



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO

**PDTA**  
**PAZIENTE CON EDEMA**  
**MACULARE DIABETICO**  
**(DME)**

PDTA/N. 3

*AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA  
POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" PALERMO*

***PDTA***  
***PAZIENTE CON EDEMA MACULARE***  
***DIABETICO***

REDAZIONE	<i>Dott.ssa M. Vadalà, Dott.ssa A.M. Sabella, Dott.ssa F. Rocca, Dott. D. Piazza, Dott. A. Firenze, Prof. S. Cillino</i>
APPROVAZIONE	
AUTORIZZAZIONE	

**STATO DELLE REVISIONI**

Rev. N.	SEZIONI REVISIONATE	MOTIVAZIONE DELLA REVISIONE	DATA
0			



## Sommario

1.	<i>Introduzione</i> .....	Pag. 3
2.	<i>Abbreviazione e Terminologia</i> .....	Pag. 3
3.	<i>Scopo</i> .....	Pag. 3
4.	<i>Campo di applicazione</i> .....	Pag. 3
5.	<i>Destinatari</i> .....	Pag. 3
6.	<i>Matrice delle Responsabilità</i> .....	Pag. 4
7.	<i>Modalità operative</i> .....	Pag. 4
8.	<i>Indicatori</i> .....	Pag. 12
9.	<i>Riferimenti normativi e documentali</i> .....	Pag. 12
10.	<i>Bibliografia</i> .....	Pag. 12
11.	<i>Allegati</i> .....	Pag. 13

 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Paolo Giaccone" di Palermo</p>  <p>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</p>	<p><b>PDTA</b> <b>PAZIENTE CON EDEMA</b> <b>MACULARE DIABETICO</b> <b>(DME)</b></p>	<p>PDTA/N. 3</p>
---	---	------------------

## 1. INTRODUZIONE

La diagnosi di diabete è un evento critico per il paziente e per la sua famiglia. Implica affrontare, tra le altre cose, la complessità di gestione multidisciplinare della malattia con conseguenti difficoltà organizzative nella gestione delle varie tipologie di visite ed esami, di vari specialisti o figure professionali con cui interfacciarsi, lo stress emotivo dovuto ai dubbi sul proprio stato di salute e alle difficoltà di comprensione e controllo di quanto avviene per la propria malattia.

Per tali motivi sembra corretto proporre una modalità di assistenza che, almeno per la parte di cure oftalmologiche, appaia come un percorso che, dalla presa in carico del paziente, lo segua in tutti gli aspetti diagnostici e terapeutici.

## 2. ABBREVIAZIONI e TERMINOLOGIA

Azienda = Azienda Universitaria Policlinico Paolo Giaccone Palermo

Unità Operativa Complessa (U.O.C.) = U.O.C. di Oculistica abilitata ai Trapianti

Servizio = Servizio o ambulatorio di Retina Medica

DS = Day Service

DH = Day Hospital

PDTA = Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

MMG = Medico di Medicina Generale

## 3. SCOPO

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire all'utenza un'informazione unica e standardizzata sull'attività di gestione del paziente diabetico maculopatico nella U.O.C. di Oculistica abilitata ai Trapianti, al fine di garantire l'appropriatezza degli interventi erogati, dal momento della diagnosi e presa in carico fino alla gestione dei follow-up e definizione delle modalità di affidamento a strutture sul territorio.

## 4. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (di seguito PDTA) si applica ai pazienti con diagnosi di maculopatia diabetica.

## 5. DESTINATARI

La raccomandazione del PDTA è rivolta ai Professionisti coinvolti nella gestione del paziente diabetico affetto da maculopatia diabetica dell'U.O.C. di Oculistica dell'AOUP "P. Giaccone", nonché ai professionisti sanitari di questa Azienda che a vario titolo concorrono alla gestione del paziente diabetico maculopatico.

Data 06/09/2018	Rev.0	Pagina 3 di 13
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Paolo Giaccone" di Palermo</p> <p>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</p>	<p><b>PDTA</b> <b>PAZIENTE CON EDEMA</b> <b>MACULARE DIABETICO</b> <b>(DME)</b></p>	<p>PDTA/N. 3</p>
---	---	------------------

## 6. MATRICE DELLE RESPONSABILITA'

Processi	Oculista	Personale Amministrativo	Infermiere	Dir. Tecnico	Ortottista	OSA
P1 Screening Retinopatia Diabetica	R		C		C	
P2 Programmazione accessi del pz alla U.O	R	C	C			
P3 Percorso diagnostico	R	C	C	C	C	
P4 Scelta terapeutica e consenso informato	R		C			
P5 Gestione sala operatoria per trattamento intravitreale	R		C			C
P6 Gestione trattamento intravitreale	R		C			C

R: Responsabile

C: Collaboratore

## 7. MODALITA' OPERATIVE

### 7.1. Elementi distintivi del PDTA

#### Sintesi delle problematiche clinico/assistenziale

La retinopatia diabetica è la più importante complicanza oculare del diabete mellito e costituisce nei paesi industrializzati, la principale causa di cecità legale tra i soggetti in età lavorativa. I sintomi ad essa correlati spesso compaiono tardivamente, quando le lesioni sono già avanzate, e ciò sovente limita l'efficacia del trattamento.

A livello nazionale studi su coorti di pazienti seguiti dai servizi di diabetologia riportano una prevalenza di retinopatia del 42% di cui più di un terzo sono forme proliferanti o laser- trattate. I dati più recenti di incidenza riportano 5-7 nuovi casi per 100 di retinopatia nella popolazione diabetica con frequenza di malattia maggiore nel diabete di tipo 1 e nel tipo 2 in trattamento insulinico. La prevalenza di cecità legale (residuo visivo non superiore a 1/20 nell'occhio migliore) è riportata pari a 0,5%. Nella popolazione generale l'incidenza di cecità da diabete è di 2-3 casi/100000 abitanti/anno sotto i 70 anni, e di 6-12 casi/100000 abitanti/anno sopra i 70 anni. I principali fattori di rischio associati alla comparsa più precoce e ad un'evoluzione più rapida della retinopatia sono la durata del diabete, lo scompenso glicemico e l'eventuale ipertensione arteriosa concomitante, sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che in quelli di tipo 2.

Si può ipotizzare una stima sulla base di un semplice calcolo a partire dai dati dell'ISTAT che, se il 5,5% di 60 milioni di Italiani soffre di diabete mellito e circa il 30% di essi dovesse sviluppare una retinopatia diabetica, quest'ultima interesserebbe nel nostro paese circa un milione di individui, di cui 220mila svilupperebbero edema maculare.

Data 06/09/2018	Rev.0	Pagina 4 di 13
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Paolo Giaccone" di Palermo</p>  <p>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</p>	<p><b>PDTA</b> <b>PAZIENTE CON EDEMA</b> <b>MACULARE DIABETICO</b> <b>(DME)</b></p>	<p><b>PDTA/N. 3</b></p>
---	---	-------------------------

Presso l'U.O.C. di Oculistica nell'anno 2016 sono stati presi in carico oltre 200 pazienti affetti da retinopatia diabetica in vari stadi di malattia e che richiedono un percorso dedicato per la gestione diagnostica (visite periodiche e esami strumentali), nonché per la presa in carico terapeutica che varia dal trattamento laser retinico, al trattamento con farmaci antiVEGF e steroidi, alla chirurgia vitreoretinica per le complicanze più gravi.

## 7.2. Obiettivi del PDTA e benefici attesi

Il PDTA ha l'obiettivo di garantire al paziente con retinopatia e maculopatia diabetica un percorso individualizzato offrendo le più appropriate e sicure soluzioni terapeutiche.

Di seguito si riportano i possibili benefici attesi:

- garantire l'accesso alle cure migliori ad ogni paziente affetto da retinopatia diabetica all'interno dell'Azienda,
- garantire l'appropriatezza del trattamento,
- migliorare la qualità percepita in termini di chiarezza del percorso, accompagnamento e soddisfazione,
- incrementare la visibilità delle opzioni terapeutiche che possono essere proposte al paziente,
- migliorare l'organizzazione e l'ottimizzazione di risorse e tempi,
- valorizzare la soddisfazione degli operatori,
- ridurre lo stress e il disorientamento di paziente e famiglia.

## 7.3. Criteri di accesso

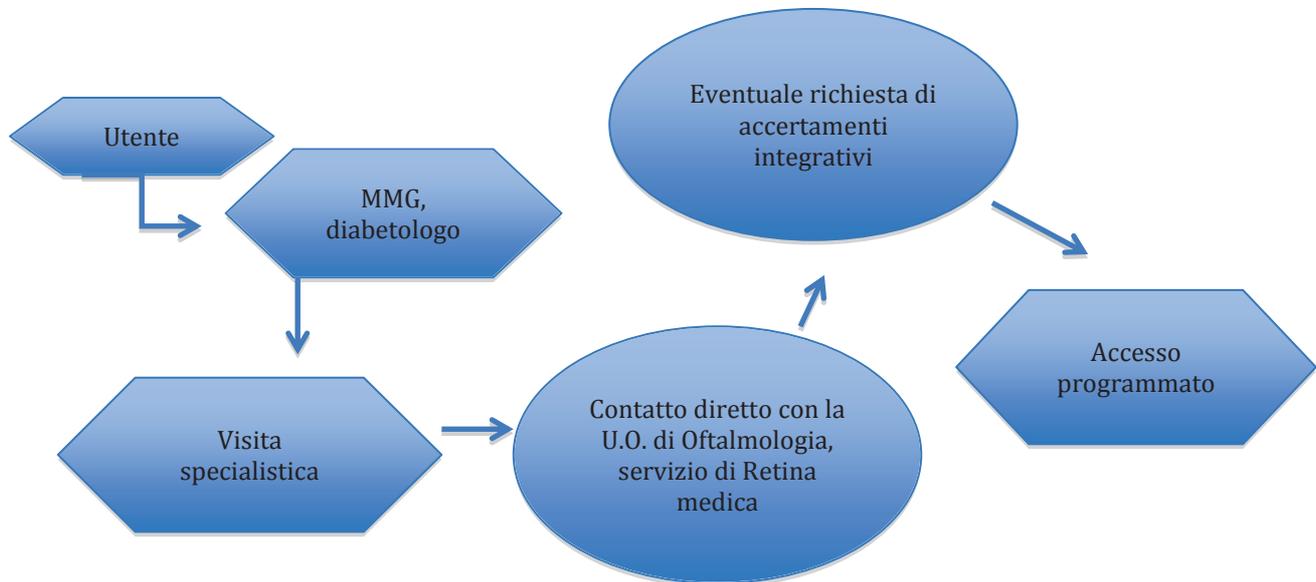
Il percorso viene attivato a fronte di diagnosi di retinopatia diabetica con edema maculare.

## 7.4. I confini del PDTA

Il PDTA ha inizio a fronte di un referto con diagnosi di retinopatia diabetica con edema maculare, segue il paziente per tutta la definizione diagnostica e l'indicazione al trattamento, per la durata dei trattamenti a cui verrà sottoposto, fino alla formulazione delle indicazioni per l'eventuale suo affidamento alle strutture sul territorio (vedi figura 1). I processi del percorso vengono di seguito illustrati, rimandando alla integrazione con quanto riportato nel diagramma di flusso presentato con allegato 1.

Data 06/09/2018	Rev.0	Pagina 5 di 13
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

Figura 1: presa in carico del paziente diabetico maculopatico



### 7.5. I processi interessati il coinvolgimento della UOC di Oculistica

Processi	Coinvolgimento della UOC di Oculistica (SI/NO)
Prevenzione	NO
Diagnosi	SI
Terapia	SI
Riabilitazione	NO
Follow-up	SI/ NO
Assistenza Domiciliare	NO

### 7.6. Presa in carico del paziente ambulatoriale o in day service – day hospital

#### 7.6.1. Accoglienza ed accettazione del paziente diabetico maculopatico (P1)

La presa in carico è proposta dal MMG su segnalazione dei medici specialisti oftalmologi della U.O., di altre aziende sanitarie o del servizio territoriale o oftalmologi privati; il percorso per la presa in carico di solito inizia quando il paziente diabetico espone al suo medico (MMG, specialista diabetologo, ecc.) un problema di salute oculare per il quale il medico lo invia ad uno specialista oftalmologo per la valutazione specialistica; quest'ultimo, dopo alcuni accertamenti preliminari, prescrive direttamente l'indicazione alle terapie specifiche. I Medici della U.O.C. devono verificare l'esistenza della condizione di maculopatia diabetica per accettare il paziente nel percorso. Costoro verificano l'appropriatezza relativamente a: effettiva presenza del problema segnalato (valutazione

 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Paolo Giaccone" di Palermo</p>  <p>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</p>	<p><b>PDTA</b> <b>PAZIENTE CON EDEMA</b> <b>MACULARE DIABETICO</b> <b>(DME)</b></p>	<p>PDTA/N. 3</p>
---	---	------------------

della documentazione clinica e del paziente), pertinenza al regime di ricovero (valutazione organizzativa), pertinenza strutturale (idoneità della struttura in relazione a tecnologie, risorse, competenze ecc.).

Il paziente che, tramite CUP (se si tratta di primo accesso) o Servizio (se si tratta di ulteriori accessi come per es. le visite di controllo), ha già effettuato la prenotazione per la prestazione richiesta ed ha pagato il ticket, raggiunge il Servizio nel giorno e ora che gli sono stati indicati al momento della prenotazione.

### 7.6.2. Assistenza al cittadino straniero

I cittadini stranieri, sia della Comunità Europea che extracomunitari, affetti da maculopatia diabetica, possono accedere ai nostri Ambulatori specialistici, rivolgendosi, come primo accesso, all'Ambulatorio – "D.H. Medicina dei Viaggi, del Turismo e delle Migrazioni".

Al momento dell'accettazione nella struttura ambulatoriale, il personale dedicato al ricevimento dei pazienti, verifica:

- la prenotazione
- dati anagrafici del paziente mediante controllo con il suo documento identificativo, in linea con quanto descritto nella Procedura aziendale DSP23 su "Identificazione del paziente"
- l'avvenuto pagamento del ticket da parte del paziente non esente o l'esistenza di una cartella clinica aperta per la presa in carico della prestazione specifica.

Se la documentazione è in regola, l'operatore indica la sala d'attesa e dà al paziente tutte le informazioni relative al turno d'attesa e agli eventuali trattamenti (per esempio rispetto del digiuno) necessari all'espletamento della prestazione ambulatoriale e rimane a disposizione per eventuali ulteriori bisogni di chiarimenti.

Le informazioni da dare all'utente e/o al suo accompagnatore devono essere:

- efficaci, appropriate e comprensibili
- fornite con cortesia
- adeguate all'età del paziente, al suo grado di comprensione e alla sua Lingua (in caso di barriere linguistiche il personale sanitario deve far uso del sistema SOS Infomondo che attualmente ha una disponibilità di 20 lingue)
- fornite utilizzando un tempo adeguato, riservandosi tempi maggiori in casi particolari e tenendo in considerazione i diversi bisogni del singolo paziente.

### 7.6.3. Registro delle Prenotazioni / Lista di attesa (P2)

Presso ogni Reparto deve essere tenuto il "Registro delle Prenotazioni" degli accessi programmati. Il Direttore dell'U.O.C., che ne è responsabile, deve indicare alla Direzione Sanitaria di Presidio i nominativi degli operatori preposti alla tenuta di tale Registro (per es. figura amministrativa /coordinatore infermieristico)

che si occuperanno:

- della gestione quotidiana
- dell'inserimento dei dati anagrafici e clinici (secondo competenza)
- della conservazione
- della tutela dell'accesso
- della riservatezza.

Al "Registro delle prenotazioni" afferiscono tutte le proposte di prestazione/ricovero formulate dai

Data 06/09/2018	Rev.0	Pagina 7 di 13
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Paolo Giaccone" di Palermo</p>  <p>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</p>	<p><b>PDTA</b> <b>PAZIENTE CON EDEMA</b> <b>MACULARE DIABETICO</b> <b>(DME)</b></p>	<p>PDTA/N. 3</p>
---	---	------------------

medici dell'équipe del servizio di Retina Medica, secondo le indicazioni del/dei Responsabile/i del Servizio.

La configurazione del Registro, su supporto cartaceo od informatico, deve prevedere sempre il rispetto della normativa sulla privacy.

Le liste d'attesa sono gestite direttamente dal Servizio sotto la responsabilità del Responsabile del servizio e la vigilanza della Direzione Sanitaria; i tempi massimi di attesa per ciascuna prestazione devono essere indicati. Il mancato rispetto dei tempi di attesa deve essere sempre motivato.

Ecco i criteri generali con cui si deve gestire la lista d'attesa:

1. ordine cronologico di inserimento della proposta di prestazione nel registro delle prenotazioni, per patologie e/o quadri clinici della stessa natura ed a parità delle condizioni riportate al punto seguente;
2. tipologia, gravità e caratteristiche dello stato di malattia (acuità visiva, monocularità, plurimorbosità...).

Se un paziente - per validi motivi - si trova momentaneamente non disponibile alla prestazione, nel rispetto dei medesimi criteri, si provvede alla chiamata in successione del primo paziente disponibile. Al paziente che si è verificato indisponibile all'atto della prima chiamata, viene proposta un'altra data per il suo possibile ricovero. Una volta avvenuto l'inserimento in lista di attesa il paziente può richiedere informazioni circa lo scorrimento di tale lista rivolgendosi telefonicamente alla Segreteria del Reparto e/o al Servizio di Retina Medica.

#### **7.6.4. Chiamata del paziente in lista d'attesa**

Il paziente riceve comunicazione sulla data della prestazione con modalità:

- diretta, per appuntamento concordato in sede di U.O.C. in occasione della prima presa in carico o di controlli clinici o ricoveri per prestazione terapeutica;
- telefonica presso il recapito della Segreteria di Reparto opportunamente organizzata:

Al paziente viene comunicata modalità, orario e data della prestazione, documentazione necessaria per generare la presa in carico, modalità di gestione amministrativa della prestazione stessa.

#### **7.7. Il percorso diagnostico del paziente diabetico maculopatico (P3)**

Viene definito percorso diagnostico-terapeutico del paziente diabetico maculopatico la modalità di presa in carico del paziente in condizioni di non-urgenza nel quale il paziente accetta di sottoporsi ad accertamenti e cure in una data da determinare mediante un'apposita lista di attesa che tiene conto delle priorità cliniche.

Il percorso "semplificato" del paziente ambulatoriale, riportato in figura 1, è finalizzato all'inquadramento diagnostico del paziente diabetico maculopatico. La valutazione clinica utilizza la documentazione in possesso del paziente e le informazioni ottenute dall'anamnesi e dalla visita oculistica, integrata dalle procedure diagnostiche di approfondimento che il Medico ritiene (necessari) utili / indispensabili alla completezza della valutazione (Retinografia, Fluorangiografia, OCT, AngioOCT...) che possono essere anche differiti rispetto al momento della visita, programmandoli presso la stessa U.O.C. o rinviando il paziente presso altra struttura attrezzata.

Data 06/09/2018	Rev.0	Pagina 8 di 13
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Paolo Giaccone" di Palermo</p>  <p>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</p>	<p><b>PDTA</b> <b>PAZIENTE CON EDEMA</b> <b>MACULARE DIABETICO</b> <b>(DME)</b></p>	<p>PDTA/N. 3</p>
---	---	------------------

## 7.8. Prestazione ambulatoriale /Day Service/Day Hospital

L'erogazione di questi servizi viene effettuata dal personale medico, infermieristico, socio-sanitario ed amministrativo.

Sono gestiti in prestazione ambulatoriale le visite specialistiche e gli esami clinici diagnostici previsti in prestazione ambulatoriale ovvero in regime di day service o day hospital secondo le normative vigenti.

Il Medico specialista, dopo aver identificato il paziente, effettua la prestazione coadiuvato, laddove previsto, dall'ortottista e/o dall'infermiere e/o dirigente tecnico, avendo cura di rispettare il diritto alla privacy.

Il Dirigente Medico segna nella scheda ambulatoriale e/o nella cartella del DS/DH il programma terapeutico, indicando i farmaci, le dosi e le modalità d'esecuzione. In caso di farmaco soggetto a monitoraggio AIFA, compila ed aggiorna la relativa scheda.

A fine prestazione egli redige una relazione da consegnare all'utente, comprendente, se necessario alcune indicazioni (appuntamento, luoghi, date, orari, modalità di richiesta, eventuali altri ticket, riferimenti telefonici, documenti da presentare, ecc) basilari qualora preveda nuove prestazioni ambulatoriali o una continuità assistenziale a livello domiciliare.

Nel caso di prescrizione terapeutica farmacologica (primo ciclo) il medico provvederà ad inviare la richiesta (anche via online) alla Farmacia Centralizzata e redigerà l'apposito modulo (ricetta rossa) per il ritiro dei farmaci.

E' compito del Medico compilare e chiudere le SDO e le schede DH/DS nei tempi previsti dalla normativa vigente e dalle disposizioni dell'Azienda.

## 7.9. Il percorso terapeutico del paziente diabetico maculopatico (P4, P6)

Se il paziente, a giudizio dei Medici del Servizio, rientra nei criteri clinici per un approccio terapeutico, viene istruito circa le scelte terapeutiche possibili (terapia intravitreale, terapia laser, terapia medica, associazione di terapia, osservazione clinica), i vantaggi e gli svantaggi delle stesse, il percorso previsto e le modalità di espletamento dello stesso; viene così acquisito il consenso informato. Tale compito è a cura del Medico dirigente.

Nel caso di prescrizione terapeutica farmacologica per la terapia intravitreale il medico provvederà a predisporre la richiesta per la Farmacia Centralizzata e redigerà l'apposito modulo (ricetta rossa) per il ritiro dei farmaci.

Per le modalità di esecuzione delle prestazioni (ambulatoriale, DS o DH) si rinvia al diagramma di flusso - PDTA (allegato 1).

Il percorso terapeutico include la possibilità di scegliere tra terapia laser retinica più o meno associata a terapia intravitreale con farmaci antiVEGF e/o impianto intravitreale con steroidi, ovvero l'invio presso il Servizio di Chirurgia vitreoretinica della stessa U.O.C. laddove l'indicazione terapeutica sia chirurgica.

La scelta del trattamento dipende dalle condizioni cliniche del paziente, dalla valutazione della condizione clinica sistemica dello stesso, dalla compliance prevista alla terapia, dalla valutazione di costo/beneficio operata dal Medico responsabile alla luce delle linee guida nazionali ed internazionali.

Data 06/09/2018	Rev.0	Pagina 9 di 13
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Paolo Giaccone" di Palermo</p> <p>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</p>	<p><b>PDTA</b> <b>PAZIENTE CON EDEMA</b> <b>MACULARE DIABETICO</b> <b>(DME)</b></p>	<p>PDTA/N. 3</p>
---	---	------------------

Individuato il trattamento per il singolo paziente, esso segue poi lo schema terapeutico previsto dai protocolli approvati ovvero secondo le indicazioni di best practice clinica (protocollo on demand o pro-re nata PRN, protocollo treat & extend T&E). I criteri di trattamento e ritrattamento includono:

1. la valutazione del massimo beneficio clinico ottenuto;
2. la valutazione degli effetti collaterali e della compliance del paziente.

## 7.10. Procedura di Sala Operatoria (P5)

### 7.10.1. Prima dell'intervento (a carico del Chirurgo):

- controllo che l'atto di consenso informato sia debitamente compilato;
- controllo che il paziente abbia assunto l'eventuale terapia sistemica con cui è abitualmente in trattamento e che le condizioni generali siano rimaste invariate;
- verifica che entrambi gli occhi non abbiano in corso eventuali processi infiammatori o infettivi;
- demarcazione del sito.

### 7.10.2. In pre-sala operatoria:

- tutto il personale di sala operatoria deve essere in condizioni di minimo rischio di contaminazione dell'ambiente chirurgico:
- il personale di sala operatoria deve essere adeguatamente preparato (copricapo, mascherina che copra naso e bocca, divisa e calzari dedicati);
- il chirurgo deve essere in condizioni di sterilità (copricapo, mascherina che copra naso e bocca, divisa e calzari dedicati, lavaggio antisettico, camice sterile, guanti sterili);
- il paziente prima dell'accesso alla sala operatoria deve essere preparato: somministrazione di eventuali altre terapie locali oculari come ad esempio midriatici e anestetici e preparazione per accedere alla sala operatoria in condizioni di minimo rischio di contaminazione dell'ambiente chirurgico (copricapo, calzari e camice monuso).

### 7.10.3. In sala operatoria:

- preparazione del paziente: posizionamento del paziente sul lettino operatorio, eventuale accesso venoso; monitoraggio cardiorespiratorio con ossimetro, conferma della identità del paziente e dell'occhio da trattare (se occhio destro o sinistro).
  - a.* Preparazione dell'occhio da operare:
    - accurata disinfezione della cute periorbitale e palpebrale con soluzione di iodopovidone al 10% per uso oftalmico;
    - instillazione nel sacco congiuntivale di soluzione di iodopovidone al 5% per uso oftalmico lasciata agire per almeno 2 minuti
    - apposizione di telo monouso sterile con accesso adesivo al bulbo oculare
    - apposizione di blefarostato sterile
    - lavaggio accurato con soluzione salina bilanciata sterile.
  - b.* Esecuzione dell'iniezione:
    - confermare se occhio fachico o pseudofachico per differenziare eventuale marcatura del punto di iniezione
    - eseguire l'iniezione intravitreale secondo procedura validata.

Data 06/09/2018	Rev.0	Pagina 10 di 13
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Paolo Giaccone" di Palermo</p> <p>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</p>	<p><b>PDTA</b> <b>PAZIENTE CON EDEMA</b> <b>MACULARE DIABETICO</b> <b>(DME)</b></p>	<p>PDTA/N. 3</p>
---	---	------------------

**c. Medicazione del paziente:**

- somministrazione di collirio antibiotico o antisettico; la somministrazione di colliri antibiotici nel periodo postoperatorio ha dimostrato di ridurre la flora batterica congiuntivale ma non vi sono evidenze scientifiche che riduca il rischio di endoftalmite, pertanto è indicata solo a giudizio del chirurgo.

**7.10.4. Dopo l'intervento il personale di sala:**

- deve controllare le condizioni psicofisiche del paziente e trasferimento in sala d'attesa/dimissioni;
- deve rilasciare l'istruzione scritta per il periodo postoperatorio dopo l'intervento;
- programmare il controllo di visita oculistica di controllo secondo necessità clinica.

**7.10.5. Da allegare alla cartella clinica ambulatoriale:**

- i dati identificativi del farmaco iniettato;
- quando presente applicare adesivo con codice a barra dedicato: esso tuttavia può essere allegato alla ricetta rossa consegnata in farmacia per la corretta tracciabilità del farmaco.

La comparsa di eventuali complicanze (endoftalmite, cataratta traumatica, distacco di retina, effetti sistemici gravi) deve essere segnalata in cartella clinica ambulatoriale e comunicata anche alla competente autorità di farmacovigilanza.

**7.11. Dimissione del paziente**

Il medico che effettua la dimissione del paziente si deve attenere alla Procedura aziendale DSP 80 "Ulteriori Criteri per la dimissione" pubblicata sul sito Intranet.

La dimissione riguarda sia le procedure in day service con gestione della relativa cartella clinica che la dimissione di un paziente ambulatoriale con relazione clinica, con indicazione al follow up e ad eventuali ulteriori procedure terapeutiche ove previsto dalla condizione clinica e dal protocollo scelto, ovvero l'accompagnamento al proseguimento dei controlli presso l'oculista curante / la struttura territoriale competente.

**7.12. Aggiornamento del PDTA**

In fase di implementazione il percorso sarà revisionato a seguito del completamento dei Piani di miglioramento in atto e dopo il primo anno, in tale occasione si definiranno i tempi di revisione successivi.

**7.13. Diffusione e implementazione**

Le modalità di diffusione ed implementazione sono:

- Formazione personale ospedaliero,
- Informazione alle strutture ospedaliere / ambulatoriali non aziendali e alle associazioni pazienti sul nuovo PDTA,
- Periodiche riunioni del gruppo di lavoro per valutare il funzionamento del PDTA tramite l'analisi degli indicatori individuati ed effettuare eventuali modifiche/aggiornamenti,
- Preparazione e diffusione di materiale per educazione alla malattia.

Data 06/09/2018	Rev.0	Pagina 11 di 13
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Azienda Ospedaliera Universitaria "Policlinico Paolo Giaccone" di Palermo</p> <p>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</p>	<p><b>PDTA PAZIENTE CON EDEMA MACULARE DIABETICO (DME)</b></p>	<p><b>PDTA/N. 3</b></p>
---	--	-------------------------

## 8. INDICATORI

Indicatore	Formula matematica	Fonte dei dati	Valore soglia	Periodicità di raccolta	Periodicità di analisi
Indicatore	Formula matematica	Fonte dei dati	Valore soglia	Periodicità di raccolta	Periodicità di analisi
Intervallo di tempo tra prenotazione e primo accesso	$\Delta T$ (Data prenotazione – Data primo accesso)	CUP	22 gg	Per singolo paziente su file excel Indicatori PDTA	1 volta ogni 6 mesi
Intervallo di tempo di avvio terapia dal primo accesso	$\Delta T$ (Data prima somministrazione terapia – Data primo accesso)	Cartella Clinica	40 gg	Per singolo paziente su file excel Indicatori PDTA	1 volta ogni 6 mesi
Numero di accessi visita per paziente / anno secondo protocolli terapeutici	Valore lineare	Cartella Clinica	7	Per singolo paziente su file excel Indicatori PDTA	1 volta ogni 6 mesi
Numero di procedure per paziente / anno secondo protocolli terapeutici	Valore lineare	Cartella Clinica	<i>Secondo protocollo terapeutico</i>	Per singolo paziente su file excel Indicatori PDTA	1 volta ogni 6 mesi
Intervallo di tempo tra i vari controlli di follow-up	$\Delta T$ (Data primo accesso – Data accesso successivo al primo)	Cartella Clinica	60 gg	Per singolo paziente su file excel Indicatori PDTA	1 volta ogni 6 mesi

## 9. RIFERIMENTI NORMATIVI E DOCUMENTALI

- DPCM 29 novembre 2001
- Intesa Stato-Regioni 23 marzo 2005
- Patto per la Salute 3 dicembre 2009 GURI n. 3 del 5 gennaio 2010
- DA n. 1912 del 26 luglio 2010
- Legge n. 122 del 30 luglio 2010
- DA n. 954 del 17 maggio 2013
- DA n. 2005 del 24 ottobre 2013 GURS n. 50 dell'8 novembre 2013
- DA n. 1518/2013 del 8 agosto 2013 (GURS n. 41 del 6 settembre 2013)
- Decreto 8 gennaio 2014. "Approvazione dell'Accordo per la distribuzione per conto dei farmaci inclusi nel PHT". pubblicato nella GURS Parte I n.5 del 31 gennaio 2014

## 10. BIBLIOGRAFIA

- Aronica A, A. M. (2002). Linee-guida per lo screening, la diagnostica e il trattamento della retinopatia diabetica in Italia. Tratto da [www.sedesoi.com](http://www.sedesoi.com):  
<http://www.sedesoi.com/pdf/retinopatia.pdf>
- Bandello F, Midena E, Menchini U, Lanzetta P. Recommendations for the appropriate management of diabetic macular edema: Light on DME survey and consensus document by an expert panel. Eur J Ophthalmol. 2016 May-Jun;26(3):252-61.

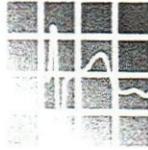
Data 06/09/2018	Rev.0	Pagina 12 di 13
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		



- Gale R, Scanlon PH, Evans M, et al. Action on diabetic macular oedema: achieving optimal patient management in treating visual impairment due to diabetic eye disease. Eye (Lond). 2017 May;31(S1):S1-S20.
- [http://www.iapb.it/IMG/pdf/WHITEPAPER\\_Retinopatia\\_diabetica.pdf](http://www.iapb.it/IMG/pdf/WHITEPAPER_Retinopatia_diabetica.pdf)
- [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1218\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1218_allegato.pdf)
- Mitchell P, Wong TY. Diabetic Macular Edema Treatment Guideline Working Group. Management paradigms for diabetic macular edema. Am J Ophthalmol. 2014 Mar;157(3):505-13.e1-8.
- Moisseiev E, Loewenstein A. Diabetic Macular Edema: Emerging Strategies and Treatment Algorithms. Dev Ophthalmol. 2017;60:165-174.
- Puliafito CA, Cousins SW, Bacharach J, et al. Forming a Consensus: Data and Guidance for Physicians Treating Diabetic Macular Edema. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2016 Apr;47(4 Suppl):S4-S15.
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). Ophthalmologica. 2017;237(4):185-222.
- Virgili G, Parravano M, Evans JR, Gordon I, Lucenteforte E. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jun 22;6:CD007419.

