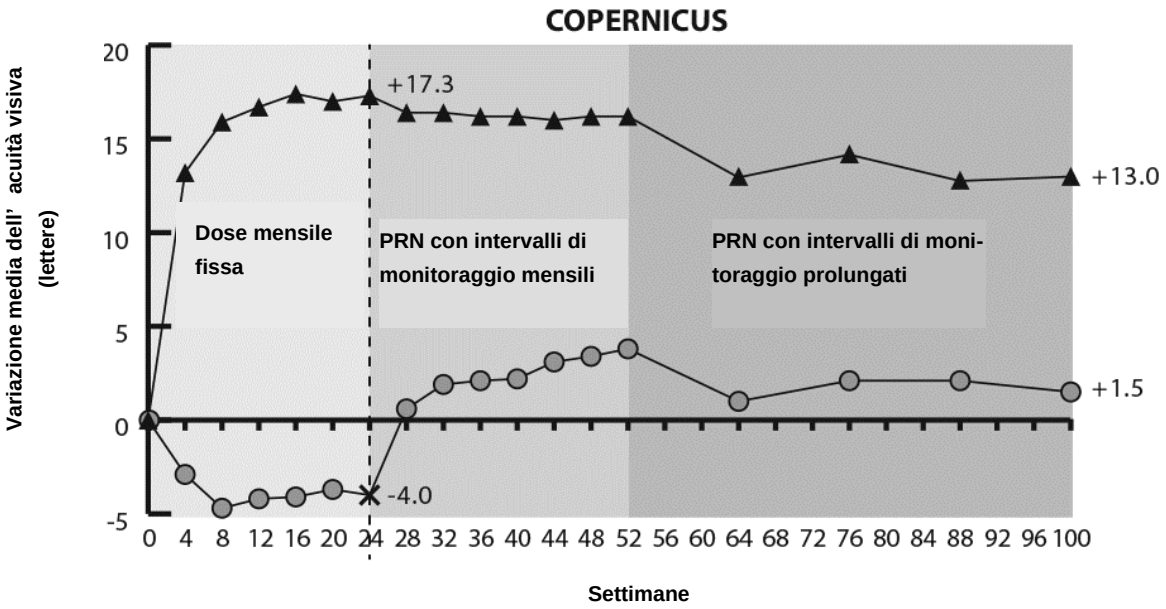
D) Differenza media di LS e intervallo di confidenza basati su un modello ANCOVA con fattori il gruppo di trattamento, la regione (America vs. resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e la categoria BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

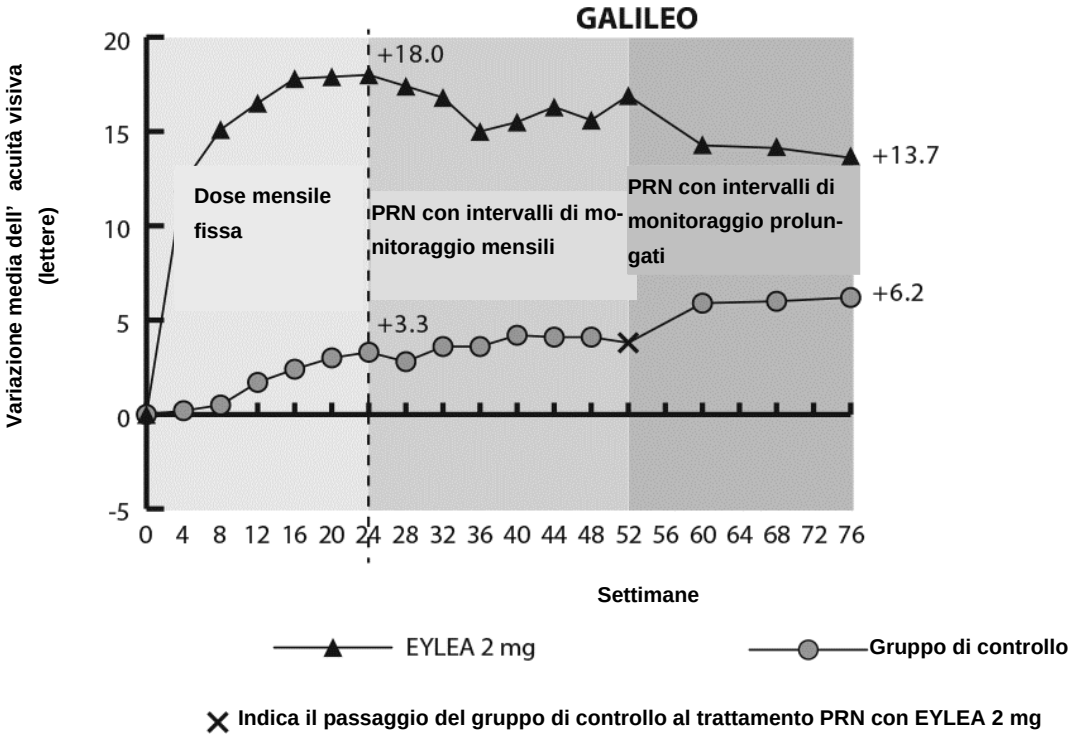
E) Nello studio COPERNICUS, i pazienti del gruppo di controllo potevano ricevere Eylea al bisogno con una frequenza anche mensile nel periodo compreso tra la settimana 24 e la settimana 52; i pazienti erano sottoposti a visite ogni 4 settimane

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

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

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




In GALILEO l'86,4% (n=89) del gruppo Eylea e il 79,4% (n=54) del gruppo sham avevano una CRVO perfusa al basale. Alla settimana 24 la percentuale era del 91,8% (n=89) nel gruppo Eylea e del 85,5% (n=47) nel gruppo sham. Queste percentuali erano mantenute alla settimana 76, con un 84,3% (n=75) nel gruppo Eylea ed un 84,0% (n=42) nel gruppo sham.

In COPERNICUS il 67,5% (n=77) del gruppo Eylea e il 68,5% (n=50) del gruppo sham avevano una

CRVO perfusa al basale. Alla settimana 24 la percentuale era del 87,4% (n=90) nel gruppo Eylea e del 58,6% (n=34) nel gruppo sham. Queste percentuali erano mantenute alla settimana 100, con una percentuale del 76,8% (n=76) nel gruppo Eylea e del 78% (n=39) nel gruppo sham. I pazienti del gruppo sham erano eleggibili al trattamento con Eylea a partire dalla settimana 24.

Gli effetti benefici del trattamento con Eylea sulla funzione visiva erano simili al basale nei sottogruppi di pazienti perfusi e non perfusi. In ciascun studio gli effetti del trattamento in altri sottogruppi valutabili (ad es. età, sesso, razza, acuità visiva basale, durata della CRVO) erano in generale coerenti con i risultati riguardanti la popolazione complessiva.

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

*Edema maculare secondario a BRVO*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo, in pazienti affetti da edema maculare secondario a BRVO (VIBRANT) con inclusa l'occlusione venosa emiretinica (*Hemi-Retinal Vein Occlusion)*. Un totale di 181 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia (91 con Eylea). L'età dei pazienti era compresa fra i 42 e i 94 anni, con una media di 65 anni. Nello studio sulla BRVO circa il 58% (53/91) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva almeno 65 anni, mentre circa il 23% (21/91) aveva almeno 75 anni. Nello studio i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a ricevere Eylea 2 mg somministrato ogni 8 settimane dopo 6 iniezioni iniziali mensili oppure un trattamento di fotocoagulazione laser effettuato al basale (gruppo di controllo laser). I pazienti nel gruppo di controllo laser potevano ricevere un trattamento di fotocoagulazione laser addizionale (chiamato "trattamento laser di soccorso") a partire dalla settimana 12 con un intervallo minimo di 12 settimane. Sulla base di criteri predefiniti i pazienti nel gruppo di trattamento laser potevano ricevere un trattamento di soccorso con Eylea 2mg a partire dalla settimana 24, somministrato ogni 4 settimane per 3 mesi seguito da iniezioni ogni 8 settimane.

Nello studio VIBRANT, l'endpoint di efficacia primario era la percentuale di pazienti che aveva guadagnato almeno 15 lettere nella BCVA alla settimana 24 rispetto al basale e il gruppo Eylea era superiore rispetto al gruppo di controllo laser.

Nello studio VIBRANT un endpoint di efficacia secondaria era la variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al basale, che è risultata statisticamente significativa a favore di Eylea. L'andamento del miglioramento visivo è stato rapido e ha raggiunto il picco al terzo mese con stabilizzazione dell'effetto fino al dodicesimo mese.

Nel gruppo laser 67 pazienti hanno ricevuto il trattamento di soccorso con Eylea a partire dalla settimana 24 (gruppo di controllo attivo/gruppo Eylea 2mg), che ha portato ad un miglioramento dell'acuità visiva di circa 5 lettere dalla settimana 24 alla 52.

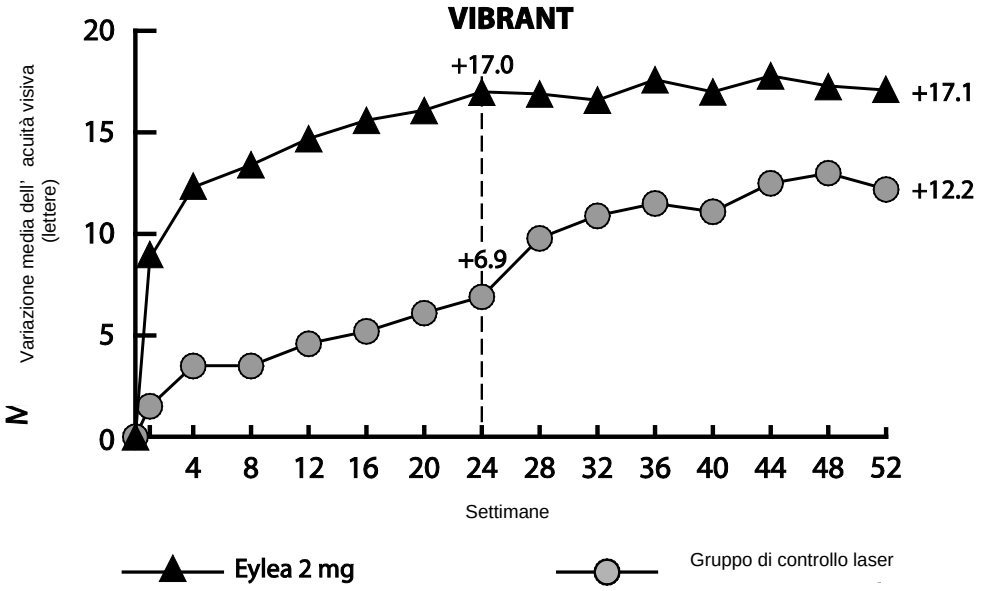
Risultati dettagliati dall'analisi dello studio VIBRANT sono mostrati nella Tabella 4 e nella Figura 3 sotto.

**Tabella 4:** Esiti di efficacia alla settimana 24 e alla settimana 52 (serie completa di analisi con LOCF) nello studio VIBRANT

| **Esiti di efficacia** | **VIBRANT** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **24 settimane** | | **52 settimane** | |
| | **Eylea 2mg Q4 (N = 91)** | **Active Control (laser) (N = 90)** | **Eylea 2mg Q8 (N = 91) [D)]** | **Active Control (laser) / Eylea 2mg[E)] (N = 90)** |
| Percentuale di pazienti con un guadagno ≥15 lettere rispetto al basale (%) | 52.7% | 26.7% | 57.1% | 41.1% |
| Differenza misurata [A,B] (%)<br>(95% CI)<br>p-value | 26.6%<br>(13.0, 40.1)<br>p=0.0003 | | 16.2%<br>(2.0, 30.5)<br>p=0.0296 | |
| Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS in lettere rispetto al basale (SD) | 17.0<br>(11.9) | 6.9<br>(12.9) | 17.1<br>(13.1) | 12.2 (11.9) |
| Differenza media di LS [A,C]<br>(95% IC)<br>p-value | 10.5<br>(7.1, 14.0)<br>p<0.0001 | | 5.2<br>(1.7, 8.7)<br>p=0.0035[F)] | |

[A)] La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea 2 mg Q4 settimane meno il controllo laser
[B)] La differenza e l'intervallo di confidenza (95% IC) sono calcolati usando il modello pesato di Mantel-Haenszel aggiustato per la regione (Nord America vs. Giappone) e la categoria della BCVA basale (> 20/200 e ≤ 20/200)
[C)] Differenza media di LS e IC 95% basati su un modello ANCOVA con il gruppo di trattamento, BCVA basale categoria (> 20/200 e ≤ 20/200) e regione (Nord America vs. Giappone) come effetti fissi e BCVA basale come covariata.
[D)] Dalla settimana 24 l'intervallo di trattamento nel gruppo di trattamento con Eylea è stato esteso per tutti i pazienti da 4 a 8 settimane fino alla settimana 48.
[E)] A partire dalla settimana 24 i soggetti nel gruppo di laser potevano ricevere il trattamento Eylea di soccorso, se avessero soddisfatto almeno uno dei criteri di eleggibilità predefiniti. Un totale di 67 soggetti in questo gruppo hanno ricevuto trattamento Eylea di soccorso. Il regime fisso di trattamento Eylea di soccorso è stato di 3 somministrazioni di Eylea 2mg ogni 4 settimane seguite da iniezioni ogni 8 settimane.
[F)] p-value nominale

**Figura 3:** Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio EDTRS in lettere rispetto al basale alla settimana 52 nello studio VIBRANT




Al basale, la percentuale di pazienti perfusi nei gruppi Eylea e laser era del 60% ed del 68% rispettivamente. Alla settimana 24 queste percentuali erano l'80% e il 67%, rispettivamente. Nel gruppo Eylea la percentuale di pazienti perfusi veniva mantenuta fino alla settimana 52. Nel gruppo laser in cui i pazienti erano eleggibili a ricevere il trattamento Eylea di soccorso dalla settimana 24, la percentuale dei pazienti perfusi aumentava al 78% alla settimana 52.

*Edema maculare diabetico*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da DME (VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$). Un totale di 862 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia, 576 sono stati trattati con Eylea. L'età dei pazienti era compresa fra i 23 e gli 87 anni, con una media di 63 anni. Negli studi sulla DME circa il 47% (268/576) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea avevano almeno 65 anni, mentre circa il 9% (52/576) aveva almeno 75 anni. La maggioranza dei pazienti in entrambi gli studi aveva un diabete di Tipo II.

In entrambi gli studi i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1 a 1 di 3 regimi posologici:
1) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 8 settimane dopo 5 dosi iniziali mensili (Eylea 2Q8);
2) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 4 settimane (Eylea 2Q4); e
3) fotocoagulazione laser a griglia maculare (controllo attivo).

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

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria è stato la variazione media della BCVA dal basale alla settimana 52 e sia il gruppo Eylea 2Q8 che il gruppo Eylea 2Q4 hanno mostrato una significatività statistica ed erano superiori al gruppo di controllo. Questo beneficio si è mantenuto fino alla 100a settimana.

I risultati dettagliati dell'analisi combinata degli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$ sono illustrati nella Tabella 5 e nella Figura 4 sottostanti.

**Tabella 5:** Esiti di efficacia alla settimana 52 e alla settimana 100 (serie completa di analisi con LOCF) negli studi VIVID[DME] e VISTA[DME]

| Esiti di efficacia | VIVID[DME] | | | | | | VISTA[DME] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 52 settimane | | | 100 settimane | | | 52 settimane | | | 100 settimane | | |
| | **Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 135)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 136)** | **Controllo attivo (laser) (N = 132)** | **Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 135)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 136)** | **Controllo attivo (laser) (N = 132)** | **Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 151)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 154)** | **Controllo attivo (laser) (N = 154)** | **Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 151)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 154)** | **Controllo attivo (laser) (N = 154)** |
| Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS [E] per le lettere rispetto al basale | 10,7 | 10,5 | 1,2 | 9,4 | 11,4 | 0,7 | 10,7 | 12,5 | 0,2 | 11,1 | 11,5 | 0,9 |
| Differenza media di LS [B,C,E] (97,5% IC) | 9,1 (6,4, 11,8) | 9,3 (6,5, 12,0) | | 8,2 (5,2, 11,3) | 10,7 (7,6, 13,8) | | 10,45 (7,7, 13,2) | 12,19 (9,4, 15,0) | | 10,1 (7,0, 13,3) | 10,6 (7,1, 14,2) | |
| Percentuale di pazienti con un guadagno ≥15 lettere dal basale | 33% | 32% | 9% | 31,1% | 38,2% | 12,1% | 31% | 42% | 8% | 33,1% | 38,3% | 13,0% |
| Differenza aggiustata [D,C,E] (97,5% IC) | 24% (13,5, 34,9) | 23% (12,6, 33,9) | | 19,0% (8,0, 29,9) | 26,1% (14,8, 37,5) | | 23% (13,5, 33,1) | 34% (24,1, 44,4) | | 20,1% (9,6, 30,6) | 25,8% (15,1, 36,6) | |

[A] Dopo avvio del trattamento con 5 dosi mensili

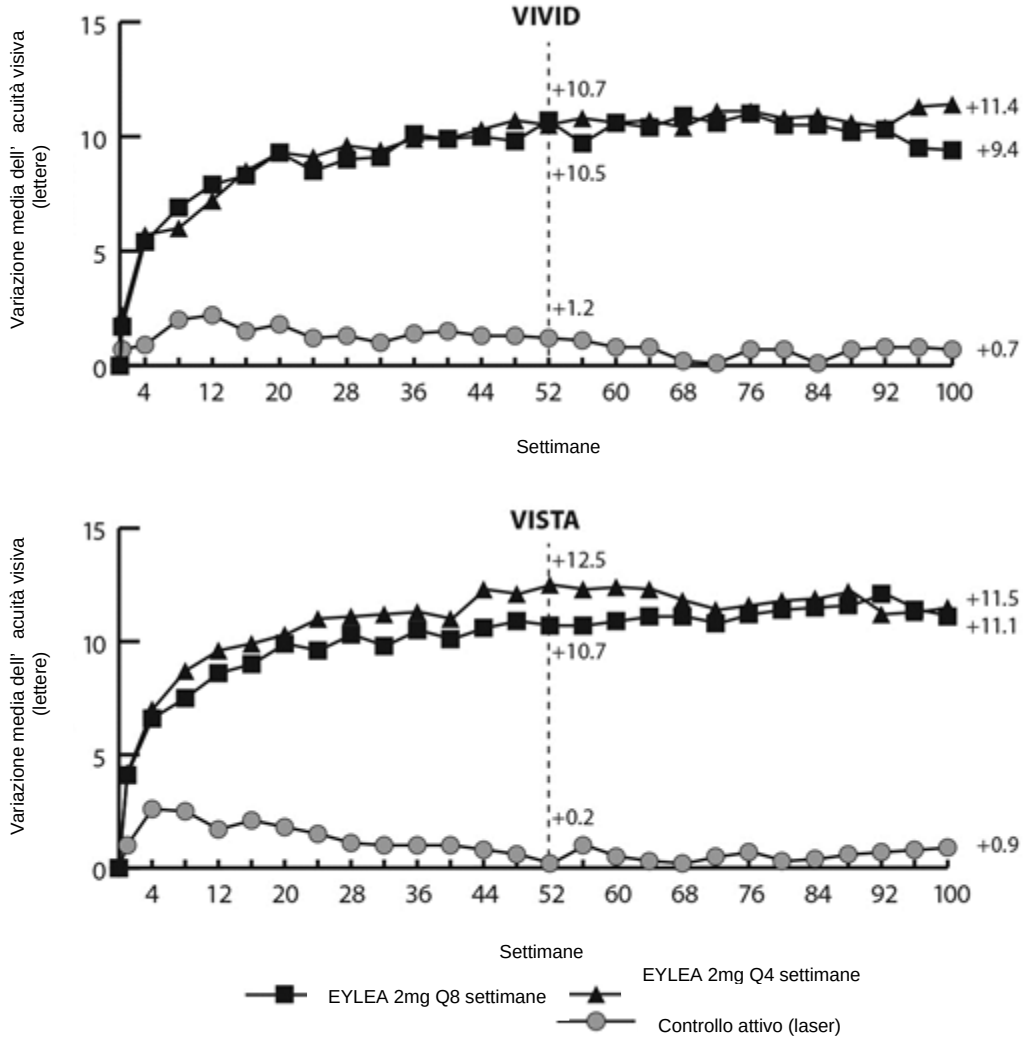
[B] Media di LS e IC basati su un modello ANCOVA con la misurazione della BCVA come covariata e il gruppo di trattamento come fattore. Inoltre, la regione (Europa/Australia vs. Giappone) è stata inclusa come fattore per VIVID$^{DME}$ e l'anamnesi di IM e/o CVA come fattore per VISTA$^{DME}$

[C] La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo di controllo (laser)

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

[E] BCVA: Miglior acuità visiva corretta
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Ultima Osservazione Portata a Termine
LS: Media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA
IC: intervallo di confidenza

**Figura 4:** Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio EDTRS per le lettere dal basale alla settimana 100 negli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$




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

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

I pazienti con malattia bilaterale erano idonei a ricevere un trattamento anti-VEGF nell'altro occhio se valutato necessario dal medico. Nello studio VISTA$^{DME}$ 217 pazienti (70,7%) trattati con Eylea hanno ricevuto iniezioni bilaterali di Eylea fino alla settimana 100; nello studio VIVID$^{DME}$ 97 pazienti (35,8%) trattati con Eylea hanno ricevuto un diverso trattamento anti-VEGF nell'altro occhio.

Uno studio comparativo indipendente (DRCR.net Protocol T) ha utilizzato un regime di trattamento flessibile basato su stringenti criteri visivi e di ritrattamento OCT. Nel gruppo trattato con aflibercept (n=224) questo regime ha portato alla settimana 52 ad una somministrazione media nei pazienti di 9,2 iniezioni, che è simile al numero di dosi somministrate nei gruppi Eylea 2Q8 in VIVID$^{DME}$ and VISTA$^{DME}$, mentre l'efficacia complessiva nel gruppo trattato con aflibercept nel Protocol T era paragonabile ai gruppi Eylea 2Q8 in VIVID$^{DME}$ and VISTA$^{DME}$. Nel Protocol T si è osservato un guadagno

medio di 13,3 lettere, con un 42% dei pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere dal basale. I risultati di sicurezza hanno dimostrato che l'incidenza complessiva di eventi avversi oculari e non oculari (inclusi i TEA) è comparabile in tutti i gruppi di trattamento in ciascuno degli studi e tra gli studi.

Per il trattamento del DME, lo studio VIOLET, multicentrico, randomizzato, in aperto *(open-label)*, con controllo attivo, in pazienti con DME, ha confrontato a 100 settimane tre diversi regimi di dosaggio di Eylea 2 mg dopo almeno un anno di trattamento, ad intervalli fissi, in cui il trattamento era stato iniziato con 5 dosi mensili consecutive, seguite da una dose ogni 2 mesi. Lo studio ha valutato la non inferiorità di Eylea 2 mg, somministrato secondo un regime *treat-and-extend* (2T&E, in cui gli intervalli tra le iniezioni erano stati mantenuti ad un minimo di 8 settimane e gradualmente estesi sulla base dei risultati clinici e anatomici) e Eylea 2 mg somministrato al bisogno (2PRN, in cui i pazienti sono stati osservati ogni 4 settimane e hanno ricevuto l'iniezione al bisogno sulla base dei risultati clinici ed anatomici), rispetto ad Eylea 2 mg somministrato ogni 8 settimane (2Q8) per il secondo e terzo anno di trattamento.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) di efficacia dello studio (variazione della BCVA dal basale alla 52ª settimana) è stato di 0,5 ± 6,7 lettere nel gruppo 2T&E e 1,7 ± 6,8 lettere nel gruppo 2PRN rispetto a 0,4 ± 6,7 lettere nel gruppo 2Q8, raggiungendo una non inferiorità statistica ($p<0.0001$ per entrambi i confronti; margine NI di 4 lettere). Le variazioni della BCVA dal basale alla 100ª settimana sono state coerenti con i risultati della 52ª settimana: -0,1 ± 9,1 lettere nel gruppo 2T&E e 1,8 ± 9,0 lettere nel gruppo 2PRN, confrontato con 0,1 ± 7,2 lettere nel gruppo 2Q8. Il numero medio di iniezioni in 100 settimane è stato, rispettivamente, 12,3, 10,0 e 11,5 per 2Q8fix, 2T&E e 2PRN.

In tutti e 3 i gruppi di trattamento, i profili di sicurezza oculare e sistemico sono stati simili a quelli osservati negli studi pivotal VIVID e VISTA.

Nel gruppo 2T&E gli incrementi e i decrementi degli intervalli di iniezione sono stati a discrezione dello sperimentatore; nello studio venivano raccomandati incrementi di 2 settimane.

*Neovascolarizzazione coroideale miopica*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso sham, in pazienti asiatici con CNV miopica *naïve* al trattamento.
Un totale di 121 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia (90 con Eylea). L'età dei pazienti era compresa fra i 27 e gli 83 anni, con una media di 58 anni. Negli studi sulla CNV miopica, circa il 36% (33/91) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva almeno 65 anni, mentre circa il 10% (9/91) aveva almeno 75 anni.

I pazienti sono stati randomizzati, con un rapporto di 3:1, per ricevere 2 mg di Eylea per via intravitreale oppure iniezioni sham, somministrate una volta all'inizio dello studio e successivamente a cadenze mensili in caso di persistenza o recidiva della malattia fino alla settimana 24, quando è stato valutato l'endpoint primario. Alla settimana 24, i pazienti inizialmente randomizzati per ricevere sham erano eleggibili a ricevere la prima dose di Eylea. Successivamente, i pazienti di entrambi i gruppi continuavano ad essere eleggibili per ricevere iniezioni aggiuntive in caso di persistenza o recidiva della malattia.

La differenza tra i gruppi di trattamento era statisticamente significativa a favore di Eylea per l'endpoint primario (variazione della BCVA) e per l'endpoint secondario di conferma dell'efficacia (percentuale di pazienti che hanno guadagnato 15 lettere nella BCVA) alla settimana 24 rispetto al basale. Le differenze in entrambi gli endpoint si sono mantenute fino alla settimana 48.

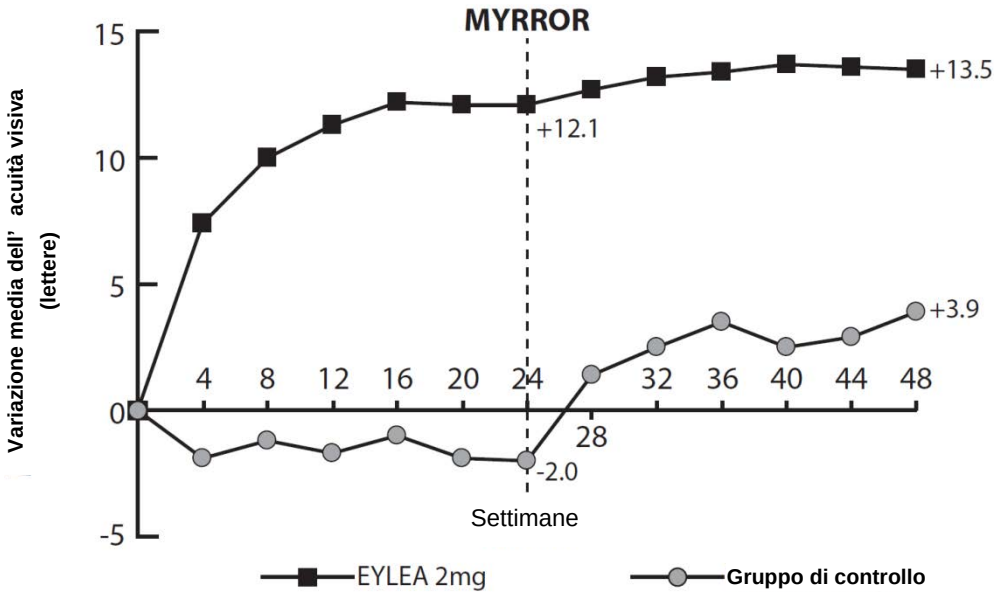
I risultati dettagliati delle analisi dello studio MYRROR sono riportati nella Tabella 6 e nella Figura 5 riportate sotto.

**Tabella 6:** Dati di efficacia alla settimana 24 (analisi primaria) e alla settimana 48 nello studio MYRROR (serie completa di analisi LOCF[A)])

| **Dati di efficacia** | **MYRROR** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **24 settimane** | | **48 settimane** | |
| | **Eylea 2 mg (N = 90)** | **Placebo (N = 31)** | **Eylea 2 mg (N = 90)** | **Placebo/ Eylea 2 mg (N = 31)** |
| Variazione media della BCVA [B)] misurata con il punteggio ETDRS per le lettere rispetto al basale (DS) [B)] | 12,1 (8,3) | -2,0 (9,7) | 13,5 (8,8) | 3,9 (14,3) |
| Differenza media di LS [C,D,E)] (95% IC) | 14,1 (10,8; 17,4) | | 9,5 (5,4; 13,7) | |
| Percentuale di pazienti con un guadagno ≥15 lettere rispetto al basale | 38,9% | 9,7% | 50,0% | 29,0% |
| Differenza aggiustata [D,F)] (95% IC) | 29,2% (14,4; 44,0) | | 21,0% (1,9; 40,1) | |

A) LOCF: ultima osservazione portata a termine (*Last Observation Carried Forward*)
B) BCVA: miglior acuità visiva corretta (*Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
DS: deviazione standard
C) Media di LS: media dei minimi quadrati derivata da un modello ANCOVA
D) IC: intervallo di confidenza
E) Differenza media di LS e 95% IC derivati da un modello ANCOVA con il gruppo di trattamento e il paese (nomi dei paesi) come effetti fissi e BCVA al basale come covariata.
F) La differenza e 95% IC sono calcolati mediate il test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aggiustato per il paese (nomi dei paesi)

**Figura 5**: Variazione media dell'acuità visiva per ciascun gruppo di trattamento dal basale alla settimana 48 nello studio MYRROR (serie completa di analisi, LOCF)




Popolazione pediatrica

*Retinopatia del prematuro (ROP)*

L'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di Eylea 0,4 mg per il trattamento della ROP nei neonati

pretermine sono state valutate in base ai dati a 6 mesi ottenuti dallo studio multicentrico, randomizzato, a 2 bracci, in aperto, a gruppi paralleli FIREFLEYE, che è stato disegnato per valutare Eylea 0,4 mg somministrato come iniezione intravitreale, in confronto alla terapia con fotocoagulazione laser (laser). I pazienti eleggibili erano naïve al trattamento e presentavano ROP secondo la Classificazione Internazionale della Retinopatia del Prematuro in almeno un occhio, con una delle seguenti caratteristiche retiniche:

- ROP in zona I stadio 1+, 2+, 3 o 3+, oppure
- ROP in zona II stadio 2+ o 3+, oppure
- AP-ROP (ROP posteriore aggressiva)

I pazienti eleggibili avevano un'età gestazionale massima alla nascita di 32 settimane o un peso massimo alla nascita di 1.500 g. I pazienti pesavano >800 g il giorno del trattamento.

I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere Eylea 0,4 mg per via intravitreale o terapia laser. Tutti i 113 pazienti trattati al basale (Eylea 0,4 mg n=75; laser n=38) sono stati valutati per l'analisi di efficacia primaria.

Il successo del trattamento è stato definito come l'assenza di ROP attiva e di effetti strutturali sfavorevoli in entrambi gli occhi a 24 settimane dall'inizio del trattamento in studio. Il criterio di successo (non inferiorità della terapia con Eylea 0,4 mg rispetto alla terapia laser) non è stato statisticamente raggiunto, sebbene il successo del trattamento sia stato leggermente più alto con Eylea 0,4 mg (85,5%) rispetto al laser (82,1%) a 24 settimane. Comunque, i dati disponibili per i bambini di 2 anni d'età nello studio d'estensione FIREFLEYE NEXT (54 bambini: 36 nel gruppo Eylea 0,4 mg e 18 nel gruppo laser) tendono a confermare un'efficacia a lungo termine di Eylea 0,4 mg.

La maggior parte dei pazienti trattati con Eylea 0,4 mg ha ricevuto una singola iniezione per occhio (78,7%) ed è stata trattata bilateralmente (94,7%). Nessun paziente ha ricevuto più di 2 iniezioni per occhio.

**Tabella 7: Esiti alla settimana 24 (FIREFLEYE)**

| | Successo del trattamento | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Trattamento | Stima della probabilità di risposta[1] | IC 90%[2] | Confronto | Differenza tra i trattamenti[1] | IC 90%[2, 3] |
| Eylea 0,4 mg (N=75) | 85,5% | (78,0%, 91,3%) | Eylea 0,4 mg vs laser | 3,4% | (-8%, 16,2%) |
| Laser (N=38) | 82,1% | (70,5%, 90,8%) | | | |

Risultati basati su un'analisi bayesiana che utilizzava distribuzioni a priori non informative
[1] Mediana della distribuzione a posteriori
[2] IC: intervallo di credibilità
[3] Criterio di successo: limite inferiore dell'IC 90% sopra al -5%

Durante le 24 settimane dello studio, una percentuale inferiore di pazienti del gruppo Eylea 0,4 mg, rispetto al gruppo laser (10,7% vs. 13,2%), è passata a un'altra modalità di trattamento a causa della mancata risposta.
Esiti strutturali non favorevoli sono stati segnalati in una percentuale simile di pazienti nel gruppo Eylea 0,4 mg (6 pazienti, 8%) rispetto al gruppo laser (3 pazienti, 7,9%).

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

pediatrico). Inoltre, l'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Eylea nei seguenti sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della ROP: neonati a termine, neonati, bambini e adolescenti.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

La concentrazione plasmatica massima media di aflibercept libero 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.

In sottostudi di farmacocinetica su pazienti affetti da CRVO, BRVO, DME o CNV miopica i risultati della $C_{max}$ media di aflibercept libero nel plasma erano simili con valori in un intervallo compreso tra 0.03 e 0.05 microgrammi/mL e valori individuali che non eccedevano 0,14 microgrammi/mL. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di aflibercept libero si riducevano a valori al di sotto o vicino al più basso limite quantificabile generalmente entro 1 settimana; concentrazioni non rilevabili erano ottenute prima della successiva somministrazione dopo 4 settimane in tutti i pazienti.

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% severa), non ha rivelato alcuna differenza in termini di concentrazioni plasmatiche di farmaco attivo in seguito a somministrazione intravitreale ogni 4 o 8 settimane.

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

Popolazione pediatrica
Le proprietà farmacocinetiche di aflibercept sono state valutate nei neonati pretermine affetti da ROP ad una dose di 0,4 mg di aflibercept (per occhio). In seguito all'iniezione intravitreale, le concentrazioni di aflibercept libero e legato sono risultate superiori a quelle osservate nei pazienti adulti affetti da AMD essudativa che ricevevano 2 mg (in un occhio), ma inferiori a quelle osservate dopo somministrazione e.v. della dose massima tollerata di 1 mg/kg in pazienti adulti. Le concentrazioni medie di aflibercept libero sono diminuite a circa 0,13 microgrammi/mL alla settimana 4 dopo la somministrazione. Le concentrazioni plasmatiche di aflibercept libero sono diminuite a valori al di sotto o prossimi al limite inferiore di quantificazione entro circa 8 settimane. Le concentrazioni medie di aflibercept legato sono aumentate fino a 1,34 microgrammi/mL alla settimana 4, per poi diminuire successivamente.
Un'analisi PK/PD esplorativa non ha dimostrato alcuna correlazione tra le concentrazioni sistemiche di aflibercept e gli effetti farmacodinamici come le variazioni della pressione sanguigna.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Erosioni e ulcere dell'epitelio respiratorio nei turbinati nasali di scimmie trattate per via intravitreale con aflibercept sono state osservate a esposizioni sistemiche in eccesso rispetto all'esposizione umana massima. Alla dose senza effetti avversi osservabili (NOAEL) di 0,5 mg/occhio nella scimmia, l'esposizione sistemica di aflibercept libero era 42 e 56 volte superiore, se basata sulla $C_{max}$ e sullalla AUC, rispetto ai valori corrispondenti osservati in pazienti adulti, e 2 volte superiore, se basata sulla $C_{max,}$ rispetto ai valori corrispondenti osservati nei neonati pretermine.

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

Un effetto di aflibercept sullo sviluppo intrauterino è stato osservato in studi di sviluppo embriofetale su coniglie gravide con somministrazione endovenosa (da 3 a 60 mg/kg) e sottocutanea (da 0,1 a 1 mg/kg). Il NOAEL materno corrispondeva rispettivamente alla dose di 3 mg/kg e di 1 mg/kg. Non è stato identificato un NOAEL dello sviluppo. Alla dose di 0,1 mg/kg, le esposizioni sistemiche basate su $C_{max}$ e AUC cumulativa di aflibercept libero erano approssimativamente 17 e 10 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose 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 (E 432)
Sodio fosfato monobasico, monoidrato (per la regolazione del pH)
Sodio fosfato dibasico, 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.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il blister chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero ad una temperatura 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

Soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I) marcata con una linea di dosaggio, con un tappo dello stantuffo (gomma elastomerica) e un adattatore Luer lock con cappuccio per la punta (gomma elastomerica). Ogni siringa preriempita contiene un volume estraibile di almeno 0,09 mL. Confezione da 1 siringa preriempita.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La siringa preriempita è esclusivamente monouso per un solo occhio. L'estrazione di dosi multiple da una siringa preriempita può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.
Non aprire il blister sterile della siringa preriempita al di fuori della camera pulita di somministrazione. Il medicinale inutilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La siringa preriempita contiene un volume maggiore rispetto alla dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalentie a 0,05 mL) per i pazienti adulti, e di 0,4 mg di aflibercept (equivalenti a 0,01 mL) per i neonati pretermine. Vedere i paragrafi seguenti "Uso nella popolazione adulta" e "Uso nella popolazione pediatrica".

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.

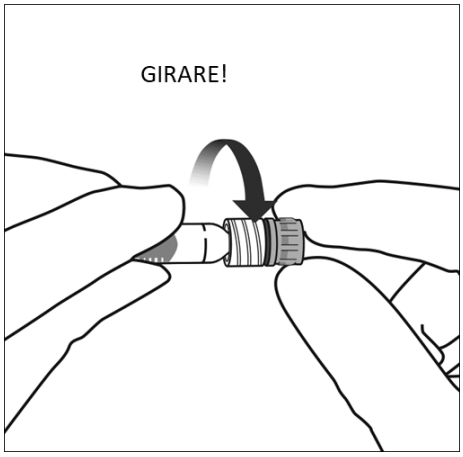
Per l'iniezione intravitreale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

***Istruzioni per l'uso della siringa preriempita:***
***<u>Uso nella popolazione pediatrica</u>***
Per preparare la siringa preriempita per la somministrazione a neonati pretermine, seguire i passaggi 1 e 2 indicati di seguito e quindi attenersi alle istruzioni per l'uso allegate alla confezione del dispositivo di somministrazione pediatrica PICLEO.

***<u>Uso nella popolazione adulta</u>***
Per preparare la siringa preriempita per la somministrazione ad adulti, seguire tutti i passaggi indicati di seguito:

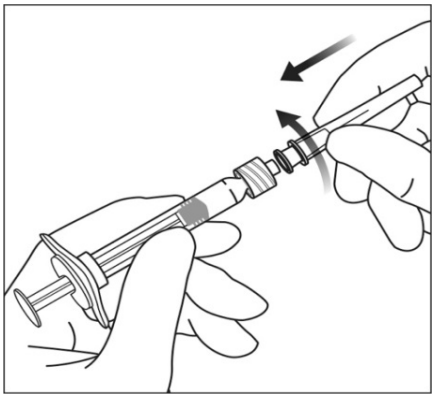
1. Quando si è pronti per somministrare Eylea, aprire la scatola ed estrarre il blister sterilizzato. Aprire con cautela il blister garantendo la sterilità del suo contenuto. Tenere la siringa sul vassoio sterile fino a quando non si è pronti per il montaggio.
2. Usando una tecnica asettica, togliere 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: è necessario ruotare (non staccare) il cappuccio della siringa.