## 11. ALLEGATI

- a. Diagrammi di flusso
- b. Linee guida di riferimento (SOI specificare versione del marzo 2017)
- c. Modulo di disposizione di prestazione in Day Service: modulo di prescrizione terapeutica per successivo appuntamento e/o follow-up
- d. Schede informative e modulo consenso informato per laser terapia, terapie intravitreali, e per terapie ripetute per i farmaci disponibili (allegati D da 1 a 7)
- e. RCP prodotti (allegati E da 1 a 4)



**DIREZIONE GENERALE**

Delibera n. 1063

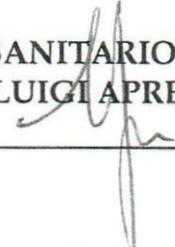
del 16.10.2018

Oggetto: Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale Interaziendale- Paziente con Edema Maculare Diabetico

<p>Proposta n. 16 del 08/10/2018</p> <p><b>DIREZIONE SANITARIA DI PRESIDIO</b>          Direttore Dr. Luigi Aprea</p> <p>Il Responsabile del Procedimento          Dr. Alberto Firenze</p> 	<p><b>Area Gestione Economico - Finanziaria</b></p> <p>Autorizzazione spesa n.        del</p> <p>Conto di costo</p> <p>NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità</p> <p><b>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</b></p>
---	---

Ai sensi della Legge 15/68 e della Legge 241/90, recepita in Sicilia con la L.R. 10/91, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

**IL DIRETTORE SANITARIO DI PRESIDIO**  
**DR. LUIGI APREA**



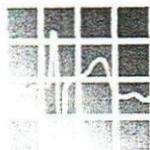
**Il Commissario Straordinario**  
**Dott. Fabrizio De Nicola**

Nominato con D.A n.1660 del 20.09.2018

Con l'intervento, per il parere prescritto dell'art. 3 del D.L.vo n. 502/92, così come modificato dal D.L.vo n. 517 e dal D.L.vo n. 229/99

del Direttore Amministrativo *Dott. Fabrizio Di Bella*  
 e del Direttore Sanitario *Dott. Maurizio Montalbano*

Svolge le funzioni di segretario verbalizzante



**DIREZIONE GENERALE**

Deliberazione 1063 del 16.10.2018

**IL COMMISSARIO**

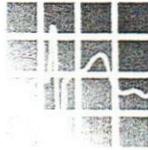
*Dott. Fabrizio De Nicola*

- VISTO** il D.Lgvo 30.12.1992 n. 502, e successive modifiche ed integrazioni operate dai Decreti Legislativi 07.12.1993, n. 517 e 19.06.1999, n. 229;
- VISTO** il D.Lgvo 21 dicembre 1999 n. 517 recante la "Disciplina dei rapporti fra il Servizio Sanitario Nazionale ed Università" a norma dell'art 6 della Legge 30 novembre 1998, n. 419;
- VISTA** la L.R. n.5 del 14 aprile 2009 relativa alle "norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale";
- VISTO** il Decreto dell'Assessore alla Sanità della regione Siciliana n. 7/13 del 09 gennaio 2013 di dichiarazione di cessazione dell'efficacia del D.A. n. 01717/12 del 31.08.2012;
- CONSIDERATO** Che la gestione del rischio clinico ed il miglioramento della qualità configurano un processo organizzativo complesso, multidimensionale, continuo, flessibile e permanente che deve coinvolgere progressivamente tutti gli operatori, a tutti i livelli e con tutte le professionalità, nonché gli utenti e i cittadini in generale;
- VISTO** Decreto 8 gennaio 2014. "Approvazione dell'Accordo per la distribuzione per conto dei farmaci inclusi nel PHT". pubblicato nella GURS Parte I n.5 del 31 gennaio 2014
- VISTO** DECRETO 8 agosto 2013. Individuazione dei Centri per l'impiego di farmaci destinati alla cura delle maculopatie. Pubblicato GURS n.41 del 06 settembre 2013

Per i motivi indicati in premessa:

**DELIBERA**

L'approvazione e la pubblicazione sul sito Intranet aziendale " PDTA Paziente con Edema Maculare Diabetico"



**DIREZIONE GENERALE**

Il Direttore Amministrativo AOUP  
 Dott. Fabrizio Di Bella

Il Direttore Sanitario AOUP  
 Dott. Maurizio Montalbano

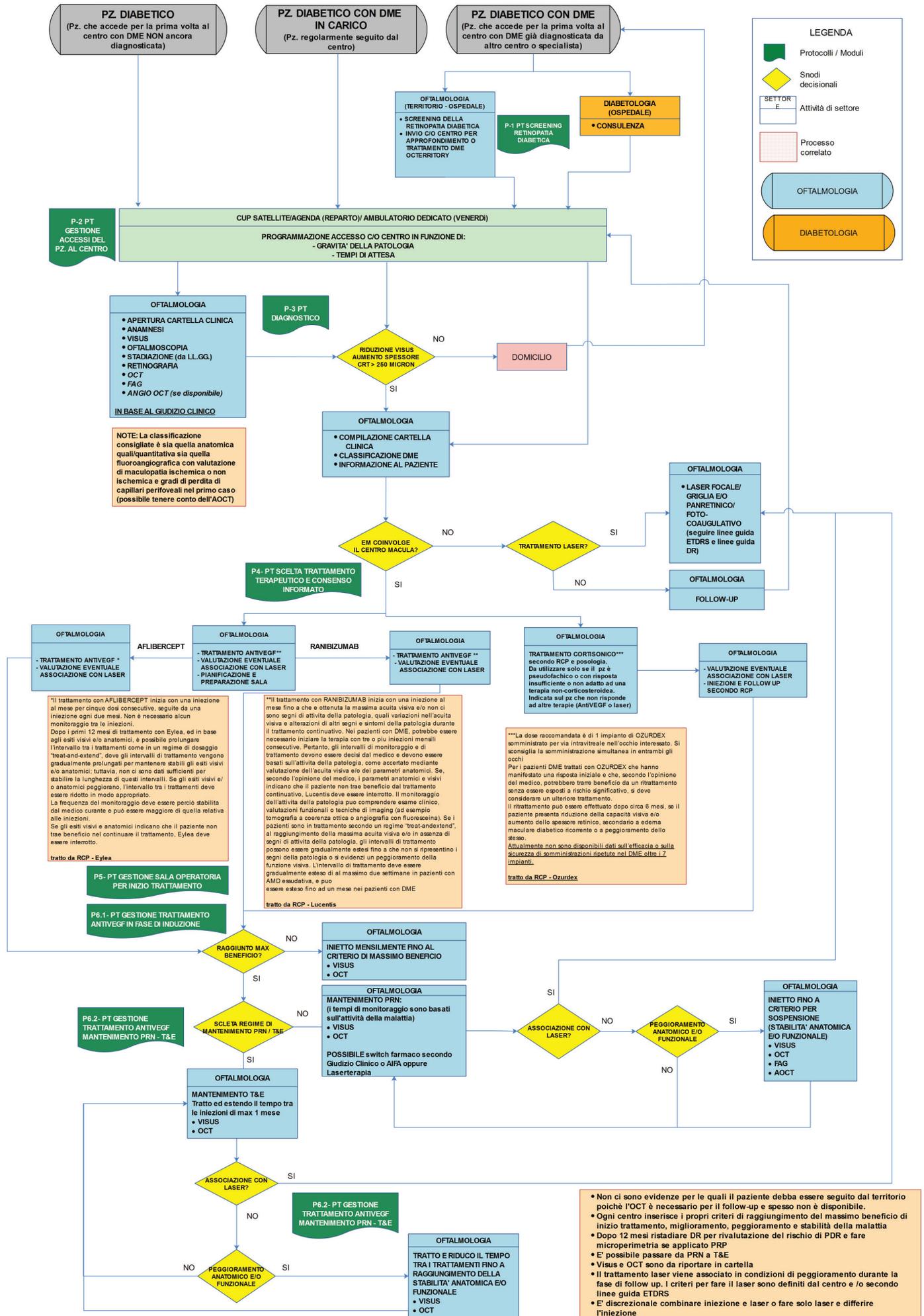
Il Commissario  
 Dott. Fabrizio De Nicola

Segretario Verbalizzante

ESTREMI ESECUTIVITA'	PUBBLICAZIONE
<input type="checkbox"/> Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta <b>ESECUTIVA</b> decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 6.  Ufficio Atti Deliberativi Il Responsabile	Il sottoscritto dichiara che la presente deliberazione, copia conforme all'originale, è stata pubblicata all'Albo dell'AOUP Paolo Giaccone, ai sensi e per gli effetti della L.R. n. 30/93 art.53 comma 2, a decorrere Dal <u>21.10.18</u> e fino al <u>01.11.2018</u>  Ufficio Atti Deliberativi
<input type="checkbox"/> Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.8 della L.412 del 1991 è divenuta <b>IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA</b> decorso il termine di cui alla L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.	La presente Delibera è stata registrata nell'apposito registro del Collegio Sindacale  Ufficio Atti Deliberativi
<input type="checkbox"/> Delibera non soggetta al controllo ai sensi dell'art.28 comma 6 legge regionale 26 marzo 2002 n.2 è dichiarata <b>IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA</b> ai sensi della L.R. n. 30/93 art.53 comma 7.	Ufficio Atti Deliberativi

La presente deliberazione è composta da n. \_\_\_\_\_ pagine

NOTE:





## **LINEE DI INDIRIZZO**

Iniezione di Farmaci per via Intravitreale (IV)  
Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007  
Primo aggiornamento – Aprile 2011  
Secondo Aggiornamento - Ottobre 2011  
Terzo Aggiornamento - Ottobre 2014  
Quarto Aggiornamento - Marzo 2017

### Premessa

La via intravitreale rappresenta una importante e privilegiata via di somministrazione di farmaci che, per le caratteristiche del bulbo oculare, necessita di una procedura paragonabile a quella di un intervento chirurgico. Oltre alle possibili complicanze legate alla procedura di somministrazione si devono considerare le possibili complicanze locali e sistemiche correlate alla tipologia dei farmaci iniettati. I farmaci più comunemente usati per via intravitreale possono richiedere somministrazioni ripetute con cadenze anche mensili, per periodi a volte superiori ad un anno.

SOI ha attivato fin dal 2007 un documento Linee Guida inerente le IV, collegato con la copertura assicurativa dedicata all'utilizzo di farmaci Off Label, con l'intento di tutelare medici e pazienti, ponendosi l'obiettivo di una riduzione del numero di incidenti/anno collegabili alla procedura.

### Introduzione

L'iniezione intravitreale di farmaci è un atto chirurgico maggiore poich prevede la penetrazione nel bulbo oculare e può essere accompagnata da importanti complicanze sia a carico degli elementi anatomici interni al bulbo oculare (cristallino, corpo ciliare, vitreo, retina) sia a carico di tutto il bulbo oculare (infezioni).

In letteratura sono descritte complicazioni sistemiche gravi in soggetti trattati per via intravitreale con i farmaci usati più comunemente (antiVEGF).

Per ridurre al minimo il rischio di endoftalmite è necessario che questa procedura chirurgica sia eseguita in una sala operatoria con requisiti idonei all'attività di chirurgia endobulbare: una sala operatoria o ambulatorio chirurgico ospedalieri, o una sala operatoria o ambulatorio chirurgico di struttura extraospedaliera autorizzati dalla competente autorità sanitaria regionale.

L'eventuale frazionamento del farmaco da iniettare deve essere eseguito sotto cappa sterile a flusso laminare verticale, secondo le normative della farmacopea ufficiale.

### Prima della chirurgia

La compilazione della cartella clinica ambulatoriale è atto fondamentale e insostituibile.

La cartella clinica ambulatoriale deve essere completa in ogni sua parte inclusa l'anamnesi, la segnalazione di eventuali condizioni d'ipersensibilità, le terapie in corso e le indagini specialistiche finalizzate all'esecuzione della terapia iniettiva come ad esempio: AG, ICGA, OCT.

Particolare attenzione deve essere data alle informazioni necessarie al rilascio dell'atto di consenso al trattamento. Il medico illustra e spiega l'intervento al paziente, condividendone l'opportunità, come da modulo di consenso informato predisposto da SOI, fornendo altresì i chiarimenti richiesti



## Il giorno dell'intervento

1. ritiro dell'atto di consenso debitamente compilato;
2. verifica che il paziente abbia assunto l'eventuale terapia sistemica con cui è abitualmente in trattamento e che le condizioni generali siano rimaste invariate;
3. verifica che entrambi gli occhi non abbiano in corso eventuali processi infiammatori o infettivi;
4. preparazione del personale di sala operatoria: tutto il personale di sala operatoria deve essere in condizioni di minimo rischio di contaminazione dell'ambiente chirurgico (copricapo, mascherina che copra naso e bocca, divisa e calzari dedicati);
5. preparazione del chirurgo: il chirurgo deve essere in condizioni di sterilità (copricapo, mascherina che copra naso e bocca, divisa e calzari dedicati, camice sterile, guanti sterili);
6. preparazione del paziente prima dell'accesso alla sala operatoria:
  - a. somministrazione di eventuali altre terapie locali oculari come ad esempio midriatici;
  - b. il paziente deve essere preparato per accedere alla sala operatoria in condizioni di minimo rischio di contaminazione dell'ambiente chirurgico (copricapo, sovrascarpe e vestaglia monouso);
7. preparazione del paziente in sala operatoria:
  - a. posizionamento sul lettino operatorio;
  - b. eventuale accesso venoso;
  - c. monitoraggio cardiorespiratorio con ossimetro;
8. preparazione dell'occhio da operare:
  - a. accurata disinfezione della cute perioculare e palpebrale con soluzione di iodopovidone al 5% per uso oftalmico;
  - b. instillazione nel sacco congiuntivale di soluzione di iodopovidone al 5% per uso oftalmico;
  - c. apposizione di telo monouso sterile con accesso adesivo al bulbo oculare;
  - d. apposizione di blefarostato;
  - e. lavaggio accurato con soluzione salina bilanciata;
9. esecuzione dell'iniezione:
  - a. confermare se occhio destro o sinistro;
  - b. confermare se occhio fachico o pseudofachico per differenziare eventuale marcatura del punto di iniezione;
  - c. esecuzione dell'iniezione intravitreale;
10. medicazione del paziente: la somministrazione di colliri antibiotici nel periodo postoperatorio ha dimostrato di ridurre la flora batterica congiuntivale ma non vi sono evidenze scientifiche che riduca il rischio di endoftalmite, pertanto è indicata solo a giudizio del chirurgo;



11. i dati identificativi della fiala del farmaco iniettato devono essere allegati alla cartella clinica; quando presente applicare adesivo con codice a barra dedicato;
12. controllo da parte del personale di sala delle condizioni psicofisiche del paziente e trasferimento in sala attesa/dimissioni;
13. rilascio d'istruzioni scritte per il periodo postoperatorio.

#### Dopo l'intervento

Necessità di visita oculistica di controllo entro 72 ore dalla procedura iniettiva.

La comparsa di eventuali complicanze (endoftealmite, cataratta traumatica, distacco di retina, effetti sistemici gravi) deve essere segnalata in cartella clinica ambulatoriale e comunicata oltre che alla competente autorità di farmacovigilanza, anche al CTS della SOI ad apposito indirizzo e mail dedicato: [cts.soi@sedesoi.com](mailto:cts.soi@sedesoi.com).



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



*U.O.C. 34.01.0 di Oculistica  
Direttore: Prof. Salvatore Cillino*

**AMBULATORIO DI RETINA MEDICA**

Responsabile  
dott.ssa Maria Vadalà,  
tel. 091 23232323

Palermo,.....

Il sig ..... sar  sottoposto a terapia intravitreale con antiVEGF  
..... In.....per..... il .....

DOPO L'INTERVENTO

PR... coll  
S... OCCIA ...VOLTE AL ...IORNO PER ... IORNI

- Controllo.....
- Intervento .....
- Controllo.....
- Intervento.....
- Controllo.....
- Intervento.....
- Controllo.....
- Intervento .....
- Controllo.....
- Intervento .....
- Controllo.....
- Intervento .....

Ricetta "ESAME COMPLESSIVO DELL'OCCHIO"  
**MEDICO REPERIBILE AL TEL. 3288105515**



**SOI**  
**Società Oftalmologica Italiana**  
Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D1

## ATTO DI CONSENSO

**Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007**

**Primo Aggiornamento – Ottobre 2007**

**Secondo Aggiornamento – Maggio 2008**

**Terzo Aggiornamento – Novembre 2009**

**Quarto Aggiornamento – Novembre 2014**

Il sottoscritto Sig. \_\_\_\_\_

CF: \_\_\_\_\_

Affetto da \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ nell'occhio \_\_\_\_\_

### **dichiara in piena coscienza**

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarà operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è eseguito l'intervento cui ora acconsente, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto d'informazione sullo scopo e sulla natura dell'intervento di \_\_\_\_\_
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sull'evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche e di condividere i possibili vantaggi e i rischi o svantaggi derivanti dal trattamento



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana  
Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D1

- di aver ricevuto dal responsabile del trattamento altri chiarimenti sui seguenti punti:

---

---

---

- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato
- di aver ricevuto le informazioni in data \_\_\_\_\_ e di aver avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

**rilascia il consenso all'intervento di** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ in occhio \_\_\_\_\_

**e autorizza l'equipe chirurgica**

- all'eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, se necessario, anche al trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- a eseguire tutte le altre terapie che si rendessero necessarie durante o a seguito dell'intervento
- a eseguire durante l'intervento tutte le variazioni necessarie, anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati inclusi quelli "impiantabili"

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del paziente \_\_\_\_\_

Firma leggibile di chi riceve il presente documento \_\_\_\_\_



**ATTO DI CONSENSO per INIEZIONI INTRAVITREALI RIPETUTE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Ottobre 2012

COGNOME .....

OME.....

C :.....

Affetto da .....

nell'occhio DESTRO

SINISTRO

ENTRAMBI

**dichiara in piena coscienza**

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato adeguatamente informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarò operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è effettuato l'intervento a cui ora acconsento, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura del piano terapeutico proposto per il trattamento della mia patologia consistente nella iniezione intravitreale ripetuta del farmaco
- che il documento scritto di informazione è stato spiegato e consegnato il.....
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sulla evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche con farmaci on-label
- di condividere i possibili vantaggi e gli eventuali rischi o svantaggi derivanti dal trattamento
- di aver compreso che il trattamento della mia patologia richiede l'esecuzione di un certo numero di iniezioni intravitreali e che non è possibile stabilire prima dell'inizio del trattamento il numero delle iniezioni necessarie che dipenderà dalla risposta al trattamento e dalla evoluzione della malattia
- di aver potuto chiedere al responsabile del trattamento Dr.....  
ulteriori chiarimenti sui seguenti punti:.....  
.....  
.....  
e di aver avuto risposte chiare, complete ed esaurienti
- di essere informato sull'obbligo di segnalare agli oculisti curanti ogni eventuale effetto collaterale che dovesse comparire successivamente alla iniezione intravitreale del farmaco e sulle conseguenze per la salute generale derivanti dalla omissione di questa segnalazione



- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato
- di aver ricevuto le informazioni in data \_\_\_\_\_ e di aver avuto il tempo necessario per riflettere e **pertanto**

**si rilascia il consenso al programma terapeutico  
con iniezioni ripetute del farmaco**

nell'occhio

DESTRO

SINISTRO

**si autorizza**

- il responsabile del programma terapeutico Dr. ....  
e la sua equipe ad eseguire il trattamento oggetto dell'allegato documento di informazione
- la eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, in quest'ultimo caso, anche il trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- ad effettuare tutte le ulteriori terapie che si rendessero necessarie durante lo svolgimento del trattamento o a seguito del trattamento
- ad effettuare tutte le variazioni al trattamento - anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati nel corso del trattamento - che si rendessero necessarie durante lo svolgimento dello stesso

Data \_\_\_\_\_

Firma del paziente \_\_\_\_\_

Firma di chi riceve il presente documento \_\_\_\_\_



**SCHEDA INFORMATIVA**  
**INTERVENTO LASER DELLA RETINA A**  
APPROVATA DALLA SOCIETA' OFTALMOLOGICA ITALIANA NEL LUGLIO 2003

Gentile Signora, Signore,

Lei soffre di una affezione della retina responsabile dei suoi disturbi visivi. Questa scheda contiene le informazioni sul trattamento che Le è proposto, sui risultati e sui rischi. Tutte le espressioni tecniche utilizzate è bene che siano accompagnate da un'ampia descrizione verbale di chiarimento. Quindi Lei è invitato a chiedere tutte le spiegazioni necessarie sui termini che non Le sono chiari.

La sua patologia visiva si chiama \_\_\_\_\_

Il trattamento che le viene proposto è \_\_\_\_\_

Il responsabile del trattamento chirurgico è \_\_\_\_\_

**Degenerazione maculare legata all'età**

E' la causa principale del calo della vista dopo i 65 anni.

Corrisponde a un'alterazione della regione centrale della retina : la macula.

La conseguenza è una diminuzione della capacità visiva, soprattutto della lettura e della scrittura.

La forma atrofica, la più frequente, non può beneficiare di un trattamento laser.

La forma essudativa, caratterizzata dall'apparizione sotto la retina di nevasi responsabili di emorragie, di edemi e infine di una distruzione estesa della macula può trarre beneficio dall'applicazione laser. In certi casi la fotocoagulazione al laser permette la distruzione dei nevasi.

La fotocoagulazione permette a volte una stabilizzazione della vista.

Comunque sono necessari dei controlli poiché le recidive sono frequenti.

Trattamenti alternativi in alcuni casi si può ricorrere ad un trattamento laser particolare che si chiama terapia fotodinamica. Inoltre, alcuni chirurghi vitreoretinici preferiscono avere un approccio chirurgico a questa patologia.

**La retinopatia diabetica**

Il diabete dopo qualche anno di evoluzione può provocare importanti perturbazioni della circolazione retinica responsabili di un grave calo della vista. Il laser può venir proposto per trattare delle grandi zone della retina (panfotocoagulazione) quando esista un rischio di emorragia intraoculare. Il trattamento viene realizzato in più sedute. Il laser può anche essere proposto quando esista un edema maculare o delle aree ischemiche.

Lo scopo ricercato è quello di rendere stabile la vista.

Non ci sono allo stato attuale dei trattamenti alternativi al laser.

**Foro o rottura retinica**

La retina rappresenta lo strato più interno del bulbo oculare.



In particolari condizioni può accadere che si formino dei "buchi", cioè dei fori, o, addirittura, delle lacerazioni in seno allo spessore retinico. Queste lesioni sono pericolose perché possono predisporre al distacco di retina.

I sintomi rivelatori sono solitamente la percezione di lampi o la recrudescenza di corpi fluttuanti (mosche volanti). A volte le lesioni sono scoperte nell'assenza di sintomi. Lo scopo del trattamento è di creare una reazione cicatriziale solida intorno alla lesione e tentare di prevenire un distacco della retina. Nella maggioranza dei casi, la cicatrizzazione duratura della lacerazione viene ottenuta. Questo trattamento non impedisce la formazione di altre lacerazioni. A seconda dei casi, può venir proposto un trattamento più esteso (sbarramento circolare).

Nella maggioranza dei casi il trattamento è risolutivo. In alcuni casi non è sufficiente e necessita di un trattamento chirurgico.

Non ci sono allo stato attuale delle conoscenze, trattamenti medici o alternativi al laser.

### **Altre affezioni retiniche**

Possono beneficiare di un trattamento laser: postumi di occlusioni venose retiniche, postumi di operazioni del distacco della retina, angiomatosi, macroaneurisma, corioretinopatia sierosa centrale.

Non esistono allo stato attuale trattamenti alternativi al laser.

### **L' intervento laser**

La fotocoagulazione al laser utilizza una luce capace di trasportare una certa quantità di energia che sarà consegnata ad un luogo preciso dell'occhio. Può creare una cicatrice, coagulare un vaso, distruggere un tessuto anormale.

Esistono diversi tipi di laser capaci di emettere raggi di

colori diversi, dal blu all'infrarosso : laser argon, laser krypton, laser a diodi, laser Nd-Yag.

Il trattamento si effettua solitamente in ambulatorio. Il paziente è seduto davanti all'apparecchio. La pupilla è dilatata grazie all'instillazione di un collirio. Un certo numero di impatti laser saranno applicati con o senza interposizione di una lente posta sull'occhio. La durata del trattamento non supera i 15-20 minuti a seduta.

Anestesia : l'occhio viene reso insensibile da un collirio, raramente con delle iniezioni palpebrali orbitarie.

Incidenti o difficoltà durante l'intervento : verrà avvertita una sensazione di abbagliamento che potrà prolungarsi durante il trattamento. Il trattamento normalmente è poco doloroso. Può, in alcune persone, causare un malessere vagale e giustificare l'assunzione di una medicina.

### **Mancato intervento**

.....  
 .....  
 .....  
 .....

### **Decorso postoperatorio**

Nella gran maggioranza dei casi, il paziente potrà andarsene subito dopo il trattamento a riprendere le sue attività quotidiane già dal giorno dopo.

Effetti indesiderabili : nelle prime ore, si può avvertire un capogiro, la vista annebbiata, mal di testa, un dolore che spariranno nelle ore successive.



Le cure locali si limitano all'instillazione di gocce secondo le modalità che le saranno precisate dal suo oculista.

Un controllo sarà necessario in data da definirsi con il suo oculista.

## Servizio Urgenze

---

---

### Le complicanze dell'intervento laser

Complicanze gravi della fotocoagulazione laser sono rare.

Eccezionalmente si può verificare

- emorragia
- distacco di retina.
- calo dell'acutezza visiva più o meno duraturo
- alterazioni del campo visivo centrale o periferico.

Complicanze meno gravi sono:

- attacco di glaucoma acuto
- Irritazione della cornea (cheratite)
- Infezione corneo-congiuntivale (batterica o virale)
- dilatazione pupillare prolungata

Nella maggioranza dei casi questo trattamento contribuisce a prevenire un calo ulteriore ma non migliora la vista. Eccezionalmente può sopraggiungere un calo definitivo della vista a seguito di questo trattamento. Le miodesopsie (mosche volanti), qualora presenti, non scompariranno dopo questo trattamento.

Allo stesso modo, possono comparire dopo il laser.

L'oculista è disposto a rispondere a qualsiasi altro quesito che Lei vorrà porgli.

E' obbligatorio per il medico metterle a disposizione le suddette informazioni sul trattamento che è proposto, sui risultati e sui rischi connessi all'intervento chirurgico. La firma da parte Sua di questo documento vuole essere la conferma per il medico di avere fornito tali informazioni in maniera che Lei ritiene adeguata e comprensibile e di aver soddisfatto ogni Sua domanda e non solleva il medico dal suo obbligo di diligenza, perizia e prudenza.

### ATTENZIONE!

- 1) Il trattamento fotocoagulativo laser non sempre ferma la progressione e riduce le complicanze della malattia retinica.**
- 2) Il trattamento fotocoagulativo laser non elimina definitivamente la malattia retinica per la quale viene proposto**
- 3) Potrà essere possibile, comunque, un peggioramento della malattia retinica**
- 4) Sono possibili delle complicanze se non si seguono le terapie o i controlli prescritti.**



**5) Ci può essere un calo della vista dopo fotocoagulazione laser retinica.**

**6) Le miodesopsie (mosche volanti) non scompariranno dopo la fotocoagulazione laser**

La presente nota informativa ha la finalità di permetterle di rilasciare un consenso che sia effettivamente informato, consapevole e condiviso con il suo medico. E' quindi invitato a leggere accuratamente quanto scritto prima di sottoporsi al trattamento medico o chirurgico, evidenziando qualsiasi aspetto non le sia sufficientemente chiaro e/o qualsiasi ulteriore perplessità. Per quanto riguarda le informazioni relative alla struttura (personale, macchinari, servizi, ecc.) la invitiamo a rivolgersi direttamente al Direttore Sanitario.

Il sottoscritto paziente/genitore/tutore (Cognome e Nome in stampatello)

---

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Firma leggibile \_\_\_\_\_

Cognome e nome di chi ha fornito le informazioni (medico) (scrivere in Stampatello)

---

Firma leggibile (medico)

---

**Dopo il documento d'informazione deve essere allegato l'Atto di Consenso che diviene parte integrante del processo di informazione e consenso.**



## ATTO DI CONSENSO

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Primo Aggiornamento - Ottobre 2007

Secondo Aggiornamento - Maggio 2008

Terzo Aggiornamento - Novembre 2009

Quarto Aggiornamento - Novembre 2014

Il sottoscritto Sig. \_\_\_\_\_

CF: \_\_\_\_\_

Documento: \_\_\_\_\_ n° \_\_\_\_\_ scadenza \_\_\_\_\_

Affetto da \_\_\_\_\_ nell'occhio \_\_\_\_\_

### dichiara in piena coscienza

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse

- di essere stato informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarà operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è eseguito l'intervento cui ora acconsente, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza

- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto d'informazione sullo scopo e sulla natura dell'intervento di \_\_\_\_\_

- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sull'evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche e di condividere i possibili vantaggi e i rischi o svantaggi derivanti dal trattamento

- di aver ricevuto dal responsabile del trattamento altri chiarimenti sui seguenti punti:

\_\_\_\_\_

- essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni

- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo

- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato

- di aver ricevuto le informazioni in data \_\_\_\_\_ e di aver avuto il tempo necessario per riflettere e

**pertanto rilascia il consenso all'intervento di \_\_\_\_\_ in occhio \_\_\_\_\_**

### e autorizza l'equipe chirurgica

- all'eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, se necessario, anche al trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata

- a eseguire tutte le altre terapie che si rendessero necessarie durante o a seguito dell'intervento

- a eseguire durante l'intervento tutte le variazioni necessarie, anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati inclusi quelli "impiantabili"

Firma del paziente

Firma leggibile di chi riceve il presente documento

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Data, \_\_\_\_\_



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



## **SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI RANIBIZUMAB (LUCENTIS, Novartis) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo

2007 Primo Aggiornamento – Ottobre 2007

Secondo Aggiornamento – Giugno

2008 Terzo Aggiornamento –

Aprile 2011 Quarto

Aggiornamento - Marzo 2017

Gentile Sig./Sig.ra

---

---

Lei è affetto in OD/OS/OO da \_\_\_\_\_

Questa scheda contiene le informazioni sul trattamento che Le viene proposto, sui risultati e sui rischi.

Questo documento è la sintesi di una relazione di valutazione pubblica europea (EPAR) per Lucentis. L'EPAR illustra il modo in cui il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha valutato il medicinale ed è giunto a formulare un parere favorevole alla concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché le raccomandazioni sulle condizioni d'uso di Lucentis.

### **Che cos'è Lucentis?**

Lucentis è una soluzione da iniettare nell'occhio. Contiene il principio attivo ranibizumab.

### **Per che cosa si usa Lucentis?**

Lucentis è indicato negli adulti per il trattamento della:

- degenerazione maculare senile neovascolare (DMSn)
- diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (EMD)
- diminuzione visiva causata dall'edema maculare da occlusione venosa retinica di branca (OVRB) o centrale (OVRC)
- diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (NVC)

Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica.

### **Come si usa Lucentis?**

Lucentis viene somministrato mediante iniezione (0,5 mg in un volume di 0,05 ml) nell'occhio affetto secondo le Linee di Indirizzo SOI per l'Iniezione di Farmaci Intravitreali (allegato 1).

La posologia di Lucentis è la stessa per ogni indicazione. Il trattamento è iniziato con un'iniezione al mese fino a ottenere la migliore acuità visiva e/o l'assenza di attività della patologia. Gli intervalli di monitoraggio e di trattamento sono decisi dal medico e sono basati sull'attività della patologia.

#### **LINEE DI INDIRIZZO**

Iniezione di Farmaci per via Intravitreale (IV)

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Quarto Aggiornamento - Marzo 2017



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



## **Come agisce Lucentis?**

Il principio attivo di Lucentis, ranibizumab, è un piccolo frammento di anticorpo monoclonale. Un anticorpo monoclonale è un anticorpo (un tipo di proteina) realizzato per riconoscere una struttura specifica (denominata antigene) presente su alcune cellule del corpo e legarsi ad essa.

Ranibizumab è stato creato per inibire una sostanza denominata fattore di crescita vascolare endoteliale A (VEGF-A). Il fattore VEGF-A è responsabile della anomala crescita di nuovi vasi sanguigni a cui segue lo stravasamento di siero e sangue nel tessuto retinico, fenomeni responsabili dell'aggravamento della malattia. Inibendo questo fattore, ranibizumab riduce la crescita dei vasi sanguigni anomali con conseguente rallentamento della progressione della malattia.

## **Quali studi sono stati effettuati su Lucentis?**

Per tutte le indicazioni per cui Lucentis è registrato sono stati condotti studi di registrazione. I risultati di tali studi hanno dimostrato che, in generale, ranibizumab è sicuro ed efficace per il trattamento delle patologie oculari legate a un'eccessiva espressione del VEGF.

## **Quali benefici ha mostrato Lucentis nel corso degli studi?**

Nei vari studi di registrazione, Lucentis è risultato efficace nel rallentare il peggioramento della vista dovuto alle patologie per cui è indicato.

## **Qual è il rischio associato a Lucentis?**

Gli effetti indesiderati a carico del bulbo oculare segnalati dopo l'uso di Lucentis (osservati in oltre un paziente su dieci) sono aumento della pressione intraoculare, mal di testa, vitreite, distacco di vitreo, emorragia retinica, disturbi visivi, dolore oculare, mosche volanti, emorragia congiuntivale, irritazione oculare, sensazione di corpo estraneo, aumento della lacrimazione, blefarite, secchezza oculare, iperemia congiuntivale, prurito oculare.

Nei pazienti più anziani e con un quadro di neovascolarizzazione coroideale associato a distacco dell'epitelio pigmentato retinico è possibile la rottura dell'epitelio pigmentato retinico nel corso di trattamento con farmaci anti-VEGF. Questa evenienza limita il recupero funzionale.

Dopo il trattamento con Lucentis, si sono verificati casi di endoftalmite, infiammazione oculare grave, lesione alla retina e cataratta. In tal caso è necessario intervenire quanto prima possibile. I sintomi di queste affezioni e le istruzioni per la procedura medica da avviare nei pazienti interessati sono riportati nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del farmaco. (Allegato 2).

Gli effetti indesiderati sistemici segnalati dopo l'uso di Lucentis (osservati in oltre un paziente su dieci) sono fenomeni tromboembolici, artralgia e rino-faringite. Per la lista completa degli effetti indesiderati rilevati con Lucentis, si rimanda all'RCP.

Lucentis non deve essere somministrato a persone ipersensibili (allergiche) a ranibizumab o a uno qualsiasi degli eccipienti. Non deve inoltre essere usato nei pazienti che possono avere un'infezione dell'occhio o della zona circostante o con grave infiammazione intraoculare.

## **Perché è stato approvato Lucentis?**

Il CHMP (Comitato per i medicinali per uso umano) dell'EMA (Agenzia Europea del Farmaco) sulla base dei risultati degli studi di registrazione ha concluso che i benefici di Lucentis sono superiori ai rischi e ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale.

### **LINEE DI INDIRIZZO**

Iniezione di Farmaci per via Intravitale (IV)  
Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007  
Quarto Aggiornamento - Marzo 2017

## Altre informazioni su Lucentis

Il 22 gennaio 2007 la Commissione europea ha rilasciato alla Novartis Europharm Limited un'autorizzazione all'immissione in commercio per Lucentis valida in tutta l'Unione europea.

La versione completa dell'EPAR di Lucentis può essere consultata sul sito web dell'Agenzia selezionando: **ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports**. Per maggiori informazioni sulla terapia con Lucentis, leggere il foglio illustrativo (anch'esso accluso all'EPAR) oppure consultare il medico o il farmacista.

## L'iniezione intravitreale

Anestesia: L'occhio può essere reso insensibile mediante il solo utilizzo di colliri anestetici, ma può anche rendersi necessaria un'iniezione peribulbare o retrobulbare. E' anche possibile un'anestesia generale. La scelta viene fatta dal suo oculista e dal medico anestesista che terranno conto il più possibile delle sue richieste.

L'intervento viene effettuato in posizione supina, in un ambiente chirurgico sterile (sala operatoria) e con il microscopio. E' un atto chirurgico che si realizza in diverse fasi: disinfezione della cute periculare e del sacco congiuntivale

- iniezione intravitreale a 3.5/4.0 mm dal limbus per via transcongiuntivale o transclerale (dopo aver aperto la congiuntiva)
- controllo intraoperatorio del tono oculare ed eventuale paracentesi evacuativa dalla camera anteriore

Durante l'intervento, il chirurgo può in qualunque momento essere portato a modificare il suo piano di trattamento.

Dopo l'esecuzione dell'intervento chirurgico le indicazioni a cui attenersi adatte al suo caso le saranno esposte da un componente dell'equipe chirurgica.

## Decorso postoperatorio

Prima di lasciare il centro chirurgico viene consegnato un foglio con le istruzioni dei farmaci da utilizzare. Il paziente non deve mai sospendere le cure a meno che sia il chirurgo a dirlo; esse aiutano l'occhio operato a guarire meglio e a prevenire complicazioni.

In caso di dubbi sulla modalità del decorso postoperatorio, il paziente deve contattare uno dei componenti dell'equipe chirurgica.

## A casa dopo l'intervento

Immediatamente prima di toccare i flaconi dei farmaci o l'occhio operato è indispensabile lavare e asciugare accuratamente le mani.

Per applicare i colliri nell'occhio operato, il paziente deve sedersi su una sedia (in alternativa può stare sdraiato a letto), deve aprire bene entrambi gli occhi e guardare in alto. Quindi deve abbassare con un dito la palpebra inferiore così fra l'occhio e la palpebra si forma una specie di coppa che serve a ricevere 1 o 2 gocce del collirio medicinale. Rilasciare lentamente la palpebra inferiore, chiudere delicatamente gli occhi e attendere per qualche secondo l'assorbimento del prodotto. Quando i colliri prescritti sono più di uno essi vanno applicati uno di seguito all'altro a distanza di qualche minuto.

Durante l'applicazione dei medicinali oculari occorre prestare attenzione a non toccare l'occhio o le palpebre con il beccuccio del flacone dei medicinali. E' necessario evitare di esercitare pressioni sull'occhio appena operato.

Potrebbe essere necessario che l'occhio operato rimanga bendato per alcuni giorni. A ogni medicazione è necessario detergere l'occhio operato con specifici prodotti prima di somministrare i farmaci e cambiare la benda oculare autoadesiva.

### LINEE DI INDIRIZZO

Se il bendaggio non è indispensabile, è opportuno utilizzare degli occhiali da sole che proteggono l'occhio dalla luce e soprattutto da eventuali traumi.

Durante la notte, per alcuni giorni, è opportuno proteggere l'occhio con un guscio in plastica tenuto in sede con del cerotto. Il guscio evita involontari traumi all'occhio sempre possibili durante il sonno.

Se il paziente lo preferisce, sotto al guscio si può applicare anche la benda autoadesiva.

Se il paziente non è in grado di eseguire correttamente la pulizia e la medicazione dell'occhio operato è necessario che queste siano eseguite da altre persone nel pieno rispetto delle norme d'igiene.

Nei giorni seguenti all'operazione l'occhio appare più o meno "rosso" e dolente; c'è inoltre una certa sensazione di corpo estraneo (dovuta alle incisioni e alla presenza di eventuali punti di sutura) e un certo fastidio alla luce.