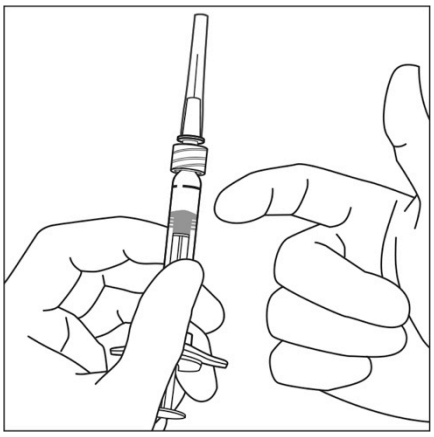



4. Per non compromettere la sterilità del prodotto, non tirare indietro lo stantuffo.

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

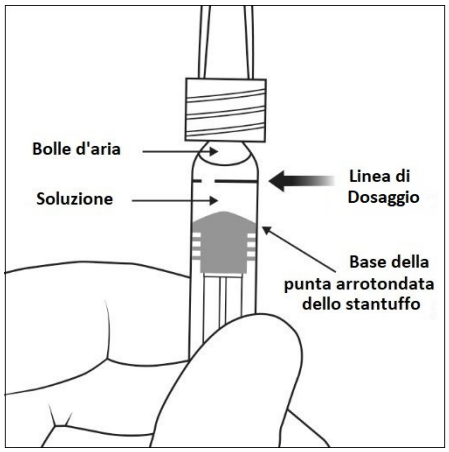


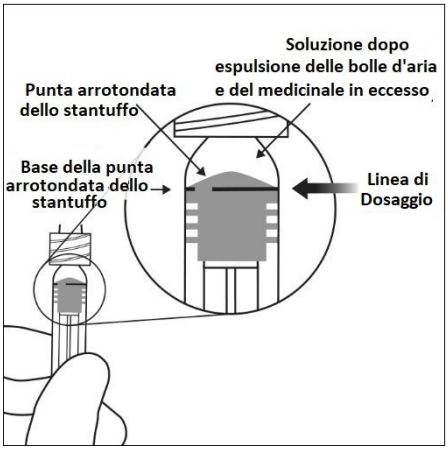
6. Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, controllare l'assenza di bolle d'aria al suo interno. Se vi sono bolle, picchiettare delicatamente la siringa con il dito per farle salire in superficie.



7. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima della somministrazione. Eliminare tutte le bolle ed **espellere il medicinale in eccesso, premendo lentamente lo stantuffo per allineare la base della punta arrotondata dello stantuffo (non l'apice della punta) con la linea di dosaggio posta sulla siringa** (equivalente a 0,05 mL, cioé 2 mg di aflibercept).

   **Nota:** Questo accurato posizionamento dello stantuffo è molto importante, perché un posizionamento non corretto dello stantuffo può portare alla erogazione di una quantità maggiore o inferiore della dose raccomandata**.**




8. Iniettare premendo lo stantuffo con attenzione e pressione costante. Non applicare una ulteriore pressione quando lo stantuffo ha raggiunto il fondo della siringa. **Non somministrare la soluzione residua presente nella siringa.**

9. La siringa preriempita è esclusivamente monouso. L'estrazione di dosi multiple da una siringa preriempita può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.
   Il medicinale inutilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

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

EU/1/12/797/001

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2012
Data del rinnovo più recente: 13 Luglio 2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eylea 40 mg/mL soluzione iniettabile in un flaconcino.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione iniettabile contiene 40 mg di aflibercept*.

Un flaconcino contiene un volume estraibile di almeno 0,1 mL, equivalenti almeno a 4 mg di aflibercept. Si fornisce così una quantità utilizzabile per la somministrazione di una dose singola di 0,05 mL 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 (preparazione iniettabile)

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Eylea è indicato per il trattamento negli adulti di

- degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (*Age-related Macular Degeneration* - AMD) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema* – DME) (vedere paragrafo 5.1),
- compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica (*Choroidal Neo-Vascularisation*, CNV miopica) (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.

<u>Posologia</u>

*AMD essudativa*

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.

Il trattamento con Eylea inizia con un'iniezione al mese per tre dosi consecutive. L'intervallo di trattamento viene quindi allungato a due mesi.

In base alla valutazione del medico degli esiti visivi e/o anatomici, l'intervallo tra i trattamenti può essere mantenuto a 2 mesi o ulteriormente esteso, utilizzando un regime di dosaggio "treat-and-extend", in cui gli intervalli di tra le iniezioni vengono allungati di 2 o 4 settimane per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato.

Non è richiesto monitoraggio tra le iniezioni. In base alla valutazione del medico la periodicità delle visite di monitoraggio può essere più frequente di quella delle visite previste per le iniezioni. Intervalli di trattamento superiori a quattro mesi o inferiori alle 4 settimane non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1).

*Edema maculare secondario a RVO (RVO di branca o RVO centrale)*

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.
Dopo la prima iniezione, il trattamento viene effettuato con cadenza mensile. L'intervallo fra due somministrazioni non può essere inferiore ad un mese.

Se i parametri visivi e anatomici indicano che il paziente non sta traendo beneficio dal trattamento continuativo, Eylea deve essere interrotto.

Si continua il trattamento mensile fino a quando si raggiunge la massima acuità visiva e/o non si manifestano segni di attività della malattia. Possono essere necessarie tre o più iniezioni mensili consecutive.

Il trattamento può essere quindi continuato per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici seguendo un regime "treat-and-extend", con un'estensione graduale degli intervalli fra le iniezioni, anche se non esistono dati sufficienti per stabilire la durata di questi intervalli. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra le iniezioni deve essere ridotto di conseguenza.

La periodicità del monitoraggio e del trattamento deve essere determinata dal medico curante sulla base della risposta individuale del paziente.

Il monitoraggio dell'attività della patologia può comprendere l'esame clinico, valutazioni funzionali o tecniche di imaging (ad esempio tomografia a coerenza ottica o angiografia con fluoresceina).

*Edema maculare diabetico*

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.

Il trattamento con Eylea inizia con una iniezione al mese per cinque dosi consecutive, seguite da una iniezione ogni due mesi.

In base alla valutazione del medico degli esiti visivi e/o anatomici, l'intervallo tra i trattamenti può essere mantenuto a 2 mesi o personalizzato, come in un regime di dosaggio *"treat-and-extend"*, in cui gli intervalli tra le iniezioni vengono generalmente allungati di 2 settimane per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici. Per intervalli di trattamento più lunghi di 4 mesi, i dati sono limitati. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato. Gli intervalli di trattamento inferiori alle 4 settimane non sono stati studiati (vedere paragrafo 5.1).

La frequenza del monitoraggio deve essere stabilita dal medico curante.

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

*Neovascolarizzazione coroideale miopica*

La dose raccomandata di Eylea è una singola iniezione intravitreale di 2 mg di aflibercept, equivalenti a 0,05 mL.

Possono essere somministrate dosi aggiuntive se gli esiti visivi e/o anatomici indicano che la malattia persiste. Le recidive devono essere trattate come nuove manifestazioni della malattia.

La periodicità del monitoraggio deve essere determinata dal medico curante.

L'intervallo tra due dosi non deve essere inferiore ad un mese.

Popolazioni particolari

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

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

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

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

Modo di somministrazione

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

L'ago 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 le 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'endoftalmite (come dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, offuscamento della vista).

Ogni flaconcino deve essere usato esclusivamente per il trattamento di un singolo occhio. L'estrazione di dosi multiple da un flaconcino può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.

Il flaconcino contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalenti a 0,05 mL di soluzioneiniettabile). Il volume estraibile dal flaconcino è la quantità che può essere prelevata dal flaconcino e non deve essere completamente somministrata. Per Eylea flaconcino il volume estraibile è almeno di 0,1 mL. **Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di eseguire l'iniezione della dose raccomandata** (vedere paragrafo 6.6).
Iniettare l'intero volume del flaconcino può causare un sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria con il medicinale in eccesso, premere lentamente lo stantuffo in modo che l'estremità piatta dello stantuffo sia allineata con la linea che identifica 0,05 mL sulla siringa (equivalente a 0,05 mL, cioè a 2 mg di aflibercept) (vedere paragrafi 4.9 e 6.6).

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

Per la gestione del medicinale prima della somministrazione, 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.
Severa infiammazione intraoculare in corso.

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità
Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni relative all'iniezione intravitreale
Le iniezioni intravitreali, comprese quelle con Eylea, sono state associate ad endoftalmite, infiammazione intraoculare, distacco retinico regmatogeno, rottura retinica e cataratta traumatica iatrogena (vedere paragrafo 4.8). Quando si somministra Eylea si devono sempre impiegare adeguate tecniche di iniezione asettica. Inoltre, i pazienti devono essere controllati nella settimana successiva all'iniezione per consentire un rapido trattamento nel caso si verifichi un'infezione. I pazienti devono essere istruiti al fine di riferire immediatamente eventuali sintomi che suggeriscano un'endoftalmite o un qualsiasi evento sopracitato.

Il flaconcino contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalente a 0,05 mL). Il volume in eccesso deve essere eliminato prima della somministrazione (vedere paragrafi 4.2 e 6.6). Aumenti della pressione intraoculare sono stati osservati nei 60 minuti successivi all'iniezione intravitreale, 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 all'ipersensibilità.

Effetti sistemici
Dopo iniezione intravitreale di inibitori del VEGF sono stati segnalati eventi avversi sistemici, fra cui emorragie non oculari ed eventi tromboembolici arteriosi, e c'è il rischio teorico che tali eventi siano correlati all'inibizione del VEGF. I dati sulla sicurezza del trattamento sono limitati in pazienti affetti

da CRVO, BRVO, DME o CNV miopica con anamnesi di ictus, attacchi ischemici transitori o infarto miocardico negli ultimi 6 mesi. Quando si trattano questi pazienti si deve usare cautela.

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

- La sicurezza e l'efficacia della terapia con Eylea somministrata contemporaneamente a entrambi gli occhi non sono state studiate in modo sistematico (vedere paragrafo 5.1). Se si esegue il trattamento bilaterale nello stesso momento, ciò potrebbe portare ad un aumento dell'esposizione sistemica, che potrebbe aumentare il rischio di eventi avversi sistemici.
- Uso concomitante di altri anti-VEGF (fattore di crescita vascolare endoteliale)
- Non esistono dati disponibili sull'utilizzo concomitante di Eylea con altri medicinali (sistemici o oculari) anti-VEGF.
- 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 deve essere sospesa e il trattamento non deve essere ripreso fino a che la lacerazione non si sia adeguatamente riparata.
- La dose deve essere sospesa e il trattamento non deve essere ripreso prima della successiva iniezione programmata nel caso di:
    - una diminuzione maggiore o uguale a 30 lettere nella miglior acuità visiva corretta (*best-corrected visual acuity* – BCVA) rispetto all'ultima valutazione dell'acuità visiva;
    - un'emorragia subretinica che coinvolga il centro della fovea o, se l'estensione dell'emorragia è ≥50%, tutta l'area della lesione;
- La dose deve essere sospesa nei 28 giorni precedenti o successivi un intervento chirurgico intraoculare eseguito o previsto.
- Eylea non deve essere usato in gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il feto (vedere paragrafo 4.6).
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo l'ultima iniezione intravitreale di aflibercept (vedere paragrafo 4.6).
- L'esperienza con i trattamenti dei pazienti con CRVO e BRVO ischemica è limitata. Nei pazienti che presentino evidenza clinica di perdita irreversibile della funzione visiva su base ischemica, il trattamento non è raccomandato.

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

Nella CNV miopica non vi è esperienza nel trattamento con Eylea di pazienti non asiatici, di quelli precedentemente trattati per CNV miopica e di quelli con lesioni extrafoveali.

Informazioni riguardo gli eccipienti
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose unitaria, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

Gravidanza
Non ci sono dati relativi sull'uso di aflibercept in donne in gravidanza.
Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità embriofetale (vedere paragrafo 5.3).

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

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

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

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Otto studi di fase III sono stati condotti, anche in termini di verifica della sicurezza d'impiego, su una popolazione formata da un totale di 3.102 pazienti. Di questi, 2.501 erano trattati con la dose raccomandata di 2 mg.

Reazioni avverse oculari gravi nell'occhio in studio correlate all'iniezione si sono verificate in meno di 1 caso su 1.900 iniezioni intravitreali di Eylea e comprendono cecità, endoftalmite, distacco retinico, cataratta traumatica, cataratta, emorragia vitreale, distacco vitreale, e pressione intraoculare aumentata (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse osservate più frequentemente (in almeno il 5% dei pazienti trattati con Eylea) sono state emorragia della congiuntiva (25%), emorragia retinica (11%), acuità visiva ridotta (11%), dolore oculare (10%), cataratta (8%), pressione intraoculare aumentata (8%), distacco vitreale (7%) e mosche volanti nel vitreo (7%).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

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

Molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, 1/1.000).

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

**Tabella 1:** Tutte le reazioni avverse al farmaco emergenti dal trattamento riportate in studi di fase III (dati raggruppati degli studi di fase III su AMD essudativa, CRVO, BRVO, DME e CNV miopica) o durante le attività di sorveglianza post-marketing.

| Classificazione per sistemi ed organi | Molto comune | Comune | Non comune | Rara |
|---|---|---|---|---|
| **Disturbi del sistema immunitario** | | | Ipersensibilità*** | |
| **Patologie dell'occhio** | Acuità visiva ridotta, Emorragia retinica, Emorragia della congiuntiva, Dolore oculare | Lacerazione epiteliale del pigmento retinico*, Distacco dell'epitelio pigmentato della retina, Degenerazione retinica, Emorragia vitreale, Cataratta, Cataratta corticale, Cataratta nucleare, Cataratta sottocapsulare, Erosione della cornea, Abrasione corneale, Pressione intraoculare aumentata, Vista offuscata, Mosche volanti nel vitreo, Distacco vitreale, Dolore in sede di iniezione, Sensazione di corpo estraneo negli occhi, Lacrimazione aumentata, Edema delle palpebre, Emorragia in sede di iniezione, Cheratite puntata, Iperemia congiuntivale, Iperemia oculare | Endoftalmite**, Distacco retinico, Lacerazione retinica, Irite, Uveite, Iridociclite, Opacità lenticolari, Difetto dell'epitelio corneale, Irritazione del sito di iniezione, Sensazione insolita agli occhi, Irritazione della palpebra, Infiammazione della camera anteriore, Edema corneale | Cecità, Cataratta traumatica, Vitreite, Ipopion |

* Condizioni note per essere associate a AMD essudativa. Osservate solo negli studi sull'AMD essudativa.
** Endoftalmiti con culture positive e negative

*** Durante il periodo post-marketing, sono state riportate reazioni di ipersensibilità incluse eruzioni cutanee, prurito, orticaria e casi isolati di severe reazioni anafilattiche/anafilattoidi

*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, tra cui ictus ed infarto del miocardio.

Negli studi clinici condotti con Eylea in pazienti con AMD, DME, RVO e CNV miopica è stata osservata una bassa incidenza di eventi tromboembolici arteriosi. Considerando tutte le indicazioni, non sono state osservate differenze rilevanti tra i gruppi trattati con aflibercept e i rispettivi gruppi di confronto.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### 4.9 Sovradosaggio

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

Il sovradosaggio da aumento del volume iniettato può causare un aumento della pressione oculare. In caso di sovradosaggio, quindi, si deve monitorare la pressione oculare e avviare un trattamento adeguato se ritenuto necessario da parte del medico curante (vedere paragrafo 6.6).

## 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 del VEGF dei quali è analogo.

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

*AMD essudativa*

L'AMD essudativa è caratterizzata da neovascolarizzazione coroideale patologica (NCV). La fuoriuscita di sangue e liquidi causata dalla NCV può provocare ispessimento retinico o 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 centrale (central retinal thickness [CRT]) 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 del CRT 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 del CRT 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 del CRT erano generalmente mantenute nel secondo anno di durata degli studi.

Lo studio ALTAIR è stato condotto in pazienti giapponesi naïve in trattamento per l'AMD essudativa, con risultati simili agli studi VIEW, utilizzando inizialmente 3 iniezioni mensili di Eylea 2mg, seguite da un'iniezione dopo ulteriori 2 mesi, e quindi continuando con un regime di dosaggio "treat-and-extend" con intervalli di trattamento variabili (aggiustamenti di 2 o 4 settimane) fino ad un massimo di un intervallo di 16 settimane in accordo ai criteri predefiniti. Alla settimana 52, sono state osservate riduzioni medie del CRT valutato mediante OCT di -134,4 e -126,1 micron rispettivamente per il gruppo con aggiustamento di 2 settimane e 4 settimane. La proporzione di pazienti senza liquido nell'OCT alla settimana 52 era del 68,3% e 69,1% rispettivamente nel gruppo con aggiustamento di 2 settimane e 4 settimane. La riduzione del CRT è stata generalmente mantenuta in entrambi i bracci di trattamento nel secondo anno dello studio ALTAIR.

Lo studio ARIES è stato disegnato per esplorare la non inferiorità di Eylea 2 mg in regime di dosaggio treat-and-extend iniziato immediatamente dopo la somministrazione di 3 iniezioni mensili iniziali ed una iniezione aggiuntiva dopo 2 mesi vs. un regime di dosaggio treat-and-extend iniziato dopo un anno di trattamento. Per i pazienti che richiedono un dosaggio più frequente del Q8 almeno una volta nel corso dello studio, il CRT è rimasto più alto, ma la riduzione media del CRT dal baseline alla settimana 104 è stata di -160,4 micron, simile ai pazienti trattati con Q8 o con intervalli meno frequenti.

*Edema maculare secondario a CRVO e BRVO*

Nella CRVO e nella BRVO, si verifica ischemia retinica che innesca il rilascio di VEGF il quale, a sua volta, destabilizza le giunzioni strette e promuove la proliferazione delle cellule endoteliali.

L'iperattivazione del VEGF è associata alla rottura della barriera emato-retinica, ad una aumentata permeabilità vascolare, ad edema retinico e alle complicanze legate alla neovascolarizzazione.

Nei pazienti trattati con 6 iniezioni mensili consecutive di 2 mg di Eylea si è verificata una risposta morfologica coerente, rapida e robusta (misurata in base ai miglioramenti del CRT medio). Alla settimana 24, la riduzione del CRT era statisticamente superiore rispetto al controllo in tutti e tre gli studi (COPERNICUS in CRVO: -457 vs. -145 micron; GALILEO in CRVO: -449 vs. -169 micron; VIBRANT in BRVO: -280 vs. -128 micron).
Questa riduzione del CRT rispetto al basale è stata mantenuta fino alla fine in ciascuno studio: settimana 100 nel COPERNICUS, settimana 76 nel GALILEO e settimana 52 nel VIBRANT.

*Edema maculare diabetico*

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

Nei pazienti trattati con Eylea, la maggior parte dei quali è stata classificata come affetta da diabete di tipo II, è stata osservata una risposta rapida e robusta a livello morfologico (CRT, grado DRSS).

Negli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$, una maggiore e statisticamente significativa riduzione media del CRT rispetto al basale alla settimana 52 è stata osservata in pazienti trattati con Eylea rispetto a quelli di controllo trattati con laser: rispettivamente, a -192,4 e -183,1 micron per i gruppi 2Q8 Eylea e -66,2 e -73,3 micron per i gruppi di controllo. Alla settimana 100 la riduzione si è mantenuta, con -195,8 e -191,1 micron per i gruppi 2Q8 Eylea e -85,7 e -83,9 micron per i gruppi di controllo, rispettivamente, negli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$.

Il miglioramento ≥2 stadi del DRSS è stato valutato in base a criteri predefiniti negli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$. Il punteggio DRSS è risultato classificabile nel 73,7% dei pazienti nello studio VIVID$^{DME}$ e nel 98,3% dei pazienti nello studio VISTA$^{DME}$. Alla settimana 52, il 27,7% e 29,1% dei gruppi Eylea 2Q8 e il 7,5% e 14,3% dei gruppi di controllo ha presentato un miglioramento ≥2 stadi del DRSS. Alla settimana 100, le percentuali corrispondenti sono state di 32,6% e 37,1% nei gruppi Eylea 2Q8 e di 8,2% e 15,6% nei gruppi di controllo.

Per il trattamento del DME, lo studio VIOLET ha confrontato 3 diversi regimi di dosaggio di Eylea 2 mg, dopo almeno un anno di trattamento ad intervalli fissi, in cui il trattamento era iniziato con 5 dosi mensili consecutive, seguite da una dose ogni 2 mesi. Alla 52ª settimana e alla 100ª settimana dello studio, ovvero al secondo e terzo anno di trattamento, la variazione media del CRT era stata clinicamente simile per il *treat-and-extend* (2T&E), *pro re nata (*2PRN) e 2Q8, rispettivamente, -2,1, 2,2 e -18,8 micron alla 52ª settimana e 2,3, -13,9 e -15,5 micron alla 100ª settimana.