Nel periodo successivo all'intervento il paziente deve inoltre usare altre attenzioni:

- si può dormire dal lato dell'occhio operato purché questo sia adeguatamente protetto con guscio di plastica
- lo strofinamento dell'occhio dev'essere sempre evitato, soprattutto durante il primo mese dopo l'intervento
- si può lavare regolarmente il viso facendo attenzione a non strofinare e a non esercitare pressione sull'occhio operato;
- evitare sforzi fisici eccessivi come sollevare pesi superiori ai dieci chilogrammi, prendere in braccio bambini o animali
- l'uso di macchinari o di strumenti pericolosi sono sconsigliati per un periodo di almeno una settimana.

Il decorso postoperatorio non è fatto però solo di divieti; il paziente fin dai primi giorni può fare molte cose, per esempio:

- fin dal giorno dell'operazione può, con l'occhio non operato, leggere, scrivere, guardare la televisione
- il bagno e la doccia possono essere fatti fin dal primo giorno successivo all'operazione avendo cura di non bagnare l'occhio operato
- il lavaggio dei capelli può essere fatto dall'avanti all'indietro avendo cura di tenere gli occhi chiusi e di non bagnare l'occhio operato
- l'asciugacapelli può essere adoperato avendo cura di tenere gli occhi chiusi e di evitare il più possibile di dirigere il getto d'aria calda verso l'occhio operato
- le signore possono andare dal parrucchiere già 2-3 giorni dopo l'operazione; nella fase di lavaggio e di asciugatura dei capelli è necessario tenere gli occhi chiusi ed evitare il contatto con gli occhi di qualsiasi sostanza impiegata
- la barba può essere fatta fin dal giorno seguente all'operazione.

## **Il recupero visivo**

Il recupero dell'acuità visiva è progressivo ma può anche essere nullo, scarso o incompleto. Tale recupero può essere solo transitorio e il visus può peggiorare dopo un periodo variabile di tempo dall'intervento chirurgico. L'entità del visus recuperabile con l'intervento dipende molto dalle preesistenti condizioni generali dell'occhio.

Il paziente deve ricordarsi che dovrà sottoporsi a periodici controlli dall'oculista nei mesi e negli anni

successivi all'intervento anche perché è possibile una riattivazione della malattia tale da rendere necessaria la ripetizione dell'intervento.



## Eventi avversi legati alla procedura di somministrazione

Oltre agli effetti indesiderati specifici del farmaco illustrati nell'allegato RCP del farmaco è necessario richiamare alla sua attenzione anche gli eventi avversi strettamente legati al metodo di somministrazione del prodotto.

Come tutte le procedure chirurgiche anche questo intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste chirurgia senza rischi. Non è possibile per il suo oculista garantire in modo formale il successo dell'intervento o l'assenza di eventi avversi.

Gli eventi avversi possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. La sua condizione visiva potrebbe non migliorare e potrebbe anche peggiorare. Ognuno dei seguenti eventi avversi può causare una riduzione della capacità visiva o portare a cecità. Possono essere necessarie procedure mediche o chirurgiche aggiuntive per trattare questi eventi avversi.

### Eventi avversi sistemici

Ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da reazione cutanea, orticaria, prurito, insufficienza respiratoria e raramente morte. In genere, le allergie ai farmaci si verificano più facilmente in soggetti già allergici ad altre sostanze (cibi, polvere, pollini). Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita al suo oculista.

Tromboembolia: tutti i farmaci anti-VEGF sono potenzialmente in grado di causare eventi tromboembolici. Eventi avversi oculari

- Preoperatori (legate all'anestesia con iniezione): perforazione del bulbo oculare con o senza iniezione di anestetico nel bulbo oculare, lesione del nervo ottico, emorragia palpebrale, perioculare, retrobulbare, lesione dei muscoli dell'occhio
- Intraoperatori: lacerazione della congiuntiva, lesione del cristallino, emorragia vitreale, emorragia coroideale
- Postoperatori: rottura retinica, distacco retinico che possono sopraggiungere dopo l'intervento e che necessitano di un trattamento complementare con un secondo intervento laser o chirurgico; distacco di coroide, infezione oculare, alterazioni della macula, emorragia retinica e/o vitreale, proliferazione vitreoretinica, cataratta, rottura sclerale, scleromalacia, ipertono, ipotono, riduzione dell'acuità visiva, difetti del campo visivo, strabismo, diplopia, miodesopsie, ptosi della palpebra superiore, atrofia del nervo ottico, glaucoma.

Il suo specifico caso presenta le seguenti ulteriori problematiche:

---

---

---

L'oculista è disposto a rispondere a qualsiasi altro quesito che Lei vorrà porgli.

## AVVERTENZE CONCLUSIVE

- 1) L'iniezione intravitreale è una valida alternativa per il trattamento della sua patologia.
- 2) Il recupero dell'acuità visiva è progressivo, può essere nullo, scarso o incompleto e spesso transitorio e dipende anche dalle condizioni preesistenti generali dell'occhio.
- 3) Il chirurgo può essere portato, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano iniziale.
- 4) Il non eseguire correttamente le cure, le medicazioni ed i controlli postoperatori può compromettere il decorso e la buona riuscita dell'intervento.
- 5) Non è consigliabile fare sforzi fisici o strofinare l'occhio nei primi giorni dopo l'operazione.
- 6) Anche se in casi rarissimi, una delle complicanze dell'iniezione può essere l'infezione oculare.
- 7) La terapia prevede la ripetizione nel tempo dell'iniezione.
- 8) E' necessario nel suo stesso interesse che, prima di sottoporsi all'intervento, lei riceva le informazioni necessarie per poter firmare l'atto di consenso all'intervento; quindi è invitato a leggere accuratamente il presente scritto e a porre ogni eventuale quesito al suo oculista

### LINEE DI INDIRIZZO



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



## **TEST DI ACQUISIZIONE DELLE INFORMAZIONI CONTENUTE IN QUESTA SCHEDA**

*Il paziente scrive di suo pugno la risposta accanto ad ogni domanda*

1. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze sistemiche del trattamento proposto è la tromboembolia?
2. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze oculari del trattamento proposto è l'endoftalmite?
3. Ha chiaramente compreso che dopo il trattamento proposto la vista potrà continuare a peggiorare e che potrà essere necessario ripetere il trattamento?

La presente nota informativa ha la finalità di permetterle di rilasciare un consenso che sia effettivamente informato, consapevole e condiviso con il suo medico. E' quindi invitato a leggere accuratamente quanto scritto prima di sottoporsi al trattamento medico o chirurgico, evidenziando qualsiasi aspetto non le sia sufficientemente chiaro e/o qualsiasi ulteriore perplessità. Per quanto riguarda le informazioni relative alla struttura (personale, macchinari, servizi, ecc.) la invitiamo a rivolgersi direttamente al Direttore Sanitario.

Il sottoscritto paziente/genitore/tutore (Cognome e Nome in stampatello)

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Firma leggibile \_\_\_\_\_

Cognome e nome di chi ha fornito le informazioni (medico) (scrivere in Stampatello)

\_\_\_\_\_

Firma leggibile (medico) \_\_\_\_\_

Nelle pagine successive viene allegato il modulo di Atto di consenso.

### **LINEE DI INDIRIZZO**

Iniezione di Farmaci per via Intravitale (IV)  
Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007  
Quarto Aggiornamento - Marzo 2017



**ATTO DI CONSENSO per INIEZIONI INTRAVITREALI RIPETUTE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Ottobre  
2012

COGNOME .....

NOME.....

CF:.....

Affetto da .....

nell'occhio DESTRO

SINISTRO

ENTRAMBI

**dichiara in piena coscienza**

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato adeguatamente informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarò operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è effettuato l'intervento a cui ora acconsento, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura del piano terapeutico proposto per il trattamento della mia patologia consistente nella iniezione intravitreale ripetuta del farmaco
- che il documento scritto di informazione è stato spiegato e consegnato il.....
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sulla evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche con farmaci on-label
- di condividere i possibili vantaggi e gli eventuali rischi o svantaggi derivanti dal trattamento
- di aver compreso che il trattamento della mia patologia richiede l'esecuzione di un certo numero di iniezioni intravitreali e che non è possibile stabilire prima dell'inizio del trattamento il numero delle iniezioni necessarie che dipenderà dalla risposta al trattamento e dalla evoluzione della malattia
- di aver potuto chiedere al responsabile del trattamento Dr.....  
ulteriori chiarimenti sui seguenti punti : .....  
.....  
..... e di aver avuto risposte chiare, complete ed esaurienti
- di essere informato sull'obbligo di segnalare agli oculisti curanti ogni eventuale effetto collaterale che dovesse comparire successivamente alla iniezione intravitreale del farmaco e sulle conseguenze per la salute generale derivanti dalla omissione di questa segnalazione

**LINEE DI INDIRIZZO**



- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato
- di avere avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

**si rilascia il consenso al programma terapeutico con iniezioni ripetute del farmaco**

nell'occhio  DESTRO  SINISTRO

**si autorizza**

- il responsabile del programma terapeutico Dr..... e la sua equipe ad eseguire il trattamento oggetto dell'allegato documento di informazione
- la eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, in quest'ultimo caso, anche il trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- ad effettuare tutte le ulteriori terapie che si rendessero necessarie durante lo svolgimento del trattamento o a seguito del trattamento
- ad effettuare tutte le variazioni al trattamento - anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati nel corso del trattamento - che si rendessero necessarie durante lo svolgimento dello stesso

Data \_\_\_\_\_

Firma del paziente \_\_\_\_\_

Firma di chi riceve il presente documento \_\_\_\_\_

Allegato 1: Linee d'indirizzo SOI per le iniezioni intravitreali

**ALLEGARE FOGLIETTO INFORMATIVO DEL FARMACO**

**LINEE DI INDIRIZZO**



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

## **SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013  
Primo Aggiornamento – Luglio 2014  
Secondo Aggiornamento – Marzo 2015  
Terzo Aggiornamento – Gennaio 2017

Gentile Sig./Sig.ra

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Lei è affetto in OD/OS/OO da \_\_\_\_\_

Questa scheda contiene le informazioni sul trattamento che Le viene proposto, sui risultati e sui rischi.

### **Aflibercept (Eylea, Bayer)**

- . Eylea è indicato per il trattamento negli adulti della degenerazione maculare senile neovascolare (DMSn).
- . Eylea è indicato per il trattamento negli adulti dell'edema maculare secondario a occlusione venosa retinica - (RVO di branca o RVO centrale)
- . Eylea è indicato per il trattamento negli adulti dell'edema maculare diabetico (DME)
- . Eylea è indicato per il trattamento negli adulti della neovascolarizzazione coroideale miopica – (mCNV)

Eylea è una proteina di fusione solubile che, essendo creata usando la speciale tecnologia Trap, presenta

diversi vantaggi. Eylea è ottenuto unendo sequenze di DNA codificanti il secondo dominio del recettore umano VEGF 1 (VEGFR1) e il terzo dominio del recettore umano VEGF 2 (VEGFR2) entrambi fusi con la regione costante dell'IgG1 umano. Eylea agisce come recettore "trappola" solubile, che lega il VEGF-A e il PlGF con un'affinità maggiore rispetto ai suoi recettori naturali e può pertanto inibire il legame e l'attivazione di questi recettori con il VEGF, impedendo la neovascolarizzazione della retina e della coroide, così come la formazione di edema. Eylea forma un complesso 1:1 stabile e inerte con il VEGF evitando sia la formazione di complessi immunitari multimerici, sia il rischio di aggregazione piastrinica.

Eylea deve essere somministrato esclusivamente mediante iniezione intravitreale.

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE  
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013

Primo Aggiornamento – Luglio 2014

Secondo Aggiornamento – Marzo 2015

Terzo Aggiornamento – Gennaio 2017

Pagina 1 di 15



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

### Posologia nel trattamento della Degenerazione Maculare Senile Neovascolare (DMSn)

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

### Posologia nel trattamento dell'Edema maculare secondario a occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale)

Nel trattamento della RVO dopo la prima iniezione, il trattamento viene effettuato con cadenza mensile. L'intervallo fra due somministrazioni non può essere inferiore ad un mese. Si continua il trattamento mensile fino a quando gli esiti visivi ed anatomici risultino stabili in tre esami di controllo mensili, dopodiché la necessità di continuare il trattamento deve essere riconsiderata. Normalmente il monitoraggio va effettuato in occasione della visita prevista per l'iniezione. Durante l'estensione dell'intervallo di trattamento fino al completamento della terapia, la cadenza del monitoraggio deve essere determinata dal medico sulla base della risposta del singolo paziente e può essere più frequente della cadenza delle iniezioni.

### Posologia nel trattamento dell'Edema Maculare Diabetico (DME)

Il trattamento con Eylea inizia con una iniezione al mese per cinque dosi consecutive, seguite da una iniezione ogni due mesi. Non è necessario alcun monitoraggio tra le iniezioni. Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, ed in base agli esiti visivi e/o anatomici, è possibile prolungare gradualmente l'intervallo tra i trattamenti 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. La frequenza del monitoraggio deve essere perciò stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni.

### Posologia nel trattamento della Neovascolarizzazione Coroideale Miopica (mCNV)

Il trattamento con Eylea inizia con una singola iniezione. 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.

## **Sperimentazioni cliniche**

Le sperimentazioni VIEW 1 (The Vascular Endothelial Growth Factor VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD) e VIEW 2 hanno dimostrato la non inferiorità statistica e l'equivalenza clinica di Eylea

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE  
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013

Primo Aggiornamento - Luglio 2014

Secondo Aggiornamento - Marzo 2015

Terzo Aggiornamento - Gennaio 2017

Pagina 2 di 15



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

somministrato ogni 2 mesi (dopo 3 somministrazioni mensili iniziali) rispetto al ranibizumab somministrato mensilmente in termini di prevenzione della perdita visiva a 1 anno in pazienti con DMSn. Nello studio VIEW 1 e 2, a 52 settimane, ha mantenuto la vista il 95,3% dei pazienti del gruppo trattato con Eylea iniettato ogni 2 mesi mentre ha guadagnato più di 15 lettere il 31% dello stesso gruppo. Eylea somministrato ogni 2 mesi è risultato statisticamente non inferiore e clinicamente equivalente al ranibizumab mensile nella riduzione dell'area di CNV e nella riduzione dello spessore e del liquido retinici. Eylea, somministrato ogni 2 mesi nel primo anno (dopo 3 iniezioni mensili iniziali), ha la potenzialità di fornire guadagni visivi e miglioramento dei parametri anatomici equivalenti al ranibizumab mensile ma con un numero significativamente ridotto di iniezioni e visite di controllo.

Dai dati degli studi VIEW, i profili di Eventi Avversi oculari e non oculari di Eylea risultano simili a quelli di ranibizumab. Gli Eventi Tromboembolici Arteriosi (ATE) definiti secondo i criteri APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration), comprendono: infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o morte vascolare (compresi i decessi per causa non nota). L'incidenza degli ATE negli studi VIEW 1 e VIEW 2 nel corso di 96 settimane di studio, è risultata di bassa entità, in particolare del 3,3% nel gruppo combinato di pazienti trattati con Eylea rispetto al 3,2% nei pazienti trattati con ranibizumab.

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

In entrambi gli studi, l'endpoint di efficacia primaria era rappresentato dalla percentuale di pazienti che avevano guadagnato almeno 15 lettere di BCVA alla settimana 24 rispetto al basale. La variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al basale costituiva una variabile di efficacia secondaria sia nello studio COPERNICUS che nello studio GALILEO.

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

Negli studi COPERNICUS e GALILEO, le reazioni avverse gravi correlate all'iniezione si sono verificate in 3 su 2.728 iniezioni intravitreali di Eylea e hanno incluso l'endoftalmite, cataratta e distacco del corpo vitreo.

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

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE  
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013

Primo Aggiornamento - Luglio 2014

Secondo Aggiornamento - Marzo 2015

Terzo Aggiornamento - Gennaio 2017

Pagina 3 di 15



La sicurezza e l'efficacia di Eylea nel trattamento dell'edema secondario a BRVO 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. Un totale di 181 pazienti sono stati trattati e valutati per l'efficacia (91 con Eylea). 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). 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 è risultato 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.

L'incidenza di TEA nelle 52 settimane di durata dello studio sulla BRVO (VIBRANT) è stata pari a 0 nei pazienti trattati con Eylea rispetto all' 1,1% (2 su 92) nel gruppo di pazienti che ricevevano il trattamento laser.

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

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

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

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

La sicurezza e l'efficacia di Eylea nel trattamento della neovascolarizzazione coroideale miopica sono state valutate in uno studio randomizzato, internazionale, in doppio cieco, controllato verso placebo su pazienti affetti da neovascolarizzazione coroideale miopica: MYRROR. Nello studio 122 pazienti sono stati assegnati in modo casuale in un rapporto 3:1 a ricevere Eylea 2 mg o iniezioni placebo. Nel gruppo Eylea i pazienti hanno



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

ricevuto una singola iniezione; potevano poi successivamente ricevere una nuova iniezione in caso di neovascolarizzazione persistente o ricorrente con una frequenza massima di 1 iniezione ogni 4 settimane. L'endpoint di efficacia primaria era la variazione dell'acuità visiva alla settimana 24 rispetto al baseline. La variazione è stata di + 12.1 lettere ETDRS nel gruppo Eylea e di -2 lettere ETDRS nel gruppo placebo. I pazienti in trattamento con Eylea hanno ricevuto un numero medio di 2 iniezioni nel primo trimestre e una media di 0 iniezioni nel secondo, terzo e quarto trimestre.

Nello studio l'incidenza di TEA è stata dell'1,1% (1 su 91) nel gruppo in trattamento con Eylea rispetto a 0 nel gruppo placebo: l'evento si è verificato in un paziente con diagnosi di ipertensione e non è stato considerato dagli sperimentatori correlato al farmaco o alla procedura.

Il seguente è un elenco di effetti indesiderati riportati nelle sperimentazioni cliniche per ottenere l'approvazione delle Autorità Regolatorie a usare il farmaco in pazienti con DMSn, RVO, DME e mCNV. Questi effetti indesiderati possono essere correlati alla procedura d'iniezione o al farmaco. Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 paziente su 10): Occhio rosso dovuto al sanguinamento di piccoli vasi sanguigni negli strati esterni dell'occhio (emorragia della congiuntiva), ridotta acuità visiva e dolore oculare. Effetti indesiderati comuni (possono interessare 1-10 pazienti su 100): lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico (condizioni note per essere associate ad AMD essudativa. Osservate solo negli studi sull'AMD essudativa); distacco dell'epitelio pigmentato retinico; degenerazione della retina; cataratta del nucleo, subcapsulare e corticale; erosione corneale; abrasione corneale; aumento della pressione intraoculare; visione offuscata; edema corneale; corpi mobili vitreali; distacco di vitreo; emovitreo; dolore nel punto d'iniezione; sensazione di corpo estraneo nell'occhio; aumento della lacrimazione; gonfiore della palpebra; sanguinamento nel punto d'iniezione; cheratite puntata; iperemia congiuntivale; iperemia oculare. Effetti indesiderati non comuni (possono interessare 1-10 pazienti su 1.000): ipersensibilità (incluse le reazioni allergiche); cecità; endoftalmite (endofalmiti con culture positive e negative); distacco di retina; lacerazione retinica; irite; iridociclite; uveite; opacità lenticolare; difetto dell'epitelio corneale; irritazione del sito di iniezione; sensazione insolita agli occhi; irritazione della palpebra; infiammazione della camera anteriore. Effetti indesiderati rari (possono interessare 1-10 pazienti su 10.000): vitreite; ipopion.

Dopo somministrazione nel vitreo, Eylea viene assorbito lentamente nel circolo sistemico dove si riscontra come complesso stabile e inattivo con il VEGF. In uno studio condotto su volontari sani, è stato stimato che, dopo somministrazione nel vitreo di 2 mg di Eylea, la concentrazione plasmatica massima media di aflibercept libero risulta oltre 100 volte inferiore a quella di Eylea necessaria per legare la metà del VEGF sistemico (2,91 µg/ml). Pertanto sono improbabili effetti farmacodinamici sistemici, come variazioni della pressione arteriosa.

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE  
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013

Primo Aggiornamento - Luglio 2014

Secondo Aggiornamento - Marzo 2015

Terzo Aggiornamento - Gennaio 2017

Pagina 5 di 15



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

### **Uso in gravidanza, allattamento, bambini e adolescenti**

Non esistono dati relativi all'uso di questo farmaco in queste categorie di pazienti per cui se ne sconsiglia l'uso. Nelle donne in età fertile in cui sia necessario l'utilizzo di questo farmaco deve essere consigliato un trattamento contraccettivo efficace prima dell'inizio del trattamento.

### **Trattamento bilaterale contemporaneo**

Non esistono dati relativi alla somministrazione contemporanea in entrambi gli occhi di questo farmaco. Se viene effettuato, il trattamento bilaterale contemporaneo potrebbe aumentare l'esposizione sistemica con un possibile aumento del rischio di eventi avversi sistemici.

### **Passaggio dal trattamento con Avastin o Lucentis al trattamento con Eylea**

Esistono in letteratura diversi studi retrospettivi e prospettici in cui è stato proposto il passaggio ad Eylea in pazienti precedentemente trattati con altri anti-VEGF che non rispondono più a tale trattamento. Eylea ha dimostrato di ridurre efficacemente il fluido retinico, mantenendo il visus, in pazienti con Degenerazione Maculare Senile resistente. Un esempio di studio prospettico è la pubblicazione di Chang, in cui su 49 pazienti non rispondenti al trattamento con ranibizumab, è stato applicato lo stesso regime terapeutico utilizzato negli studi VIEW, e quindi 3 dosi iniziali di aflibercept, una al mese, seguite da una iniezione ogni 2 mesi. Ad ogni visita di follow up si è osservato un miglioramento significativo dell'acuità visiva ed una riduzione significativa dello spessore centrale maculare, con un guadagno di 6.9 lettere ETDRS di visus alla 24° settimana.<sup>1</sup> Non sono emersi, in tali pubblicazioni, problemi di sicurezza legati al passaggio dal trattamento con Avastin o Lucentis al trattamento con Eylea.

1 Chang et al, Ophthalmology 2013

### **L'iniezione intravitreale**

L'occhio può essere reso insensibile mediante il solo utilizzo di colliri anestetici, ma può anche rendersi necessaria un'iniezione peribulbare o retrobulbare. E' anche possibile un'anestesia generale. La scelta viene fatta dal suo oculista e dal medico anestesista che terranno conto il più possibile delle sue richieste. L'intervento viene effettuato in posizione supina, in un ambiente chirurgico sterile (sala operatoria) in base alla Linee di Indirizzo SOI per l'Iniezione di Farmaci per via Intravitreale (allegato1). Durante l'intervento, il chirurgo può in qualunque momento essere portato a modificare il suo piano di trattamento. Dopo l'esecuzione dell'intervento chirurgico le indicazioni a cui attenersi adatte al suo caso le saranno esposte dall' oculista o dall'anestesista.



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

### **Decorso postoperatorio**

Prima di lasciare il centro chirurgico viene consegnato un foglio con le istruzioni dei farmaci da utilizzare. Il paziente non deve mai sospendere le cure a meno che sia il chirurgo a dirlo; esse aiutano l'occhio operato a guarire meglio ed a prevenire complicazioni. In caso di dubbi sulla modalità del corso postoperatorio, il paziente deve contattare uno dei componenti dell'equipe chirurgica. Le cure locali postoperatorie solitamente consistono nell'instillazione di gocce ed eventualmente nell'applicazione di una protezione oculare secondo le modalità e per un periodo di tempo che le saranno spiegati dal suo chirurgo. Alla terapia locale può essere necessario aggiungere una terapia sistemica di durata variabile, anch'essa descritta nelle istruzioni che Le verranno rilasciate.

### **A casa dopo l'intervento**

Per applicare i colliri nell'occhio operato, il paziente deve sedersi su una sedia (in alternativa può stare sdraiato a letto), deve aprire bene ambedue gli occhi e guardare verso il soffitto; poi deve abbassare con l'indice della mano sinistra la palpebra inferiore; in tal maniera fra l'occhio e la palpebra si forma una specie di coppa che serve a ricevere le gocce di collirio medicinale; qui vanno instillate 1-2 gocce del prodotto. Il paziente deve poi chiudere delicatamente le palpebre (senza stringerle) e attendere per qualche secondo l'assorbimento del prodotto. Quando i colliri prescritti sono più di uno essi vanno applicati uno di seguito all'altro a distanza di qualche minuto. E' bene che almeno nei primi 2-3 giorni sia un familiare, o altra persona, ad instillare/applicare i colliri/pomate. Durante l'applicazione dei medicinali occorre prestare attenzione a non esercitare pressioni sull'occhio appena operato. L'occhio operato può essere bendato (per uno o più giorni) a seconda delle indicazioni dell'oculista curante. Una o due volte al giorno le palpebre dell'occhio operato vanno delicatamente pulite con un fazzolettino detergente monouso; chi esegue tale manovra deve evitare pressioni sul bulbo oculare e comunque sulla parte operata. Nei giorni seguenti all'operazione l'occhio appare più o meno "rosso" e indolenzito; ci può essere sensazione di corpo estraneo e fastidio alla luce.

Nel periodo successivo all'intervento il paziente deve inoltre usare alcune altre attenzioni:

- può dormire dal lato dell'occhio operato senza però comprimere l'occhio
- non deve assolutamente strofinare l'occhio operato;
- può lavarsi regolarmente il viso facendo però attenzione a non strofinare l'occhio operato e a non esercitare pressioni;
- l'uso di macchinari o di strumenti pericolosi sono sconsigliati per un periodo di almeno una settimana.

Il decorso postoperatorio non è fatto però solo di divieti; il paziente fin dai primi giorni può fare molte cose, per esempio:

- fin dal giorno dell'operazione può leggere, scrivere, guardare la televisione ecc,

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE  
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013

Primo Aggiornamento - Luglio 2014

Secondo Aggiornamento - Marzo 2015

Terzo Aggiornamento - Gennaio 2017

Pagina 7 di 15



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

- il bagno e la doccia possono essere fatti fin dal primo giorno successivo all'operazione avendo cura di non bagnare l'occhio operato; per lavarsi i capelli attendere 2-3 giorni dall'intervento e durante il lavaggio tenere l'occhio operato chiuso
- l'asciugacapelli può essere adoperato purché il getto di aria calda non venga diretto verso l'occhio operato; le signore possono andare dal parrucchiere già 2-3 giorni dopo l'operazione
- la barba può essere fatta fin dal giorno seguente all'operazione.

### **Il recupero visivo**

Il recupero dell'acuità visiva è progressivo e può anche essere nullo, scarso o incompleto. In taluni casi tale recupero è solo transitorio e il visus regredisce dopo un periodo variabile di tempo dall'intervento chirurgico. L'entità di visione recuperabile con l'intervento dipende molto dalle preesistenti condizioni generali dell'occhio, in particolare della macula, della retina, del nervo ottico e della cornea; quindi, la presenza di una lesione concomitante in queste strutture può limitare il recupero visivo derivante dall'intervento. Il paziente deve ricordarsi che l'occhio va periodicamente controllato dall'oculista; nei mesi e negli anni successivi all'intervento egli deve quindi sottoporsi a controlli periodici. Tipicamente per questo tipo di trattamento è necessario ripetere la somministrazione del farmaco per via intravitreale secondo una periodicità stabilita dall'oculista curante.

### **Complicanze oculari e sistemiche**

Anche questo intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste chirurgia senza rischi. Non è possibile per il suo oculista garantire in modo formale il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze. Le complicanze, in casi estremi, possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. La Sua condizione potrebbe non migliorare o potrebbe peggiorare a seguito dell'intervento. Ognuna delle complicanze citate può causare una riduzione della capacità visiva e/o portare a cecità. Possono essere necessarie procedure mediche e/o chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

### **Allergie**

Ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da reazione cutanea, orticaria, prurito, insufficienza respiratorie e raramente morte. In genere, le allergie ai farmaci si verificano più facilmente in



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

soggetti già allergici ad altre sostanze, cibi, polvere, pollini. Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita al Suo Oculista.

**Il suo specifico caso presenta le seguenti ulteriori problematiche:**

---

---

---

---

L'oculista è disposto a rispondere a qualsiasi altro quesito.

#### **AVVERTENZE CONCLUSIVE**

- 1) L'iniezione intravitreale con anti-VEGF è l'unico trattamento possibile per la sua patologia.
- 2) Il farmaco Eylea ha efficacia e sicurezza equivalenti agli altri farmaci di questa categoria secondo i dati scientifici e da quanto si può appurare dalla letteratura mondiale.
- 3) Il recupero dell'acuità visiva è progressivo, può essere nullo, scarso o incompleto e spesso transitorio e dipende anche dalle condizioni preesistenti generali dell'occhio.
- 4) Il chirurgo può essere portato, in qualunque momento dell'intervento, a modificare il piano operatorio iniziale.
- 5) Il non eseguire correttamente le cure, le medicazioni ed i controlli postoperatori può compromettere il decorso e la buona riuscita dell'intervento.
- 6) Non è consigliabile fare sforzi fisici o strofinare l'occhio nei primi giorni dopo l'operazione.
- 7) Anche se in casi rarissimi, una delle complicanze dell'iniezione può essere l'infezione oculare.
- 8) La terapia prevede la ripetizione periodica dell'iniezione intravitreale
- 9) E' necessario nel suo stesso interesse che, prima di sottoporsi all'intervento, lei riceva le informazioni necessarie per poter firmare l'atto di consenso all'intervento; quindi è invitato a leggere accuratamente il presente scritto e a porre ogni eventuale quesito al suo oculista

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE  
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013

Primo Aggiornamento - Luglio 2014

Secondo Aggiornamento - Marzo 2015

Terzo Aggiornamento - Gennaio 2017

Pagina 9 di 15



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

### TEST DI ACQUISIZIONE DELLE INFORMAZIONI CONTENUTE IN QUESTA SCHEDA

Il paziente scrive di suo pugno la risposta accanto ad ogni domanda

1. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze sistemiche del trattamento con farmaci anti-VEGF è la tromboembolia?
2. Ha chiaramente compreso che una delle possibili complicanze oculari della iniezione intravitreale di farmaci è l'endoftalmite?
3. Ha chiaramente compreso che dopo il trattamento proposto la vista potrà continuare a peggiorare e che potrà essere necessario ripetere periodicamente il trattamento?

Data \_\_\_\_\_

Il sottoscritto paziente/genitore/tutore (Cognome e Nome in stampatello)

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Firma leggibile \_\_\_\_\_

Cognome e nome di chi ha fornito le informazioni (medico) (scrivere in Stampatello)

\_\_\_\_\_

Firma leggibile (medico) \_\_\_\_\_

Nelle pagine successive viene allegato il modulo di Atto di consenso.



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

## ALLEGATO 1

### LINEE DI INDIRIZZO

Iniezione di Farmaci per via Intravitreale (IV)  
Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007  
Primo aggiornamento – Aprile 2011  
Secondo Aggiornamento - Ottobre 2011  
Terzo Aggiornamento - Ottobre 2014

#### Premessa

La via intravitreale rappresenta una importante e privilegiata via di somministrazione di farmaci che, per le caratteristiche del bulbo oculare, necessita di una procedura paragonabile a quella di un intervento chirurgico. Oltre alle possibili complicanze legate alla procedura di somministrazione si devono considerare le possibili complicanze locali e sistemiche correlate alla tipologia dei farmaci iniettati. I farmaci più comunemente usati per via intravitreale possono richiedere somministrazioni ripetute con cadenze anche mensili, per periodi a volte superiori ad un anno.

SOI ha attivato fin dal 2007 un documento Linee Guida inerente le IV, collegato con la copertura assicurativa dedicata all'utilizzo di farmaci Off Label, con l'intento di tutelare medici e pazienti, ponendosi l'obiettivo di una riduzione del numero di incidenti/anno collegabili alla procedura.

#### Introduzione

L'iniezione intravitreale di farmaci è un atto chirurgico maggiore poiché prevede la penetrazione nel bulbo oculare e può essere accompagnata da importanti complicanze sia a carico degli elementi anatomici interni al bulbo oculare (cristallino, corpo ciliare, vitreo, retina) sia a carico di tutto il bulbo oculare (infezioni).

In letteratura sono descritte complicazioni sistemiche gravi in soggetti trattati per via intravitreale con i farmaci usati più comunemente (antiVEGF).

Per ridurre al minimo il rischio di endoftalmite è necessario che questa procedura chirurgica sia eseguita in una sala operatoria con requisiti idonei all'attività di chirurgia endobulbare: una sala operatoria o ambulatorio chirurgico ospedalieri, o una sala operatoria o ambulatorio chirurgico di struttura extraospedaliera autorizzati dalla competente autorità sanitaria regionale.

L'eventuale frazionamento del farmaco da iniettare deve essere eseguito sotto cappa sterile a flusso laminare verticale, secondo le normative della farmacopea ufficiale.



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

### Prima della chirurgia

La compilazione della cartella clinica ambulatoriale è atto fondamentale e insostituibile.

La cartella clinica ambulatoriale deve essere completa in ogni sua parte inclusa l'anamnesi, la segnalazione di eventuali condizioni d'ipersensibilità, le terapie in corso e le indagini specialistiche finalizzate all'esecuzione della terapia iniettiva come ad esempio: FAG, ICGA, OCT.

Particolare attenzione deve essere data alle informazioni necessarie al rilascio dell'atto di consenso al trattamento. Il medico illustra e spiega l'intervento al paziente, condividendone l'opportunità, come da modulo di consenso informato predisposto dalla SOI, fornendo altresì i chiarimenti richiesti.

### Il giorno dell'intervento

1. ritiro dell'atto di consenso debitamente compilato
2. verifica che il paziente abbia assunto l'eventuale terapia sistemica con cui è abitualmente in trattamento e che le condizioni generali siano rimaste invariate
3. verifica che entrambi gli occhi non abbiano in corso eventuali processi infiammatori o infettivi
4. preparazione del personale di sala operatoria: tutto il personale di sala operatoria deve essere in condizioni di minimo rischio di contaminazione dell'ambiente chirurgico (copricapo, mascherina che copra naso e bocca, divisa e calzari dedicati)
5. preparazione del chirurgo: il chirurgo deve essere in condizioni di sterilità (copricapo, mascherina che copra naso e bocca, divisa e calzari dedicati, camice sterile, guanti sterili).
6. preparazione del paziente prima dell'accesso alla sala operatoria:
  - a. somministrazione di eventuali altre terapie locali oculari come ad esempio midriatici
  - b. il paziente deve essere preparato per accedere alla sala operatoria in condizioni di minimo rischio di contaminazione dell'ambiente chirurgico (copricapo, sovrascarpe e vestaglia monouso)
7. preparazione del paziente in sala operatoria:
  - a. posizionamento sul lettino operatorio
  - b. eventuale accesso venoso
  - c. monitoraggio cardiorespiratorio con ossimetro
8. preparazione dell'occhio da operare:

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE  
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013

Primo Aggiornamento - Luglio 2014

Secondo Aggiornamento - Marzo 2015

Terzo Aggiornamento - Gennaio 2017

Pagina 12 di 15



- a. accurata disinfezione della cute perioculare e palpebrale con soluzione di iodopovidone al 5% per uso oftalmico
  - b. instillazione nel sacco congiuntivale di soluzione di iodopovidone al 5% per uso oftalmico lasciata agire per almeno 2 minuti
  - c. apposizione di telo monouso sterile con accesso adesivo al bulbo oculare
  - d. apposizione di blefarostato
  - e. lavaggio accurato con soluzione salina bilanciata
9. esecuzione dell'iniezione:
- a. confermare se occhio destro o sinistro
  - b. confermare se occhio fachico o pseudofachico per differenziare eventuale marcatura del punto di iniezione
  - c. esecuzione dell'iniezione intravitreale
10. medicazione del paziente: la somministrazione di colliri antibiotici nel periodo postoperatorio ha dimostrato di ridurre la flora batterica congiuntivale ma non vi sono evidenze scientifiche che riduca il rischio di endoftalmite, pertanto è indicata solo a giudizio del chirurgo
11. i dati identificativi della fiala del farmaco iniettato devono essere allegati alla cartella clinica; quando presente applicare adesivo con codice a barra dedicato
12. controllo da parte del personale di sala delle condizioni psicofisiche del paziente e trasferimento in sala attesa/dimissioni
13. rilascio d'istruzioni scritte per il periodo postoperatorio\_

#### Dopo l'intervento

Necessità di visita oculistica di controllo entro 72 ore dalla procedura iniettiva.