*Neovascolarizzazione coroideale miopica*

La neovascolarizzazione coroideale miopica (CNV miopica) è una causa frequente di perdita della vista negli adulti con miopia patologica. Si sviluppa come meccanismo di guarigione della lesione a seguito di rotture della membrana di Bruch e costituisce l'evento più critico per la vista nella miopia patologica.

Nei pazienti trattati con Eylea nello studio MYRROR (una iniezione iniziale ed ulteriori iniezioni in caso di persistenza o recidiva della malattia), il CRT diminuiva poco dopo l'inizio del trattamento a favore di Eylea alla settimana 24 (-79 micron e -4 micron, rispettivamente, per il gruppo di trattamento con Eylea 2 mg e il gruppo di controllo) e veniva mantenuto fino alla settimana 48.
Inoltre, la dimensione media della lesione CNV diminuiva.

Efficacia e sicurezza clinica

*AMD essudativa*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da AMD essudativa (VIEW1 e VIEW2) con un totale di 2.412 pazienti trattati e valutati per l'efficacia (1.817 con Eylea). L'età dei pazienti era compresa fra i 49 ed i 99 anni con una media di 76 anni. In questi studi clinici circa l'89% (1.616/1.817) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva almeno 65 anni, e circa il 63% (1.139/1.817) aveva almeno 75 anni. 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).

Nel secondo anno degli studi, i pazienti hanno continuato a ricevere il dosaggio al quale erano stati inizialmente randomizzati ma con un regime posologico modificato 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 nel Per Protocol Set che ha mantenuto la vista, cioè con una 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 Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4.
Nello studio VIEW2, alla settimana 52, il 95,6% dei pazienti nel gruppo Eylea 2Q8 ha mantenuto la vista rispetto al 94,4% dei pazienti nel gruppo ranibizumab 0,5Q4. In entrambi gli studi, 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 2 e nella Figura 1 sottostanti.

**Tabella 2:** 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 | 52 settimane | 96 settimane |
| Numero medio di iniezioni dal basale | 7,6 | 11,2 | 12,3 | 16,5 |
| Numero medio di iniezioni dalla settimana 52 alla 96 | | 4,2 | | 4,7 |
| Percentuale di pazienti con perdita <15 lettere dal basale (PPS[A)]) | 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 con un guadagno ≥15 lettere dal 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
PPS: Per Protocol Set

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)

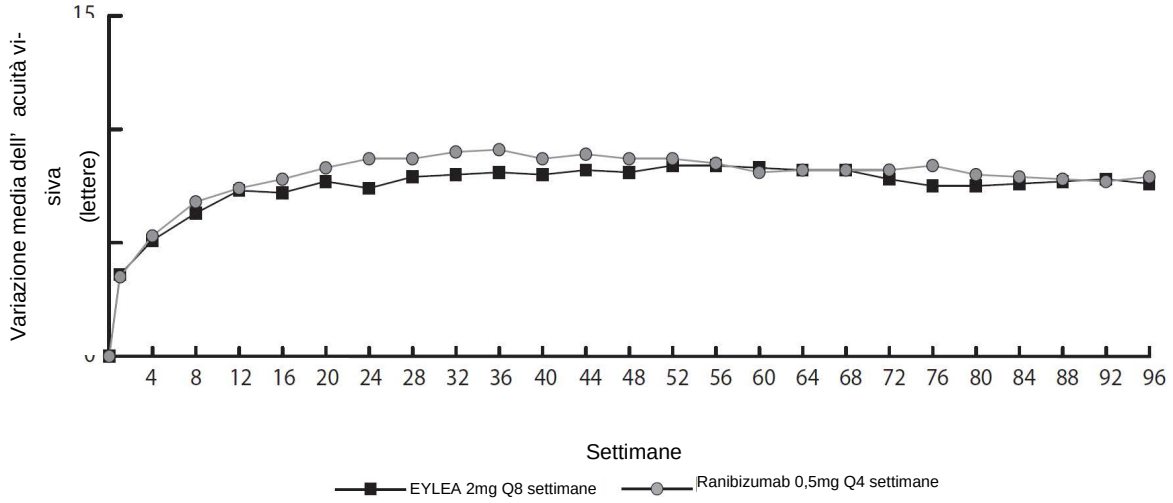
C) La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo ranibizumab. Un valore positivo è a favore di Eylea.

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

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




Nell'analisi combinata dei dati di 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 senza una differenza clinicamente significativa rispetto a ranibizumab. 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).

Nel secondo anno degli studi l'efficacia è stata generalmente mantenuta fino all'ultima valutazione alla settimana 96, e il 2-4% dei pazienti hanno richiesto tutte le iniezioni su base mensile, mentre un terzo dei pazienti ha richiesto almeno un'iniezione con un intervallo di trattamento di un solo mese.

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.

ALTAIR è uno studio multicentrico con durata di 96 settimane, randomizzato, in aperto, su 247 pazienti giapponesi naïve, in trattamento per l'AMD essudativa, disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di Eylea con un regime di dosaggio "treat-and-extend" che prevedeva due differenti intervalli di aggiustamento (2 settimane e 4 settimane).

Tutti i pazienti hanno ricevuto dosi mensili di Eylea 2 mg per 3 mesi, seguite da un'iniezione dopo un ulteriore intervallo di due mesi. Alla settimana 16, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 in due gruppi di trattamento: 1) Eylea "treat-and-extend" con aggiustamenti di 2 settimane e 2) Eylea "treat-and-extend" con aggiustamenti di 4 settimane. L'estensione o la riduzione dell'intervallo di trattamento sono stati decisi sulla base di criteri visivi e/o anatomici definiti dal protocollo con un intervallo massimo di trattamento di 16 settimane per entrambi i gruppi.

L'endpoint primario di efficacia era la variazione media della BCVA rispetto al basale alla settimana 52. Gli endpoint secondari di efficacia erano la percentuale di pazienti che non perdevano ≥15 lettere e la percentuale di pazienti che guadagnavano almeno 15 lettere del BCVA rispetto al basale alla settimana 52.

Alla settimana 52, i pazienti nel braccio "treat-and-extend" con aggiustamenti di 2 settimane hanno guadagnato una media di 9.0 lettere rispetto al basale, rispetto alle 8.4 lettere per quelli del gruppo con aggiustamenti di 4 settimane [differenza media LS in lettere (95% IC): -0,4 (-3.8, 3.0), ANCOVA]. La

percentuale di pazienti che non ha perso ≥15 lettere era simile nei due bracci di trattamento (96.7% nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e 95.9% in quello di 4 settimane). La percentuale di pazienti che ha acquisito ≥15 lettere alla settimana 52 era 32.5% nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e 30.9% nel gruppo con aggiustamenti di 4 settimane. La proporzione di pazienti che ha esteso il loro intervallo di trattamento di 12 settimane o oltre era 42.3% nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e 49.6% nel gruppo con aggiustamenti di 4 settimane. Inoltre, nel gruppo con aggiustamenti di 4 settimane per il 40.7% dei pazienti è stato possibile estendere l'intervallo tra le iniezioni a 16 settimane. All'ultima visita fino alla settimana 52, per il 56.8% e 57.8% dei pazienti nel gruppo con aggiustamenti di 2 e 4 settimane rispettivamente, è stato possibile programmare la loro successiva iniezione ad un intervallo di 12 settimane o oltre.

Nel secondo anno dello studio, l'efficacia è stata generalmente mantenuta fino all'ultima valutazione alla settimana 96 inclusa, con un guadagno medio rispetto al baseline di 7.6 lettere per il gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e di 6.1 lettere per il gruppo con aggiustamenti di 4 settimane. La percentuale di pazienti che hanno esteso l'intervallo di trattamento a 12 settimane o oltre era del 56,9% nel gruppo di aggiustamenti di 2 settimane e del 60,2% nel gruppo di aggiustamenti di 4 settimane. All'ultima visita prima della settimana 96, per il 64,9% e il 61,2% dei pazienti nel gruppo con aggiustamenti di 2 settimane e di 4 settimane rispettivamente, è stato possibile programmare la loro successiva iniezione ad un intervallo di 12 settimane o oltre. Durante il secondo anno di trattamento i pazienti in entrambi i gruppi di aggiustamenti di 2 settimane e 4 settimane, hanno ricevuto una media di 3.6 e 3.7 iniezioni, rispettivamente. Durante il periodo di trattamento di 2 anni i pazienti hanno ricevuto in media 10,4 iniezioni.

I profili di sicurezza oculare e sistemica erano simili a quelli osservati negli studi pivotal VIEW1 e VIEW2.

ARIES è stato uno studio di 104 settimane multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo in 269 pazienti con AMD essudativa, naïve al trattamento, disegnato per valutare la non inferiorità in termini di efficacia, così come la sicurezza del regime di dosaggio treat-and-extend iniziato dopo 3 dosi mensili consecutive, seguite da un'estensione ad un intervallo di trattamento a 2 mesi, vs. un regime di dosaggio treat-and-extend iniziato dopo un anno di trattamento.
Lo studio ARIES ha anche esplorato la percentuale di pazienti che richiede un trattamento più frequente di 8 settimane in base alla decisione dello sperimentatore.
Dei 269 pazienti, 62 pazienti hanno ricevuto un dosaggio più frequente almeno una volta nel corso dello studio. Questi pazienti sono rimasti nello studio e hanno ricevuto il trattamento secondo il miglior giudizio clinico dello sperimentatore, ma non più frequentemente di ogni 4 settimane e i loro intervalli di trattamento potevano essere nuovamente estesi in seguito. L'intervallo medio di trattamento dopo la decisione di trattare più frequentemente è stato di 6,1 settimane. La BCVA alla settimana 104 era più bassa nei pazienti che hanno richiesto un trattamento più intensivo almeno una volta nel corso dello studio, rispetto ai pazienti che non lo hanno richiesto e il cambiamento medio della BCVA dal basale alla fine dello studio è stata di +2,3 ± 15,6 lettere. Tra i pazienti trattati più frequentemente, l'85,5% ha mantenuto la vista, cioè ha perso meno di 15 lettere, e il 19,4% ha guadagnato 15 lettere o più. Il profilo di sicurezza dei pazienti trattati più frequentemente di ogni 8 settimane era paragonabile ai dati di sicurezza in VIEW 1 e VIEW 2.

*Edema maculare secondario a CRVO*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso sham, su pazienti affetti da edema maculare secondario a CRVO (COPERNICUS e GALILEO) con un totale di 358 pazienti trattati e valutati per l'efficacia (217 con Eylea). L'età dei pazienti era compresa fra i 22 e gli 89 anni, con una media di 64 anni. Negli studi sulla CRVO circa il 52% (112/217) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva almeno 65 anni, mentre circa il 18% (38/217) aveva almeno 75 anni. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 3:2 a Eylea 2 mg somministrato ogni 4 settimane (2Q4) o al gruppo di controllo che riceveva iniezioni sham ogni 4 settimane per un totale di 6 iniezioni.

Dopo 6 iniezioni mensili consecutive i pazienti hanno ricevuto un trattamento solo se i criteri

predefiniti per ripetere il trattamento venivano soddisfatti, mentre i pazienti del gruppo di controllo dello studio GALILEO hanno continuato a ricevere lo sham (controllo a controllo) fino alla settimana 52. A partire da quel momento tutti i pazienti venivano trattati se i criteri predefiniti venivano soddisfatti.

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria era rappresentato dalla percentuale di pazienti che avevano guadagnato almeno 15 lettere di BCVA alla settimana 24 rispetto al basale. Una variabile di efficacia secondaria era la variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al basale.

La differenza tra i gruppi di trattamento era statisticamente significativa a favore di Eylea in entrambi gli studi. Il massimo miglioramento dell'acuità visiva veniva raggiunto dopo 3 mesi, con una successiva stabilizzazione degli effetti sull'acuità visiva e sul CRT fino a 6 mesi. La differenza statisticamente significativa è stata mantenuta fino alla settimana 52.

I risultati dettagliati dell'analisi di entrambi gli studi sono illustrati nella Tabella 3 e nella Figura 2 seguenti.

**Tabella 3:** Esiti di efficacia alla settimana 24, 52 e 76/100 (serie complete di analisi con LOCF[C)]) negli studi COPERNICUS e GALILEO

| **Esiti di efficacia** | **COPERNICUS** | | | | | | **GALILEO** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **24 settimane** | | **52 settimane** | | **100 settimane** | | **24 settimane** | | **52 settimane** | | **76 settimane** | |
| | **Eylea 2 mg Q4 (N = 114)** | **Con-trollo (N = 73)** | **Eylea 2 mg (N = 114)** | **Control-lo[E)] (N = 73)** | **Eylea[F)] 2 mg (N = 114)** | **Controllo[E,F)] (N = 73)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 103)** | **Controllo (N = 68)** | **Eylea 2 mg (N = 103)** | **Controllo (N = 68)** | **Eylea[G)] 2 mg (N = 103)** | **Controllo[G)] (N = 68)** |
| Percentuale di pazienti con un guadagno ≥15 lettere rispetto al basale | 56% | 12% | 55% | 30% | 49,1% | 23,3% | 60% | 22% | 60% | 32% | 57,3% | 29,4% |
| Differenza pesata[A,B,E)] (95% IC) | 44,8% (33,0, 56,6) | | 25,9% (11,8, 40,1) | | 26,7% (13,1, 40,3) | | 38,3% (24,4, 52,1) | | 27,9% (13,0, 42,7) | | 28,0% (13,3, 42,6) | |
| Valore p | p < 0,0001 | | p = 0,0006 | | p = 0,0003 | | p < 0,0001 | | p = 0,0004 | | p = 0,0004 | |
| Variazione media della BCVA[C)] misurata mediante il punteggio ETDRS[C)] per le lettere rispetto al basale (DS) | 17,3 (12,8) | -4,0 (18,0) | 16,2 (17,4) | 3,8 (17,1) | 13,0 (17,7) | 1,5 (17,7) | 18,0 (12,2) | 3,3 (14,1) | 16,9 (14,8) | 3,8 (18,1) | 13,7 (17,8) | 6,2 (17,7) |
| Differenza media di LS[A,C,D,E)] (95% IC) | 21,7 (17,4, 26,0) | | 12,7 (7,7, 17,7) | | 11,8 (6,7, 17,0) | | 14,7 (10,8, 18,7) | | 13,2 (8,2, 18,2) | | 7,6 (2,1, 13,1) | |
| Valore p | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | | p < 0,0001 | | p = 0,0070 | |

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

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

C) BCVA: miglior acuità visiva corretta
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: ultima osservazione portata a termine

DS: deviazione standard
LS: media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

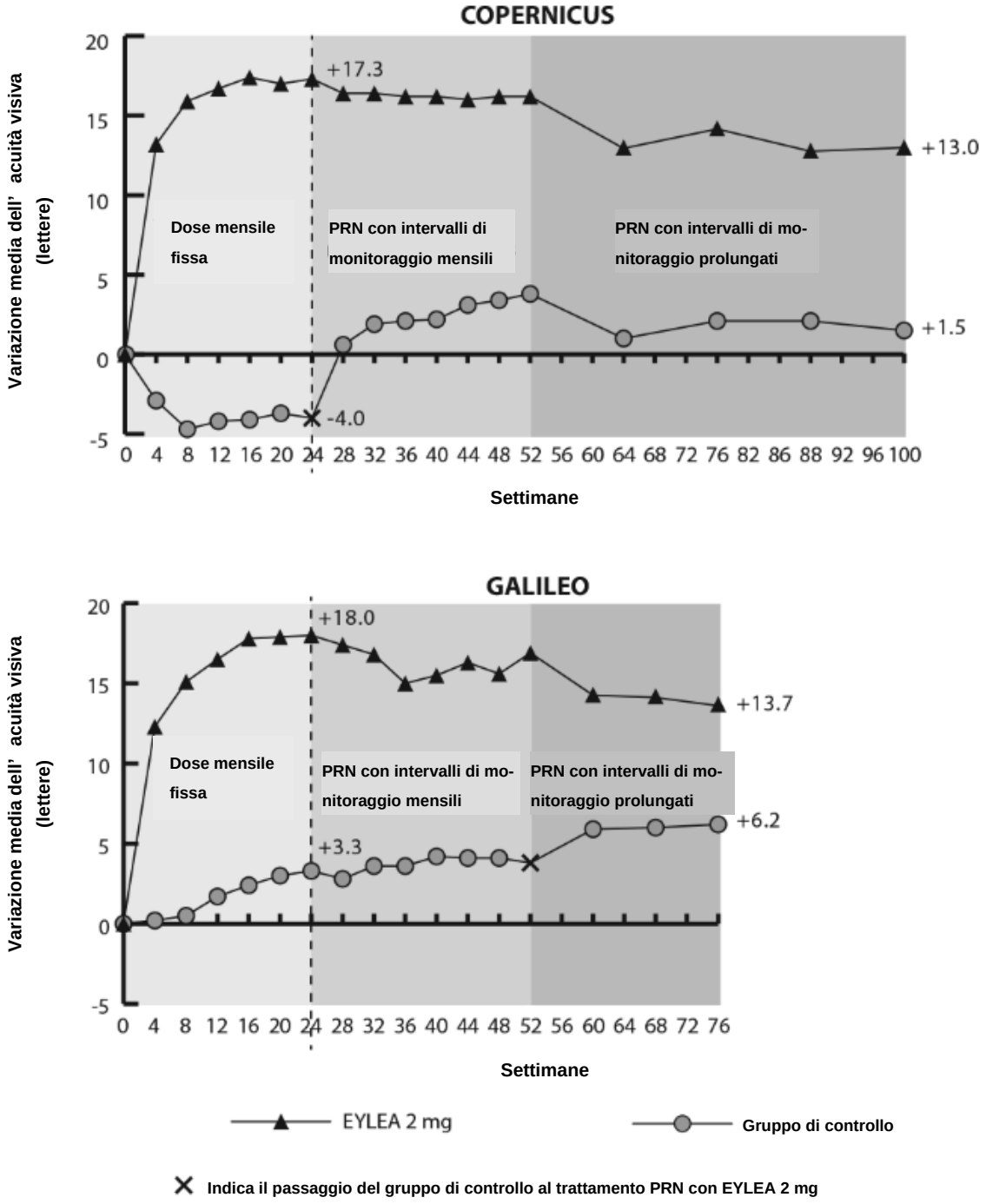
D) Differenza media di LS e intervallo di confidenza basati su un modello ANCOVA con fattori il gruppo di trattamento, la regione (America vs. resto del mondo per COPERNICUS ed Europa vs. Asia/Pacifico per GALILEO) e la categoria BCVA al basale (> 20/200 e ≤ 20/200)

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

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

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

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




In GALILEO l'86,4% (n=89) del gruppo Eylea e il 79,4% (n=54) del gruppo sham avevano una CRVO perfusa al basale. Alla settimana 24 la percentuale era del 91,8% (n=89) nel gruppo Eylea e del 85,5% (n=47) nel gruppo sham. Queste percentuali erano mantenute alla settimana 76, con un 84,3% (n=75) nel gruppo Eylea ed un 84,0% (n=42) nel gruppo sham.

In COPERNICUS il 67,5% (n=77) del gruppo Eylea e il 68,5% (n=50) del gruppo sham avevano una CRVO perfusa al basale. Alla settimana 24 la percentuale era del 87,4% (n=90) nel gruppo Eylea e del 58,6% (n=34) nel gruppo sham. Queste percentuali erano mantenute alla settimana 100, con una percentuale del 76,8% (n=76) nel gruppo Eylea e del 78% (n=39) nel gruppo sham. I pazienti del gruppo sham erano eleggibili al trattamento con Eylea a partire dalla settimana 24.

Gli effetti benefici del trattamento con Eylea sulla funzione visiva erano simili al basale nei sottogruppi di pazienti perfusi e non perfusi. In ciascun studio gli effetti del trattamento in altri sottogruppi valutabili (ad es. età, sesso, razza, acuità visiva basale, durata della CRVO) erano in generale coerenti con i risultati riguardanti la popolazione complessiva.

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

*Edema maculare secondario a BRVO*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo, in pazienti affetti da edema maculare secondario a BRVO (VIBRANT) con inclusa l'occlusione venosa emiretinica (*Hemi-Retinal Vein Occlusion)*. Un totale di 181 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia (91 con Eylea). L'età dei pazienti era compresa fra i 42 e i 94 anni, con una media di 65 anni. Nello studio sulla BRVO circa il 58% (53/91) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva almeno 65 anni, mentre circa il 23% (21/91) aveva almeno 75 anni. Nello studio i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1 a ricevere Eylea 2 mg somministrato ogni 8 settimane dopo 6 iniezioni iniziali mensili oppure un trattamento di fotocoagulazione laser effettuato al basale (gruppo di controllo laser). I pazienti nel gruppo di controllo laser potevano ricevere un trattamento di fotocoagulazione laser addizionale (chiamato "trattamento laser di soccorso") a partire dalla settimana 12 con un intervallo minimo di 12 settimane. Sulla base di criteri predefiniti i pazienti nel gruppo di trattamento laser potevano ricevere un trattamento di soccorso con Eylea 2mg a partire dalla settimana 24, somministrato ogni 4 settimane per 3 mesi seguito da iniezioni ogni 8 settimane.

Nello studio VIBRANT, l'endpoint di efficacia primario era la percentuale di pazienti che aveva guadagnato almeno 15 lettere nella BCVA alla settimana 24 rispetto al basale e il gruppo Eylea era superiore rispetto al gruppo di controllo laser.

Nello studio VIBRANT un endpoint di efficacia secondaria era la variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al basale, che è risultata statisticamente significativa a favore di Eylea. L'andamento del miglioramento visivo è stato rapido e ha raggiunto il picco al terzo mese con stabilizzazione dell'effetto fino al dodicesimo mese.

Nel gruppo laser 67 pazienti hanno ricevuto il trattamento di soccorso con Eylea a partire dalla settimana 24 (gruppo di controllo attivo/gruppo Eylea 2mg), che ha portato ad un miglioramento dell'acuità visiva di circa 5 lettere dalla settimana 24 alla 52.

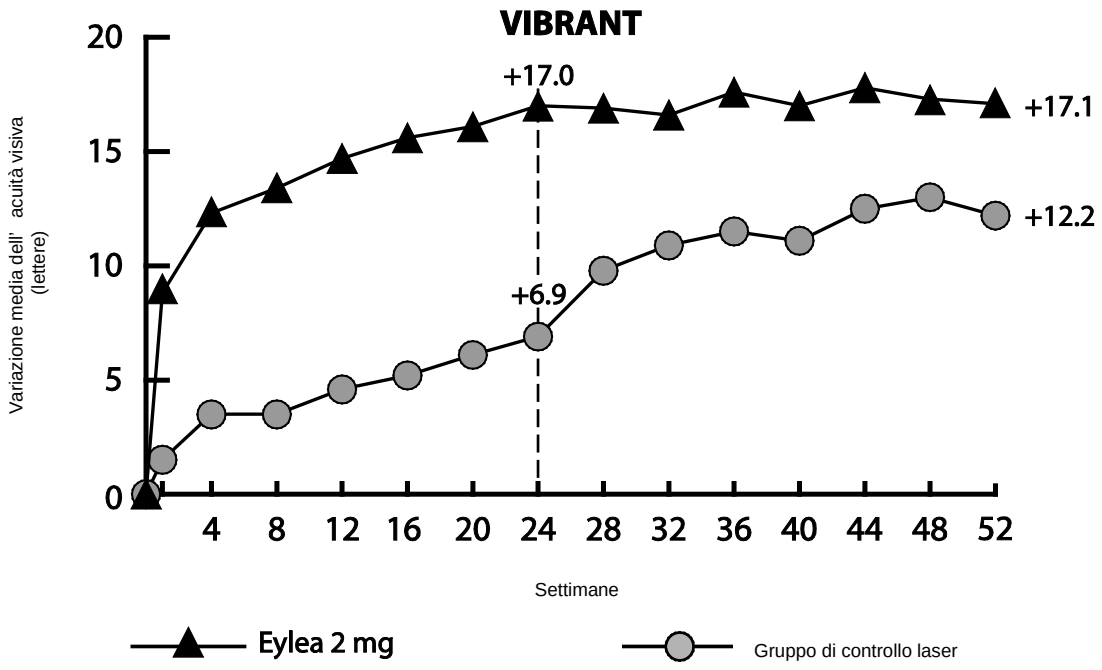
Risultati dettagliati dall'analisi dello studio VIBRANT sono mostrati nella Tabella 4 e nella Figura 3 sotto.

**Tabella 4:** Esiti di efficacia alla settimana 24 e alla settimana 52 (serie completa di analisi con LOCF) nello studio VIBRANT

| **Esiti di efficacia** | **VIBRANT** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **24 settimane** | | **52 settimane** | |
| | **Eylea 2mg Q4 (N = 91)** | **Active Control (laser) (N = 90)** | **Eylea 2mg Q8 (N = 91) [D)]** | **Active Control (laser) / Eylea 2mg[E)] (N = 90)** |
| Percentuale di pazienti con un guadagno ≥15 lettere rispetto al basale (%) | 52.7% | 26.7% | 57.1% | 41.1% |
| Differenza misurata [A,B] (%) (95% CI) p-value | 26.6% (13.0, 40.1) p=0.0003 | | 16.2% (2.0, 30.5) p=0.0296 | |
| Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS in lettere rispetto al basale (SD) | 17.0 (11.9) | 6.9 (12.9) | 17.1 (13.1) | 12.2 (11.9) |
| Differenza media di LS [A,C] (95% IC) p-value | 10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001 | | 5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035[F)] | |

[A)] La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea 2 mg Q4 settimane meno il controllo laser
[B)] La differenza e l'intervallo di confidenza (95% IC) sono calcolati usando il modello pesato di Mantel-Haenszel aggiustato per la regione (Nord America vs. Giappone) e la categoria della BCVA basale (> 20/200 e ≤ 20/200)
[C)] Differenza media di LS e IC 95% basati su un modello ANCOVA con il gruppo di trattamento, BCVA basale categoria (> 20/200 e ≤ 20/200) e regione (Nord America vs. Giappone) come effetti fissi e BCVA basale come covariata.
[D)] Dalla settimana 24 l'intervallo di trattamento nel gruppo di trattamento con Eylea è stato esteso per tutti i pazienti da 4 a 8 settimane fino alla settimana 48.
[E)] A partire dalla settimana 24 i soggetti nel gruppo di laser potevano ricevere il trattamento Eylea di soccorso, se avessero soddisfatto almeno uno dei criteri di eleggibilità predefiniti. Un totale di 67 soggetti in questo gruppo hanno ricevuto trattamento Eylea di soccorso. Il regime fisso di trattamento Eylea di soccorso è stato di 3 somministrazioni di Eylea 2mg ogni 4 settimane seguite da iniezioni ogni 8 settimane.
[F)] p-value nominale

**Figura 3:** Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio EDTRS in lettere rispetto al basale alla settimana 52 nello studio VIBRANT




Al basale, la percentuale di pazienti perfusi nei gruppi Eylea e laser era del 60% ed del 68% rispettivamente. Alla settimana 24 queste percentuali erano l'80% e il 67%, rispettivamente. Nel gruppo Eylea la percentuale di pazienti perfusi veniva mantenuta fino alla settimana 52. Nel gruppo laser in cui i pazienti erano eleggibili a ricevere il trattamento Eylea di soccorso dalla settimana 24, la percentuale dei pazienti perfusi aumentava al 78% alla settimana 52.

*Edema maculare diabetico*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in due studi randomizzati, multicentrici, in doppio cieco, controllati verso trattamento attivo, su pazienti affetti da DME (VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$). Un totale di 862 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia, 576 sono stati trattati con Eylea. L'età dei pazienti era compresa fra i 23 e gli 87 anni, con una media di 63 anni. Negli studi sulla DME circa il 47% (268/576) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea avevano almeno 65 anni, mentre circa il 9% (52/576) aveva almeno 75 anni. La maggioranza dei pazienti in entrambi gli studi aveva un diabete di Tipo II.
In entrambi gli studi i pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 1:1:1 a 1 di 3 regimi posologici:
1) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 8 settimane dopo 5 dosi iniziali mensili (Eylea 2Q8);
2) Eylea somministrato a dosi di 2 mg ogni 4 settimane (Eylea 2Q4); e
3) fotocoagulazione laser a griglia maculare (controllo attivo).
A partire dalla settimana 24, i pazienti che soddisfacevano una soglia prestabilita di perdita della vista erano idonei a ricevere un trattamento aggiuntivo: i pazienti dei gruppi trattati con Eylea potevano ricevere il trattamento laser e i pazienti del gruppo di controllo potevano ricevere Eylea.

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria è stato la variazione media della BCVA dal basale alla settimana 52 e sia il gruppo Eylea 2Q8 che il gruppo Eylea 2Q4 hanno mostrato una significatività statistica ed erano superiori al gruppo di controllo. Questo beneficio si è mantenuto fino alla 100a settimana.

I risultati dettagliati dell'analisi combinata degli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$ sono illustrati nella Tabella 5 e nella Figura 4 sottostanti.

**Tabella 5:** Esiti di efficacia alla settimana 52 e alla settimana 100 (serie completa di analisi con LOCF) negli studi VIVID[DME] e VISTA[DME]

| Esiti di efficacia | VIVID[DME] | | | | | | VISTA[DME] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 52 settimane | | | 100 settimane | | | 52 settimane | | | 100 settimane | | |
| | **Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 135)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 136)** | **Controllo attivo (laser) (N = 132)** | **Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 135)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 136)** | **Controllo attivo (laser) (N = 132)** | **Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 151)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 154)** | **Con-trollo at-tivo (laser) (N = 154)** | **Eylea 2 mg Q8 [A] (N = 151)** | **Eylea 2 mg Q4 (N = 154)** | **Controllo attivo (laser) (N = 154)** |
| Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS [E] per le lettere rispetto al basale | 10,7 | 10,5 | 1,2 | 9,4 | 11,4 | 0,7 | 10,7 | 12,5 | 0,2 | 11,1 | 11,5 | 0,9 |
| Differenza media di LS [B,C,E] (97,5% IC) | 9,1 (6,4, 11,8) | 9,3 (6,5, 12,0) | | 8,2 (5,2, 11,3) | 10,7 (7,6, 13,8) | | 10,45 (7,7, 13,2) | 12,19 (9,4, 15,0) | | 10,1 (7,0, 13,3) | 10,6 (7,1, 14,2) | |
| Percentuale di pazienti con un guadagno ≥15 lettere dal basale | 33% | 32% | 9% | 31,1% | 38,2% | 12,1% | 31% | 42% | 8% | 33,1% | 38,3% | 13,0% |
| Differenza aggiustata [D,C,E] (97,5% IC) | 24% (13,5, 34,9) | 23% (12,6, 33,9) | | 19,0% (8,0, 29,9) | 26,1% (14,8, 37,5) | | 23% (13,5, 33,1) | 34% (24,1, 44,4) | | 20,1% (9,6, 30,6) | 25,8% (15,1, 36,6) | |

[A] Dopo avvio del trattamento con 5 dosi mensili

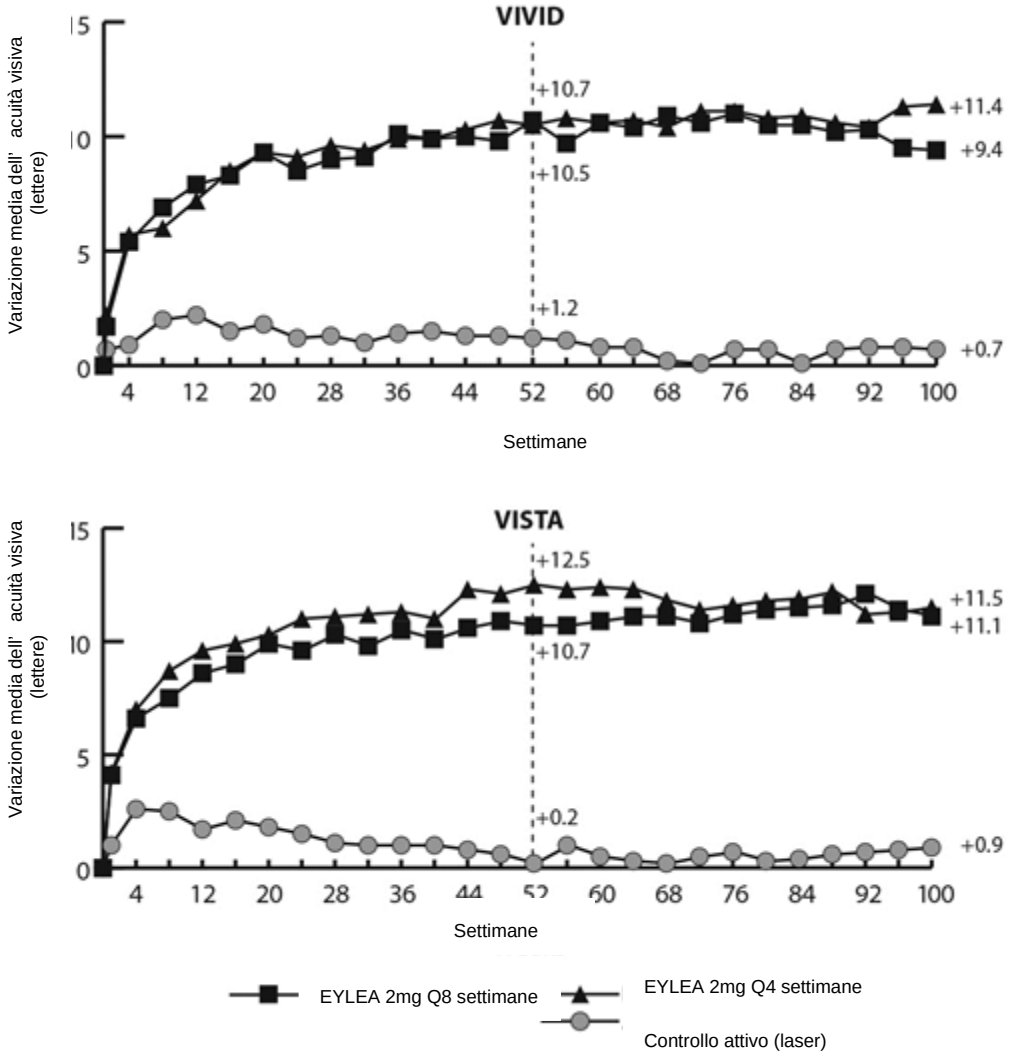
[B] Media di LS e IC basati su un modello ANCOVA con la misurazione della BCVA come covariata e il gruppo di trattamento come fattore. Inoltre, la regione (Europa/Australia vs. Giappone) è stata inclusa come fattore per VIVID$^{DME}$ e l'anamnesi di IM e/o CVA come fattore per VISTA$^{DME}$

[C] La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo di controllo (laser)

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

[E] BCVA: Miglior acuità visiva corretta
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Ultima Osservazione Portata a Termine
LS: Media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA
IC: intervallo di confidenza

**Figura 4:** Variazione media della BCVA misurata mediante il punteggio EDTRS per le lettere dal basale alla settimana 100 negli studi VIVID$^{DME}$ e VISTA$^{DME}$




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

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

I pazienti con malattia bilaterale erano idonei a ricevere un trattamento anti-VEGF nell'altro occhio se valutato necessario dal medico. Nello studio VISTA$^{DME}$ 217 pazienti (70,7%) trattati con Eylea hanno ricevuto iniezioni bilaterali di Eylea fino alla settimana 100; nello studio VIVID$^{DME}$ 97 pazienti (35,8%) trattati con Eylea hanno ricevuto un diverso trattamento anti-VEGF nell'altro occhio.

Uno studio comparativo indipendente (DRCR.net Protocol T) ha utilizzato un regime di trattamento flessibile basato su stringenti criteri visivi e di ritrattamento OCT. Nel gruppo trattato con aflibercept (n=224) questo regime ha portato alla settimana 52 ad una somministrazione media nei pazienti di 9,2 iniezioni, che è simile al numero di dosi somministrate nei gruppi Eylea 2Q8 in VIVID$^{DME}$ and VISTA$^{DME}$, mentre l'efficacia complessiva nel gruppo trattato con aflibercept nel Protocol T era paragonabile ai gruppi Eylea 2Q8 in VIVID$^{DME}$ and VISTA$^{DME}$. Nel Protocol T si è osservato un guadagno

medio di 13,3 lettere, con un 42% dei pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere dal basale. I risultati di sicurezza hanno dimostrato che l'incidenza complessiva di eventi avversi oculari e non oculari (inclusi i TEA) è comparabile in tutti i gruppi di trattamento in ciascuno degli studi e tra gli studi.

Per il trattamento del DME, lo studio VIOLET multicentrico, randomizzato, in aperto (*open-label),* con controllo attivo, in pazienti con DME, ha confrontato a 100 settimane tre diversi regimi di dosaggio di Eylea 2 mg dopo almeno un anno di trattamento ad intervalli fissi, in cui il trattamento era stato iniziato con 5 dosi mensili consecutive, seguite da una dose ogni 2 mesi. Lo studio ha valutato la non inferiorità di Eylea 2 mg, somministrato secondo un regime *treat-and-extend* (2T&E in cui gli intervalli tra le iniezioni erano stati mantenuti ad un minimo di 8 settimane e gradualmente estesi sulla base dei risultati clinici e anatomici) e Eylea 2 mg somministrato al bisogno (2PRN, in cui i pazienti sono stati osservati ogni 4 settimane e hanno ricevuto l' iniezione al bisogno sulla base dei risultati clinici ed anatomici), rispetto ad Eylea 2 mg somministrato ogni 8 settimane (2Q8) per il secondo e terzo anno di trattamento.

L'obiettivo primario (*primary endpoint*) di efficacia dello studio (variazione della BCVA dal basale alla 52ª settimana) era 0,5 ± 6,7 lettere nel gruppo 2T&E e 1,7 ± 6,8 lettere nel gruppo 2PRN rispetto a 0,4 ± 6,7 lettere nel gruppo 2Q8, raggiungendo una non inferiorità statistica ($p<0.0001$ per entrambi i confronti; margine NI di 4 lettere). Le variazioni della BCVA dal basale alla 100ª settimana sono stati coerenti con i risultati della 52ª settimana: -0,1 ± 9,1 lettere nel gruppo 2T&E e 1,8 ± 9,0 lettere nel gruppo 2PRN confrontato con 0,1 ± 7,2 lettere nel gruppo 2Q8. Il numero medio di iniezioni in 100 settimane è stato, rispettivamente 12,3, 10,0 e 11,5 per 2Q8fix, 2T&E e 2PRN.

In tutti e 3 i gruppi di trattamento, i profili di sicurezza oculare e sistemico sono stati simili a quelli osservati negli studi pivotal VIVID e VISTA.

Nel gruppo 2T&E gli incrementi e i decrementi degli intervalli di iniezione sono stati a discrezione dello sperimentatore*;* nello studio venivani raccomandati incrementi di 2 settimane.

*Neovascolarizzazione coroideale miopica*

La sicurezza e l'efficacia di Eylea sono state valutate in uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato verso sham, in pazienti asiatici con CNV miopica *naïve* al trattamento.
Un totale di 121 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia (90 con Eylea). L'età dei pazienti era compresa fra i 27 e gli 83 anni, con una media di 58 anni. Negli studi sulla CNV miopica, circa il 36% (33/91) dei pazienti randomizzati al trattamento con Eylea aveva almeno 65 anni, mentre circa il 10% (9/91) aveva almeno 75 anni.

I pazienti sono stati randomizzati, con un rapporto di 3:1, per ricevere 2 mg di Eylea per via intravitreale oppure iniezioni sham, somministrate una volta all'inizio dello studio e successivamente a cadenze mensili in caso di persistenza o recidiva della malattia fino alla settimana 24, quando è stato valutato l'endpoint primario. Alla settimana 24, i pazienti inizialmente randomizzati per ricevere sham erano eleggibili a ricevere la prima dose di Eylea. Successivamente, i pazienti di entrambi i gruppi continuavano ad essere eleggibili per ricevere iniezioni aggiuntive in caso di persistenza o recidiva della malattia.

La differenza tra i gruppi di trattamento era statisticamente significativa a favore di Eylea per l'endpoint primario (variazione della BCVA) e per l'endpoint secondario di conferma dell'efficacia (percentuale di pazienti che hanno guadagnato 15 lettere nella BCVA) alla settimana 24 rispetto al basale. Le differenze in entrambi gli endpoint si sono mantenute fino alla settimana 48.