La comparsa di eventuali complicanze (endoftalmite, cataratta traumatica, distacco di retina, effetti sistemici gravi) deve essere segnalata in cartella clinica ambulatoriale e comunicata oltre che alla competente autorità di farmacovigilanza, anche al CTS della SOI ad apposito indirizzo e mail dedicato: [cts.soi@sedesoi.com](mailto:cts.soi@sedesoi.com).



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

**ALLEGATO 2**

**ATTO DI CONSENSO per INIEZIONI INTRAVITREALI RIPETUTE**  
**con il FARMACO EYLEA**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Ottobre 2012

COGNOME .....

NOME .....

CF: .....

Affetto da .....

**nell'occhio DESTRO**

**SINISTRO**

**ENTRAMBI**

**dichiara in piena coscienza**

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato adeguatamente informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarà operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è effettuato l'intervento a cui ora acconsento, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura del piano terapeutico proposto per il trattamento della mia patologia consistente nella iniezione intravitreale ripetuta del farmaco EYLEA
- che il documento scritto di informazione è stato spiegato e consegnato il.....
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sulla evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche con farmaci
- di condividere i possibili vantaggi e gli eventuali rischi o svantaggi derivanti dal trattamento con EYLEA
- di aver compreso che il trattamento della mia patologia richiede l'esecuzione di un certo numero di iniezioni intravitreali del farmaco EYLEA e che non è possibile stabilire prima dell'inizio del trattamento il numero delle iniezioni necessarie che dipenderà dalla risposta al trattamento e dalla evoluzione della malattia
- di aver potuto chiedere al responsabile del trattamento Dr.....  
ulteriori chiarimenti sui seguenti punti: .....  
.....
- e di aver avuto risposte chiare, complete ed esaurienti

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE  
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013

Primo Aggiornamento - Luglio 2014

Secondo Aggiornamento - Marzo 2015

Terzo Aggiornamento - Gennaio 2017

Pagina 14 di 15



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D5

- di essere informato sull'obbligo di segnalare agli oculisti curanti ogni eventuale effetto collaterale che dovesse comparire successivamente alla iniezione intravitreale del farmaco EYLEA e sulle conseguenze per la salute generale derivanti dalla omissione di questa segnalazione
- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato
- di aver ricevuto le informazioni in data \_\_\_\_\_ e di aver avuto il tempo necessario per riflettere e **pertanto**

**si rilascia il consenso al programma terapeutico  
con iniezioni ripetute del farmaco EYLEA**

nell'occhio

DESTRO

SINISTRO

**SI AUTORIZZA**

- il responsabile del programma terapeutico Dr ..... e la sua equipe ad eseguire il trattamento oggetto dell'allegato documento di informazione
- la eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, in quest'ultimo caso, anche il trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- ad effettuare tutte le ulteriori terapie che si rendessero necessarie durante lo svolgimento del trattamento o a seguito del trattamento
- ad effettuare tutte le variazioni al trattamento - anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati nel corso del trattamento - che si rendessero necessarie durante lo svolgimento dello stesso

Data \_\_\_\_\_

Firma del paziente \_\_\_\_\_

Firma di chi riceve il presente documento \_\_\_\_\_

**SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELLE MACULOPATIE  
MEDIANTE SOMMINISTRAZIONE DI AFLIBERCEPT (EYLEA, Bayer) PER VIA INTRAVITREALE**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Giugno 2013

Primo Aggiornamento - Luglio 2014

Secondo Aggiornamento - Marzo 2015

Terzo Aggiornamento - Gennaio 2017

Pagina 15 di 15



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D6

## **SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELL'EDEMA MACULARE MEDIANTE IMPIANTO INTRAVITREALE DI DESAMETASONE 0,7MG A LENTO RILASCIO (OZURDEX®, Allergan)**

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana – Marzo 2011  
Primo Aggiornamento – Settembre 2014  
Secondo Aggiornamento - Settembre 2015

Gentile Sig./Sig.ra \_\_\_\_\_ lei è affetto/a in

- OCCHIO DESTRO
- OCCHIO SINISTRO
- ENTRAMBI GLI OCCHI

da una malattia denominata \_\_\_\_\_

Il trattamento che le viene proposto è l'iniezione nel vitreo di un farmaco cortisonico, nello specifico Ozurdex®.

Il responsabile del trattamento chirurgico è \_\_\_\_\_

Questa scheda contiene le informazioni sul trattamento che Le viene proposto, sui risultati e sui rischi.

Una copia integrale di questo documento Le viene consegnata nella data riportata in calce, come attestato dalla Sua firma che Lei riconosce autografa, per consentirle di analizzarlo e comprenderlo in ogni sua parte prima di firmare l'Atto di Consenso.

Se Lei ha qualche domanda riguardo i rischi o le complicanze dell'intervento proposto o qualunque quesito inerente l'intervento stesso, chiedi ulteriori chiarimenti prima di firmare l'Atto di Consenso.

### **Le infiammazioni dell'occhio e le iniezioni intravitreali di steroidi**

Oggi è possibile trattare le infiammazioni non infettive della porzione posteriore dell'occhio e l'edema maculare, mediante la somministrazione direttamente nel vitreo dei farmaci necessari in modo che possano svolgere la loro attività antinfiammatoria là dove serve senza interessare direttamente il resto dell'organismo. Questo vale soprattutto per i cortisonici e per i farmaci in grado di bloccare la proliferazione di nuovi vasi a livello della macula.

Gli studi condotti sull'uomo, dimostrano che questo trattamento è in grado di rallentare l'evoluzione della malattia oculare e di controllare l'edema, stabilizzando o migliorando la vista.

### **L'edema maculare**

E' la presenza di fluido che si accumula a livello della macula, che rappresenta la zona della retina dove vengono messe a fuoco le immagini, e può avvenire in punti localizzati (focale), diffuso



(falda) o in forma di varie cavità che possono confluire (cistoide). Questo comporta un ispessimento di questa struttura anatomica e in particolare della sua parte centrale (fovea).

Diverse patologie oculari possono causare edema maculare, in particolare: retinopatia diabetica, degenerazione maculare, occlusione venosa retinica di branca o centrale, infiammazioni del segmento posteriore dell'occhio (uveiti), interventi chirurgici oculari (in particolare interventi di cataratta). Alla base di questa patologia c'è la rottura della barriera emato-retinica in cui giocano un ruolo fondamentale i mediatori dell'infiammazione (citochine, prostaglandine). La conseguenza di tale alterazione retinica è la comparsa di alterazioni visive di vario tipo quali: calo della vista, visione distorta, annebbiamento visivo, sensazione di abbagliamento.

Nel suo specifico caso l'edema maculare è dovuto a \_\_\_\_\_

### **Scopo della somministrazione di farmaci nel vitreo**

Gli obiettivi essenziali che si pongono i farmaci per iniezione intravitreale sono la riduzione del processo infiammatorio, l'inibizione della formazione di nevasi e la riduzione dell'edema nell'area maculare. Questi effetti non sono sempre accompagnati da un miglioramento della vista, ma spesso aiutano a conservare la vista residua o a rallentare il peggioramento.

La somministrazione di farmaci nel vitreo può essere un trattamento complementare e integrativo di altri trattamenti che le saranno proposti e illustrati dal suo oculista.

### **Farmaci per il trattamento dell'edema maculare**

Le categorie di farmaci attualmente disponibili per il trattamento dell'infiammazione oculare e dell'edema maculare mediante iniezione intravitreale sono due:

1. Farmaci anti-VEGF: Ranibizumab (Lucentis®) è on-label per l'edema maculare diabetico e per quello da occlusione venosa, Aflibercept (Eylea®) è on-label per l'edema maculare diabetico e per l'occlusione venosa centrale, mentre Bevacizumab (Avastin®) è off-label.
2. Steroidi: il Desametasone (Ozurdex®) è on-label per il trattamento dell'edema maculare da occlusione venosa retinica, delle infiammazioni non infettive del segmento posteriore dell'occhio e dell'edema maculare diabetico. Per ulteriori dettagli sul prodotto si rimanda all'allegato foglietto illustrativo.

Il Fluocinolone (Iluvien®) è on-label per il trattamento dell'edema maculare diabetico che non risponde ad altri farmaci.

### **Uso in gravidanza, allattamento, bambini e adolescenti**

Non esistono dati relativi all'uso di questi farmaci in queste categorie di pazienti per cui se ne sconsiglia l'uso. Nelle donne in età fertile in cui sia necessario l'utilizzo di questi farmaci deve essere consigliato un trattamento contraccettivo efficace prima dell'inizio del trattamento.

### **trattamento bilaterale contemporaneo**

E' sconsigliato il trattamento bilaterale contemporaneo.

### **Associazioni farmacologiche**

Non esistono dati relativi all'impiego contemporaneo o alternato di farmaci diversi anche quando somministrati per vie diverse (intravitreale e sistemica).



### **L'iniezione intravitreale**

L'occhio può essere anestetizzato mediante l'uso di appositi colliri, ma può anche rendersi necessaria un'iniezione peribulbare o retro bulbare o a volte un'anestesia generale. La scelta viene fatta dall'oculista e dal medico anestesista che terranno conto il più possibile delle sue richieste.

L'intervento viene effettuato in posizione supina, in un ambiente chirurgico sterile (sala operatoria) e con il microscopio, in osservanza alle linee di indirizzo della Società Oftalmologica Italiana (SOI) per l'iniezione di farmaci per via intravitreale. E' un atto chirurgico che si realizza in diverse fasi:

- disinfezione della cute perioculare e del sacco congiuntivale
- iniezione intravitreale a 3.5/4.0 mm dal limbus per via transcongiuntivale o transclerale
- controllo intraoperatorio del tono oculare ed eventuale puntura evacuativa della camera anteriore

Durante l'intervento, il chirurgo può in qualunque momento essere portato a modificare il suo piano di trattamento.

Dopo l'esecuzione dell'intervento chirurgico le indicazioni a cui attenersi adatte al suo caso le saranno esposte dall'oculista o dall'anestesista.

### **Decorso postoperatorio**

Prima di lasciare il centro chirurgico al paziente vengono consegnate istruzioni scritte sul comportamento da tenere e sui farmaci da utilizzare. Il paziente non deve mai sospendere le cure di sua iniziativa: esse aiutano l'occhio operato a guarire meglio e a prevenire complicazioni. In caso di dubbi il paziente deve contattare immediatamente l'equipe chirurgica.

I farmaci solitamente consistono in colliri da instillare nell'occhio operato. Alla terapia locale può essere necessario aggiungere una terapia sistemica.

### **A casa dopo l'intervento**

E' bene evitare pressioni sul bulbo oculare e comunque sulla parte operata. Nei giorni seguenti all'operazione l'occhio potrebbe apparire più o meno "rosso" ed indolenzito; ci potrebbe essere sensazione di corpo estraneo e fastidio alla luce.

Per applicare i colliri nell'occhio operato, il paziente deve sedersi o stare sdraiato a letto, aprire bene ambedue gli occhi guardando verso il soffitto; poi deve abbassare la palpebra inferiore; in tal maniera fra occhio e palpebra si forma una specie di coppa dove vanno instillate 1-2 gocce del collirio. Il paziente deve poi chiudere delicatamente le palpebre (senza stringerle) e attendere per qualche secondo l'assorbimento del prodotto. Quando i colliri prescritti sono più di uno essi vanno applicati non di seguito ma a distanza di qualche minuto, il tempo di far bene assorbire le gocce.

E' bene che almeno nei primi giorni sia un'altra persona ad applicare la terapia locale.

**Prima di maneggiare i flaconi dei colliri e di toccare l'occhio operato è assolutamente necessario lavare accuratamente le mani e asciugarle con una salvietta possibilmente monouso.**

Durante l'applicazione dei medicinali occorre prestare attenzione a non toccare e a non esercitare pressioni sull'occhio operato. L'occhio operato può essere bendato per uno o più giorni a seconda delle indicazioni dell'oculista che ha eseguito l'intervento. Una o due volte al giorno le palpebre dell'occhio operato vanno delicatamente pulite con un fazzolettino detergente sterile monouso. Nei giorni seguenti all'operazione l'occhio potrebbe apparire arrossato e dolente e si può avvertire una sensazione di corpo estraneo e fastidio alla luce.



Se l'occhio dovesse divenire molto rosso, con forte dolore e calo della vista è necessario contattare immediatamente il centro chirurgico o recarsi in un Pronto Soccorso Oculistico.

Nel periodo successivo all'intervento il paziente deve inoltre usare alcune altre attenzioni:

- può dormire dal lato dell'occhio operato purché questo sia adeguatamente protetto con un guscio rigido
- non deve assolutamente strofinare l'occhio operato
- può lavarsi il viso facendo attenzione a non strofinare e non comprimere l'occhio operato
- non deve fare sforzi fisici eccessivi
- l'uso di macchinari o strumenti pericolosi sono sconsigliati per un periodo che sarà indicato dall'oculista

Il decorso postoperatorio non è fatto solo di divieti; il paziente fin dai primi giorni può:

- leggere, scrivere, guardare la televisione ecc.,
- il bagno e la doccia possono essere fatti fin dal giorno successivo all'operazione avendo cura di non bagnare l'occhio operato;
- per lavarsi i capelli attendere 2/3 giorni dall'intervento; durante il lavaggio tenere l'occhio operato chiuso e fare attenzione usando il phon che il getto di aria non venga diretto verso l'occhio operato
- la barba può essere fatta fin dal giorno seguente all'intervento

### **Il recupero visivo**

Il recupero dell'acuità visiva è progressivo e può anche essere nullo, scarso o incompleto. In taluni casi tale recupero è solo transitorio e il visus regredisce dopo un periodo variabile di tempo dall'intervento. L'entità di visione recuperabile con l'intervento dipende molto dalle preesistenti condizioni generali dell'occhio, in particolare della retina, del nervo ottico e della cornea; quindi, la presenza di una lesione in queste strutture può limitare il recupero visivo derivante dall'intervento. Il paziente deve ricordarsi che, anche a guarigione avvenuta, l'occhio va periodicamente e regolarmente controllato dall'oculista; nei mesi e negli anni successivi all'intervento egli deve quindi sottoporsi a controlli periodici. Per questo tipo di trattamento può essere necessario ripetere l'intervento secondo una periodicità variabile a seconda del farmaco utilizzato e che le verrà illustrata dal suo oculista.

### **Le complicanze oculari legate alla somministrazione intravitreale di steroidi**

La complicanza oculare principale è rappresentata dall'ipertono. Per questo il trattamento è controindicato in pazienti con glaucoma avanzato non compensato con la terapia e richiede la verifica periodica – secondo le indicazioni dell'oculista – della pressione intraoculare.

Anche la cataratta sottocapsulare posteriore può essere indotta dagli steroidi.

L'uso di steroidi in soggetti con storia di herpes simplex oculare o di altre infezioni virali deve essere valutato con estrema cautela. E' controindicata la somministrazione di steroidi in soggetti con infezioni oculari e perioculari attive o sospette.

L'impianto di desametasone (**Ozurdex**) non è stato studiato in soggetti afachici e in soggetti con edema maculare da OVR con significativa ischemia retinica. L'uso dell'impianto avviene off-label ed è quindi sconsigliato per questi pazienti.



**Per ogni approfondimento sugli effetti collaterali locali e sistemici del farmaco che sarà somministrato si rimanda all'allegato foglietto illustrativo del prodotto, che costituisce parte integrante del presente documento di informazione.**

**Le complicanze legate alla procedura di somministrazione**

Anche questo intervento non sfugge alla regola generale secondo la quale non esiste chirurgia senza rischi. Non è possibile per il suo oculista garantire in modo formale il successo dell'intervento o l'assenza di complicanze.

Le complicanze, in casi estremi, possono portare anche alla perdita funzionale dell'occhio, se non addirittura alla perdita anatomica dello stesso. La condizione oculare potrebbe non migliorare o potrebbe peggiorare. Ognuna delle seguenti complicanze può causare una riduzione della capacità visiva o portare a cecità. Possono essere necessarie procedure mediche e chirurgiche aggiuntive per trattare queste complicanze.

Complicanze generali: Ogni farmaco è potenzialmente in grado di determinare una reazione allergica in una ridotta percentuale della popolazione. I sintomi della reazione allergica sono rappresentati da reazione cutanea, orticaria, prurito, insufficienza respiratorie e raramente morte. In genere, le allergie ai farmaci si verificano più facilmente in soggetti già allergici ad altre sostanze, cibi, polvere, pollini. Ogni forma di allergia, sospetta o conclamata, deve essere riferita al Suo Oculista.

Complicanze oculari: si distinguono in preoperatorie, intraoperatorie e postoperatorie.

- Complicanze preoperatorie (legate all'anestesia con iniezione): perforazione del bulbo oculare con o senza iniezione di anestetico nel bulbo oculare, lesione del nervo ottico, emorragia palpebrale e/o perioculare e/o retrobulbare, lesione dei muscoli dell'occhio
- Complicanze intraoperatorie: lacerazione della congiuntiva, lesione del cristallino, emorragia vitreale, emorragia coroideale
- Complicanze postoperatorie: lacerazione della retina e/o distacco retinico che possono sopraggiungere dopo l'intervento e che necessitano di un trattamento complementare con un secondo intervento chirurgico e/o laser; distacco di coroide, infezione oculare può richiedere un altro intervento chirurgico e può condurre alla perdita completa della vista o anche alla perdita anatomica del bulbo oculare, alterazioni della macula, emorragia retinica e/o vitreale, proliferazione vitreoretinica, cataratta, rottura sclerale/scleromalacia, ipertono (aumento della pressione oculare), riduzione transitoria o permanente della pressione oculare, riduzione dell'acuità visiva, difetti del campo visivo, strabismo e/o diplopia (visione doppia), miodesopsie (percezione mosche volanti), ptosi (abbassamento della palpebra superiore), atrofia del nervo ottico, glaucoma.

Il suo specifico caso presenta le seguenti ulteriori problematiche:

---

---

---

L'oculista è disposto a rispondere a qualsiasi altro quesito che Lei vorrà porgli.



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D6

## AVVERTENZE CONCLUSIVE

- 1) L'iniezione intravitreale di steroidi è una valida alternativa per il trattamento della sua patologia.
- 2) Il recupero dell'acuità visiva è progressivo, può essere nullo, scarso, incompleto o spesso transitorio e dipende anche dalle condizioni preoperatorie dell'occhio.
- 3) Il chirurgo può essere portato, durante l'intervento, a modificare il piano iniziale.
- 4) Non eseguire correttamente le cure, le medicazioni e i controlli postoperatori può compromettere il decorso e la buona riuscita dell'intervento.
- 5) E' sconsigliato fare sforzi fisici o strofinare l'occhio nei primi giorni dopo l'operazione.
- 6) Anche se rara, una delle complicanze dell'iniezione può essere l'infezione oculare con conseguente perdita della vista o dell'occhio
- 7) Può rendersi necessaria la ripetizione nel tempo dell'iniezione ma non è possibile stabilirne prima del trattamento il numero necessario
- 8) E' necessario nel suo stesso interesse che, prima di sottoporsi all'intervento, lei riceva tutte le informazioni; quindi è invitato a leggere attentamente il presente documento informativo e a porre ogni quesito al suo oculista prima di firmare l'Atto di Consenso.

Il sottoscritto paziente/genitore/tutore (Cognome e Nome in stampatello)

\_\_\_\_\_

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Firma leggibile \_\_\_\_\_

Cognome e nome di chi ha fornito le informazioni (medico) (scrivere in Stampatello)

\_\_\_\_\_

Firma leggibile (medico) \_\_\_\_\_

**Dopo il documento d'informazione deve essere allegato l'Atto di Consenso che diviene parte integrante del processo di informazione e consenso.**

Nelle pagine successive viene allegato:

- **MODULO ATTO DI CONSENSO**
- **FOGLIETTO ILLUSTRATIVO DEL PRODOTTO SOMMINISTRATO OZURDEX**

SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELL'EDEMA MACULARE MEDIANTE IMPIANTO INTRAVITREALE DI  
DESAMETASONE 0,7MG A LENTO RILASCIO (OZURDEX®, Allergan)

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana – Marzo 2011

Primo Aggiornamento – Settembre 2014

Secondo Aggiornamento - Settembre 2015



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D6

## ATTO DI CONSENSO

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana - Marzo 2007

Primo Aggiornamento – Ottobre 2007

Secondo Aggiornamento – Maggio 2008

Terzo Aggiornamento – Novembre 2009

Quarto Aggiornamento – Novembre 2014

Il sottoscritto/a Sig/Sig.ra \_\_\_\_\_

CF: \_\_\_\_\_ Documento \_\_\_\_\_ N° \_\_\_\_\_

affetto da \_\_\_\_\_ nell'occhio \_\_\_\_\_

### **dichiara in piena coscienza**

- di aver fornito ai sanitari tutte le informazioni relative allo stato di salute oculare e generale attuale e pregresso, nonché tutte le informazioni sulle terapie oculari e generali in corso e pregresse
- di essere stato informato sulla dotazione tecnico-professionale della struttura dove sarà operato e che, se in corso d'intervento si realizzasse una delle rarissime complicanze che richiede il ricorso all'anestesia generale, e questa non fosse eseguibile presso la struttura dove è effettuato l'intervento a cui ora acconsente, diventerebbe necessario disporre il trasferimento in ambiente ospedaliero mediante ambulanza
- di aver ricevuto una completa spiegazione verbale del documento scritto di informazione sullo scopo e sulla natura dell'intervento di INIEZIONE INTRAVITREALE DI OZURDEX
- di aver pienamente compreso le informazioni che sono state fornite sulla evoluzione naturale della malattia, sulle conseguenze, sui rischi e sulle possibili alternative terapeutiche e di condividere i possibili vantaggi e gli eventuali rischi o svantaggi derivanti dal trattamento
- di aver ricevuto dal responsabile del trattamento ulteriori chiarimenti sui seguenti punti:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni
- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo
- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato

SCHEDA INFORMATIVA PER IL TRATTAMENTO DELL'EDEMA MACULARE MEDIANTE IMPIANTO INTRAVITREALE DI  
DESAMETASONE 0,7MG A LENTO RILASCIO (OZURDEX®, Allergan)

Approvato dalla Società Oftalmologica Italiana – Marzo 2011

Primo Aggiornamento – Settembre 2014

Secondo Aggiornamento - Settembre 2015



**SOI**  
Società Oftalmologica Italiana

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D6

- di aver ricevuto le informazioni in data \_\_\_\_\_ e di aver avuto il tempo necessario per riflettere e **pertanto**

### RILASCIA IL CONSENSO

all'iniezione intravitreale di

- o OZURDEX nell'occhio ..... e autorizza l'equipe chirurgica

- all'eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, se necessario, anche al trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata
- a effettuare tutte le ulteriori terapie che si rendessero necessarie durante o a seguito dell'intervento
- a effettuare durante l'intervento tutte le variazioni necessarie, anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati inclusi quelli "impiantabili"

Data \_\_\_\_\_

Firma del paziente \_\_\_\_\_

Firma leggibile di chi riceve il presente documento \_\_\_\_\_



- di aver ricevuto dal responsabile del trattamento altri chiarimenti sui seguenti punti:

---

---

---

- di essere informato sull'obbligo di osservare le prescrizioni postoperatorie e sulle conseguenze derivanti da negligenza nell'osservanza di dette prescrizioni

- di essere informato sull'obbligo di sottoporsi ai controlli postoperatori programmati e sulle conseguenze derivanti dal mancato rispetto delle visite di controllo

- di aver letto e compreso perfettamente tutto ciò che è stato spiegato

- di aver ricevuto le informazioni in data \_\_\_\_\_ e di aver avuto il tempo necessario per riflettere e pertanto

**rilascia il consenso all'intervento di** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ in occhio \_\_\_\_\_

**e autorizza l'equipe chirurgica**

- all'eventuale conversione dall'anestesia topica alla locale o alla generale e, se necessario, anche al trasferimento ad altra struttura adeguatamente attrezzata

- a eseguire tutte le altre terapie che si rendessero necessarie durante o a seguito dell'intervento

- a eseguire durante l'intervento tutte le variazioni necessarie, anche in riferimento a tutti i materiali utilizzati inclusi quelli "impiantabili"

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Firma del paziente \_\_\_\_\_

Firma leggibile di chi riceve il presente documento \_\_\_\_\_



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ILUVIEN® 190 microgrammi impianto intravitreale in applicatore.

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun impianto contiene 190 microgrammi di fluocinolone acetoneide.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 4.4.

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Impianto intravitreale in applicatore

Forma cilindrica, colore marrone chiaro. Dimensioni: circa 3,5 mm x 0,37 mm.

L'applicatore è dotato di ago da 27 gauge.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ILUVIEN® è indicato per il trattamento dell'edema maculare diabetico cronico che non risponde in misura sufficiente alle altre terapie disponibili (vedere paragrafo 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### 4.2.1 Posologia

La dose raccomandata è di un impianto di ILUVIEN® somministrato nell'occhio interessato. Si sconsiglia la somministrazione concomitante in entrambi gli occhi (vedere paragrafo 4.4).

Ogni impianto di ILUVIEN® rilascia fluocinolone acetoneide per un periodo massimo di 36 mesi. Dopo 12 mesi è possibile somministrare un secondo impianto se il paziente è interessato da un calo della vista o da un aumento dello spessore della retina secondario a recidiva o peggioramento dell'edema maculare diabetico (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento non deve essere ripetuto salvo i potenziali benefici superino i rischi.

ILUVIEN® deve essere somministrato solo a pazienti che non hanno risposto in misura sufficiente al trattamento precedente con fotocoagulazione laser o altre terapie disponibili per l'edema maculare diabetico.

##### 4.2.2 Popolazione pediatrica

Non vi sono casi rilevanti di impiego di fluocinolone acetoneide somministrato per via intravitreale nella popolazione pediatrica con edema maculare diabetico (EMD).

##### 4.2.3 Popolazioni speciali

Non sono necessari aggiustamenti della dose nei pazienti anziani o nei pazienti con compromissione renale o epatica.



## **Modo di somministrazione**

### SOLO PER USO INTRAVITREALE.

Il trattamento con ILUVIEN® è solo per uso intravitreale e deve essere somministrato da un oftalmologo esperto in iniezioni intravitreali. La procedura di iniezione intravitreale deve essere effettuata in condizioni asettiche controllate, che implicano l'uso di guanti, camice e blefarostato o equivalente sterili. Prima procedere con l'iniezione devono essere somministrati un'anestesia adeguata e un microbicida ad ampio spettro.

La procedura di iniezione di ILUVIEN® è descritta di seguito.

1. prima dell'iniezione possono essere somministrate gocce antibiotiche a discrezione dell'oftalmologo curante.
2. immediatamente prima dell'iniezione, applicare una goccia di anestetico per uso topico nella sede di iniezione (si consiglia il quadrante inferotemporale, seguita dall'applicazione mediante un bastoncino di cotone con la punta imbevuta nell'anestetico o dalla somministrazione subcongiuntivale di un anestetico adeguato.
3. Somministrare 2-3 gocce di un antisettico per uso topico adeguato nel fornice inferiore. È possibile strofinare le palpebre con la punta di bastoncini di cotone imbevuta di un antisettico per uso topico adeguato. Posizionare un blefarostato sterile. Mentre il soggetto guarda in alto, inumidire la sede di iniezione servendosi di un bastoncino di cotone con la punta imbevuta di un antisettico adeguato e attendere 30- secondi che l'antisettico per uso topico si asciughi prima di procedere con l'iniezione di ILUVIEN®.
4. la parte esterna dell'astuccio **non** è sterile. l'astuccio deve essere estratto dalla confezione da un assistente (non-sterile, il quale esaminerà l'astuccio e la pellicola per verificare che non siano danneggiati. in caso di danni, l'unità non deve essere usata.  
e accettabile, l'assistente solleverà la pellicola **senza toccare la superficie interna**.
5. Controllare visivamente attraverso la finestra di osservazione dell'applicatore precaricato che all'interno sia effettivamente presente un impianto.
6. togliere l'applicatore dall'astuccio usando guanti sterili e **toccando solo la superficie sterile e l'applicatore**.  
Il cappuccio protettivo dell'ago deve essere rimosso solo quando l'iniezione di ILUVIEN® è pronta.  
prima di procedere con l'iniezione, la punta dell'applicatore deve essere tenuta al di sopra del piano orizzontale per garantire il corretto posizionamento dell'impianto all'interno dell'applicatore.
7. Per ridurre la quantità di aria somministrata con l'impianto, la procedura di somministrazione deve essere effettuata in due fasi. prima di inserire l'ago nell'occhio, premere il pulsante e spostarlo fino alla prima tacca (in corrispondenza dei segni neri ricurvi lungo il tracciato), quindi rilasciare il pulsante che tornerà in posizione sollevata. Se il pulsante non torna in posizione sollevata, non utilizzare questa unità.
8. Il posizionamento ottimale dell'impianto è inferiore al disco ottico e posteriore all'equatore dell'occhio. Con l'aiuto di un calibro, misurare 2-3 millimetri dal limbo nel quadrante inferotemporale.



9. Facendo attenzione, togliere il cappuccio protettivo dall'ago e controllare che la punta non sia piegata.
10. postare delicatamente la congiuntiva affinché dopo l'estrazione dell'ago i punti di ingresso congiuntivale e sclerale non combacino. Evitare il contatto tra l'ago e il margine della palpebra o le ciglia. Inserire l'ago nell'occhio. Per rilasciare l'impianto, con il pulsante in posizione sollevata, farlo scorrere in avanti fino a battuta ed estrarre l'ago. Nota: assicurarsi che il pulsante sia giunto a battuta prima di estrarre l'ago.
11. Togliere il blefarostato ed eseguire un'oftalmoscopia indiretta per verificare il posizionamento dell'impianto, l'adeguata perfusione dell'arteria centrale della retina e l'assenza di eventuali altre complicanze. Esercitando una leggera pressione sulla sclera sarà possibile visualizzare meglio l'impianto. L'esame deve includere un controllo della perfusione della testa del nervo ottico immediatamente dopo l'iniezione. La misurazione immediata della O può essere effettuata a discrezione dell'oftalmologo.

Dopo la procedura i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di potenziali complicanze come endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, distacco della retina ed emorragia o distacco del corpo vitreo. A 2-7 giorni dall'iniezione dell'impianto dovrà essere effettuata una biomicroscopia con tonometria.

Successivamente si raccomanda di monitorare i pazienti almeno ogni 3 mesi per la comparsa di potenziali complicanze dovute alla durata prolungata (circa 36 mesi) del rilascio di fluocinolone acetone (vedere paragrafo 4.4).

### 3 Controindicazioni

L'impianto intravitreale di EN è controindicato in presenza di glaucoma o infezione oculare o perioculare attiva o sospetta preesistente, incluse la maggior parte delle malattie virali della cornea e della congiuntiva, tra cui la cheratite epiteliale da herpes simplex attiva (cheratite dendritica), il virus del vaccino, la varicella, le infezioni micobatteriche e le patologie fungine.

ILUVIEN® è controindicato in pazienti con ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le iniezioni intravitreali sono state associate a endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, distacco della retina ed emorragia o distacco del corpo vitreo. I pazienti devono essere esortati a segnalare tempestivamente eventuali sintomi indicativi di endoftalmite. Il monitoraggio dei pazienti nei 2-7 giorni successivi all'iniezione può consentire l'individuazione e il trattamento tempestivi di infezioni oculari, aumenti della pressione intraoculare o altre complicanze. Successivamente si raccomanda di controllare la pressione intraoculare almeno ogni tre mesi.

L'uso di corticosteroidi per via intravitreale può causare cataratte, aumento della pressione intraoculare, glaucoma e può aumentare il rischio di infezioni secondarie.

Non sono state studiate la sicurezza e l'efficacia della somministrazione concomitante di ILUVIEN® in entrambi gli occhi. Si raccomanda di non somministrare un impianto in entrambi gli occhi alla stessa visita. Si sconsiglia il trattamento concomitante di entrambi gli occhi prima di ottenere informazioni sulla risposta sistemica e oculare del paziente al primo impianto (vedere paragrafo 4.2).



Negli studi FAME, l'uso dei soggetti fuchici trattati con fluocinolone acetonide ha subito un intervento di cataratta (vedere paragrafo 4.8). Dopo il trattamento, i pazienti fuchici devono essere monitorati attentamente per eventuali segni di cataratta.

Negli studi FAME il 38% dei pazienti trattati con fluocinolone acetonide ha necessitato di trattamento con farmaci che abbassano la IOP (vedere paragrafo 4.8). Fluocinolone acetonide deve essere usato con cautela nei pazienti con IOP basale elevata e la IOP deve essere attentamente monitorata. In caso di aumenti della IOP che non rispondano ai farmaci o alle procedure per la riduzione della IOP, l'impianto ILUVIEN® può essere asportato mediante vitrectomia.

I dati relativi all'effetto di fluocinolone acetonide post-vitrectomia sono limitati. È probabile che dopo la procedura si determini un'accelerazione della clearance del farmaco, sebbene non si preveda alcun effetto sulle concentrazioni allo stato stazionario. Ciò potrebbe ridurre la durata di azione dell'impianto.

Negli studi FAME il 24% dei soggetti nel gruppo di trattamento fittizio è stato trattato in un qualsiasi momento con anticoagulanti o antiaggreganti rispetto al 27% dei soggetti trattati con ILUVIEN®. I soggetti in terapia con anticoagulanti o antiaggreganti che hanno ricevuto ILUVIEN® in terapia concomitante o nei giorni successivi all'interruzione del trattamento sono stati interessati da un'incidenza leggermente superiore di emorragia congiuntivale rispetto ai soggetti in trattamento fittizio (0,5% per i soggetti in trattamento fittizio e 1,2% per i soggetti in trattamento con ILUVIEN®). L'unico altro evento segnalato con un'incidenza superiore nei soggetti trattati con ILUVIEN® sono state le complicanze durante l'intervento oculare (0% per i soggetti in trattamento fittizio vs. 0,3% per i soggetti in trattamento con ILUVIEN®).

Esiste un rischio potenziale di migrazione degli impianti nella camera anteriore, in particolare in pazienti con anomalie della capsula posteriore quali lacerazioni. Ciò deve essere tenuto in considerazione quando si visitano pazienti che lamentano un disturbo visivo dopo il trattamento.

#### □□□ **Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

#### □□□ **Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non esistono dati relativi all'uso di fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva di fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale (vedere paragrafo 5.3). Sebbene fluocinolone acetonide non sia rilevabile nella circolazione sistemica dopo il trattamento intraoculare locale, fluocinolone è comunque un potente corticosteroide e anche livelli di esposizione sistemica molto bassi potrebbero presentare un rischio per lo sviluppo fetale. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di ILUVIEN® durante la gravidanza.

##### Allattamento

Il fluocinolone acetonide in somministrazione sistemica viene escreto nel latte materno. Benché si preveda un'esposizione sistemica molto bassa a fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale durante l'allattamento, si deve decidere se interrompere l'allattamento o astenersi dalla terapia con ILUVIEN® tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati in relazione alla fertilità. Tuttavia, è improbabile che si verifichino effetti sulla fertilità maschile o femminile poiché l'esposizione sistemica a fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale è molto bassa.



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

ILUVIEN® altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Dopo la somministrazione di ILUVIEN® è possibile avvertire un temporaneo calo della vista. I pazienti devono pertanto astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari fino alla scomparsa di questi effetti.

### ☐☐☐ Effetti indesiderati

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'ambito di tutte le sperimentazioni cliniche F ME fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale è stato valutato in 768 soggetti (375 nel gruppo trattato con 0,2 µg/die/ILUVIEN®; 393 nel gruppo trattato con 0,5 µg/die) con edema maculare diabetico. Le reazioni avverse al farmaco segnalate con maggiore frequenza includono intervento di cataratta, cataratta e aumento della pressione intraoculare.

Negli studi di fase 3, per il 38,4% e per il 4,8% dei soggetti trattati con ILUVIEN® è stato rispettivamente necessario l'uso di farmaci e il ricorso a interventi chirurgici per la riduzione della IOP. L'uso di farmaci per la riduzione della IOP è stato simile nei soggetti che hanno ricevuto due o più trattamenti con ILUVIEN®.

Sono stati segnalati due casi di endoftalmite in soggetti trattati con ILUVIEN® durante gli studi di fase 3. Ciò corrisponde a un tasso di incidenza dello 0,2% (2 casi su 1.022 iniezioni effettuate).

Mentre la maggioranza dei soggetti negli studi clinici FAME ha ricevuto un solo impianto (vedere paragrafo 5.1), non sono note le implicazioni per la sicurezza a lungo termine della ritenzione dell'impianto, non bioerodibile, all'interno dell'occhio. I dati a 5 anni provenienti dalle sperimentazioni cliniche F ME mostrano che eventi quali cataratta, aumento della pressione intraoculare e mosche volanti si sono verificati con frequenza leggermente superiore nei soggetti sottoposti a 2 o più impianti. Ciò è ritenuto una conseguenza della maggiore esposizione al farmaco piuttosto che un effetto dell'impianto stesso. Oltre alle alterazioni del cristallino degli occhi di conigli sottoposti a 2-3 impianti nell'arco di 12 mesi, dagli studi non clinici non sono emersi altri dati indicativi di un aumento dei rischi per la sicurezza. L'impianto è realizzato in poliimmide ed è fondamentalmente simile al fatto a una lente intraoculare; si prevede pertanto che rimanga inerte all'interno dell'occhio.

#### Tabella degli eventi avversi

Gli effetti indesiderati seguenti sono stati ritenuti correlati al trattamento e sono classificati secondo la seguente convenzione: molto comune, comune, non comune, raro, molto raro. All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	<input type="checkbox"/> on <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> endoftalmite
Patologie del sistema nervoso	<input type="checkbox"/> on <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> cefalea
Patologie dell'occhio	<i>Molto</i> <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> cataratta <sup>1</sup> , pressione intraoculare aumentata <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> glaucoma <sup>3</sup> , dolore oculare <sup>4</sup> , emorragia vitreale, emorragia della congiuntiva, visione offuscata <sup>5</sup> , acuità visiva ridotta, mosche volanti <input type="checkbox"/> on <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> occlusione vascolare della retina <sup>6</sup> , disturbo del nervo ottico, maculopatia, atrofia ottica, ulcera della congiuntiva, neovascolarizzazione dell'iride, essudati retinici, degenerazione del vitreo, distacco vitreale, opacizzazione della capsula posteriore, aderenze dell'iride, iperemia oculare, assottigliamento della sclera,



	secrezione oculare, prurito oculare
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<input type="checkbox"/> on <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> espulsione dell'impianto, l'impianto interferisce con la vista, complicanze procedurale o dolore procedurale
Procedure mediche e chirurgiche	<i>Molto</i> <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> operazione di cataratta <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> trabeculectomia, chirurgia del glaucoma, vitrectomia, trabeculoplastica <input type="checkbox"/> on <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> rimozione dell'impianto espulso dalla sclera
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<input type="checkbox"/> on <input type="checkbox"/> om <input type="checkbox"/> ne <input type="checkbox"/> dislocazione del dispositivo

<sup>1</sup> Include i termini MedDRA per cataratta (non altrimenti specificata), cataratta sottocapsulare, cataratta nucleare e cataratta diabetica.

<sup>2</sup> Include i termini MedDRA per pressione intraoculare aumentata e ipertensione dell'occhio.

<sup>3</sup> Include i termini MedDRA per glaucoma, glaucoma ad angolo aperto, glaucoma borderline, avvallamento del nervo ottico e rapporto fovea/disco del nervo ottico aumentato.

<sup>4</sup> Include i termini MedDRA per dolore oculare, irritazione oculare e fastidio oculare.

<sup>5</sup> Include i termini MedDRA per visione offuscata e compromissione visiva.

<sup>6</sup> Include i termini MedD per occlusione della vena retinica, occlusione dell'arteria retinica e occlusione vascolare della retina.

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

L'uso a lungo termine di corticosteroidi può causare cataratte e aumento della pressione intraoculare. Le frequenze riportate di seguito riflettono i risultati osservati in tutti i pazienti degli studi FAME. Le frequenze osservate nei pazienti con EMD cronico non sono state significativamente diverse da quelle nella popolazione complessiva.

Negli studi clinici di fase I l'incidenza di cataratta in soggetti fahici è stata dell'11,3% circa nei soggetti trattati con EN e del 27% nei soggetti in trattamento fittizio. Per il 10,4% dei soggetti fahici trattati con ILUVIEN® è stato necessario un intervento di cataratta entro 3 anni rispetto al 27% dei soggetti in trattamento fittizio, con la maggioranza dei soggetti sottoposti a intervento entro 21 mesi. La cataratta sottocapsulare posteriore è il tipo più comune di cataratta correlata all'uso di corticosteroidi. L'intervento chirurgico per questo tipo di cataratta è più difficoltoso e può essere associato a un rischio maggiore di complicanze durante la procedura.

Nei studi FAME hanno escluso i soggetti con una IOP basale > 21 mmHg. L'incidenza di pressione intraoculare aumentata è stata del 37% e per il 38% dei soggetti è stata necessaria una terapia farmacologica per la riduzione della IOP. Di questi, la metà ha dovuto essere trattata con almeno due farmaci. L'uso di farmaci per la riduzione della IOP è stato simile nei soggetti ritrattati con un impianto aggiuntivo durante lo studio. Inoltre, il 5,6% (21/375) dei soggetti che ha ricevuto un impianto ha dovuto essere sottoposto a procedura chirurgica o laser per il controllo della IOP (trabeculoplastica 5 (1,3%), trabeculectomia 10 (2,7%), cicloablazione per via endoscopica 2 (0,5%) e altre procedure chirurgiche 6 (1,6%)).

Nel sottogruppo di soggetti con IOP basale superiore alla mediana > 18 mmHg è stata necessaria una terapia farmacologica per la riduzione della IOP nel 47% dei casi e la percentuale di procedure chirurgiche o laser è aumentata al 7,1%. In questo sottogruppo, i soggetti sottoposti a trabeculoplastica sono stati 5 (2,2%),



quelli sottoposti a trabeculectomia 7 (3,1%), 2 (0,9%) a cicloablazione per via endoscopica e 4 (1,8%) ad altre procedure chirurgiche per il glaucoma.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

a 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 all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

#### **Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

#### **RORIET FARMACOLOGICO**

#### **roprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: ANTINFIAMMATORI, corticosteroidi, non associati

Codice ATC: S01BA15

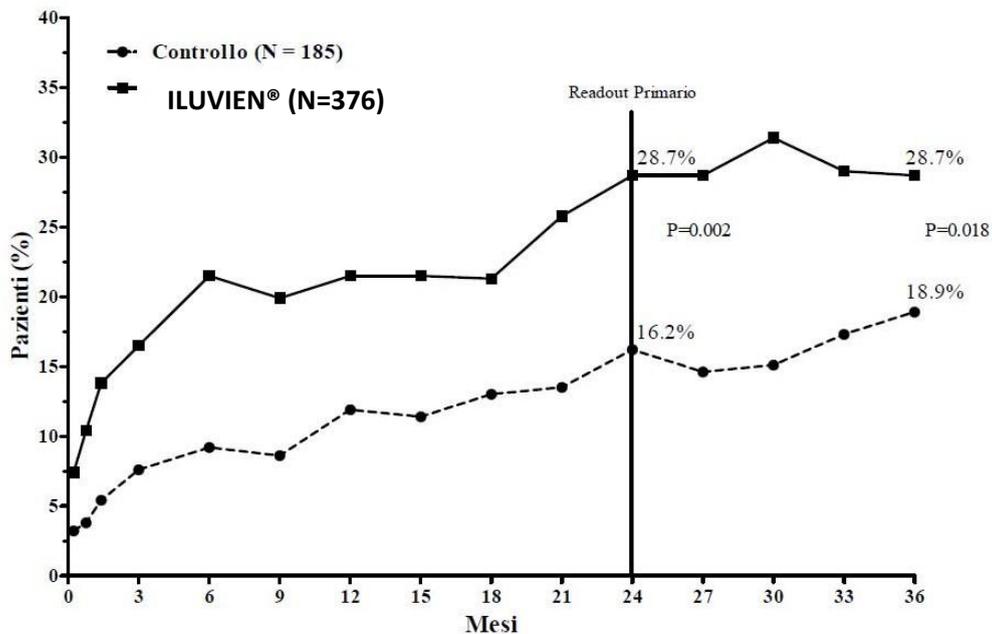
I corticosteroidi inibiscono la risposta infiammatoria a una varietà di agenti scatenanti. Inibiscono l'edema, il deposito di fibrina, la dilatazione capillare, la migrazione dei leucociti, la proliferazione capillare, la proliferazione dei fibroblasti, il deposito di collagene e la formazione di cicatrici associate all'infiammazione.

Si ritiene che i corticosteroidi agiscano stimolando le proteine che inibiscono la fosfolipasi A<sub>2</sub>, chiamate collettivamente lipocortine. Si ipotizza che queste proteine controllino la biosintesi di potenti mediatori dell'infiammazione quali le prostaglandine e i leucotrieni inibendo il rilascio dell'acido arachidonico che ne è il precursore. L'acido arachidonico viene rilasciato dai fosfolipidi di membrana ad opera della fosfolipasi A<sub>2</sub>. È stato inoltre dimostrato che i corticosteroidi riducono i livelli del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), una proteina che aumenta la permeabilità vascolare provocando edema.

L'efficacia di EN è stata valutata in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, a gruppi paralleli condotti su soggetti con edema maculare diabetico trattati in precedenza almeno una volta mediante fotocoagulazione laser, ciascuno con un follow-up di tre anni. Il 74,4% dei soggetti ha ricevuto 1 impianto, il 21,6% 2 impianti, il 3,5% 3 impianti e lo 0,5% 4 impianti. Nessun soggetto ha ricevuto >4 impianti. L'endpoint primario di efficacia in entrambi gli studi era la percentuale di soggetti con un miglioramento della vista lettere dopo mesi. In ciascuno di questi studi, per EN è stato raggiunto l'endpoint primario vedere Figura per i risultati integrati dell'endpoint primario di efficacia.



Figura 1: percentuale dei soggetti con miglioramento lettere rispetto al basale – Dati degli studi FAME integrati



Analizzando l'efficacia in funzione della durata della malattia, i soggetti con una durata dell'EMD superiore alla mediana (anni) hanno tratto benefici significativi da ILUVIEN®, mentre i soggetti con EMD di durata inferiore non hanno tratto un beneficio aggiuntivo rispetto al trattamento di controllo in termini di miglioramento dell'acuità visiva (Figure 1 e 2). I dati di questi sottogruppi sono a favore dell'indicazione di cui al paragrafo 4.1 circa l'uso di ILUVIEN® nei pazienti con EMD cronico (ovvero di durata > 12 mesi).



Figura : confronto tra la percentuale di soggetti con miglioramento lettere rispetto alla migliore acuità visiva corretta basale e la variazione media nell'ispessimento foveale C in eccesso rispetto al Basale per il sottogruppo con durata dell'EMD >3 anni

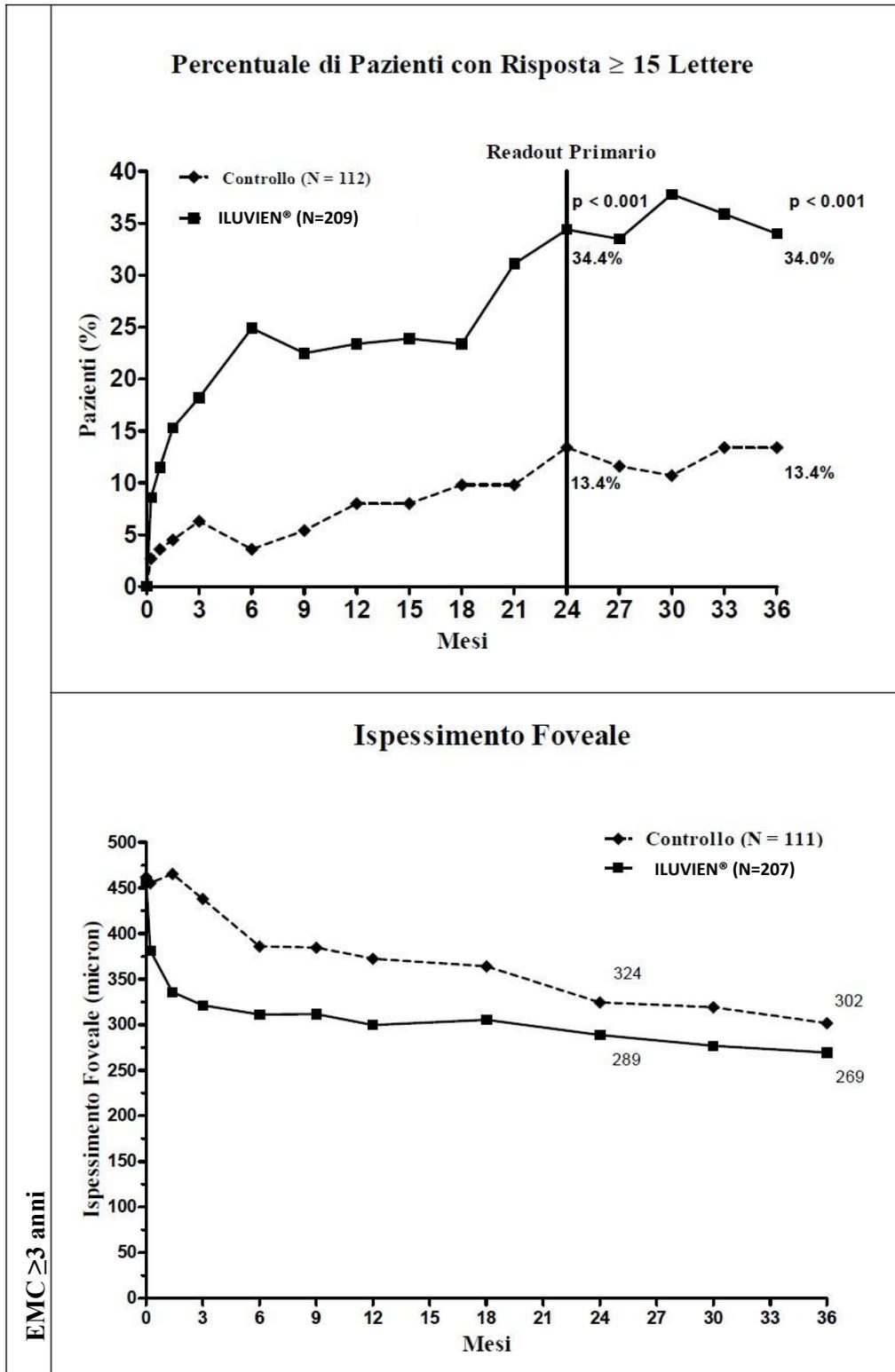
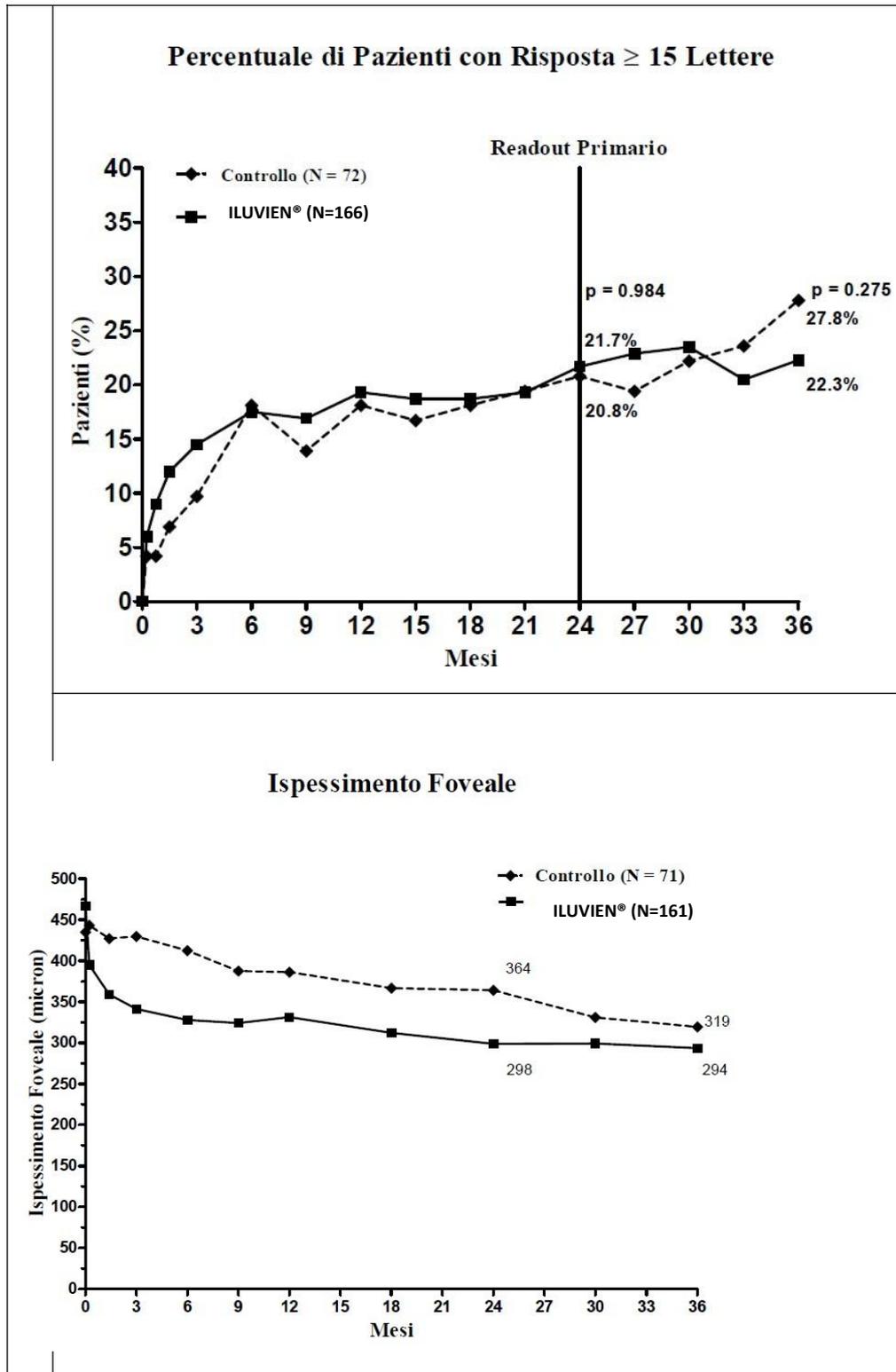




Figura : confronto tra la variazione media nell'ispessimento foveale (CPT) in eccesso rispetto al basale e la percentuale di soggetti con miglioramento lettere rispetto alla migliore acuità visiva corretta basale per il **sottogruppo con durata dell'EMD <3 anni**



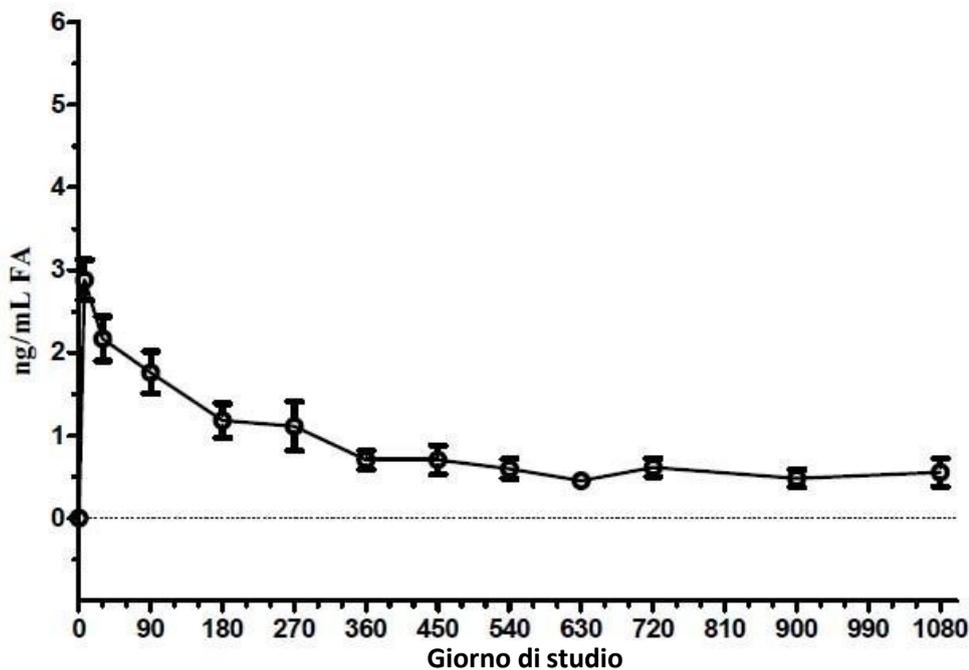


agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi su fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'edema maculare diabetico. vedere paragrafo . per informazioni sull'uso pediatrico.

### Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti umani (C-01-06-002, lo Studio FAMOUS) le concentrazioni plasmatiche di fluocinolone acetonide (FA) sono state inferiori al limite inferiore di rilevabilità del campione (100 pg/mL) a tutte le valutazioni dal Giorno 1 fino al Mese 36. Per la maggioranza dei soggetti le concentrazioni massime di fluocinolone acetonide nell'umor acqueo sono state osservate al Giorno 7. Tali concentrazioni sono diminuite nei primi 3-6 mesi, per rimanere essenzialmente costanti fino al Mese 36 per i soggetti non sottoposti a ritrattamento. Per i soggetti sottoposti a ritrattamento si è osservato un secondo picco di concentrazione di fluocinolone acetonide simile a quello successivo alla dose iniziale. Dopo il ritrattamento le concentrazioni di fluocinolone acetonide nell'umor acqueo sono tornate a livelli approssimativamente simili a quelli osservati al momento del primo trattamento.

**Figura 1 Livelli di FA nell'umor acqueo umano in soggetti che hanno ricevuto 1 impianto ILU/IEN (studio FAMOUS)**



### Data preclinici di sicurezza

Gli effetti teratogeni di fluocinolone acetonide dopo la somministrazione sistemica sono stati dimostrati nei topi e nei conigli. Non sono disponibili dati sul potenziale mutagenico, carcinogenico o sulla tossicità dello sviluppo di fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale. Tuttavia, la presenza di fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale non è stata rilevata a livello sistemico e pertanto non si



**SOI**  
**Società Oftalmologica Italiana**

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D7

prevedono effetti sistemici. Effetti locali (lesioni degenerative focali a carico delle fibre delle regioni corticali posteriori e polari posteriori del cristallino) sono stati osservati in esemplari di coniglio trattati con dosi di fluocinolone acetonide per via intravitreale superiori alla dose clinica utilizzata. Effetti locali (cicatizzazione focale nella retina) sono stati osservati anche in esemplari di coniglio trattati sia con un dispositivo contenente placebo che fluocinolone acetonide. Questa cicatrizzazione non è stata riscontrata nell'uomo nella pratica clinica e si ritiene sia dovuta alle differenze anatomiche tra l'occhio del coniglio e l'occhio umano.

#### INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

##### Elenco degli eccipienti

Alcol polivinilico

Tubicino in poliimmide

Sigillante siliconico

##### Incompatibilità

Non pertinente.

##### Periodo di validità

2 anni

Usare immediatamente dopo la rimozione della pellicola.

##### Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare o congelare.

Non aprire l'astuccio sigillato fino al momento dell'applicazione.

##### Natura e contenuto del contenitore

L'impianto viene fornito in un applicatore monouso con un ago da 25 gauge. Ciascun applicatore sterile contiene un impianto di forma cilindrica di colore marrone chiaro lungo 2,5 mm. L'applicatore è contenuto in un astuccio di plastica sigillato da una pellicola.

##### Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Smaltire l'applicatore in un contenitore per rifiuti sanitari a rischio biologico.

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

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

Alimera Sciences Limited

Royal Pavilion

Wellesley Road

Aldershot

Hampshire

GU11 1PZ

Regno Unito

Concessionario di vendita:

S.I.F.I. S.p.A.

Via Ercole Patti, 36



**SOI**  
**Società Oftalmologica Italiana**

Associazione Medici Oculisti Italiani  
ENTE MORALE  
dal 1869 a difesa della vista



Azienda Ospedaliera Universitaria  
"Policlinico Paolo Giaccone"  
di Palermo



Allegato D7

95025 Aci S. Antonio (CT)

Italia

**NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042616019 – microgrammi impianto intravitreale in applicatore applicatore monouso

**DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17-06-2014

**DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2017

Dal confronto ranibizumab rispetto al controllo sham al mese 2, è stato osservato un effetto del trattamento sull'eziologia consistente sia in generale sia dal baseline in tutti i sottogruppi:

**Tabella 4 Effetto del trattamento nella popolazione generale di studio e nei sottogruppi definiti dalle caratteristiche eziologiche al basale**

<b>Popolazione generale e per caratteristiche eziologiche basali</b>	<b>Effetto del trattamento su sham [lettere]</b>	<b>Numero pazienti [n] (trattamento +sham)</b>
Generale	9,9	178
Strie angioidi	14,6	27
Retinocoroidopatia post-infiammatoria r	6,5	28
Corioretinopatia sierosa centrale	5,0	23
Corioretinopatia idiopatica	11	63
Eziologie varie <sup>a</sup>	10,6	37

<sup>a</sup> comprende diverse eziologie con bassa frequenza di insorgenza non incluse negli altri sottogruppi

Nello studio registrativo G2301 (Minerva), cinque pazienti adolescenti di età compresa tra 12 a 17 anni con diminuzione visiva secondaria a CNV hanno ricevuto un trattamento in aperto con ranibizumab 0,5 mg al baseline seguito da un regime di trattamento individualizzato come per la popolazione adulta. La BCVA era migliorata dal baseline al mese 12 in tutti e cinque i pazienti, passando da 5 a 38 lettere (media di 16,6 lettere). Il miglioramento della visione era accompagnato da una stabilizzazione o riduzione dello spessore del sottocampo centrale nel periodo di 12 mesi. Il numero medio di iniezioni di ranibizumab somministrate nell'occhio in studio nel corso di 12 mesi è stato di 3 (variava da 2 a 5). Complessivamente, il trattamento con ranibizumab è stato ben tollerato.

#### Trattamento della diminuzione visiva dovuta a DME

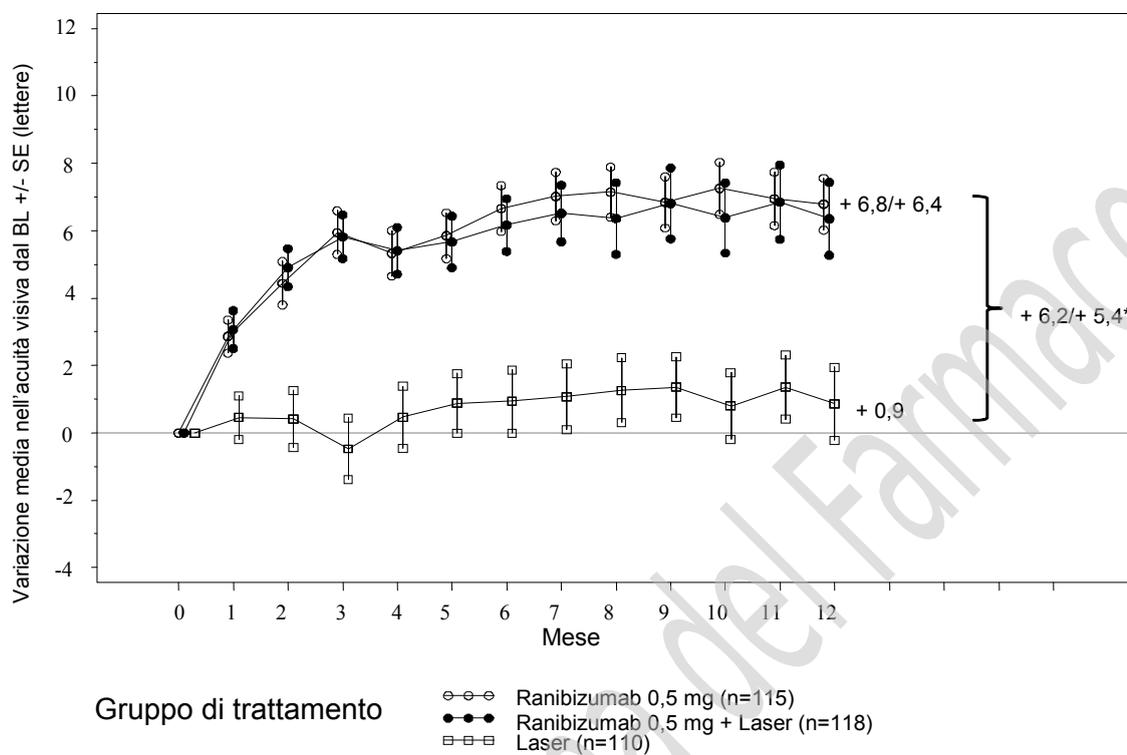
La sicurezza e l'efficacia di Lucentis sono state valutate in tre studi randomizzati e controllati della durata di almeno 12 mesi. Sono stati arruolati in questi studi un totale di 868 pazienti (708 in trattamento attivo e 160 controlli).

Nello studio di fase II D2201 (RESOLVE), 151 pazienti sono stati trattati con ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) o sham (n=49) con un'iniezione intravitreale al mese. Rispetto al basale, la variazione di BCVA media dal mese 1 al mese 12 è stata di 7,8 ( $\pm 7,72$ ) lettere nei pazienti trattati con ranibizumab (n=102), rispetto a 0,1 ( $\pm 9,77$ ) lettere per i pazienti sottoposti a trattamento sham; la variazione media in BCVA dal basale al mese 12 è stata rispettivamente di 10,3 ( $\pm 9,1$ ) lettere rispetto a -1,4 ( $\pm 14,2$ ) lettere (p < 0,0001 per la differenza di trattamento).

Nello studio di fase III D2301 (RESTORE), 345 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere ranibizumab 0,5 mg come monoterapia e fotocoagulazione laser sham, o una combinazione di 0,5 mg di ranibizumab e fotocoagulazione laser, oppure un'iniezione sham e fotocoagulazione laser. 240 pazienti, che avevano precedentemente completato i 12 mesi dello studio RESTORE sono stati arruolati, in aperto, per l'estensione a 24 mesi dello studio multicentrico (estensione RESTORE). I pazienti sono stati trattati con ranibizumab 0,5 mg secondo uno schema pro re nata (PRN) nello stesso occhio selezionato nello studio D2301 RESTORE.

I risultati chiave sono riassunti nella Tabella 5 (RESTORE ed estensione-RESTORE) e nella Figura 4 (RESTORE).

**Figura 4** Variazione media nell'acuità visiva rispetto al baseline nel corso dello studio D2301 (RESTORE)



BL=baseline; SE=errore standard

\* Differenze nelle medie elevate al quadrato,  $p < 0,0001/0,0004$  basate sul test Cochran-Mantel-Haenszel a due stratificazioni

L'effetto a 12 mesi è stato coerente nella maggior parte dei sottogruppi. Tuttavia, i soggetti che mostravano un valore basale di BCVA > 73 lettere e edema maculare con spessore retinico centrale < 300 µm, non hanno tratto beneficio dal trattamento con ranibizumab, se confrontato con la fotocoagulazione laser.

**Tabella 5 Risultati al Mese 12 nello studio D2301 (RESTORE) e al Mese 36 nello studio D2301-E1 (estensione-RESTORE)**

Risultati delle misure al Mese 12 rispetto al baseline nello studio D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0,5 mg n=115	Ranibizumab 0,5 mg + Laser n=118	Laser n=110
Media delle variazioni medie nella BCVA dal Mese 1 al Mese 12 <sup>a</sup> (±SD)	6,1 (6,4) <sup>a</sup>	5,9 (7,9) <sup>a</sup>	0,8 (8,6)
Variazione media nella BCVA al Mese 12 (±SD)	6,8 (8,3) <sup>a</sup>	6,4 (11,8) <sup>a</sup>	0,9 (11,4)
Incremento di ≥15 lettere o BCVA ≥84 lettere al Mese 12 (%)	22,6	22,9	8,2
Numero medio di iniezioni (Mesi 0-11)	7,0	6,8	7,3 (sham)
Risultati delle misure al Mese 36 rispetto al baseline dello studio D2301 (RESTORE) nello studio D2301-E1 (Estensione RESTORE)	Trattamento precedente ranibizumab 0,5 mg n=83	Trattamento precedente ranibizumab 0,5 mg + laser n=83	Trattamento precedente laser n=74
Variazione media nella BCVA al Mese 24 (SD)	7,9 (9,0)	6,7 (7,9)	5,4 (9,0)
Variazione media nella BCVA al Mese 36 (SD)	8,0 (10,1)	6,7 (9,6)	6,0 (9,4)
Incremento di ≥15 lettere o BCVA ≥84 lettere al Mese 36 (%)	27,7	30,1	21,6
Numero medio di iniezioni (Mesi 12-35)*	6,8	6,0	6,5

<sup>a</sup>p<0,0001 per il confronto tra i bracci ranibizumab vs. il braccio laser.

n in D2301-E1 (estensione-RESTORE) è il numero di pazienti con un valore sia al baseline (Mese 0) del D2301 (RESTORE) sia alla visita al Mese 36.

\* Le percentuali di pazienti che non hanno necessitato di alcun trattamento con ranibizumab durante il periodo dell'estensione sono state rispettivamente il 19%, 25% e 20% nei gruppi trattati in precedenza rispettivamente con ranibizumab, ranibizumab combinato a laser e laser monoterapia.

I pazienti in trattamento con ranibizumab (con o senza laser) hanno riportato miglioramenti per le maggior parte delle funzioni correlate alla visione (misurati con il punteggio del National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo. Per altre sottoclassi di questo questionario non possono essere stabilite differenze dovute al trattamento.

Il profilo di sicurezza a lungo termine di ranibizumab osservato nell'estensione dello studio a 24 mesi è coerente con il profilo di sicurezza noto di Lucentis.

Nello studio di fase IIIb D2304 (RETAIN), 372 pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1:1 a ricevere:

- ranibizumab 0,5 mg con concomitante fotocoagulazione laser in regime “treat-and-extend” (TE),
- ranibizumab 0,5 mg in monoterapia in regime TE,
- ranibizumab 0,5 mg in monoterapia in regime PRN.

In tutti i gruppi, ranibizumab è stato somministrato mensilmente fino a raggiungere una BCVA stabile per almeno tre valutazioni mensili consecutive. Sulla base del regime TE, ranibizumab era somministrato ad intervalli di trattamento di 2-3 mesi. In tutti i gruppi, il trattamento mensile è stato ripreso in seguito ad una riduzione nella BCVA a causa della progressione del DME e continuato fino a raggiungere di nuovo una BCVA stabile.

Il numero di visite e trattamenti programmati dopo le 3 iniezioni iniziali, è stato rispettivamente di 13 e 20 per il regime TE e per il PRN. Con entrambi i regimi TE, oltre il 70% dei pazienti sono riusciti a mantenere la loro BCVA con una frequenza media di visite  $\geq 2$  mesi.

I risultati chiave sono riassunti nella Tabella 6

**Tabella 6 Risultati nello studio D2304 (RETAIN)**

Risultato della misure rispetto al baseline	Ranibizumab 0,5 mg + laser TE n=117	Ranibizumab 0,5 mg TE in monoterapia n=125	Ranibizumab 0,5 mg PNR n=117
Media delle variazioni medie nella BCVA dal Mese 1 al Mese 12 (SD)	5,9 (5,5) <sup>a</sup>	6,1 (5,7) <sup>a</sup>	6,2 (6,0)
Media delle variazioni medie nella BCVA dal Mese 1 al Mese 24 (SD)	6,8 (6,0)	6,6 (7,1)	7,0 (6,4)
Variazione media nella BCVA al Mese 24 (SD)	8,3 (8,1)	6,5 (10,9)	8,1 (8,5)
Incremento di $\geq 15$ lettere o BCVA $\geq 84$ lettere al Mese 24(%)	25,6	28,0	30,8
Numero medio di iniezioni (mesi 0-23)	12,4	12,8	10,7

<sup>a</sup>p<0,0001 per la valutazione di non inferiorità al PRN

Negli studi per il DME, il miglioramento nella BCVA è stato accompagnato da una riduzione nel tempo del CSFT medio in tutti i gruppi di trattamento.