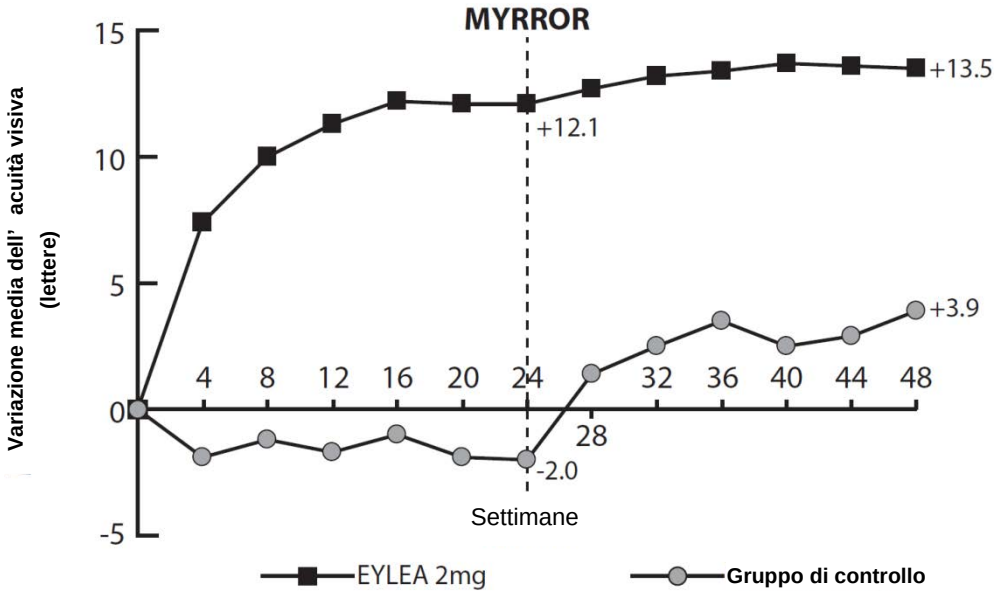
I risultati dettagliati delle analisi dello studio MYRROR sono riportati nella Tabella 6 e nella Figura 5 riportate sotto.

**Tabella 6:** Dati di efficacia alla settimana 24 (analisi primaria) e alla settimana 48 nello studio MYRROR (serie completa di analisi LOCF[A)])

| **Dati di efficacia** | **MYRROR** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **24 settimane** | | **48 settimane** | |
| | **Eylea 2 mg (N = 90)** | **Placebo (N = 31)** | **Eylea 2 mg (N = 90)** | **Placebo/ Eylea 2 mg (N = 31)** |
| Variazione media della BCVA[B)] misurata con il punteggio ETDRS per le lettere rispetto al basale (DS) [B)] | 12,1 (8,3) | -2,0 (9,7) | 13,5 (8,8) | 3,9 (14,3) |
| Differenza media di LS [C,D,E)] (95% IC) | 14,1 (10,8; 17,4) | | 9,5 (5,4; 13,7) | |
| Percentuale di pazienti con un guadagno ≥15 lettere rispetto al basale | 38,9% | 9,7% | 50,0% | 29,0% |
| Differenza aggiustata [D,F)] (95% IC) | 29,2% (14,4; 44,0) | | 21,0% (1,9; 40,1) | |

A) LOCF: ultima osservazione portata a termine (*Last Observation Carried Forward*)
B) BCVA: miglior acuità visiva corretta (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
DS: deviazione standard
C) Media di LS: media dei minimi quadrati derivata da un modello ANCOVA
D) IC: intervallo di confidenza
E) Differenza media di LS e 95% IC derivati da un modello ANCOVA con il gruppo di trattamento e il paese (nomi dei paesi) come effetti fissi e BCVA al basale come covariata.
F) La differenza e 95% IC sono calcolati mediate il test di Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aggiustato per il paese (nomi dei paesi)

**Figura 5**: Variazione media dell'acuità visiva per ciascun gruppo di trattamento dal basale alla settimana 48 nello studio MYRROR (serie completa di analisi, LOCF)




Popolazione pediatrica

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

pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

La concentrazione plasmatica massima media di aflibercept libero 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.

In sottostudi di farmacocinetica su pazienti affetti da CRVO, BRVO, DME o CNV miopica i risultati della $C_{max}$ media di aflibercept libero nel plasma erano simili con valori in un intervallo compreso tra 0.03 e 0.05 microgrammi/mL e valori individuali che non eccedevano 0,14 microgrammi/mL. Pertanto, le concentrazioni plasmatiche di aflibercept libero si riducevano a valori al di sotto o vicino al più basso limite quantificabile generalmente entro 1 settimana; concentrazioni non rilevabili erano ottenute prima della successiva somministrazione dopo 4 settimane in tutti i pazienti.

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% severa), non ha rivelato alcuna differenza in termini di concentrazioni plasmatiche di farmaco attivo in seguito a somministrazione intravitreale ogni 4 o 8 settimane.

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Un effetto di aflibercept sullo sviluppo intrauterino è stato osservato in studi di sviluppo embriofetale su coniglie gravide con somministrazione endovenosa (da 3 a 60 mg/kg) e sottocutanea (da 0,1 a 1 mg/kg). Il NOAEL materno corrispondeva rispettivamente alla dose di 3 mg/kg e di 1 mg/kg. Non è stato identificato un NOAEL dello sviluppo. Alla dose di 0,1 mg/kg, le esposizioni sistemiche basate su $C_{max}$ e AUC cumulativa di aflibercept libero erano approssimativamente 17 e 10 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose 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 (E 432)
Sodio fosfato monobasico, monoidrato (per la regolazione del pH)
Sodio fosfato dibasico, 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.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero ad una temperatura 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

Soluzione in flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (gomma elastomerica) e un ago con filtro da 18 G. Ogni flaconcino contiene un volume estraibile di almeno 0,1 mL. Confezione da 1 flaconcino + 1 ago con filtro.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il flaconcino è esclusivamente monouso per un solo occhio.
Il flaconcino contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalente a 0,05 mL). Il volume in eccesso deve essere eliminato prima della somministrazione.

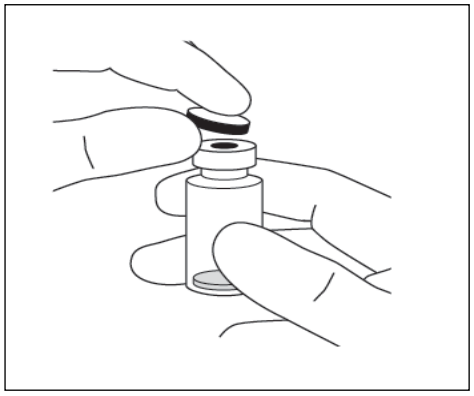
La soluzione deve essere esaminata visivamente prima della somministrazione per verificare la presenza di particelle estranee e/o scolorimento o qualsiasi variazione nell'aspetto. Nel caso si verifichi ciò, il prodotto va eliminato.

Ago con filtro:
Ago BD Blunt Filter (Fill), non per iniezione cutanea.
Non mettere in autoclave l'ago BD Blunt Filter (Fill).
L'ago con filtro è non-pirogeno. Non usare se la confezione individuale è danneggiata.
Eliminare l'ago BD Blunt Filter (Fill) in contenitori approvati per oggetti taglienti.
Attenzione: il riutilizzo dell'ago con filtro può portare ad infezione o altra malattia/danno.

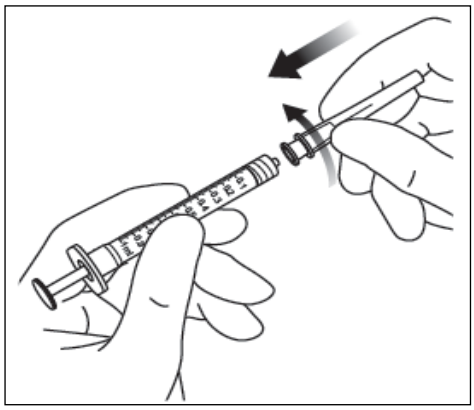
Per l'iniezione intravitreale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

***Istruzioni per l'uso del flaconcino:***

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

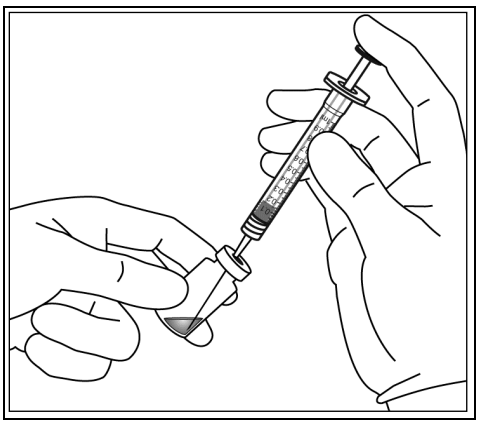


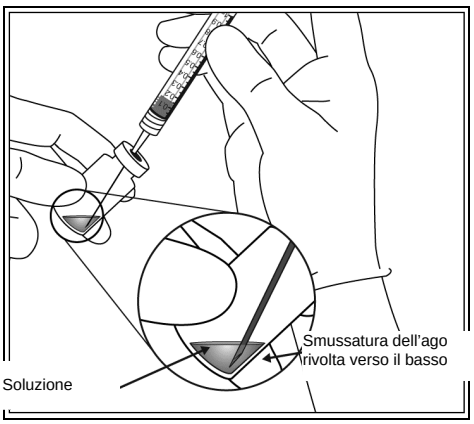
2. Collegare l’ago da 18 G con filtro da 5 micron fornito nella scatola a una siringa sterile da 1 mL con Luer-lock.



3. Spingere l’ago con filtro nel centro del tappo del flaconcino finché l’ago sia 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.

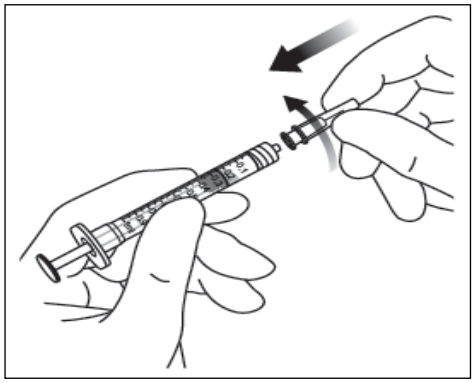





5. Assicurarsi che l’asta dello stantuffo sia tirata sufficientemente all’indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l’ago con filtro.

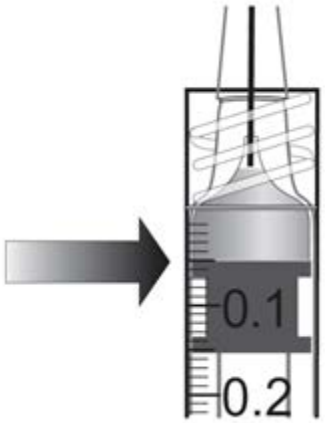
6. Togliere l’ago con filtro e smaltirlo in modo adeguato.
Nota: l’ago con filtro non deve essere usato per l’iniezione intravitreale.

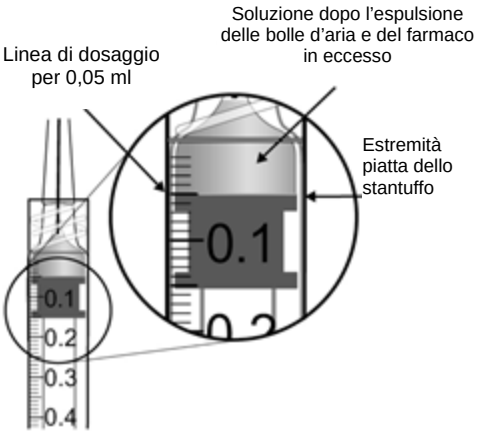
7. Usando una tecnica asettica, inserire un ago da iniezione da 30 G x ½ pollici sulla punta della siringa con Luer-lock ruotandolo con forza.



8. 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.

9. Eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso premendo lentamente lo stantuffo in modo che l'estremità piatta dello stantuffo si allinei alla linea che segna 0,05 mL sulla siringa.




10. Il flaconcino è esclusivamente monouso. L'estrazione di dosi multiple da un flaconcino può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

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

EU/1/12/797/002

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 Novembre 2012
Data del rinnovo più recente: 13 Luglio 2017

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

# ALLEGATO II

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

## A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE 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 del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlino
Germania

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

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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

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

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha concordato di fornire il materiale educazionale europeo riguardante Eylea. Prima del lancio e durante il ciclo di vita del prodotto in ogni stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio concorderà la versione finale del materiale educazionale con l'autorità competente nazionale.
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio assicura che, in seguito alle discussioni ed agli accordi con le autorità competenti di ciascun stato membro in cui Eylea è commercializzato, le cliniche oftalmologiche in cui ci si aspetti che venga usato Eylea siano provviste, di materiale educazionale medico aggiornato contenente i seguenti elementi:

- Informazioni per il medico
- Video sulla procedura d'iniezione intravitreale
- Pittogramma sulla procedura d'iniezione intravitreale
- Materiale educazionale per il paziente (solo per la popolazione adulta)

Le informazioni per il medico contenute nel materiale educazionale includono i seguenti elementi principali:

- Chi deve essere trattato con Eylea
- Tecniche sterili, inclusa la disinfezione perioculare e oculare, per ridurre il rischio di infezioni
- Uso di povidone-iodio o di un prodotto equivalente
- Tecniche di iniezione intravitreale incluso l'uso di un ago 30 G e l'angolo di iniezione
- Conferma che la siringa preriempita, il flaconcino e il dispositivo di dosaggio pediatrico sono solo per uso singolo
- La necessità di espellere dalla siringa preriempita la dose in eccesso prima di iniettare Eylea per evitare sovradosaggi (solo nella popolazione adulta)
- Monitoraggio del paziente dopo iniezione intravitreale incluso il monitoraggio dell'acutezza visiva e dell'aumento della pressione intraoculare post-iniezione
- Segni e sintomi principali di eventi avversi correlati all'iniezione intravitreale, inclusi endoftalmite, infiammazione intraoculare, aumento della pressione intraoculare, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico e cataratta
- Gestione degli eventi avversi correlate all'iniezione intravitreale
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci, mentre le donne in gravidanza non devono usare Eylea (solo nella popolazione adulta)

I seguenti elementi chiave sono specifici per l'indicazione ROP (retinopatia del prematuro):

- L'uso del dispositivo per il dosaggio pediatrico è obbligatorio
- La necessità di innestare correttamente il dosatore pediatrico prima dell'iniezione

Il pacchetto informativo per il paziente del materiale educazionale per la popolazione adulta include una guida informativa per il paziente e la sua versione audio. La guida informativa per il paziente contiene i seguenti elementi principali:

- Foglio illustrativo
- Chi deve essere trattato con Eylea
- Come prepararsi al trattamento con Eylea
- Quali sono i passaggi successivi al trattamento con Eylea

- Segni e sintomi principali di eventi avversi seri correlati all'iniezione intravitreale, inclusi endoftalmite, infiammazione intraoculare, aumento della pressione intraoculare, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico e cataratta
- Quando rivolgersi urgentemente ad un operatore sanitario
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci, mentre le donne in gravidanza non devono usare Eylea.

**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

1 siringa preriempita contiene 3,6 mg di aflibercept in 0,09 mL di soluzione (40 mg/mL).

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
E432;
sodio fosfato monobasico monoidrato;
sodio fosfato dibasico eptaidrato;
sodio cloruro;
saccarosio;
acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita contiene 3,6 mg di aflibercept in 0,09 mL di soluzione (40 mg/mL).
Fornisce 1 dose singola di 2 mg/0,05 mL.

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

## 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 un frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 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 AG
51368 Leverkusen
Germany

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

EU/1/12/797/001

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**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

1 siringa preriempita contiene 3,6 mg di aflibercept in 0,09 mL di soluzione (40 mg/mL).

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 siringa preriempita contiene 3,6 mg in 0,09 mL di soluzione (40 mg/mL).
Fornisce 1 dose singola di 2 mg/0,05 mL.

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

## 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 un frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 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 AG
51368 Leverkusen
Germany

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

EU/1/12/797/001

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Eylea 40 mg/mL soluzione iniettabile
aflibercept
Uso intravitreo

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

## 3. DATA DI SCADENZA

EXP

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Volume estraibile 0,09 mL

## 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

1 flaconcino contiene 4 mg di aflibercept in 0,1 mL di soluzione (40 mg/mL).

## 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
E432;
sodio fosfato monobasico monoidrato;
sodio fosfato dibasico eptaidrato;
sodio cloruro;
saccarosio;
acqua per preparazioni iniettabili.

## 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 flaconcino contiene 4 mg di aflibercept in 0,1 mL di soluzione (40 mg/mL) .
Ago da 18G con filtro
Fornisce 1 dose singola di 2 mg/0,05 mL.

## 5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso intravitreo.
Esclusivamente monouso.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione.

## 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 un frigorifero.
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 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 AG
51368 Leverkusen
Germany

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

EU/1/12/797/002

## 13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

## 15. ISTRUZIONI PER L'USO

## 16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

## 17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## 18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

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

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Eylea 40 mg/mL iniettabile
aflibercept
Uso intravitreo

## 2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

## 3. DATA DI SCADENZA

EXP

## 4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

## 5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

Volume estraibile 0,1 mL

## 6. ALTRO

## B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente adulto**

**Eylea 40 mg/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita**
aflibercept

**ADULTI**

Per le informazioni per i tutori di neonati nati prematuri, si prega di vedere sul retro di questo foglio illustrativo. [applicabile per 1 lingua]

Per le informazioni per i tutori di neonati nati prematuri, si prega di vedere più in basso in questa pagina.
[applicabile per una o più lingue]

**Legga attentamente questo foglio prima di utilizzare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**
- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Eylea e a 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. Cos'è Eylea e a cosa serve

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

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena retinica (RVO di branca (BRVO) o RVO centrale (CRVO)),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema* – DME),
- compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica (CNV miopica).

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

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

Nei pazienti affetti da CRVO si forma un blocco nel principale vaso sanguigno che trasporta via il sangue lontano dalla retina. I livelli di VEGF aumentano in risposta a tale evento, causando la fuoriuscita di liquido nella retina e quindi causando il rigonfiamento della macula (la porzione della retina responsabile della visione fine), chiamato edema maculare. Quando la macula si gonfia con il liquido, la visione centrale diventa sfocata.

Nei pazienti con la BRVO, uno o più rami (branche) del vaso sanguigno principale che trasporta via il sangue dalla retina è bloccato. I livelli di VEGF sono di conseguenza elevati e provocano la fuoriuscita del liquido nella retina, causando l'edema maculare.

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

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

## 2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Eylea

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

**Avvertenze e precauzioni**

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

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

L'uso sistemico di inibitori del VEGF, sostanze simili a quelle contenute in Eylea, è potenzialmente correlato al rischio che coaguli di sangue blocchino i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi)

determinando un attacco cardiaco o un ictus. Esiste un rischio teorico che si verifichino tali eventi in seguito all'iniezione di Eylea nell'occhio. Vi sono dati limitati sulla sicurezza del trattamento di pazienti affetti da CRVO, BRVO, DME e CNV miopica che hanno avuto un ictus o un mini-ictus (attacco ischemico transitorio) o un attacco cardiaco negli ultimi 6 mesi. Se una di queste situazioni si applica al suo caso, Eylea le verrà somministrato con cautela.

L'esperienza è limitata con il trattamento di
- pazienti affetti da DME dovuta a diabete di tipo I.
- diabetici con valori medi elevati di glicemia (HbA1c superiore al 12%).
- diabetici affetti da una malattia dell'occhio causata dal diabete chiamata retinopatia proliferativa diabetica.

Non vi è alcuna esperienza con il trattamento di
- pazienti con infezioni acute.
- pazienti con altre malattie dell'occhio come distacco della retina o foro maculare.
- diabetici con pressione sanguigna alta non controllata.
- pazienti non asiatici con CNV miopica.
- pazienti precedentemente trattati per la CNV miopica.
- pazienti con lesioni situate al di fuori della parte centrale della macula (lesioni extrafoveali) per la CNV miopica.

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

**Bambini e adolescenti**
L'uso di Eylea nei bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non è stato studiato per indicazioni diverse dalla retinopatia del prematuro (ROP).

**Altri medicinali ed Eylea**
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

**Gravidanza e allattamento**
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo l'ultima iniezione di Eylea.

- Non vi sono esperienze sull'uso di Eylea in donne in gravidanza. Eylea non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il nascituro. Se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza, ne discuta con il medico prima del trattamento con Eylea.