#### Trattamento della diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad RVO

La sicurezza clinica e l'efficacia di Lucentis in pazienti con diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad RVO sono state valutate in studi randomizzati in doppio cieco, controllati: BRAVO e CRUISE che hanno reclutato pazienti rispettivamente con BRVO (n=397) e CRVO (n=392). In entrambi gli studi, i pazienti hanno ricevuto o 0,3 mg o 0,5 mg di ranibizumab o iniezioni sham. Dopo 6 mesi, i pazienti del braccio di controllo sham passavano nel gruppo trattato con ranibizumab 0,5 mg.

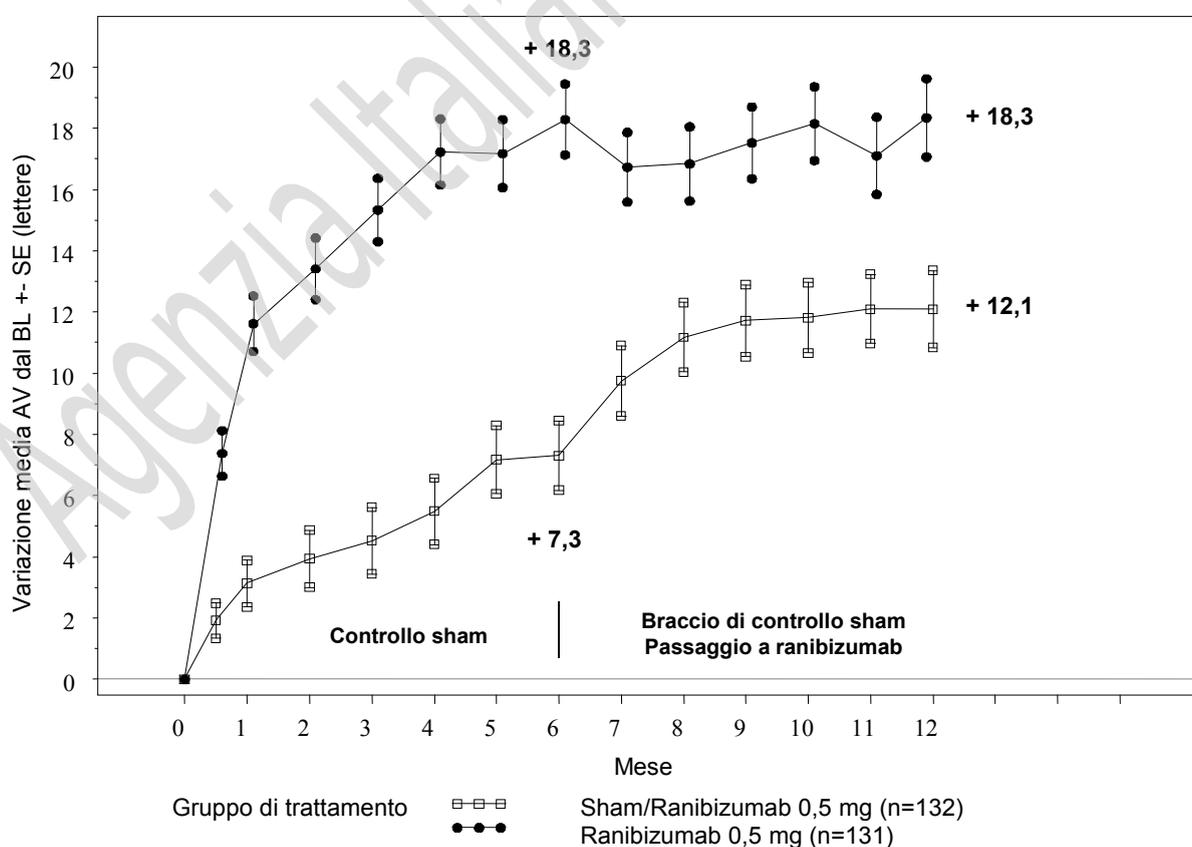
I risultati chiave degli studi BRAVO e CRUISE sono riportati nella Tabella 7 e nelle Figure 5 e 6.

**Tabella 7 Risultati al mese 6 e 12 (BRAVO e CRUISE)**

	BRAVO		CRUISE	
	Sham/Lucentis 0,5 mg (n=132)	Lucentis 0,5 mg (n=131)	Sham/Lucentis 0,5 mg (n=130)	Lucentis 0,5 mg (n=130)
Variazione media dell'acuità visiva al mese 6 (lettere) (SD) (endpoint primario)	7,3 (13,0)	18,3 (13,2)	0,8 (16,2)	14,9 (13,2)
Variazione media nella BCVA al mese 12 (lettere) (SD)	12,1 (14,4)	18,3 (14,6)	7,3 (15,9)	13,9 (14,2)
Guadagno di $\geq 15$ lettere nell'acuità visiva al mese 6 <sup>a</sup> (%)	28,8	61,1	16,9	47,7
Guadagno di $\geq 15$ lettere nell'acuità visiva al mese 12 (%)	43,9	60,3	33,1	50,8
Percentuale (%) di pazienti che hanno ricevuto il trattamento laser di soccorso nei 12 mesi	61,4	34,4	NA	NA

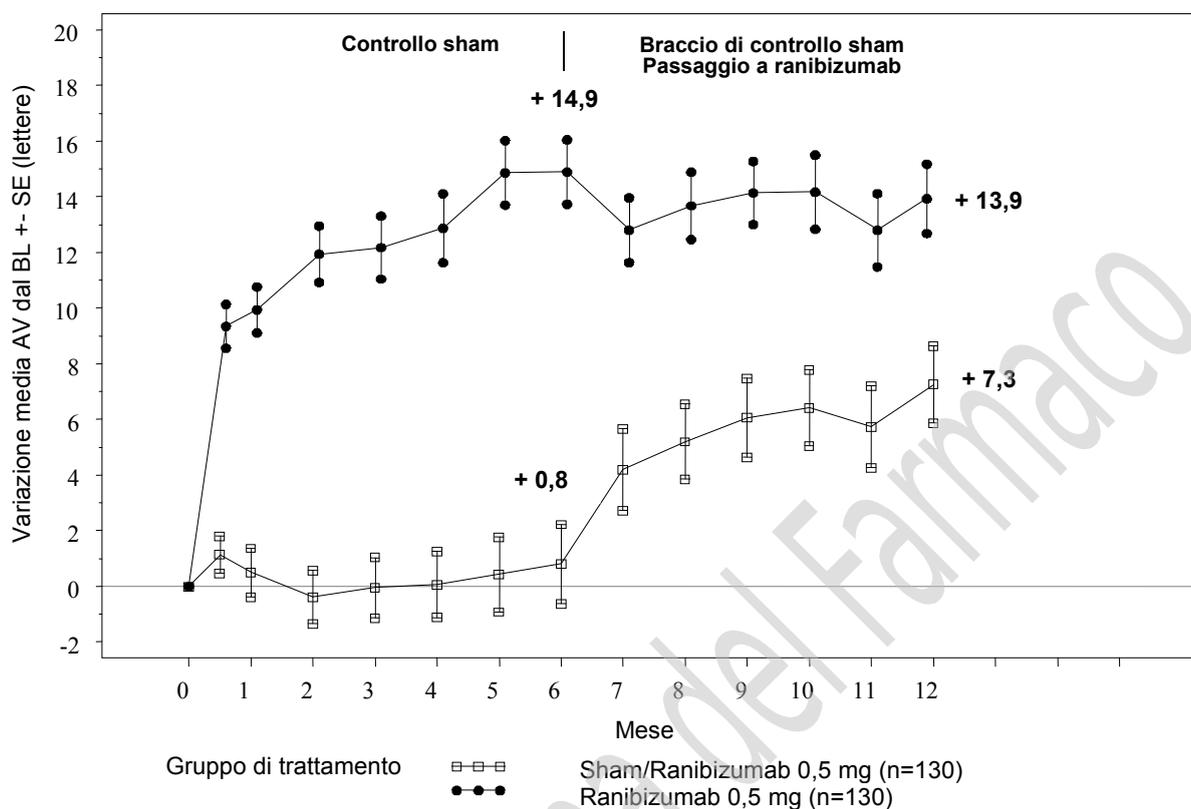
<sup>a</sup>p<0,0001 per entrambi gli studi

**Figura 5 Variazione media dal baseline nella BCVA nel corso del tempo al mese 6 e mese 12 (BRAVO)**



BL=baseline; SE=errore standard

**Figura 6** Variazione media dal baseline BCVA nel periodo oltre il mese 6 e il mese 12 (CRUISE)



BL=baseline; SE=errore standard

In entrambi gli studi, il miglioramento visivo è stato accompagnato da una continua e significativa riduzione nell'edema maculare misurato in termini di spessore retinico centrale.

Nei pazienti con CRVO (studio CRUISE ed estensione dello studio HORIZON): i pazienti trattati nei primi 6 mesi con iniezioni sham e che successivamente avevano ricevuto ranibizumab non hanno mostrato guadagni nella AV (~6 lettere) rispetto a quelli dei pazienti che erano stati trattati con ranibizumab dall'inizio dello studio (~12 lettere).

Nel sottogruppo relativo alle attività svolte da vicino e da lontano, miglioramenti statisticamente significativi della funzionalità visiva sono stati riportati dai pazienti in trattamento con ranibizumab (misurati con il punteggio del National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) rispetto al gruppo di controllo.

La sicurezza clinica e l'efficacia di Lucentis nel lungo termine (24 mesi) in pazienti con diminuzione visiva causata da edema maculare secondario ad RVO sono state valutate negli studi BRIGHTER (BRVO) e CRYSTAL (CRVO). In entrambi gli studi, i soggetti hanno ricevuto ranibizumab 0,5 mg con un regime di dosaggio PRN basato su criteri di stabilizzazione individualizzati. BRIGHTER è uno studio a 3 bracci randomizzato controllato che ha confrontato ranibizumab 0,5 mg somministrato in monoterapia o in combinazione con la fotocoagulazione laser, verso la sola fotocoagulazione laser. Dopo 6 mesi, i soggetti nel braccio laser potevano ricevere ranibizumab 0,5 mg. CRYSTAL è uno studio a braccio singolo con ranibizumab 0,5 mg in monoterapia.

I risultati principali da BRIGHTER e CRYSTAL sono riportati nella Tabella 8.

**Tabella 8 Risultati ai mesi 6 e 24 (BRIGHTER e CRYSTAL)**

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Lucentis 0,5 mg N=180	Lucentis 0,5 mg + Laser N=178	Laser* N=90	Lucentis 0,5 mg N=356
Variazione media nella BCVA al Mese 6 <sup>a</sup> (lettere) (SD)	+14,8 (10,7)	+14,8 (11,13)	+6,0 (14,27)	+12,0 (13,95)
Variazione media nella BCVA al Mese 24 <sup>b</sup> (lettere) (SD)	+15,5 (13,91)	+17,3 (12,61)	+11,6 (16,09)	+12,1 (18,60)
Guadagno ≥15 lettere nella BCVA al mese 24 (%)	52,8	59,6	43,3	49,2
Numero medio di iniezioni (SD) (mesi 0-23)	11,4 (5,81)	11,3 (6,02)	NA	13,1 (6,39)
<sup>a</sup>	p<0,0001 per entrambi i confronti in BRIGHTER al mese 6: Lucentis 0,5 mg vs Laser e Lucentis 0,5 mg + Laser vs Laser.			
<sup>b</sup>	p<0,0001 per l'ipotesi nulla in CRYSTAL che la variazione media al mese 24 dal basale è zero.			
*	A partire dal mese 6 è stato permesso il trattamento con ranibizumab 0,5 mg (24 pazienti sono stati trattati con il solo laser).			

Nello studio BRIGHTER, ranibizumab 0,5 mg in aggiunta alla terapia laser ha dimostrato la non inferiorità rispetto a ranibizumab in monoterapia dal basale al mese 24 (95% IC -2,8, 1,4).

In entrambi gli studi, al mese 1 è stata osservata una diminuzione rapida e statisticamente significativa dello spessore del sottocampo centrale della retina rispetto al basale. Questo effetto è stato mantenuto fino al mese 24.

L'effetto benefico del trattamento con ranibizumab era simile a prescindere dalla presenza di ischemia retinica. Nello studio BRIGHTER, i pazienti con ischemia presente (N=46) o assente (N=133) e trattati con ranibizumab in monoterapia, al mese 24, hanno avuto una variazione media dal basale rispettivamente di +15,3 e +15,6 lettere. Nello studio CRYSTAL, i pazienti con ischemia presente (N=53) o assente (N=300) e trattati con ranibizumab in monoterapia hanno avuto una variazione media dal basale rispettivamente di +15,0 e +11,5 lettere.

L'effetto benefico in termini di miglioramento visivo è stato osservato in tutti i pazienti trattati con ranibizumab 0,5 mg in monoterapia, indipendentemente dalla durata della malattia sia nello studio BRIGHTER che nel CRYSTAL. Nei pazienti con una durata della malattia < 3 mesi, al mese 1 è stato osservato un aumento della acuità visiva di 13,3 e 10,0 lettere e al mese 24 di 17,7 e 13,2 lettere rispettivamente nello studio BRIGHTER e CRYSTAL. Il guadagno di acuità visiva corrispondente in pazienti con durata della malattia ≥12 mesi era di 8,6 e 8,4 lettere nei rispettivi studi. L'inizio del trattamento deve essere considerato al momento della diagnosi.

Il profilo di sicurezza a lungo termine di ranibizumab osservato negli studi di 24 mesi è coerente con il profilo di sicurezza noto di Lucentis.

## Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del ranibizumab nei bambini non sono state ancora stabilite.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lucentis in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'AMD neovascolare, la diminuzione visiva dovuta a DME, la diminuzione visiva dovuta ad edema maculare secondario a RVO e la diminuzione visiva dovuta a CNV (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In seguito a somministrazione intravitreale mensile di Lucentis a pazienti con AMD neovascolare, le concentrazioni sieriche di ranibizumab erano generalmente basse, con livelli massimi ( $C_{max}$ ) generalmente inferiori alla concentrazione di ranibizumab necessaria a inibire del 50% l'attività biologica del VEGF (11-27 ng/ml, valutata in un test *in vitro* di proliferazione cellulare). La  $C_{max}$  era proporzionale alla dose per tutto l'intervallo di dosi da 0,05 a 1,0 mg/occhio. In un numero limitato di pazienti con DME le concentrazioni sieriche rilevate indicano che un'esposizione sistemica lievemente superiore non può essere esclusa rispetto a quelle osservate nei pazienti con AMD neovascolare. Le concentrazioni sieriche di ranibizumab in pazienti con RVO erano simili o leggermente superiori rispetto a quelle osservate in pazienti affetti da AMD neovascolare.

In base all'analisi della farmacocinetica nella popolazione studiata ed alla scomparsa di ranibizumab dal siero per pazienti con AMD neovascolare trattati con la dose 0,5 mg, l'emivita media di eliminazione dal vitreo di ranibizumab è di circa 9 giorni. Si prevede che, al momento della somministrazione intravitreale mensile di Lucentis 0,5 mg/occhio, la  $C_{max}$  sierica di ranibizumab, raggiunta 1 giorno circa dopo la dose, oscilla generalmente tra 0,79 e 2,90 ng/ml, mentre si prevede che la  $C_{min}$  oscilla generalmente tra 0,07 e 0,49 ng/ml. Si stima che le concentrazioni sieriche di ranibizumab siano circa 90.000 volte inferiori rispetto a quelle vitreali.

Pazienti con insufficienza renale: Non sono stati effettuati studi convenzionali per esaminare la farmacocinetica di Lucentis nei pazienti con insufficienza renale. In un'analisi della farmacocinetica in una popolazione di pazienti con AMD neovascolare, il 68% (136 su 200) dei pazienti avevano un'insufficienza renale (46,5% lieve [50-80 ml/min], 20% moderata [30-50 ml/min] e 15% grave [<30 ml/min]). Nei pazienti con RVO, il 48,2% (253 di 525) aveva un'insufficienza renale (36,4% lieve, 9,5% moderata e 2,3% grave). La clearance sistemica era leggermente inferiore, ma ciò non era clinicamente significativo.

Pazienti con insufficienza epatica: Non sono stati effettuati studi convenzionali per esaminare la farmacocinetica di Lucentis nei pazienti con insufficienza epatica.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La somministrazione intravitreale bilaterale di ranibizumab a scimmie cynomolgus a dosi tra 0,25 mg/occhio e 2,0 mg/occhio una volta ogni 2 settimane per periodi fino a 26 settimane ha prodotto effetti oculari dose-dipendenti.

A livello intraoculare, si sono verificati aumenti dose-dipendenti di flare e cellule nella camera anteriore, con un picco 2 giorni dopo l'iniezione. La gravità della risposta infiammatoria diminuisce generalmente con le iniezioni seguenti o durante il periodo di recupero. Nel segmento posteriore si sono verificati infiltrazioni cellulari e corpi mobili vitreali, che pure tendevano ad essere dose-dipendenti e generalmente persistevano fino alla fine del periodo di trattamento. Nello studio di 26 settimane, la gravità dell'infiammazione del vitreo aumentava con il numero delle iniezioni. Tuttavia, è stata osservata una reversibilità dopo il periodo di recupero. La natura e la durata dell'infiammazione del segmento posteriore è indicativa di una risposta anticorpale immuno-mediata, che può essere clinicamente irrilevante. In alcuni animali si è osservata la formazione di cataratta dopo un periodo relativamente lungo di intensa infiammazione, suggerendo che le modificazioni del

cristallino erano secondarie ad una grave infiammazione. In seguito ad iniezioni intravitreali è stato osservato un aumento transitorio della pressione intraoculare dopo la somministrazione, indipendentemente dalla dose.

Modificazioni oculari microscopiche sono state correlate all'infiammazione e non hanno indicato processi degenerativi. Modificazioni infiammatorie granulomatose sono state notate nel disco ottico di alcuni occhi. Queste modificazioni del segmento posteriore diminuivano, ed in alcuni casi si risolvevano, durante il periodo di recupero.

Non si sono rilevati segni di tossicità sistemica in seguito a somministrazione intravitreale. In un sottoinsieme di animali trattati sono stati trovati anticorpi al ranibizumab sierici e vitrei.

Non sono disponibili dati di carcinogenicità o mutagenicità.

Nelle scimmie gravide, l'iniezione intravitreale di ranibizumab che ha portato ad un'esposizione sistemica massima 0,9-7 volte la peggiore esposizione clinica non ha provocato tossicità per lo sviluppo o teratogenicità, e non ha avuto effetti sul peso o sulla struttura della placenta, anche se, in base al suo effetto farmacologico il ranibizumab deve essere considerato potenzialmente teratogeno ed embrio/fetotossico.

L'assenza di effetti mediati di ranibizumab sullo sviluppo embrio/fetale, è plausibilmente legata principalmente all'incapacità del frammento Fab di attraversare la placenta. Tuttavia è stato descritto un caso con alti livelli sierici materni di ranibizumab e di presenza di ranibizumab nel siero fetale, suggerendo che l'anticorpo anti-ranibizumab ha agito come proteina (contenente la regione FC) che trasporta il ranibizumab, facendone così diminuire l'eliminazione dal siero materno e consentendone il trasferimento alla placenta. Poiché gli accertamenti sullo sviluppo embrio/fetale sono stati condotti su animali sani in gravidanza ed alcune malattie (come il diabete) possono modificare la permeabilità placentare verso un frammento Fab, lo studio deve essere interpretato con cautela.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

$\alpha,\alpha$ -trealosio diidrato  
Istidina cloridrato, monoidrato  
Istidina  
Polisorbato 20  
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**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nel suo vassoio sigillato nella scatola per proteggere il medicinale dalla luce.

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

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,165 ml di soluzione sterile in siringa preriempita (vetro di tipo 1), con stantuffo con guarnizione di gomma bromobutilica a tenuta e protezione per la siringa, che consiste in una guarnizione bianca, rigida, anti manomissione, con un cappuccio grigio all'estremità che include un adattatore Luer lock. La siringa preriempita ha uno stantuffo ed un facilitatore per la presa ed è confezionata in un vassoio sigillato.

La confezione contiene una sola siringa preriempita.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

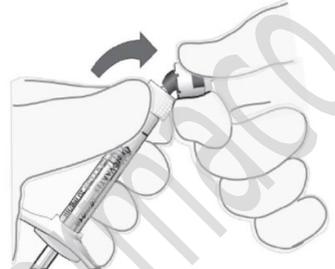
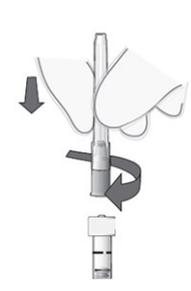
La siringa preriempita è esclusivamente monouso. La siringa preriempita è sterile. Non usare il prodotto se la confezione risulta danneggiata. La sterilità della siringa preriempita non può essere garantita se il vassoio non è intatto. Non usare la siringa preriempita se la soluzione è scolorita, torbida, o contiene particelle.

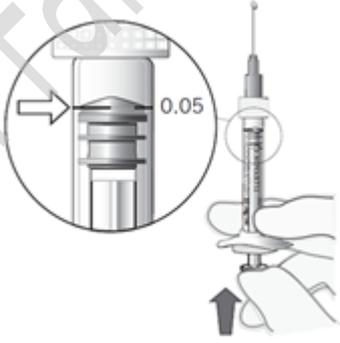
La siringa preriempita contiene un volume maggiore della dose raccomandata di 0,5 mg. Il volume estraibile dalla siringa preriempita (0,1 ml) non deve essere usato completamente. Il volume in eccesso deve essere eliminato prima di procedere all'iniezione. L'iniezione dell'intero volume della siringa preriempita può provocare sovradosaggio. Per espellere le bolle d'aria e il medicinale in eccesso, spingere delicatamente lo stantuffo per allineare il bordo inferiore della cupola del tappo di gomma con la linea nera di misurazione sulla siringa (equivalente a 0,05 ml, cioè, 0,5 mg di ranibizumab).

Per l'iniezione intravitale, deve essere usato un ago sterile per iniezione da 30G x ½".

Per preparare Lucentis per l'iniezione intravitale, si prega di seguire le istruzioni per l'uso:

<b>Introduzione</b>	Leggere attentamente tutte le istruzioni prima dell'uso della siringa preriempita. La siringa preriempita è esclusivamente monouso. La siringa preriempita è sterile. Non usare il prodotto se la confezione risulta danneggiata. L'apertura del vassoio sigillato e tutte le seguenti operazioni devono essere eseguite in asepsi. <b>Nota: La dose deve essere impostata a 0,05 ml.</b>
<b>Descrizione della siringa preriempita</b>	<p>Cappuccio siringa      Linea misurazione dose da 0,05 ml      Impugnatura</p>  <p>Luer lock      Tappo di gomma      Stantuffo</p> <p><b>Figura 1</b></p>
<b>Preparazione</b>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Assicurarsi che la confezione contenga:<ul style="list-style-type: none"><li>• Una siringa preriempita sterile in vassoio sigillato.</li></ul></li><li>2. Sollevare il coperchio del vassoio della siringa e, in asepsi, rimuovere con attenzione la siringa.</li></ol>

<p><b>Controllo siringa</b></p>	<p>3. Controllare che:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il cappuccio della siringa non sia staccato dall'adattore Luer lock.</li> <li>• La siringa non sia danneggiata.</li> <li>• La soluzione appaia limpida, da incolore a giallo pallido e non contenga particelle.</li> </ul> <p>4. Se una delle condizioni sopra non si verifica, gettare la siringa preriempita e usarne una nuova.</p>	
<p><b>Rimozione del cappuccio della siringa</b></p>	<p>5. Staccare (non girare o ruotare) il cappuccio della siringa (vedere Figura 2).</p> <p>6. Smaltire il cappuccio della siringa (vedere Figura 3).</p>	 <p><b>Figura 2</b></p>  <p><b>Figura 3</b></p>
<p><b>Inserimento dell'ago</b></p>	<p>7. Inserire con forza un ago per iniezione sterile da 30G x 1/2" sulla siringa avvitandolo strettamente sul Luer lock (vedere Figura 4).</p> <p>8. Rimuovere attentamente il cappuccio dell'ago tirandolo (vedere Figura 5).</p> <p><b>Nota: Non pulire mai l'ago.</b></p>	 <p><b>Figura 4</b></p>  <p><b>Figura 5</b></p>

<p><b>Espulsione bolle d'aria</b></p>	<p>9. Tenere la siringa verticale. 10. Se ci sono delle bolle d'aria, picchiare delicatamente la siringa con il dito fino a farle salire in superficie (vedere Figura 6).</p>	 <p><b>Figura 6</b></p>
<p><b>Impostazione della dose</b></p>	<p>11. Tenere la siringa a livello degli occhi e spingere delicatamente lo stantuffo finché il <b>bordo inferiore della cupola del tappo di gomma</b> sia allineato con la linea di misurazione della dose (vedere Figura 7). In questo modo verranno eliminate l'aria e la soluzione in eccesso e verrà regolato il dosaggio di 0,05 ml. <b>Nota: Lo stantuffo non è attaccato al tappo di gomma - questo per evitare che l'aria venga aspirata nella siringa.</b></p>	 <p><b>Figura 7</b></p>
<p><b>Iniezione</b></p>	<p>La procedura di iniezione deve essere effettuata in asepsi.</p> <p>12. Inserire l'ago per iniezione 3,5-4,0 mm posteriormente al limbus, in camera vitreale, evitando il meridiano orizzontale e dirigendo l'ago verso il centro del globo oculare.</p> <p>13. Iniettare lentamente fino a che la cupola del tappo di gomma arrivi sul fondo della siringa per raggiungere il volume iniettato di 0,05 ml.</p> <p>14. Per le iniezioni successive deve essere usata una diversa sede sclerale.</p> <p>15. Dopo l'iniezione, non ricoprire l'ago o staccarlo dalla siringa. Smaltire la siringa usata insieme con l'ago in un apposito contenitore o in conformità alla normativa locale vigente.</p>	

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

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Regno Unito

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

EU/1/06/374/003

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

Data della prima autorizzazione: 22 Gennaio 2007

Data del rinnovo più recente: 14 Dicembre 2011

**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>

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

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

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Genentech, Inc.  
1 DNA Way  
South San Francisco, CA 94080-4990  
USA

Roche Singapore Technical Operations Pte. Ltd.  
10 Tuas Bay Link  
Singapore 637394  
Singapore

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Norimberga  
Germania

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

### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Prima del lancio in ciascuno Stato Membro il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il materiale educativo finale con le autorità nazionali competenti.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dopo discussione e in accordo con le autorità nazionali competenti di ciascuno Stato Membro in cui Lucentis è commercializzato, deve assicurare che, al lancio e dopo il lancio, tutti gli oftalmologi che potrebbero usare Lucentis siano provvisti del materiale informativo per il medico contenente i seguenti elementi:

- Informazioni per il medico
- Video sulla procedura di iniezione intravitreale
- Illustrazione della procedura di iniezione intravitreale
- Materiale informativo per il paziente

Le informazioni per il medico devono comprendere i seguenti elementi chiave:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Uso di tecniche sterili, incluse la disinfezione oculare e perioculare, per minimizzare il rischio di infezioni
- Uso di povidone iodato o di equivalenti
- Necessità di eliminare dalla siringa preriempita il volume in eccesso prima dell'iniezione di Lucentis per evitare sovradosaggio
- Tecniche per l'iniezione intravitreale
- Monitoraggio del paziente dopo l'iniezione intravitreale
- Segni e sintomi chiave degli eventi avversi correlati all'iniezione intravitreale inclusi aumento della pressione intraoculare, cataratta traumatica e endoftalmite
- Modalità di trattamento degli eventi avversi correlati all'iniezione intravitreale

Il materiale informativo per il paziente deve essere fornito sia come opuscolo informativo che in CD audio e deve contenere i seguenti elementi chiave:

- Foglio illustrativo con le informazioni per il paziente
- Come prepararsi per il trattamento con Lucentis
- Quali sono gli step successivi al trattamento con Lucentis
- Segni e sintomi chiave di eventi avversi gravi inclusi aumento della pressione intraoculare, cataratta traumatica e endoftalmite
- Quando richiedere con urgenza l'attenzione dell'operatore sanitario

Agenzia Italiana del Farmaco

**ALLEGATO III**

**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Eylea è indicato per il trattamento negli adulti di

- degenerazione maculare neovascolare (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 Neovascularisation, 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.

#### Posologia

##### *AMD essudativa*

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

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

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, ed in base agli esiti visivi e/o anatomici, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti come in un regime di dosaggio "treat-and-extend", dove gli intervalli di trattamento vengono gradualmente prolungati per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici; tuttavia, non ci sono dati sufficienti per stabilire la lunghezza di questi intervalli. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato. La frequenza del monitoraggio deve essere perciò stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni.

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

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

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

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 devono essere determinati 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 50 microlitri.

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

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, ed in base agli esiti visivi e/o anatomici, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti come in un regime di dosaggio "treat-and-extend", dove gli intervalli di trattamento vengono gradualmente prolungati per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici; tuttavia, non ci sono dati sufficienti per stabilire la lunghezza di questi intervalli. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato. La frequenza del monitoraggio deve essere perciò stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni.

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 50 microlitri.

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

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

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

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

Per la 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.

Infiammazione intraoculare grave in corso.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### 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.

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  $\geq 30$  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  $\geq 50\%$ , 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.

#### **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 del corpo vitreo, distacco del corpo vitreo, e aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse osservate più frequentemente (in almeno il 5% dei pazienti trattati con Eylea) sono state emorragia congiuntivale (25%), riduzione dell'acuità visiva (11%), dolore oculare (10%), cataratta (8%), aumento della pressione intraoculare (8%), distacco del corpo vitreo (7%) e mosche volanti (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 ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

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

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

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità***	
<b>Patologie dell'occhio</b>	Riduzione dell'acuità visiva, Emorragia congiuntivale, Dolore oculare.	Lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico*, Distacco dell'epitelio pigmentato retinico, Degenerazione della retina, Emorragia del corpo vitreo, Cataratta, Cataratta corticale, Cataratta del nucleo, Cataratta subcapsulare, Erosione corneale, Abrasione corneale, Aumento della pressione intraoculare, Vista offuscata, Mosche volanti, Distacco del corpo vitreo, Dolore nel sito di iniezione, Sensazione di corpo estraneo negli occhi, Aumento della lacrimazione, Edema delle palpebre, Emorragia nel sito di iniezione, Cheratite puntata, Iperemia congiuntivale, Iperemia oculare.	Endoftalmiti**, Distacco retinico, Lacerazione retinica, Irite, Uveite, Iridociclit e, 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 gravi 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.

## **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.

#### *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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, 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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>.

Il miglioramento  $\geq 2$  stadi del DRSS è stato valutato in base a criteri predefiniti negli studi VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. Il punteggio DRSS è risultato classificabile nel 73,7% dei pazienti nello studio VIVID<sup>DME</sup> e nel 98,3% dei pazienti nello studio VISTA<sup>DME</sup>. 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  $\geq 2$  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.

#### *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<sup>B)</sup>

Esito di efficacia	Eylea 2Q8 <sup>E)</sup> (Eylea 2 mg ogni 8 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg ogni 4 settimane)	
	(N = 607)		(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 <sup>A)</sup> )	95,33% <sup>B)</sup>	92,42%	94,42% <sup>B)</sup>	91,60%
Differenza <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	0,9% (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	0,8% (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS <sup>A)</sup> per le lettere rispetto al basale	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenza media di LS <sup>A)</sup> (lettere ETDRS) <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	-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 <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	-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)

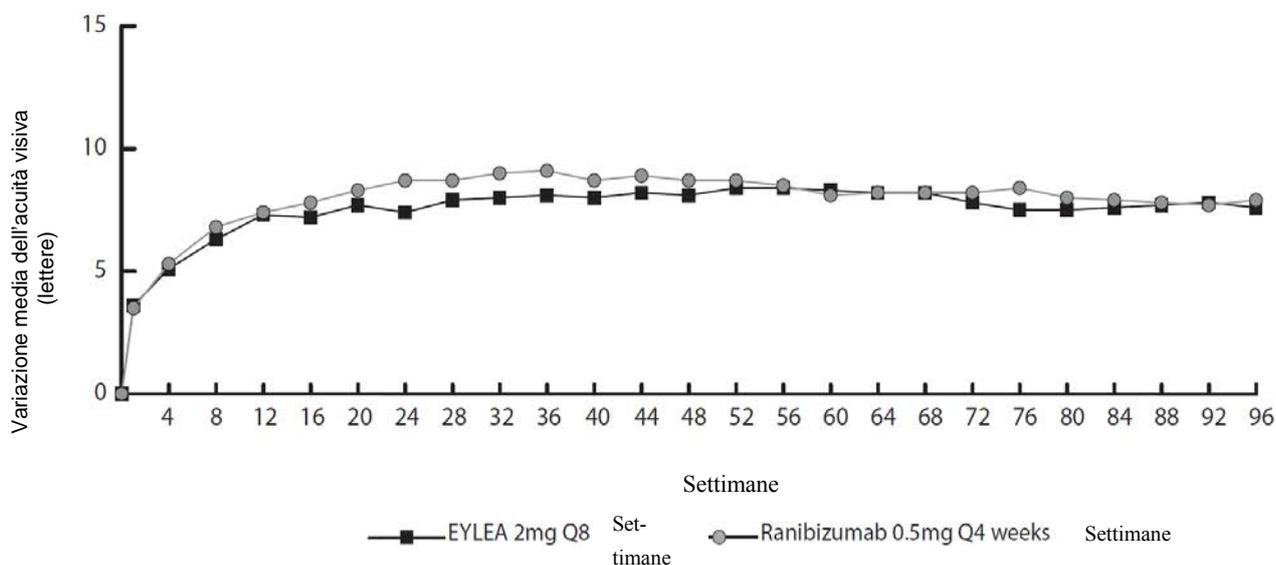
C) La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo ranibizumab. Un valore positivo è a favore di Eylea.

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.

#### *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.

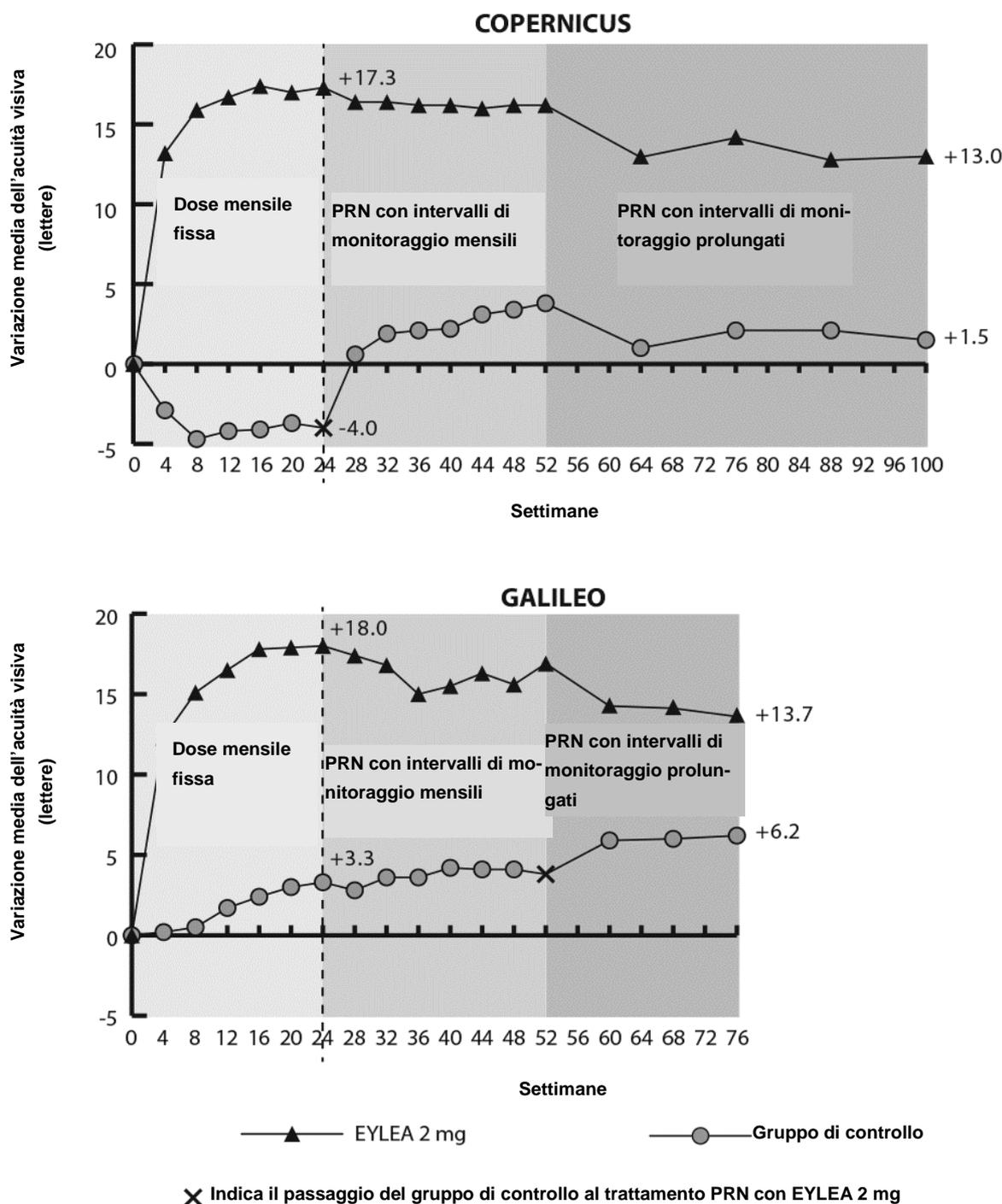
I risultati dettagliati dell'analisi di entrambi gli studi sono illustrati nella Tabella 3 e nella Figura 2 seguenti.

**Tabella 3:** Esiti di efficacia alla settimana 24, 52 e 76/100 (serie complete di analisi con LOCF<sup>C</sup>) 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)	Controllo (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Controllo <sup>E</sup> (N = 73)	Eylea <sup>F</sup> 2 mg (N = 114)	Controllo <sup>E,F</sup> (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controllo (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controllo (N = 68)	Eylea <sup>G</sup> 2 mg (N = 103)	Controllo <sup>G</sup> (N = 68)
Percentuale di pazienti con un guadagno $\geq 15$ lettere rispetto al basale	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Differenza pesata <sup>A,B,E</sup> (95% IC) Valore p	44,8% (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3% (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3, 42,6) p = 0,0004	
Variazione media della BCVA <sup>C</sup> misurata mediante il punteggio ETDRS <sup>C</sup> 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 <sup>A,C,D,E</sup> (95% IC) Valore p	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) 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  $\leq 20/200$ )
- 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  $\leq 20/200$ )
- 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) <sup>D)</sup>	Active Control (laser) / Eylea 2mg <sup>E)</sup> (N = 90)
Percentuale di pazienti con un guadagno $\geq 15$ lettere rispetto al basale (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Differenza misurata <sup>A,B</sup> (%) (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 <sup>A,C</sup> (95% IC) p-value	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 <sup>F)</sup>	

<sup>A)</sup> La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea 2 mg Q4 settimane meno il controllo laser

<sup>B)</sup> 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  $\leq 20/200$ )

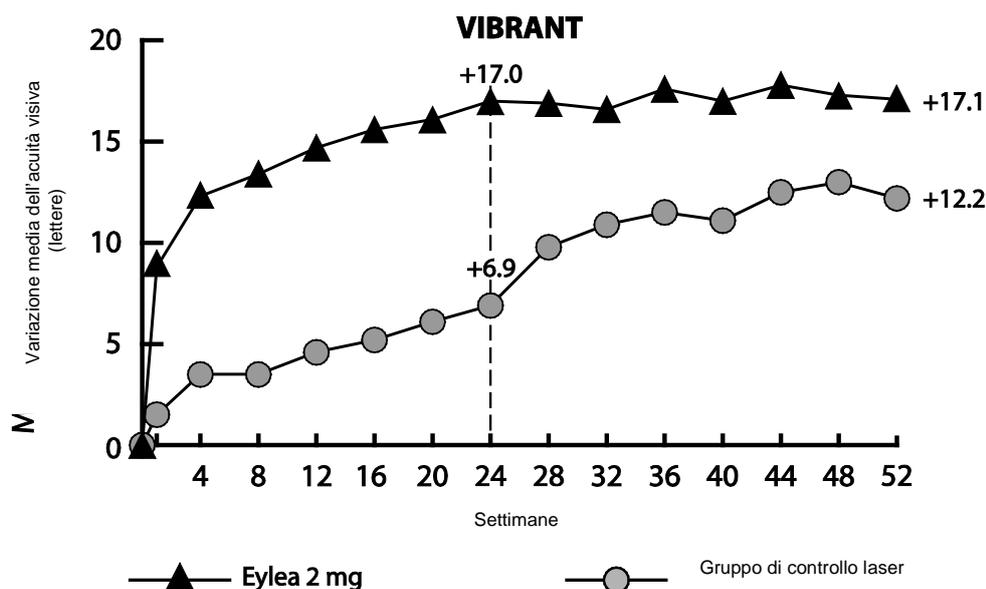
<sup>C)</sup> Differenza media di LS e IC 95% basati su un modello ANCOVA con il gruppo di trattamento, BCVA basale categoria ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ ) e regione (Nord America vs. Giappone) come effetti fissi e BCVA basale come covariata.

<sup>D)</sup> 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.

<sup>E)</sup> 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.

<sup>F)</sup> 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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>). 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 un soglia prestabilita di perdita della vista erano idonei a ricevere un trattamento aggiuntivo: i pazienti dei gruppi trattati con Eylea potevano ricevere il trattamento laser e i pazienti del gruppo 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.

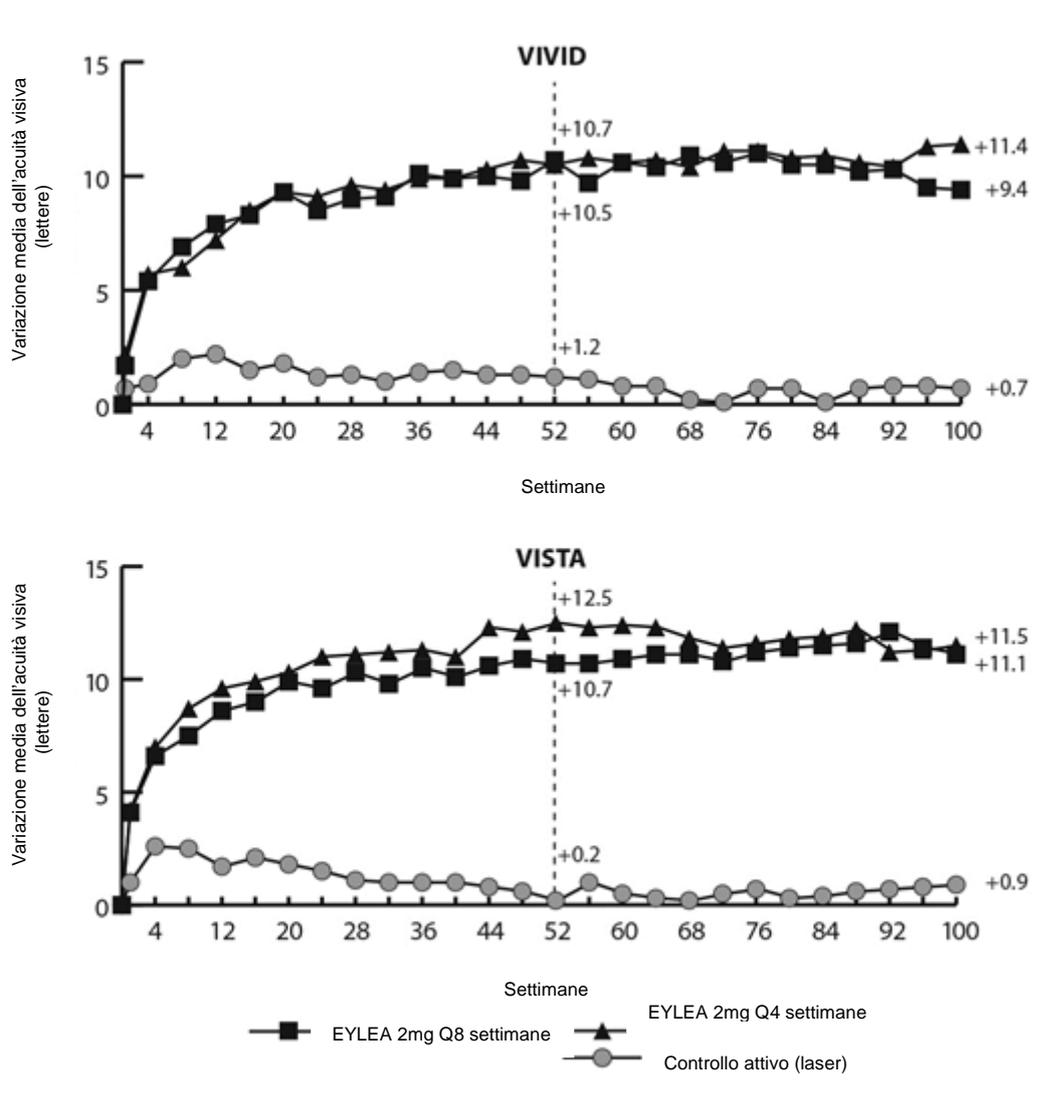
I risultati dettagliati dell'analisi combinata degli studi VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup> sono illustrati nella Tabella 5 e nella Figura 4 sottostanti.

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

Esiti di efficacia	VIVID <sup>DME</sup>						VISTA <sup>DME</sup>					
	52 settimane			100 settimane			52 settimane			100 settimane		
	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Controllo attivo (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Controllo attivo (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Controllo attivo (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151 )	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Controllo attivo (laser) (N = 154)
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS <sup>E</sup> 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 <sub>B,C,E</sub> (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 <sup>D,C,E</sup> (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<sup>DME</sup> e l'anamnesi di IM e/o CVA come fattore per VISTA<sup>DME</sup>
- 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<sup>DME</sup> e l'anamnesi di IM o CVA per VISTA<sup>DME</sup>.
- 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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>



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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, 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<sup>DME</sup> 217 pazienti (70,7%) trattati con Eylea hanno ricevuto iniezioni bilaterali di Eylea fino alla settimana 100; nello studio VIVID<sup>DME</sup> 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 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<sup>DME</sup> and VISTA<sup>DME</sup>, mentre l'efficacia complessiva nel gruppo trattato con aflibercept nel Protocol T era paragonabile ai gruppi Eylea 2Q8 in VIVID<sup>DME</sup> and VISTA<sup>DME</sup>. Nel Protocol T si è osservato un guadagno medio di 13,3 let-

tere, con un 42% dei pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere dal basale. Il profilo di sicurezza oculare e sistemico (compresi i TEA), era simile a quelli in VIVID<sup>DME</sup> and VISTA<sup>DME</sup>.

### 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<sup>A)</sup>)

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 <sup>B)</sup> misurata con il punteggio ETDRS per le lettere rispetto al basale (DS) <sup>B)</sup>	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Differenza media di LS <sup>C,D,E)</sup> (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 <sup>D,F)</sup> (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

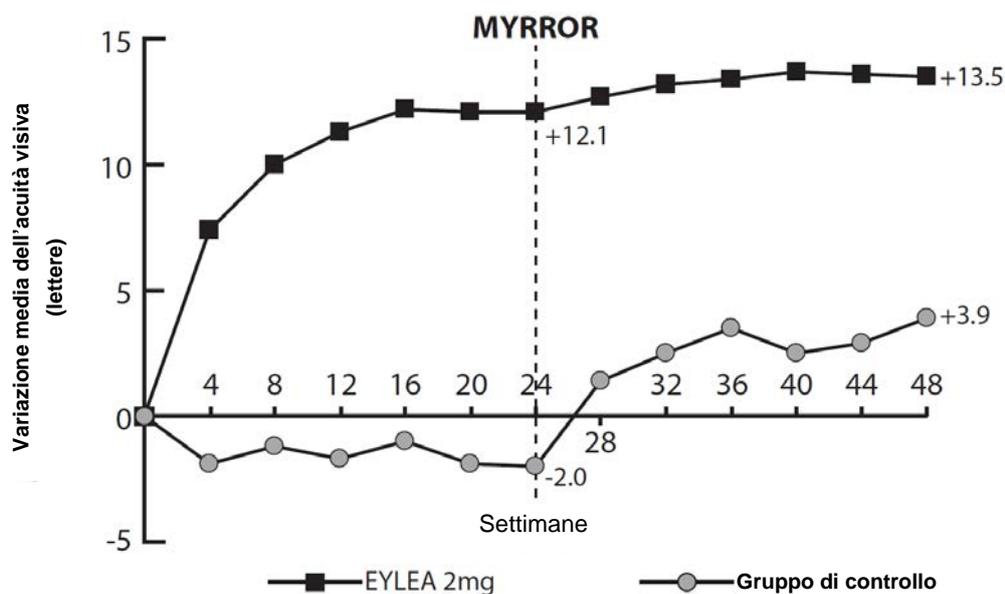
C) Media di LS: media dei minimi quadrati derivata da un modello ANCOVA

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

Risultati simili sono stati osservati in pazienti affetti da CRVO nello studio GALILEO, in pazienti affetti da DME nello studio VIVID<sup>DME</sup> 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 embrionofetale su coniglie gravide con somministrazione endovenosa (da 3 a 60 mg/kg) e sottocutanea (da 0,1 a 1 mg/kg). Il NOAEL materno corrispondeva rispettivamente alla dose di 3 mg/kg e di 1 mg/kg. Non è stato identificato un NOAEL dello sviluppo. Alla dose di 0,1 mg/kg, le esposizioni sistemiche basate su  $C_{max}$  e AUC cumulativa di aflibercept libero erano approssimativamente 17 e 10 volte superiori, rispettivamente, rispetto ai valori corrispondenti osservati negli esseri umani in seguito a una dose intravitreale di 2 mg.

Gli effetti sulla fertilità maschile e femminile sono stati osservati nell'ambito di uno studio di 6 mesi sulle scimmie in seguito a somministrazione endovenosa di aflibercept a dosi comprese tra 3 e 30 mg/kg. A tutti i dosaggi sono state osservate mestruazioni assenti o irregolari associate ad alterazioni dei livelli di ormoni riproduttivi nelle femmine e ad alterazioni della morfologia e della motilità degli spermatozoi. In base alla  $C_{max}$  e alla AUC di aflibercept libero osservate alla dose

endovenosa di 3 mg/kg, le esposizioni sistemiche sono state approssimativamente 4.900 e 1.500 volte superiori, rispettivamente, all'esposizione osservata negli esseri umani in seguito a una dose intravitreale di 2 mg. Tutte le variazioni erano reversibili.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polisorbato 20

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

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

Sodio cloruro

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

Non congelare.

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

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La siringa preriempita è esclusivamente monouso per un singolo occhio.

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

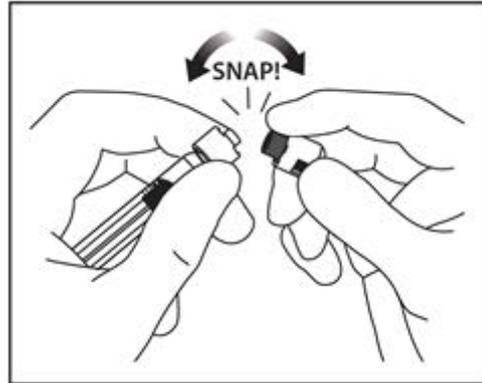
Poiché la siringa preriempita contiene un volume (90 microlitri) maggiore della dose raccomandata (50 microlitri), una parte del volume contenuto nella siringa deve essere eliminato prima della somministrazione.

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

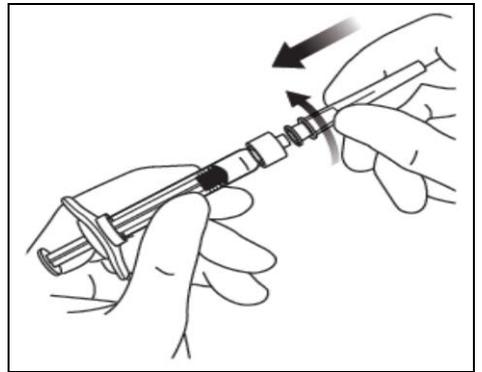
Per l'iniezione intravitreale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

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

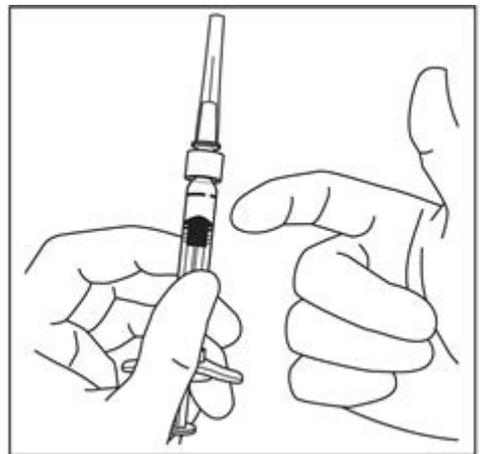
1. Quando si è pronti per somministrare Eylea, aprire la scatola ed estrarre il blister sterilizzato. Aprire con cautela il blister garantendo la sterilità del suo contenuto. Tenere la siringa sul vassoio sterile fino a quando non si è pronti per il montaggio.
2. Usando una tecnica asettica, togliere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



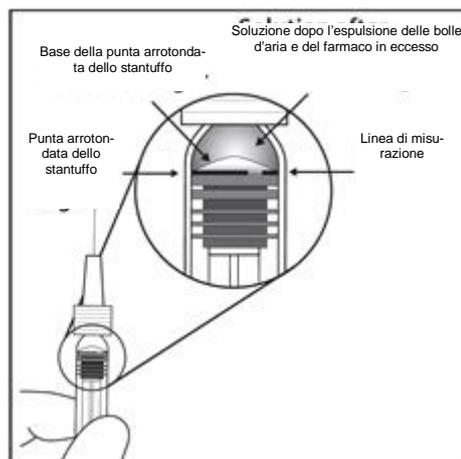
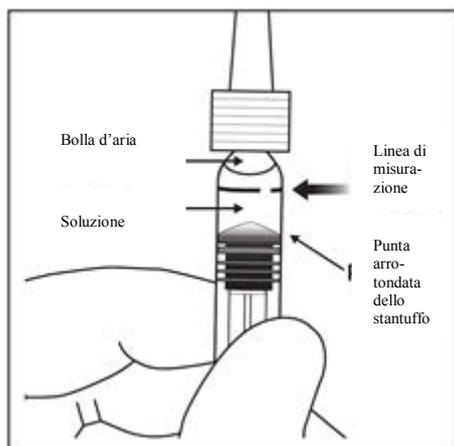
4. Per non compromettere la sterilità del prodotto, non tirare indietro lo stantuffo.
5. Usando una tecnica asettica, inserire con forza l'ago per iniezione ruotandolo sulla punta della siringa con Luer-lock.



6. 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 delicatamente lo stantuffo per allineare la base cilindrica della sua punta arrotondata con la linea nera di misurazione posta sulla siringa (equivalente a 50 microlitri).



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

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

Bayer 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

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

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

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile)

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Eylea è indicato per il trattamento negli adulti di

- degenerazione maculare neovascolare (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 Neovascularisation, 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.

#### Posologia

##### *AMD essudativa*

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

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

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, ed in base agli esiti visivi e/o anatomici, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti come in un regime di dosaggio "treat-and-extend", dove gli intervalli di trattamento vengono gradualmente prolungati per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici; tuttavia, non ci sono dati sufficienti per stabilire la lunghezza di questi intervalli. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato.

La frequenza del monitoraggio deve essere perciò stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni.

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

La dose raccomandata di Eylea è 2 mg di aflibercept, equivalenti a 50 microlitri. Dopo la prima iniezione, il trattamento viene effettuato con cadenza mensile. L'intervallo fra due somministrazioni non può essere inferiore ad un mese.

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 devono essere determinati 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 50 microlitri.

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

Dopo i primi 12 mesi di trattamento con Eylea, ed in base agli esiti visivi e/o anatomici, è possibile prolungare l'intervallo tra i trattamenti come in un regime di dosaggio "treat-and-extend", dove gli intervalli di trattamento vengono gradualmente prolungati per mantenere stabili gli esiti visivi e/o anatomici; tuttavia, non ci sono dati sufficienti per stabilire la lunghezza di questi intervalli. Se gli esiti visivi e/o anatomici peggiorano, l'intervallo tra i trattamenti deve essere ridotto in modo appropriato.

La frequenza del monitoraggio deve essere perciò stabilita dal medico curante e può essere maggiore di quella relativa alle iniezioni.

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 50 microlitri.

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 microbicide topico ad ampio spettro (come il povidone-iodio applicato alla cute perioculare, alla palpebra e alla superficie oculare). Si raccomanda di disinfettare le mani con prodotti chirurgici e di utilizzare guanti sterili, un panno sterile e uno speculum per palpebre sterile (o strumento equivalente).

L'ago deve essere inserito 3,5-4,0 mm posteriormente al limbo nella cavità vitrea, evitando il meridiano orizzontale ed indirizzandolo verso il centro del globo. Si rilascia quindi il volume d'iniezione di 0,05 ml; per 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'endofalmitide (come dolore agli occhi, arrossamento degli occhi, fotofobia, offuscamento della vista).

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

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

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

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

Per la 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.

Infiammazione intraoculare grave in corso.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### 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 sopraccitato.

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  $\geq 30$  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  $\geq 50\%$ , 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.

#### **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 del corpo vitreo, distacco del corpo vitreo, e aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse osservate più frequentemente (in almeno il 5% dei pazienti trattati con Eylea) sono state emorragia congiuntivale (25%), riduzione dell'acuità visiva (11%), dolore oculare (10%), cataratta (8%), aumento della pressione intraoculare (8%), distacco del corpo vitreo (7%) e mosche volanti (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 ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

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

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

<b>Classificazione per sistemi ed organi</b>	<b>Molto comune</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Rara</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Ipersensibilità***	
<b>Patologie dell'occhio</b>	Riduzione dell'acuità visiva, Emorragia congiuntivale, Dolore oculare.	Lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico*, Distacco dell'epitelio pigmentato retinico, Degenerazione della retina, Emorragia del corpo vitreo, Cataratta, Cataratta corticale, Cataratta del nucleo, Cataratta subcapsulare, Erosione corneale, Abrasione corneale, Aumento della pressione intraoculare, Vista offuscata, Mosche volanti, Distacco del corpo vitreo, Dolore nel sito di iniezione, Sensazione di corpo estraneo negli occhi, Aumento della lacrimazione, Edema delle palpebre, Emorragia nel sito di iniezione, Cheratite puntata, Iperemia congiuntivale, Iperemia oculare.	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 gravi 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.

## **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.

### *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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, 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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>.

Il miglioramento  $\geq 2$  stadi del DRSS è stato valutato in base a criteri predefiniti negli studi VIVID<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>. Il punteggio DRSS è risultato classificabile nel 73,7% dei pazienti nello studio VIVID<sup>DME</sup> e nel 98,3% dei pazienti nello studio VISTA<sup>DME</sup>. 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  $\geq 2$  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.

### *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<sup>B)</sup>

Esito di efficacia	Eylea 2Q8 <sup>E)</sup> (Eylea 2 mg ogni 8 settimane dopo 3 dosi iniziali mensili)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg ogni 4 settimane)	
	(N = 607)		(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 <sup>A)</sup> )	95,33% <sup>B)</sup>	92,42%	94,42% <sup>B)</sup>	91,60%
Differenza <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	0,9% (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	0,8% (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS <sup>A)</sup> per le lettere rispetto al basale	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenza media di LS <sup>A)</sup> (lettere ETDRS) <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	-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 <sup>C)</sup> (95% IC) <sup>D)</sup>	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

<sup>A)</sup> BCVA: Miglior acuità visiva corretta

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: media dei minimi quadrati derivata da ANCOVA

PPS: Per Protocol Set

<sup>B)</sup> 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)

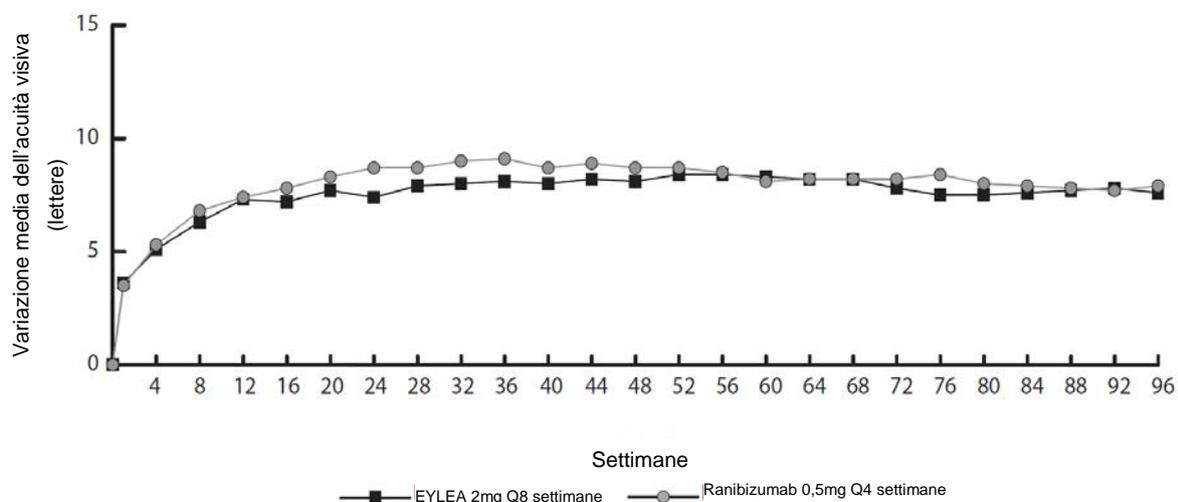
<sup>C)</sup> La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea meno il valore del gruppo ranibizumab. Un valore positivo è a favore di Eylea.

<sup>D)</sup> Intervallo di confidenza (IC) calcolato mediante approssimazione normale

<sup>E)</sup> Dopo avvio del trattamento con tre dosi mensili

<sup>F)</sup> 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.

#### *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.

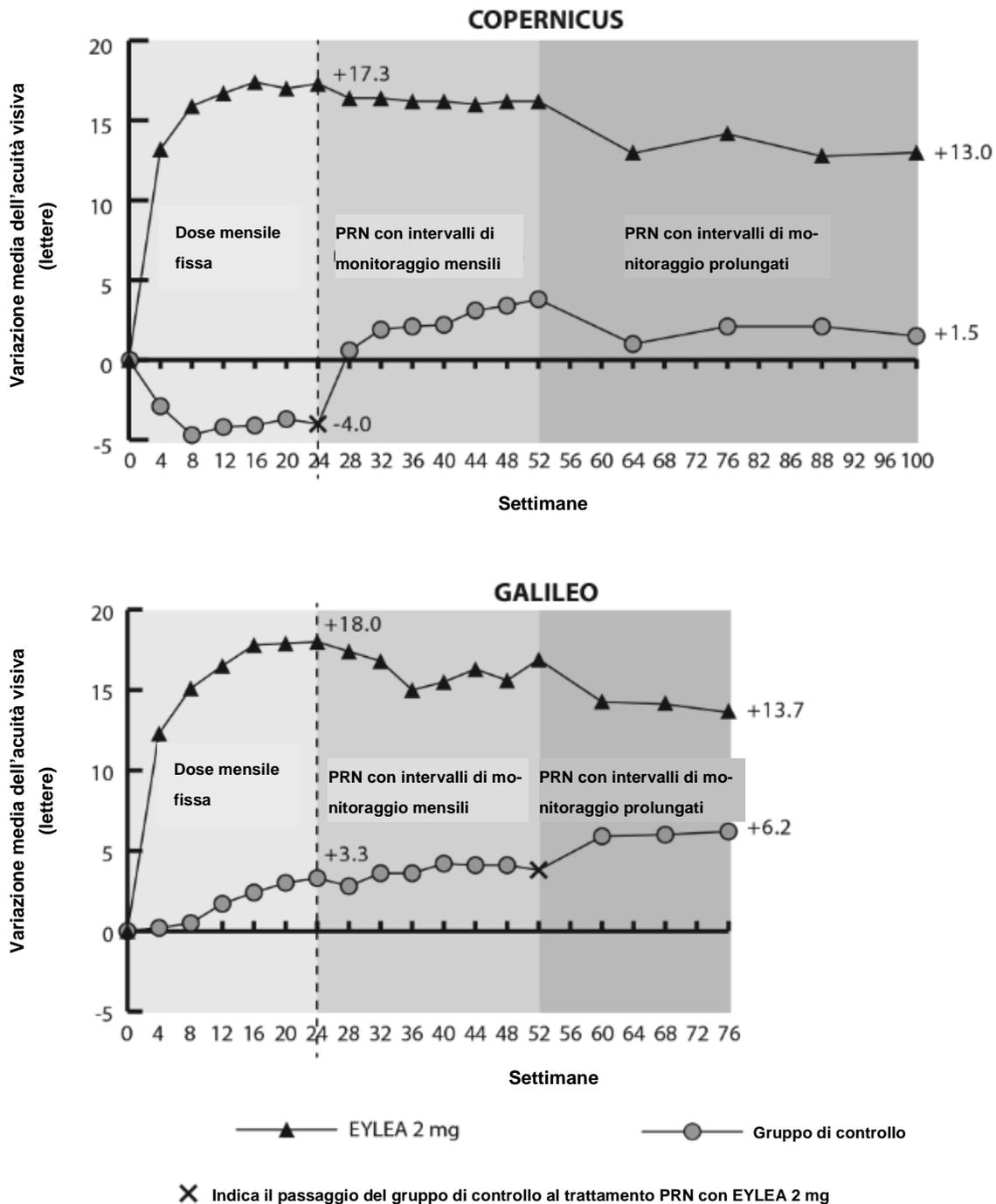
I risultati dettagliati dell'analisi di entrambi gli studi sono illustrati nella Tabella 3 e nella Figura 2 seguenti.

**Tabella 3:** Esiti di efficacia alla settimana 24, 52 e 76/100 (serie complete di analisi con LOCF<sup>C</sup>) 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)	Controllo (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Controllo <sup>E)</sup> (N = 73)	Eylea <sup>F)</sup> 2 mg (N = 114)	Controllo <sup>E,F)</sup> (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controllo (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controllo (N = 68)	Eylea <sup>G)</sup> 2 mg (N = 103)	Controllo <sup>G)</sup> (N = 68)
Percentuale di pazienti con un guadagno $\geq 15$ lettere rispetto al basale	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Differenza pesata <sup>A,B,E)</sup> (95% IC) Valore p	44,8% (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3% (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3, 42,6) p = 0,0004	
Variazione media della BCVA <sup>C)</sup> misurata mediante il punteggio ETDRS <sup>C)</sup> 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 <sup>A,C,D,E)</sup> (95% IC) Valore p	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) 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  $\leq 20/200$ )
- 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  $\leq 20/200$ )
- 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) <sup>D)</sup>	Active Control (laser) / Eylea 2mg <sup>E)</sup> (N = 90)
Percentuale di pazienti con un guadagno $\geq 15$ lettere rispetto al basale (%)	52.7%	26.7%	57.1%	41.1%
Differenza misurata <sup>A,B</sup> (%) (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 <sup>A,C</sup> (95% IC) p-value	10.5 (7.1, 14.0) p<0.0001		5.2 (1.7, 8.7) p=0.0035 <sup>F)</sup>	

<sup>A)</sup> La differenza rappresenta il valore del gruppo Eylea 2 mg Q4 settimane meno il controllo laser

<sup>B)</sup> 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  $\leq 20/200$ )

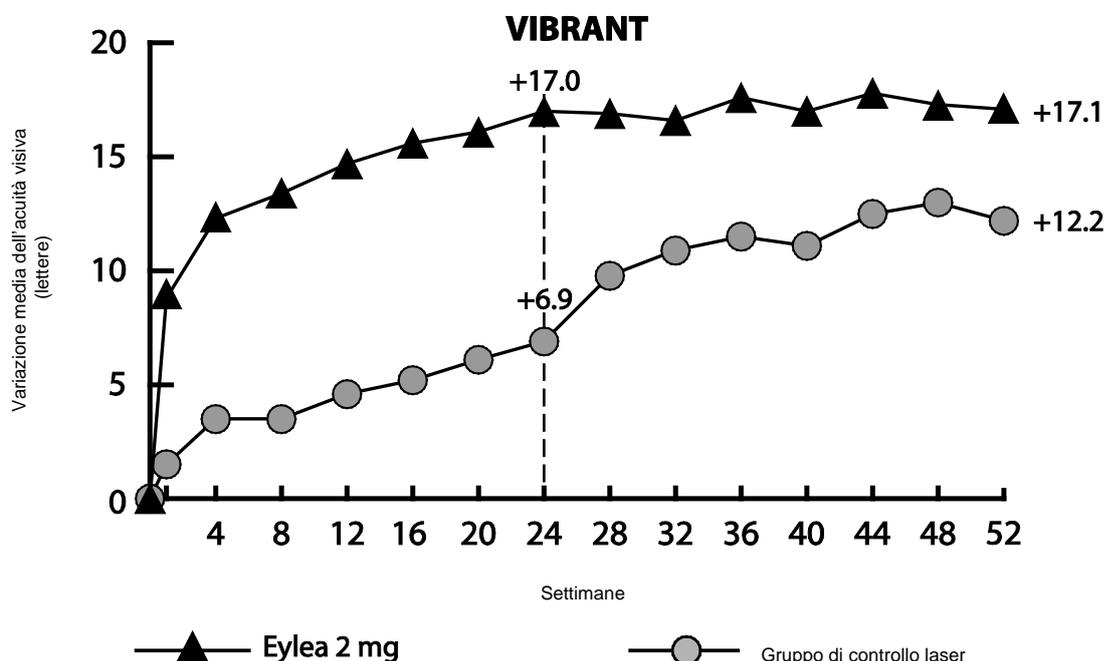
<sup>C)</sup> Differenza media di LS e IC 95% basati su un modello ANCOVA con il gruppo di trattamento, BCVA basale categoria ( $> 20/200$  e  $\leq 20/200$ ) e regione (Nord America vs. Giappone) come effetti fissi e BCVA basale come covariata.

<sup>D)</sup> 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.

<sup>E)</sup> 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.