- Eylea non è raccomandato durante l'allattamento in quanto non è noto se Eylea passi nel latte umano. Chieda consiglio al medico prima di iniziare il trattamento con Eylea.

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

**Informazioni importanti su alcuni componenti di Eylea**
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose unitaria, cioè essenzialmente '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 (0,05 mL).
Eylea è somministrato come iniezione nell'occhio (iniezione intravitreale).

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

**AMD essudativa**

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

Il suo dottore deciderà poi se l'intervallo di trattamento tra le iniezioni può essere mantenuto ogni due mesi o debba essere gradualmente esteso di intervalli di 2 o 4 settimane se le sue condizioni sono stabili.
Se le sue condizioni peggiorano, l'intervallo tra le iniezioni può essere accorciato.

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

**Edema maculare secondario a RVO (RVO di branca e RVO centrale)**

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

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

Se non ha avuto beneficio dopo trattamenti continui, il medico può decidere di interrompere il trattamento con Eylea.

Il trattamento verrà continuato con iniezioni mensili fino alla stabilizzazione della sua condizione. Possono essere necessarie tre o più iniezioni mensili.

Il medico monitorerà la sua risposta al trattamento e potrà continuare il trattamento con un graduale aumento degli intervalli tra le iniezioni per mantenere una condizione stabile. Se estendendo la durata dell'intervallo tra i trattamenti le sue condizioni iniziassero a peggiorare, il medico ridurrà gli intervalli tra i trattamenti di conseguenza.

Sulla base della risposta individuale al trattamento, il medico potrà decidere quando fissare esami di controllo e trattamenti.

**Edema maculare diabetico (DME)**

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

L'intervallo tra i trattamenti può essere mantenuto ogni 2 mesi o aggiustato per la sua condizione, in base agli esami eseguiti dal medico. Il medico deciderà la frequenza degli esami di follow-up.

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

**CNV miopica**

I pazienti con CNV miopica verranno trattati con una singola iniezione. Lei riceverà altre iniezioni solo se gli esami effettuati dal medico indicano che la malattia non è migliorata.

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

Se la malattia sparisce e poi ricompare, il medico potrebbe riprendere il trattamento.

Il medico stabilirà il programma degli esami di controllo.

Le istruzioni dettagliate per l'uso sono incluse alla fine del foglio illustrativo nel paragrafo "Come preparare e somministrare Eylea agli adulti".

**Se dimentica di utilizzare Eylea**
Prenda un nuovo appuntamento per eseguire gli esami e l'iniezione.

**Se interrompe il trattamento con Eylea**
Consulti il medico prima di interrompere il trattamento.

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

## 4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Con la somministrazione di Eylea, possono verificarsi alcuni effetti indesiderati a carico degli occhi, che sono dovuti alla procedura d'iniezione. Alcuni di essi possono essere **gravi** e includono **cecità, una grave infezione o infiammazione all'interno dell'occhio** (endoftalmite), **distacco, lacerazione o sanguinamento dello strato sensibile alla luce nella parte posteriore dell'occhio** (distacco o lacerazione retinica), **opacizzazione del cristallino** (cataratta), **sanguinamento all'interno dell'occhio** (emorragia vitreale), **distacco dalla retina della sostanza gelatinosa presente all'interno dell'occhio** (distacco vitreale), e **aumento della pressione all'interno dell'occhio,** vedere paragrafo 2. Questi gravi effetti indesiderati a carico degli occhi si sono verificati in meno di 1 iniezione su 1.900 negli studi clinici.

Se riscontra un'improvvisa diminuzione della vista, o un aumento del dolore e arrossamento dell'occhio dopo l'iniezione, **contatti il medico immediatamente.**

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

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):
- peggioramento della vista
- sanguinamento nella parte posteriore dell'occhio (emorragia retinica)
- occhio iniettato di sangue causato dal sanguinamento da piccoli vasi sanguigni negli strati esterni dell'occhio
- dolore all'occhio

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

- distacco o rottura di uno degli strati nella parte posteriore dell'occhio, che causano lampi di luce con mosche volanti e a volte portano alla perdita della vista (lacerazione epiteliale dell'epitelio retinico* distacco, distacco retinico/lacerazione)
    - *Condizioni note per essere associate a degenerazione maculare essudativa correlata all'età (AMD), osservate solo in pazienti affetti da AMD essudativa.
- degenerazione della retina che causa vista disturbata
- sanguinamento nell'occhio (emorragia vitreale)
- alcune forme di opacizzazione del cristallino (cataratta)
- danni allo strato più esterno del globo oculare (la cornea)
- aumento della pressione oculare
- visione di macchie in movimento (mosche volanti)
- distacco dalla retina della sostanza gelatinosa interna all'occhio (distacco vitreale, che causa lampi di luce con mosche volanti)
- sensazione di avere qualcosa nell'occhio
- aumento della produzione di lacrime
- gonfiore della palpebra
- sanguinamento in sede di iniezione
- arrossamento dell'occhio

**Effetti indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- reazioni allergiche (ipersensibilità)**
    - ** Sono state segnalate reazioni allergiche come eruzioni cutanee, prurito, orticaria ed alcuni casi di reazione allergica grave (anafilattica/anafilattoide).

- grave infiammazione o infezione all'interno dell'occhio (endoftalmite)
- infiammazione dell'iride o di altre parti dell'occhio (irite, uveite, iridociclite, bagliore in camera anteriore)
- strana sensazione nell'occhio
- irritazione della palpebra
- gonfiore dello strato più esterno del globo oculare (cornea)

**Effetti indesiderati rari** (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000):
- cecità
- opacizzazione del cristallino a seguito di una lesione (cataratta traumatica)
- infiammazione della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio
- pus nell'occhio

Negli studi clinici è stata rilevata un'aumentata incidenza di sanguinamenti da piccoli vasi sanguigni nello strato esterno dell'occhio (emorragia della congiuntiva) in pazienti affetti da degenerazione maculare essudativa correlata all'età (AMD) trattati con i medicinali per fluidificare il sangue. Questa aumentata incidenza era comparabile fra i pazienti trattati con ranibizumab e quelli trattati con Eylea.

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

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

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

## 5. Come conservare Eylea

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

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Eylea**

- Il principio attivo è aflibercept. Una siringa preriempita contiene un volume estraibile di almeno 0,09 mL, equivalenti almeno a 3,6 mg di aflibercept. Una siringa preriempita fornisce una dose di 2 mg di aflibercept in 0,05 mL.
- Gli altri componenti sono: polisorbato 20 (E432), sodio fosfato monobasico monoidrato (per la regolazione del pH), sodio fosfato dibasico 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 (preparazione per iniezione) in siringa preriempita. L'aspetto della soluzione è da incolore a giallo pallido.
Confezione da 1 siringa preriempita.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

**Produttore**

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germany

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)2-424 72 80
**Česká republika**
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
**Danmark**
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
**Deutschland**
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
**Eesti**
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
**Ελλάδα**
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
**España**
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
**France**
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
**Hrvatska**
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
**Ireland**
Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300
**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: +31-23-799 1000
**Norge**
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 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, Lda
Tel: +351-21-416 42 00
**România**
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)**
Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

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

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari**:

**Come preparare e somministrare Eylea agli adulti**

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

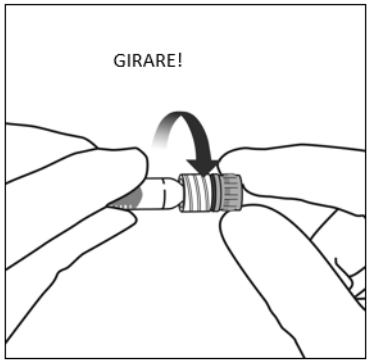
La siringa preriempita contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalente a 0,05 mL). Il volume in eccesso deve essere eliminato prima della somministrazione.

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

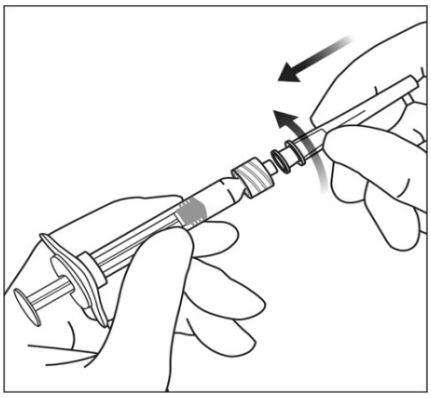
Il blister chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero ad una temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il blister, procedere in condizioni asettiche. Per l'iniezione intravitreale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

***Istruzioni per l'uso della siringa preriempita:***

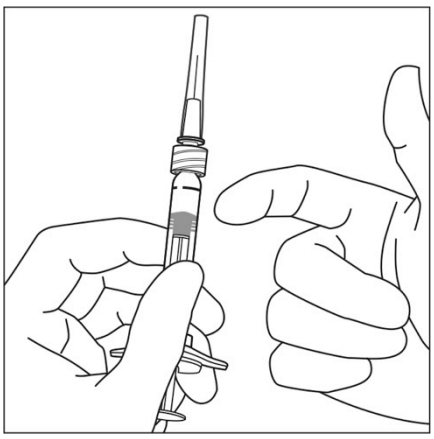
1. Quando si è pronti per somministrare Eylea, aprire la scatola ed estrarre il blister sterilizzato. Aprire con cautela il blister garantendo la sterilità del suo contenuto. Tenere la siringa sul vassoio sterile fino a quando non si è pronti per il montaggio.
2. Usando una tecnica asettica, togliere 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: bisogna ruotare (non staccare) 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.

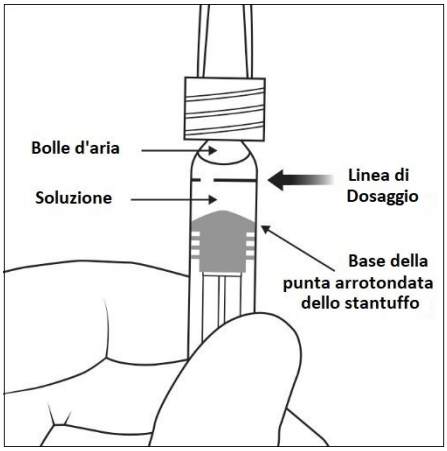


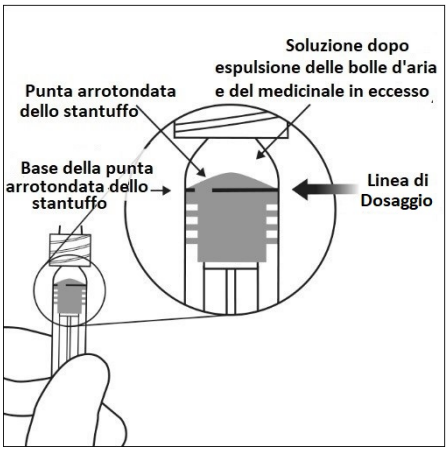
6. Tenendo la siringa con l’ago rivolto verso l’alto, controllare l’assenza di bolle d’aria al suo interno. Se vi sono bolle, picchiettare delicatamente la siringa con il dito per farle salire in superficie.



7. Eliminare tutte le bolle ed **espellere il medicinale in eccesso, premendo lentamente lo stantuffo per allineare la base della punta arrotondata (non l’apice della punta) con la linea di dosaggio posta sulla siringa** (equivalente a 0,05 mL cioè 2 mg di aflibercept).

   **Nota:** Questo posizionamento accurato dello stantuffo è molto importante, perché un posizionamento non corretto dello stantuffo può portare alla erogazione di una quantità maggiore o inferiore della dose raccomandata**.**




8. Iniettare premendo lo stantuffo con attenzione e pressione costante. Non applicare una ulteriore pressione quando lo stantuffo ha raggiunto il fondo della siringa. **Non somministrare la soluzione residua presente nella siringa.**

9. La siringa preriempita è esclusivamente monouso. L’estrazione di dosi multiple da una siringa preriempita può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.

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

**Foglio illustrativo: informazioni per tutori di bambini nati prematuri**

**Eylea 40 mg/mL soluzione iniettabile in siringa preriempita**
aflibercept

**BAMBINI NATI PREMATURI**

Per le informazioni per gli adulti, si prega di vedere il retro di questo foglio illustrativo. [applicabile per una lingua]

Per le informazioni per gli adulti, si prega di vedere l'inizio della pagina. [applicabile per 2 o più lingue]

**Legga attentamente questo foglio prima che al bambino sia somministrato 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 del bambino.
- Se nota un qualsiasi sintomo di effetti indesiderati, compresi sintomi ed effetti indesiderati non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del bambino. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Eylea e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che sia dato Eylea al bambino
3. Come dare Eylea al bambino
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Eylea
6. Contenuto della confezione e altre informazioni


## 1. Cos'è Eylea e a cosa serve

Eylea è una soluzione che viene iniettata nell'occhio. Eylea appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati agenti antineovascolarizzazione. Contiene il principio attivo chiamato aflibercept.

Eylea è usato nei bambini nati prematuri per trattare una malattia dell'occhio chiamata retinopatia del prematuro (ROP). I bambini con ROP presentano una crescita anomala di nuovi vasi sanguigni nel retro dell'occhio (retina) indotta dal fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). Tale fenomeno può causare riduzione della vista e, nei casi gravi, cecità permanente.

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).

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

## 2. Cosa deve sapere prima che sia somministrato Eylea al bambino

**Al bambino non deve essere somministrato 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 od intorno all'occhio (infezione oculare o perioculare).
- ha una grave infiammazione dell'occhio (indicata da dolore od arrossamento).

**Avvertenze e precauzioni**
Si rivolga al medico del bambino prima che al bambino sia somministrato Eylea
- se è stato effettuato o è previsto un intervento chirurgico sull'occhio del bambino nelle ultime o nelle prossime quattro settimane.

È inoltre importante che lei sappia che

- le iniezioni di Eylea possono causare in alcuni pazienti un aumento della pressione dell'occhio (pressione intraoculare) nei 60 minuti successivi all'iniezione. Il medico del bambino monitorerà tale effetto dopo ogni iniezione.
- se il bambino sviluppa un'infezione o un'infiammazione all'interno dell'occhio (endoftalmite) o altre complicanze, può presentare **arrossamento/irritazione all'occhio, secrezione oculare, gonfiore delle palpebre** e **aumento della sensibilità alla luce**. È importante che ogni sintomo sia diagnosticato e trattato il prima possibile.
  **Informi immediatamente il medico del bambino se il bambino sviluppa uno qualsiasi dei segni o dei sintomi indicati.**
- il medico del bambino verificherà se il bambino presenta altri fattori di rischio che possono aumentare la possibilità di distacco o rottura di uno degli strati nella parte posteriore dell'occhio (distacco o rottura retinica), nel qual caso Eylea deve essere somministrato con cautela.

L'uso sistemico di inibitori del VEGF, sostanze simili a quelle contenute in Eylea, è potenzialmente correlato al rischio che coaguli di sangue blocchino i vasi sanguigni (eventi tromboembolici arteriosi) determinando un attacco cardiaco od un ictus. Esiste un rischio teorico che tali eventi si verifichino in seguito all'iniezione di Eylea nell'occhio.

Non vi è alcuna esperienza con il trattamento di
- pazienti con infezioni acute
- pazienti con altre malattie dell'occhio come distacco della retina o foro maculare

Se riscontra nel bambino uno dei casi sopra descritti, il medico del bambino prenderà in considerazione questa mancanza di informazioni quando tratterà il bambino con Eylea.

**Altri medicinali ed Eylea**
Informi il medico del bambino se il bambino sta ricevendo, ha recentemente ricevuto o potrebbe ricevere qualsiasi altro medicinale.

**Informazioni importanti su alcuni componenti di Eylea**
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose unitaria, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

## 3. Come dare Eylea al bambino

Un medico esperto nelle iniezioni oculari inietterà Eylea negli occhi del bambino in condizioni asettiche (pulite e sterili).

La dose raccomandata è 0,4 mg di aflibercept (0,01 mL).
Eylea è somministrato come iniezione nell'occhio del bambino (iniezione intravitreale).

Prima dell'iniezione il medico del bambino userà un lavaggio oculare disinfettante per pulire accuratamente l'occhio del bambino ed impedirne le infezioni. Il medico del bambino darà al bambino anche un anestetico locale per ridurre oprevenire il dolore causato dall'iniezione.

Il trattamento inizia con una singola iniezione per occhio e può essere somministrato nel secondo occhio lo stesso giorno. Il medico del bambino monitorerà le condizioni dell'occhio o degli occhi del bambino. A seconda di come il bambino risponde al trattamento, il medico del bambino deciderà se e quando sarà necessario un ulteriore trattamento. L'intervallo di trattamento tra 2 dosi iniettate nello stesso occhio deve essere di almeno 4 settimane.

Le istruzioni dettagliate per l'uso sono incluse alla fine del foglio illustrativo nel paragrafo "Come preparare e somministrare Eylea a neonati pretermine".

**Se interrompe il trattamento con Eylea**
Se sta pensando di interrompere il trattamento del bambino con Eylea, ne discuta con il medico del bambino in occasione dell'appuntamento successivo. Il medico del bambino la aiuterà e deciderà per quanto tempo il bambino dovrà essere trattato con Eylea.

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

## 4. Possibili effetti indesiderati

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

**Gli effetti indesiderati segnalati in più di un bambino nato prematuro sono stati**
- **distacco dello strato che si trova nella parte posteriore dell'occhio** (distacco retinico)
- **sanguinamento nella parte posteriore dell'occhio** (emorragia retinica)
- **occhio iniettato di sangue** causato dal sanguinamento da piccoli vasi sanguigni negli strati esterni dell'occhio (emorragia della congiuntiva)
- **sanguinamento in sede di iniezione** (emorragia in sede di iniezione)
- **aumento della pressione oculare**
- **gonfiore della palpebra** (edema palpebrale)

Gli **ulteriori effetti indesiderati** osservati con Eylea **negli adulti** sono elencati di seguito. Questi effetti indesiderati potrebbero anche verificarsi nei bambini nati prematuri
- **reazioni allergiche** (ipersensibilità)

**Possono essere gravi e necessitare di ricorso immediato al medico del bambino.**

Gli effetti indesiderati a carico degli occhi, che sono dovuti alla procedura d'iniezione, possono essere **gravi** e includono
- **cecità**
- una grave **infezione o infiammazione** all'interno dell'occhio (endoftalmite)
- **distacco, lacerazione o sanguinamento** dello strato sensibile alla luce nella parte posteriore dell'occhio (distacco o lacerazione retinica)
- **opacizzazione del cristallino** (cataratta)
- **sanguinamento all'interno dell'occhio** (emorragia vitreale)
- **distacco** dalla retina della sostanza gelatinosa presente all'interno dell'occhio (distacco vitreale)
- **aumento della pressione** all'interno dell'occhio (pressione intraoculare aumentata), vedere paragrafo 2.

Questi gravi effetti indesiderati a carico degli occhi si sono verificati in meno di 1 iniezione su 1.900 negli studi clinici sugli adulti.

È importante identificare e trattare tempestivamente gli effetti indesiderati gravi come infezioni all'interno dell'occhio o distacco retinico.
**Informi immediatamente il medico del bambino se, dopo l'iniezione, nota sintomi nell'occhio del bambino, come**

- **arrossamento/irritazione**
- **secrezione oculare**
- **gonfiore della palpebra**
- **aumento della sensibilità alla luce**

Altri effetti indesiderati osservati negli adulti sono descritti sotto.

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

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):
- peggioramento della vista
- sanguinamento nella parte posteriore dell'occhio (emorragia retinica)
- occhio iniettato di sangue causato dal sanguinamento da piccoli vasi sanguigni negli strati esterni dell'occhio
- dolore all'occhio

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare fino ad 1 persona su 10):
- distacco o rottura di uno degli strati nella parte posteriore dell'occhio, che causano lampi di luce con mosche volanti, portando a volte alla perdita della vista (lacerazione*/distacco dell'epitelio pigmentato retinico, distacco retinico/lacerazione)
- *Condizioni note per essere associate a degenerazione maculare essudativa correlata all'età (AMD), osservate solo in pazienti affetti da AMD essudativa. degenerazione della retina che causa vista disturbata
- sanguinamento nell'occhio (emorragia vitreale)
- alcune forme di opacizzazione del cristallino (cataratta)
- danni allo strato più esterno del globo oculare (la cornea)
- aumento della pressione oculare
- visione di macchie in movimento (mosche volanti)
- distacco dalla retina della sostanza gelatinosa interna all'occhio (distacco vitreale, che causa lampi di luce con mosche volanti)
- sensazione di avere qualcosa nell'occhio
- aumento della produzione di lacrime
- gonfiore della palpebra
- sanguinamento in sede di iniezione
- arrossamento dell'occhio

**Effetti indesiderati non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- reazioni allergiche (ipersensibilità)**
  ** Sono state segnalate reazioni allergiche come eruzioni cutanee, prurito, orticaria ed alcuni casi di reazione allergica grave (anafilattica/anafilattoide).
- grave infiammazione od infezione all'interno dell'occhio (endoftalmite)
- infiammazione dell'iride o di altre parti dell'occhio (irite, uveite, iridociclite, bagliore in camera anteriore)
- strana sensazione nell'occhio
- irritazione della palpebra
- gonfiore dello strato più esterno del globo oculare (cornea)

**Effetti indesiderati rari** (possono interessare fino ad 1 persona su 1.000):
- cecità
- opacizzazione del cristallino a seguito di una lesione (cataratta traumatica)
- infiammazione della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio
- pus nell'occhio

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

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

Se ha qualsiasi dubbio su un qualsiasi effetto indesiderato, si rivolga al medico del bambino.

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

## 5. Come conservare Eylea

- Conservi 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.
- Il blister chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero ad una temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 24 ore.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico o nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Eylea**
- Il principio attivo è aflibercept. Una siringa preriempita contiene un volume estraibile di almeno 0,09 mL, equivalenti almeno a 3,6 mg di aflibercept. Una siringa preriempita fornisce una singola dose di 0,4 mg di aflibercept in 0,01 mL.
- Gli altri componenti sono: polisorbato 20 (E432), sodio fosfato monobasico monoidrato (per la regolazione del pH), sodio fosfato dibasico 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 (preparazione per iniezione) in siringa preriempita. L'aspetto della soluzione è da incolore a giallo pallido.
Confezione da 1 siringa preriempita.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

**Produttore**

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germany

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)2-424 72 80
**Česká republika**
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
**Danmark**
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
**Deutschland**
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
**Eesti**
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
**Ελλάδα**
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
**España**
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
**France**
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
**Hrvatska**
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
**Ireland**
Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300
**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: +31-23-799 1000
**Norge**
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 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, Lda
Tel: +351-21-416 42 00
**România**
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)**
Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

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

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari**:

**Come preparare e somministrare Eylea a neonati pretermine**

La siringa preriempita deve esclusivamente essere usata **per il trattamento di un singolo occhio**. L'estrazione di dosi multiple da una siringa preriempita può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.

Non aprire il blister sterile della siringa preriempita al di fuori della camera pulita di somministrazione. Il medicinale inutilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La siringa preriempita contiene più della dose raccomandata di 0,4 mg di aflibercept (equivalente a 0,01 mL). Per il trattamento dei neonati pretermine deve essere usato il dispositivo di somministrazione pediatrica PICLEO in associazione alla siringa preriempita per la somministrazione di una singola dose di 0,4 mg di aflibercept (equivalenti a 0,01 mL). Vedere il paragrafo seguente "***Istruzioni per l'uso della siringa preriempita***".

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

Il blister chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero ad una temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il blister, procedere in condizioni asettiche.
Per l'iniezione intravitreale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

***Istruzioni per l'uso della siringa preriempita:***
Per preparare la siringa preriempita per la somministrazione a neonati pretermine, seguire i passaggi 1 e 2 seguenti e quindi attenersi alle istruzioni per l'uso allegate alla confezione del dispositivo di somministrazione pediatrica PICLEO.

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.

**Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

**Eylea 40 mg/mL soluzione iniettabile in 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. Vedere paragrafo 4.

**Contenuto di questo foglio**
1. Cos'è Eylea e a 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. Cos'è Eylea e a cosa serve

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

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena retinica (RVO di branca (BRVO) o RVO centrale (CRVO)),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare diabetico (*Diabetic Macular Oedema* – DME),
- compromissione della vista dovuta a neovascolarizzazione coroideale miopica (CNV miopica).

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

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

Nei pazienti affetti da CRVO si forma un blocco nel principale vaso sanguigno che trasporta via il sangue lontano dalla retina. I livelli di VEGF aumentano in risposta a tale evento, causando la fuoriuscita di liquido nella retina e quindi causando il rigonfiamento della macula (la porzione della retina responsabile della visione fine), chiamato edema maculare. Quando la macula si gonfia con il liquido, la visione centrale diventa sfocata.

Nei pazienti con la BRVO, uno o più rami (branche) del vaso sanguigno principale che trasporta via il sangue dalla retina è bloccato. I livelli di VEGF sono di conseguenza elevati e provocano la fuoriuscita del liquido nella retina, causando l'edema maculare.

L'edema maculare diabetico è un ringonfiamento della retina che si verifica in pazienti diabetici a causa della fuoriuscita di liquido dai vasi sanguigni presenti nella macula. La macula è la porzione

della retina responsabile della visione distinta. Quando la macula si riempie di liquido, la visione centrale diventa offuscata.

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

## 2. Cosa deve sapere prima di utilizzare Eylea

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

**Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico prima di prendere Eylea:

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

È inoltre importante che lei sappia che:

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

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

L’esperienza è limitata con il trattamento di
- pazienti affetti da DME dovuta a diabete di tipo I.
- diabetici con valori medi elevati di glicemia (HbA1c superiore al 12%).
- diabetici affetti da una malattia dell’occhio causata dal diabete chiamata retinopatia proliferativa diabetica.

Non vi è alcuna esperienza con il trattamento di
- pazienti con infezioni acute.
- pazienti con altre malattie dell’occhio come distacco della retina o foro maculare.
- diabetici con pressione sanguigna alta non controllata.
- pazienti non asiatici con CNV miopica.
- pazienti precedentemente trattati per la CNV miopica.
- pazienti con lesioni situate al di fuori della parte centrale della macula (lesioni extrafoveali) per la CNV miopica.

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

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

**Altri medicinali ed Eylea**
Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

**Gravidanza e allattamento**
- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo l’ultima iniezione di Eylea.

- Non vi sono esperienze sull’uso di Eylea in donne in gravidanza. Eylea non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio potenziale non superi il rischio potenziale per il nascituro. Se è in corso una gravidanza o sta pianificando una gravidanza, ne discuta con il medico prima del trattamento con Eylea.

- Eylea non è raccomandato durante l’allattamento in quanto non è noto se Eylea passi nel latte umano. Chieda consiglio al medico prima di iniziare il trattamento con Eylea.

**Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**
Dopo l’iniezione di Eylea potrebbe presentare alcuni disturbi visivi temporanei. Non guidi veicoli e non utilizzi macchinati fino alla loro scomparsa.

**Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Eylea**
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose unitaria, cioè essenzialmente ‘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 (0,05 mL).
Eylea è somministrato come iniezione nell’occhio (iniezione intravitreale).

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

*AMD essudativa*

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

Il suo dottore deciderà poi se l'intervallo di trattamento tra le iniezioni può essere mantenuto ogni due mesi o debba essere gradualmente esteso di intervalli di 2 o 4 settimane se le sue condizioni sono stabili.

Se le sue condizioni peggiorano, l'intervallo tra le iniezioni può essere accorciato.

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

*Edema maculare secondario a RVO (RVO di branca e RVO centrale)*

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

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

Se non ha avuto beneficio dopo trattamenti continui, il medico può decidere di interrompere il trattamento con Eylea.

Il trattamento verrà continuato con iniezioni mensili fino alla stabilizzazione della sua condizione. Possono essere necessarie tre o più iniezioni mensili.

Il medico monitorerà la sua risposta al trattamento e potrà continuare il trattamento con un graduale aumento degli intervalli tra le iniezioni per mantenere una condizione stabile. Se estendendo la durata dell'intervallo tra i trattamenti le sue condizioni iniziassero a peggiorare, il medico ridurrà gli intervalli tra i trattamenti di conseguenza.

Sulla base della risposta individuale al trattamento, il medico potrà decidere quando fissare esami di controllo e trattamenti.

*Edema maculare diabetico (DME)*

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

L'intervallo tra i trattamenti può essere mantenuto ogni 2 mesi o aggiustato per la sua condizione, in base agli esami eseguiti dal medico. Il medico deciderà la frequenza degli esami di follow-up.

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

*CNV miopica*

I pazienti con CNV miopica verranno trattati con una singola iniezione. Lei riceverà altre iniezioni solo se gli esami effettuati dal medico indicano che la malattia non è migliorata.

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

Se la malattia sparisce e poi ricompare, il medico potrebbe riprendere il trattamento.

Il medico stabilirà il programma degli esami di controllo.

**Se dimentica di utilizzare Eylea**
Prenda un nuovo appuntamento per eseguire gli esami e l'iniezione.

**Se interrompe il trattamento con Eylea**
Consulti il medico prima di interrompere il trattamento.

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

## 4. Possibili effetti indesiderati

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

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

Con la somministrazione di Eylea, possono verificarsi alcuni effetti indesiderati a carico degli occhi, che sono dovuti alla procedura d'iniezione. Alcuni di essi possono essere **gravi** e includono **cecità, una grave infezione o infiammazione all'interno dell'occhio** (endoftalmite), **distacco, lacerazione o sanguinamento dello strato sensibile alla luce nella parte posteriore dell'occhio** (distacco o lacerazione retinica), **opacizzazione del cristallino** (cataratta), **sanguinamento all'interno dell'occhio** (emorragia vitreale), **distacco dalla retina della sostanza gelatinosa presente all'interno dell'occhio** (distacco vitreale), e **aumento della pressione all'interno dell'occhio,** vedere paragrafo 2. Questi gravi effetti indesiderati a carico degli occhi si sono verificati in meno di 1 iniezione su 1.900 negli studi clinici.

Se riscontra un'improvvisa diminuzione della vista, o un aumento del dolore e arrossamento dell'occhio dopo l'iniezione, **contatti il medico immediatamente**.

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

**Effetti indesiderati molto comuni** *(si possono manifestare in più di 1 persona su 10):*
- peggioramento della vista
- sanguinamento nella parte posteriore dell'occhio (emorragia retinica)
- occhio iniettato di sangue causato dal sanguinamento da piccoli vasi sanguigni negli strati esterni dell'occhio
- dolore all'occhio

**Effetti indesiderati comuni** *(si possono manifestare fino ad 1 persona su 10):*
- distacco o rottura di uno degli strati nella parte posteriore dell'occhio, che causano lampi di luce con mosche volanti e a volte portano alla perdita della vista (lacerazione epiteliale dell'epitelio retinico*/ distacco, distacco retinico/lacerazione)
- degenerazione della retina (che causa vista disturbata)
- sanguinamento nell'occhio (emorragia vitreale)
- alcune forme di opacizzazione del cristallino (cataratta)
- danni allo strato più esterno del globo oculare (la cornea)
- aumento della pressione oculare
- visione di macchie in movimento (mosche volanti)

- distacco dalla retina della sostanza gelatinosa interna all'occhio (distacco vitreale, che causa lampi di luce con mosche volanti)
- sensazione di avere qualcosa nell'occhio
- aumento della produzione di lacrime
- gonfiore della palpebra
- sanguinamento in sede di iniezione
- arrossamento dell'occhio

* Condizioni note per essere associate a degenerazione maculare essudativa correlata all'età (AMD) , osservate solo in pazienti affetti da AMD essudativa.

**Effetti indesiderati non comuni** (si *possono manifestare fino a 1 persona su 100):*
- reazioni allergiche (ipersensibilità)**
- grave infiammazione o infezione all'interno dell'occhio (endoftalmite)
- infiammazione dell'iride o di altre parti dell'occhio (irite, uveite, iridociclite, bagliore in camera anteriore)
- strana sensazione nell'occhio
- irritazione della palpebra
- gonfiore dello strato più esterno del globo oculare (cornea)

** Sono state segnalate reazioni allergiche come eruzioni cutanee, prurito, orticaria ed alcuni casi di reazione allergica grave (anafilattica/anafilattoide).

**Effetti indesiderati rari** *(si possono manifestare fino ad 1 persona su 1.000):*
- cecità
- opacizzazione del cristallino a seguito di una lesione (cataratta traumatica)
- infiammazione della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio
- pus nell'occhio

Negli studi clinici è stata rilevata un'aumentata incidenza di sanguinamenti da piccoli vasi sanguigni nello strato esterno dell'occhio (emorragia della congiuntiva) in pazienti affetti da degenerazione maculare essudativa correlata all'età (AMD) trattati con i medicinali per fluidificare il sangue. Questa aumentata incidenza era comparabile fra i pazienti trattati con ranibizumab e quelli trattati con Eylea.

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

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

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

## 5. Come conservare Eylea

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad." / "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare.
- Il flaconcino chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero ad una temperatura inferiore a 25 ° per un massimo di 24 ore.
- Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Cosa contiene Eylea**
- Il principio attivo è aflibercept. Un flaconcino contiene un volume estraibile di almeno 0,1 mL, equivalenti almeno a 4 mg di aflibercept. Un flaconcino fornisce una dose di 2 mg di aflibercept in 0,05 mL.
- Gli altri componenti sono: polisorbato 20 (E432), sodio fosfato monobasico monoidrato (per la regolazione del pH), sodio fosfato dibasico 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 (preparazione per iniezione) in un flaconcino. L'aspetto della soluzione è da incolore a giallo pallido.
Confezione da 1 flaconcino + 1 ago con filtro.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**
Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

**Produttore**
Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Germany

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)2-424 72 80
**Česká republika**
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111
**Danmark**
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000
**Deutschland**
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48
**Eesti**
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65
**Ελλάδα**
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00
**España**
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00
**France**
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54
**Hrvatska**
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900
**Ireland**
Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300
**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: +31-23-799 1000
**Norge**
Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 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, Lda
Tel: +351-21-416 42 00
**România**
SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 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 (Northern Ireland)**
Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

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

**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

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

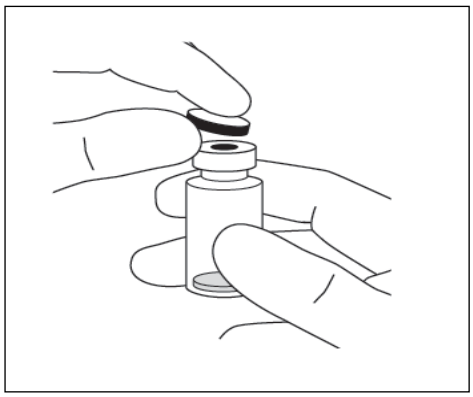
Il flaconcino contiene più della dose raccomandata di 2 mg di aflibercept (equivalente a 0,05 mL). Il volume in eccesso deve essere eliminato prima della somministrazione.

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

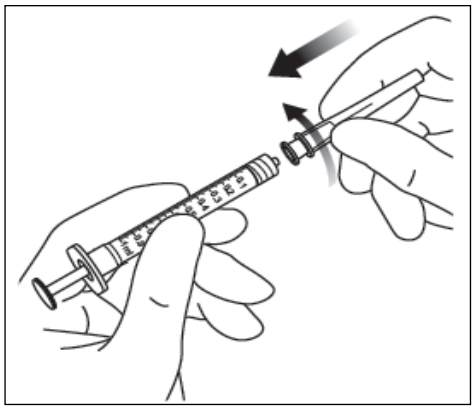
Il flaconcino chiuso può essere conservato fuori dal frigorifero ad una temperatura inferiore a 25 °C per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il flaconcino, procedere in condizioni asettiche.
Per l'iniezione intravitreale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

***Istruzioni per l'uso del flaconcino:***

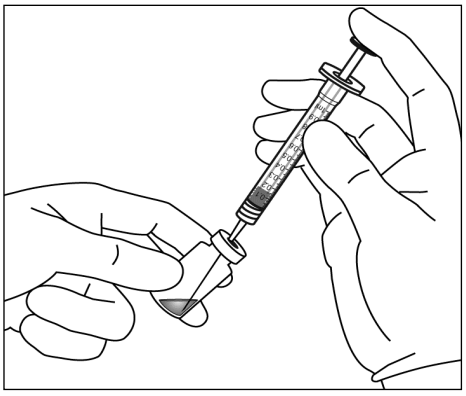
1. Togliere il cappuccio in plastica e disinfettare la parte esterna del tappo in gomma del flaconcino.

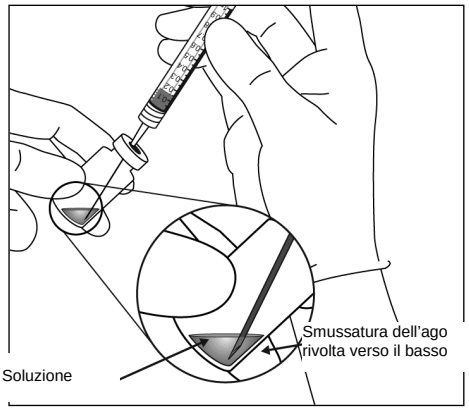


2. Collegare l'ago da 18 G con filtro da 5 micron fornito nella scatola a una siringa sterile con Luer-lock da 1 mL.



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

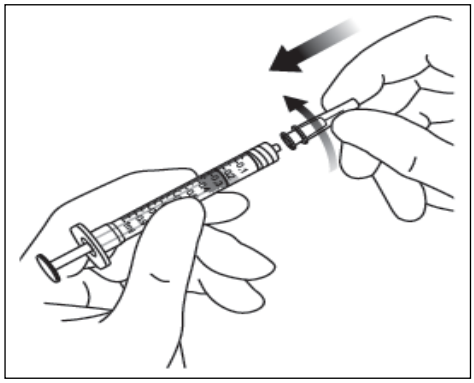




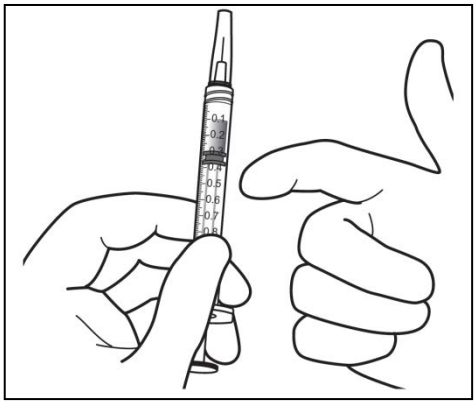
5. Assicurarsi che l'asta dello stantuffo sia tirata sufficientemente all'indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l'ago con filtro.

6. Togliere l'ago con filtro e smaltirlo in modo adeguato.
Nota: l'ago con filtro non deve essere usato per l'iniezione intravitreale.

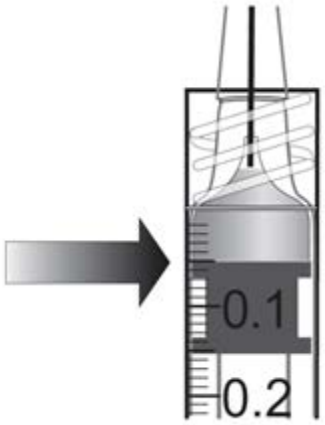
7. Usando una tecnica asettica, inserire un ago da iniezione da 30 G x ½ pollici sulla punta della siringa con Luer-lock ruotandolo con forza.

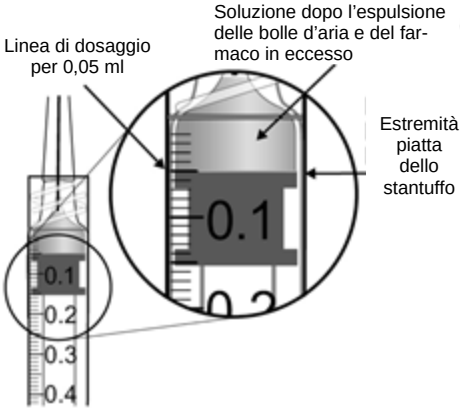


8. Tenendo la siringa con l'ago rivolto verso l'alto, verificare l'assenza di bolle. Nel caso in cui ve ne siano, picchiettare delicatamente la siringa con il dito in modo da farle salire in superficie.



9. Eliminare tutte le bolle ed espellere il medicinale in eccesso premendo lentamente lo stantuffo in modo che l'estremità piatta dello stantuffo si allinei alla linea che segna 0,05 mL sulla siringa.




10. Il flaconcino è esclusivamente monouso. L'estrazione di dosi multiple da un flaconcino può aumentare il rischio di contaminazione e conseguente infezione.

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