<sup>F)</sup> 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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>). 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 un soglia prestabilita di perdita della vista erano idonei a ricevere un trattamento aggiuntivo: i pazienti dei gruppi trattati con Eylea potevano ricevere il trattamento laser e i pazienti del gruppo 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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup> sono illustrati nella Ta-

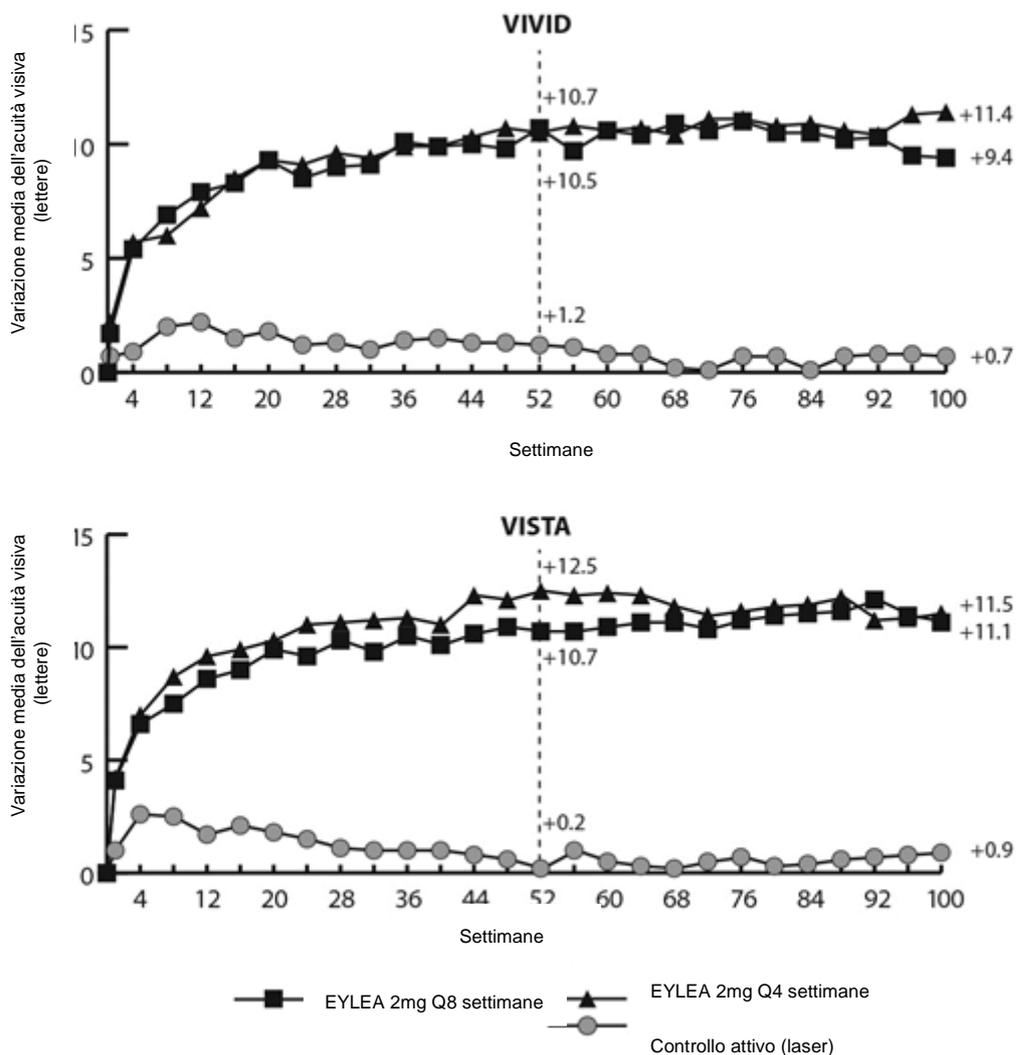
bella 5 e nella Figura 4 sottostanti.

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

Esiti di efficacia	VIVID <sup>DME</sup>						VISTA <sup>DME</sup>					
	52 settimane			100 settimane			52 settimane			100 settimane		
	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Controllo attivo (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Controllo attivo (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Controllo attivo (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Controllo attivo (laser) (N = 154)
Variazione media della BCVA misurata con il punteggio ETDRS <sup>E</sup> 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 <sub>B,C,E</sub> (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 $\geq 15$ lettere dal basale	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Differenza aggiustata <sup>D,C,E</sup> (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<sup>DME</sup> e l'anamnesi di IM e/o CVA come fattore per VISTA<sup>DME</sup>
- 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<sup>DME</sup> e l'anamnesi di IM o CVA per VISTA<sup>DME</sup>.
- 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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>



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<sup>DME</sup> e VISTA<sup>DME</sup>, 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<sup>DME</sup> 217 pazienti (70,7%) trattati con Eylea hanno ricevuto iniezioni bilaterali di Eylea fino alla settimana 100; nello studio VIVID<sup>DME</sup> 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 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<sup>DME</sup> and VISTA<sup>DME</sup>, mentre l'efficacia complessiva nel gruppo trattato con aflibercept nel Protocol T era paragonabile ai gruppi Eylea 2Q8 in VIVID<sup>DME</sup> and VISTA<sup>DME</sup>. Nel Protocol T si è osservato un guadagno medio di 13,3 let-

tere, con un 42% dei pazienti che hanno guadagnato almeno 15 lettere dal basale. Il profilo di sicurezza oculare e sistemico (compresi i TEA), era simile a quelli in VIVID<sup>DME</sup> and VISTA<sup>DME</sup>.

### 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<sup>A)</sup>)

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 <sup>B)</sup> misurata con il punteggio ETDRS per le lettere rispetto al basale (DS) <sup>B)</sup>	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Differenza media di LS <sup>C,D,E)</sup> (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 <sup>D,F)</sup> (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

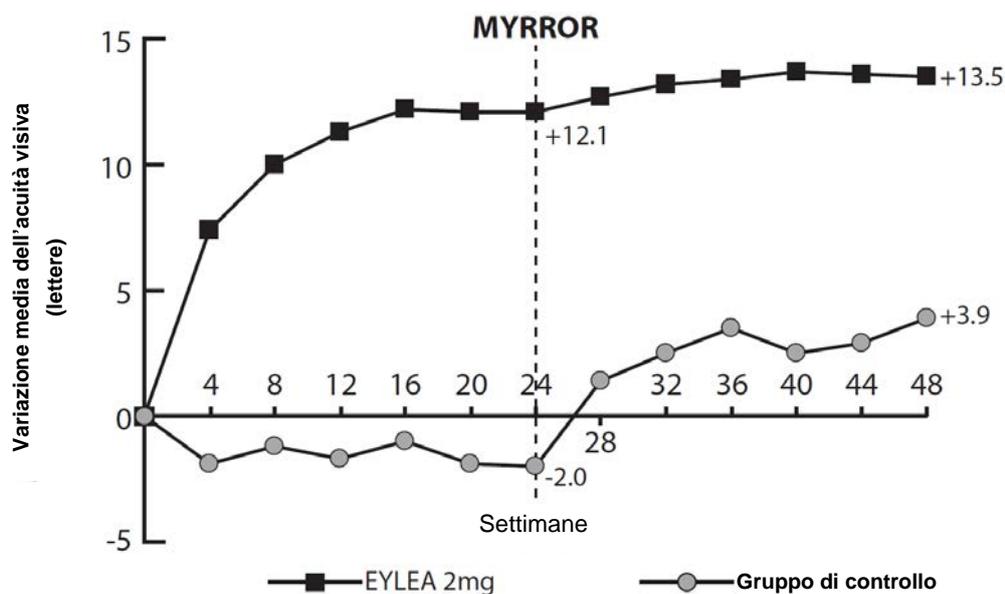
C) Media di LS: media dei minimi quadrati derivata da un modello ANCOVA

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

Risultati simili sono stati osservati in pazienti affetti da CRVO nello studio GALILEO, in pazienti affetti da DME nello studio VIVID<sup>DME</sup> 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  
Sodio diidrogeno fosfato, monoidrato (per la regolazione del pH)  
Disodio idrogeno fosfato, eptaidrato (per la regolazione del pH)  
Sodio cloruro  
Saccarosio  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

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

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).  
Non congelare.  
Tenere il flaconcino nella scatola esterna per proteggerlo dalla luce.

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

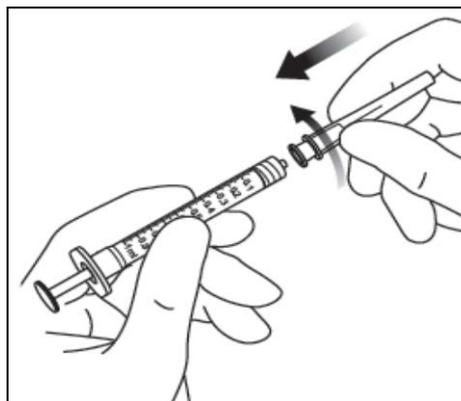
Per l'iniezione intravitreale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

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

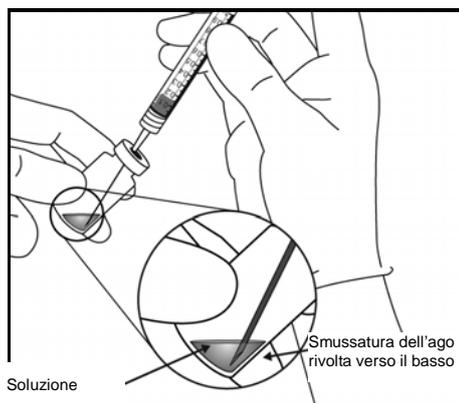
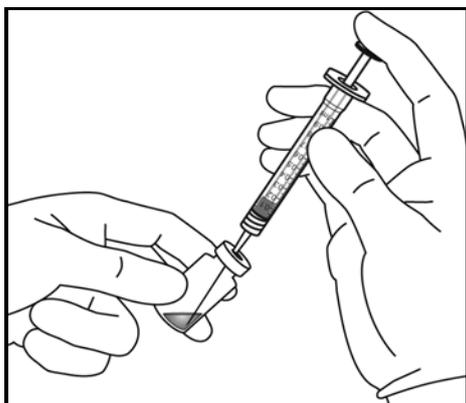
1. Togliere il cappuccio in plastica e disinfettare la parte esterna del tappo in gomma del flaconcino.



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.

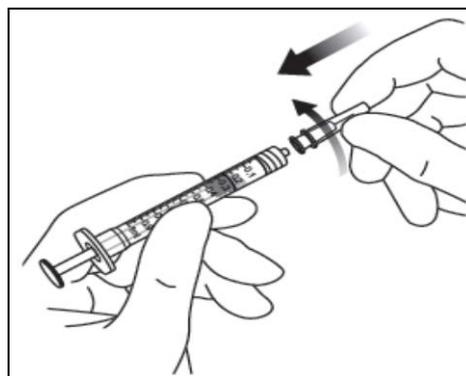


3. Spingere l'ago con filtro nel centro del tappo del flaconcino finché l'ago sia completamente inserito nel flaconcino e la punta tocca il fondo o l'angolo sul fondo del flaconcino.
4. Usando una tecnica asettica, aspirare l'intero contenuto del flaconcino di Eylea nella siringa mantenendo il flaconcino 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 intravitale.

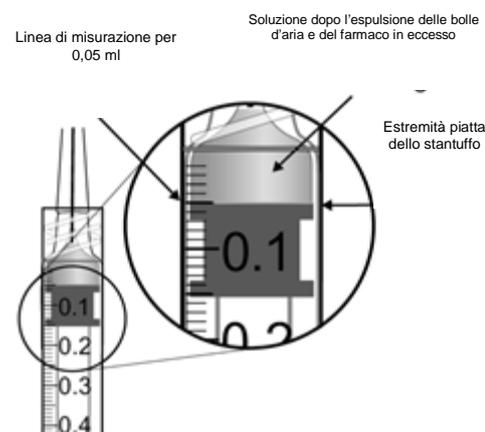
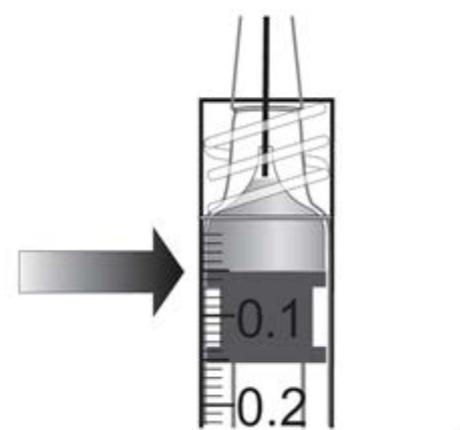
7. Usando una tecnica asettica, inserire un ago da iniezione da 30 G x ½ pollici sulla punta della siringa con Luer-lock ruotandolo con forza.



8. 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 la sua punta si allinei alla linea che segna 0,05 ml sulla siringa.



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

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

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

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

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germany

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

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

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

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

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

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

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del pro-

filo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

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

### Sistema di farmacovigilanza

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

#### • **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

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

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

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

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

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

- Foglio illustrativo
- Chi deve essere trattato con Eylea
- Come prepararsi al trattamento con Eylea
- Quali sono i passaggi successivi al trattamento con Eylea
- Segni e sintomi principali di eventi avversi seri correlati all'iniezione intravitreale, , inclusi endoftalmite, aumento della pressione intraoculare, lacerazione dell'epitelio pigmentato retinico e cataratta
- Quando rivolgersi urgentemente ad un operatore sanitario

- Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci, mentre le donne in gravidanza non devono usare Eylea.

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

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

Descrizione	Termine
<p>Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES):            Nei pazienti con (wet) AMD neovascolare, effettuare, dopo l'ottenimento dell'AIC, uno studio clinico randomizzato con l'obiettivo primario di confrontare il regime standard di iniezioni ogni 8 settimane con un regime flessibile basato sulla valutazione degli esiti visivi e anatomici, sulla base di un protocollo approvato dal CHMP.</p>	<p>Presentazione del report finale dello studio: 30 Novembre 2021</p>
<p>Studio di efficacia post-autorizzativo (PAES):            Effettuare uno studio di efficacia interventistico post-autorizzativo nei pazienti con edema maculare diabetico con l'obiettivo primario di confrontare, dopo il primo anno di trattamento con Eylea, il regime standard di iniezioni ogni 8 settimane con regimi di trattamento alternativi, es. esteso intervallo tra i trattamenti basato sui risultati visivi e anatomici (PRN e treat-and-extend).</p>	<p>Presentazione del report finale dello studio: Novembre 2019</p>

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  
**SCATOLA**  
**Siringa preriempita**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Aflibercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Aflibercept

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:

Polisorbato 20

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (per la regolazione del pH)

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato (per la regolazione del pH)

Sodio cloruro

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile in siringa preriempita

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

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

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

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

Dose singola: 2 mg/0,05 ml

Il volume in eccesso deve essere eliminato.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intravitreo.

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Aprire il blister sterile esclusivamente nella camera pulita di somministrazione.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Non congelare.

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

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

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

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

Bayer 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**

Aflibercept

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

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

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

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intravitreo.

Esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Aprire il blister sterile esclusivamente nella camera pulita di somministrazione.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Non congelare.

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

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

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

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

Bayer 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  
Usò intravitreo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Dose singola = 2 mg/50 microlitri

3,6 mg/90 microlitri

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**  
**SCATOLA**  
**Flaconcino**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in un flaconcino

Aflibercept

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO**

Aflibercept

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti:

Polisorbato 20

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (per la regolazione del pH)

Disodio idrogeno fosfato eptaidrato (per la regolazione del pH)

Sodio cloruro

Saccarosio

Acqua per preparazioni iniettabili

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**Soluzione iniettabile in flaconcino**

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

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

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

1 flaconcino (4 mg/0,1 ml)

Ago da 18G con filtro

Dose singola: 2 mg/0,05 ml

Il volume in eccesso deve essere eliminato.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso intravitreo.

Flaconcino esclusivamente monouso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella scatola esterna per proteggerlo dalla luce.

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

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

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

Bayer 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 soluzione iniettabile  
Aflibercept  
Usò intravitreo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

Dose singola = 2 mg/50 microlitri

Contenuto estraibile = 4 mg/100 microlitri

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

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

#### **Contenuto di questo foglio**

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

#### **1. Che cos'è Eylea e a cosa serve**

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

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena 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 rigonfiamento della retina che si verifica in pazienti diabetici a causa della fuoriuscita di liquido dai vasi sanguigni presenti nella macula. La macula è la 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 collaterali.
- 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 (endofalmitite) 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 macchinari fino alla loro scomparsa.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Eylea**

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

## **3. Come utilizzare Eylea**

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

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

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

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

### AMD essudativa

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

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

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

### Edema maculare secondario a 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.

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

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

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

### 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** (endofalmitide), **distacco, lacerazione o sanguinamento di uno degli strati sensibili alla luce nella parte posteriore dell'occhio** (distacco o lacerazione retinica), **offuscamento del cristallino** (cataratta), **sanguinamento all'interno dell'occhio** (emorragia del corpo vitreo), **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 effetti indesiderati gravi 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 riguardare più di 1 persona su 10):

- peggioramento della vista
- occhio iniettato di sangue causato dal sanguinamento da piccoli vasi sanguigni negli strati esterni dell'occhio
- dolore all'occhio

#### **Effetti indesiderati comuni** (possono riguardare 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 (rottura/distacco dell'epitelio pigmentato retinico\*, distacco /rottura della retina)
- degenerazione della retina (che causa vista disturbata)
- sanguinamento nell'occhio (emorragia del corpo vitreo)
- alcune forme di offuscamento 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 del corpo vitreo, che causa lampi di luce con mosche volanti)

- sensazione di avere qualcosa nell'occhio
- aumento della produzione di lacrime
- gonfiore della palpebra
- sanguinamento nel sito di iniezione
- rossore dell'occhio

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

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

- reazioni allergiche (ipersensibilità)\*\*
- grave infiammazione o infezione all'interno dell'occhio (endofalmitide)
- 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** (possono riguardare fino ad 1 persona su 1.000):

- cecità
- offuscamento del cristallino in seguito ad una lesione (cataratta traumatica)
- infiammazione della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio
- pus nell'occhio

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

L'uso sistemico di inibitori del 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 verificano in seguito all'iniezione di Eylea nell'occhio.

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

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

**5. Come conservare Eylea**

- Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sull'etichetta dopo "Scad." / "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
- Prima dell'uso, il blister chiuso può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore.
- Tenere la siringa preimpilata nel suo blister e nella scatola esterna per proteggerla 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 90 microlitri, equivalenti a 3,6 mg di aflibercept. Una siringa preriempita fornisce una dose di 2 mg di aflibercept in 50 microlitri.
- Gli altri componenti sono: polisorbato 20, sodio diidrogeno fosfato monoidrato (per la regolazione del pH), disodio idrogeno fosfato eptaidrato (per la regolazione del pH), sodio cloruro, saccarosio, acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Eylea e contenuto della confezione**

Eylea è una soluzione iniettabile (preparazione per iniezione) in una siringa preriempita (3,6 mg/90 microlitri). L'aspetto della soluzione è da incolore a giallo pallido.  
Confezione da 1.

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

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germany

### **Produttore**

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

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

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

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

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 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)21-528 59 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0) 118 206 3000

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

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

<-----

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

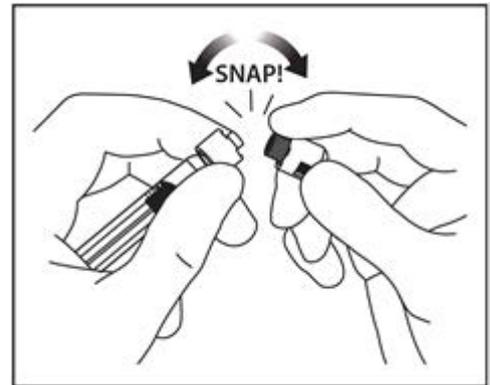
Ogni siringa preriempita deve esclusivamente essere usata per il trattamento di un singolo occhio. Non aprire il blister sterile preriempito al di fuori della camera pulita di somministrazione.

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

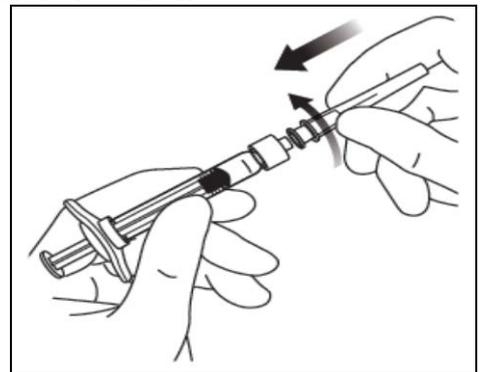
Prima dell'uso, il blister chiuso di Eylea può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il blister, procedere in condizioni asettiche. Per l'iniezione intravitreale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

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

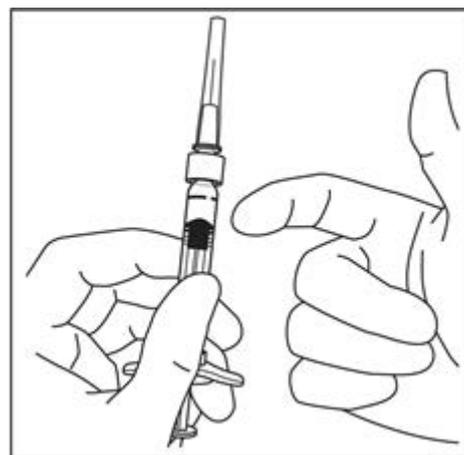
1. Quando si è pronti per somministrare Eylea, aprire la scatola ed estrarre il blister sterilizzato. Aprire con cautela il blister garantendo la sterilità del suo contenuto. Tenere la siringa sul vassoio sterile fino a quando non si è pronti per il montaggio.
2. Usando una tecnica asettica, togliere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



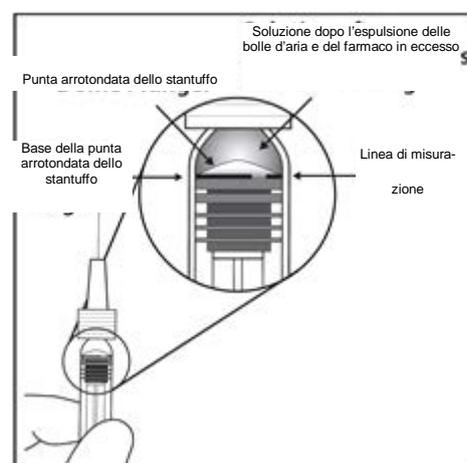
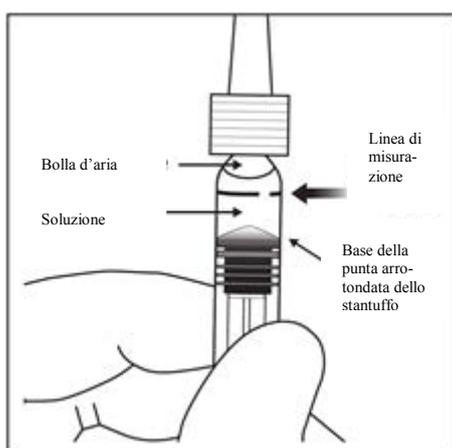
4. Per non compromettere la sterilità del prodotto, non tirare indietro lo stantuffo.
5. Usando una tecnica asettica, inserire con forza l'ago per iniezione ruotandolo sulla punta della siringa con Luer-lock.



6. 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 delicatamente lo stantuffo per allineare la base cilindrica della sua punta arrotondata con la linea nera di misurazione sulla siringa (equivalente a 50 microlitri).



8. La siringa preriempita è esclusivamente monouso.

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

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Eylea 40 mg/ml soluzione iniettabile in un flaconcino Aflibercept

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

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

#### **Contenuto di questo foglio**

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

#### **1. Che cos'è Eylea e a cosa serve**

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

- degenerazione maculare neovascolare correlata all'età (AMD essudativa),
- compromissione della vista dovuta a edema maculare secondario a occlusione della vena 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 rigonfiamento della retina che si verifica in pazienti diabetici a causa della fuoriuscita di liquido dai vasi sanguigni presenti nella macula. La macula è la 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 collaterali.
- 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 (endofalmitite) 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 macchinari fino alla loro scomparsa.

### **Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Eylea**

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

## **3. Come utilizzare Eylea**

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

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

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

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

#### AMD essudativa

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

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

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

#### Edema maculare secondario a 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.

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

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

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

#### 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 di uno degli strati sensibili alla luce nella parte posteriore dell'occhio** (distacco o lacerazione retinica), **offuscamento del cristallino** (cataratta), **sanguinamento all'interno dell'occhio** (emorragia del corpo vitreo), **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 effetti indesiderati gravi 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 riguardare più di 1 persona su 10):

- peggioramento della vista
- occhio iniettato di sangue causato dal sanguinamento da piccoli vasi sanguigni negli strati esterni dell'occhio
- dolore all'occhio

#### **Effetti indesiderati comuni** (possono riguardare 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 (rottura/distacco dell'epitelio pigmentato retinico\*, distacco/ rottura della retina)
- degenerazione della retina (che causa vista disturbata)
- sanguinamento nell'occhio (emorragia del corpo vitreo)
- alcune forme di offuscamento 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 del corpo vitreo, che causa lampi di luce con mosche volanti)

- sensazione di avere qualcosa nell'occhio
- aumento della produzione di lacrime
- gonfiore della palpebra
- sanguinamento nel sito di iniezione
- rossore dell'occhio

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

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

- reazioni allergiche (ipersensibilità)\*\*
- grave infiammazione o infezione all'interno dell'occhio (endofalmitide)
- 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** (possono riguardare fino a 1 persona su 1.000):

- cecità
- offuscamento del cristallino in seguito ad una lesione (cataratta traumatica)
- infiammazione della sostanza gelatinosa all'interno dell'occhio
- pus nell'occhio

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

L'uso sistemico di inibitori del 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 verificano in seguito all'iniezione di Eylea nell'occhio.

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

**Segnalazione degli effetti indesiderati**

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

**5. Come conservare Eylea**

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

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Eylea**

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

### **Descrizione dell'aspetto di Eylea e contenuto della confezione**

Eylea è una soluzione iniettabile (preparazione per iniezione) in un flaconcino (4 mg/100 microlitri).

L'aspetto della soluzione è da incolore a giallo pallido.

Confezione da 1.

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

Bayer 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)2-81 401 01

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

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

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

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

**Luxembourg / Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 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)21-528 59 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0) 118 206 3000

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

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

-----

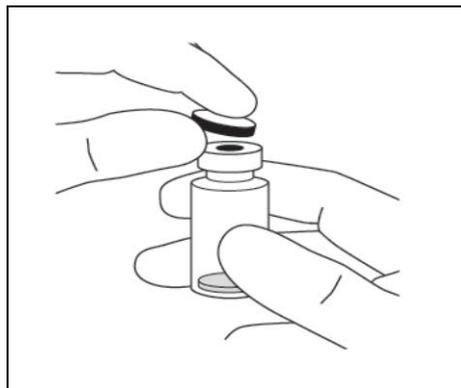
**Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

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

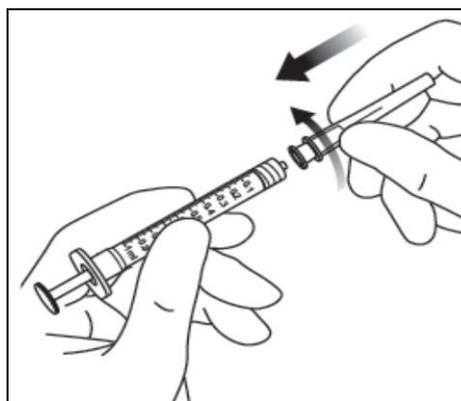
Prima dell'uso, il flaconcino chiuso di Eylea può essere conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25 °C) per un massimo di 24 ore. Una volta aperto il flaconcino, procedere in condizioni asettiche. Per l'iniezione intravitale si deve utilizzare un ago per iniezione da 30 G x ½ pollici.

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

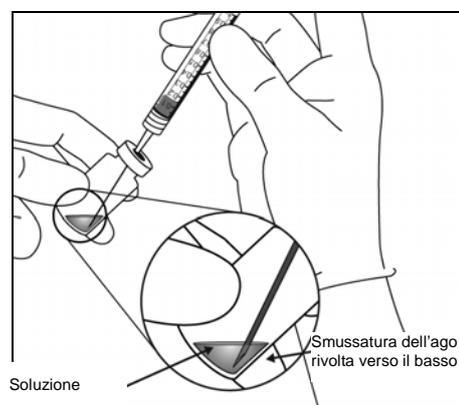
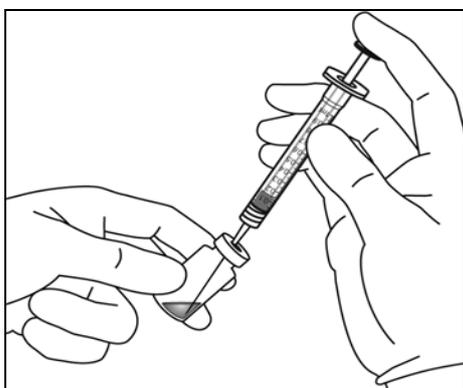
1. Togliere il cappuccio in plastica e disinfettare la parte esterna del tappo in gomma del flaconcino.



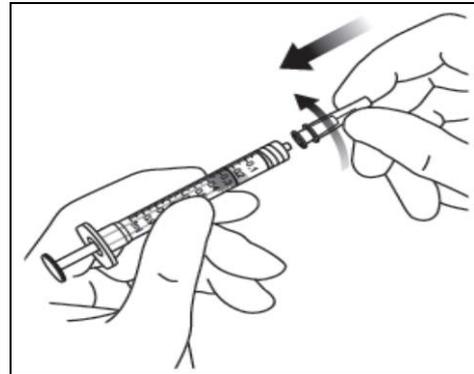
2. Collegare l'ago da 18 G con filtro da 5 micron fornito nella scatola a una siringa sterile con Luer-lock da 1 ml.



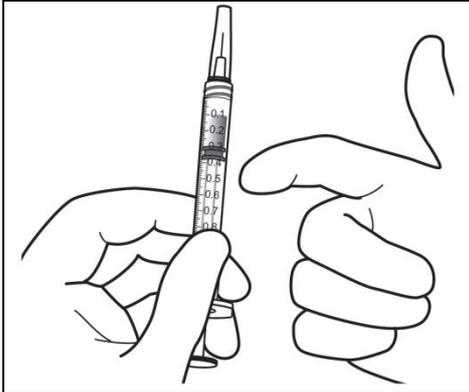
3. Spingere l'ago con filtro nel centro del tappo del flaoncino finché l'ago è completamente inserito nel flaoncino e la punta tocca il fondo o l'angolo sul fondo del flaoncino.
4. Usando una tecnica asettica, aspirare l'intero contenuto del flaoncino di Eylea nella siringa mantenendo il flaoncino in 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 flaoncino durante l'aspirazione, tenendo l'angolo dell'ago completamente immerso nel liquido.



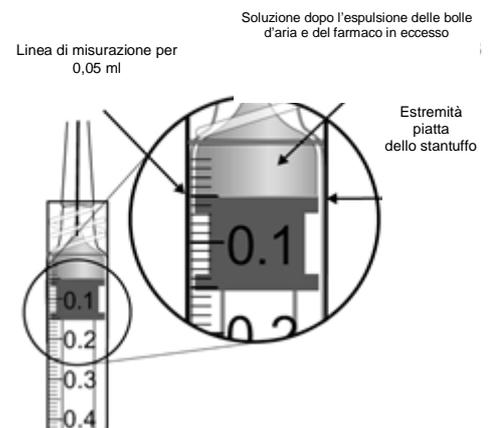
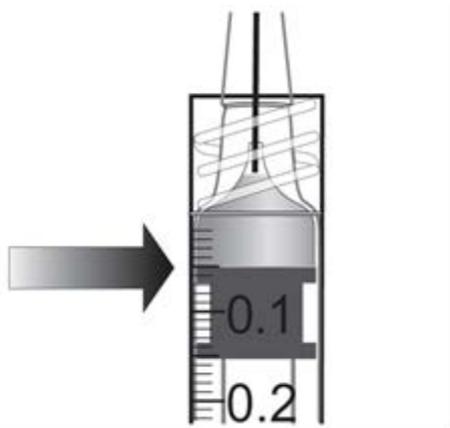
5. Assicurarsi che l'asta dello stantuffo sia tirata sufficientemente all'indietro quando si svuota il flaconcino in modo da svuotare completamente l'ago con filtro.
6. Togliere l'ago con filtro e smaltirlo in modo adeguato.  
Nota: l'ago con filtro non deve essere usato per l'iniezione intravitale.
7. Usando una tecnica asettica, inserire un ago da iniezione da 30 G x ½ pollici sulla punta della siringa con Luer-lock ruotandolo con forza.



8. 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 la sua punta si allinei alla linea che segna 0,05 ml sulla siringa.



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

□□FO□LIO ILLUSTRATI□□

Agenzia Italiana del Farmaco

## Foglio illustrativo informazioni per l'utente

### OZURDEX 0,125 microgrammi impianto intravitreale in applicatore desametasone

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

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

#### 1 CHE COS'È OZURDEX E A CHE COSA SERVE

Il principio attivo di OZURDEX è il desametasone. Il desametasone appartiene a un gruppo di medicinali chiamati corticosteroidi.

OZURDEX è utilizzato per il trattamento di pazienti adulti con:

- Riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in pazienti che sono già stati sottoposti ad intervento di cataratta, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o siano non adatti ad altri tipi di trattamenti. L'edema maculare diabetico consiste in un gonfiore dello strato fotosensibile posto sul retro dell'occhio denominato macula. Il DME è una patologia che interessa alcuni soggetti affetti da diabete.
- Perdita della vista in pazienti adulti causata dall'ostruzione delle vene all'interno dell'occhio. Questa ostruzione porta a un accumulo di fluidi che determina un rigonfiamento nell'area della retina dello strato sensibile alla luce che si trova nella parte posteriore dell'occhio chiamata macula.

Il gonfiore della macula può provocare danni, con effetti sulla visione centrale usata per attività quali la lettura. OZURDEX agisce riducendo il gonfiore e aiutando così a ridurre o prevenire ulteriori danni alla macula.

- Infiammazione della parte posteriore dell'occhio. Questa infiammazione porta ad una riduzione della visione e o alla presenza di corpi mobili nell'occhio, punti neri o linee sottili che si spostano nel campo visivo. L'azione di OZURDEX riduce questa infiammazione.

#### 2 COSA DEVE SAPERE PRIMA DI USARE OZURDEX

##### Non usi OZURDEX

- se è allergico al desametasone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- in presenza di infezioni di qualsiasi tipo all'interno o attorno agli occhi batteriche, virali o da

□□

funghi);

- in caso di glaucoma o di ipertensione all'interno dell'occhio non adeguatamente controllata con i medicinali già prescritti per questi disturbi.
- se l'occhio da sottoporre a trattamento è privo del cristallino e la parte posteriore della capsula del cristallino il sacco capsulare ha subito una rottura.
- se l'occhio da sottoporre a trattamento ha subito intervento di cataratta e contiene una lente artificiale, impiantata nel compartimento anteriore dell'occhio (una lente intraoculare per camera anteriore o è stata fissata alla parte bianca dell'occhio sclera o a quella colorata iride e la parte posteriore della capsula del cristallino il sacco capsulare ha subito una rottura.

### Avvertenze e precauzioni

Prima dell'iniezione di OZURDEX, comunichi al suo medico se:

- è stato sottoposto a chirurgia della cataratta, chirurgia dell'iride o la parte colorata dell'occhio che controlla la quantità di luce che entra all'interno dell'occhio o intervento per rimuovere il gel chiamato vitreo dall'interno dell'occhio
- assume medicinali per fluidificare il sangue;
- assume farmaci steroidei o antinfiammatori non steroidei per via orale o per applicazione oculare;
- in passato ha avuto un'infezione oculare da herpes simplex o un'ulcera dell'occhio che è durata a lungo, oppure ferite agli occhi).

In alcune volte l'iniezione di OZURDEX può causare infezione all'interno dell'occhio, dolore o arrossamento oculare oppure distacco o lacerazione della retina. È importante identificare e trattare questi disturbi il prima possibile.

Informi immediatamente il medico se riscontra aumento del dolore e/o del fastidio agli occhi, peggioramento del rossore agli occhi, bagliori e aumento improvviso di corpi mobili, visione parzialmente bloccata, riduzione della visione oppure aumento della sensibilità alla luce dopo l'iniezione.

In alcuni pazienti, la pressione dell'occhio può aumentare con possibile sviluppo di glaucoma. È un evento che potrebbe non essere notato dal paziente, per cui il medico eseguirà un monitoraggio regolare e, se necessario, prescriverà un trattamento per ridurre la pressione oculare.

Nella maggioranza dei pazienti che non si sono ancora sottoposti ad operazione della cataratta, potrebbe verificarsi un appannamento della lente naturale dell'occhio cataratta dopo trattamento ripetuto con OZURDEX. In tal caso, la visione si ridurrà ed è probabile che sia necessario eseguire l'intervento di cataratta. Il medico la aiuterà a decidere il momento migliore per eseguire tale operazione, ma è necessario sapere che fino all'operazione la visione potrebbe rimanere altrettanto scarsa oppure potrebbe essere peggiore rispetto a quanto fosse prima di iniziare a ricevere le iniezioni di OZURDEX.

L'impianto può spostarsi dalla parte posteriore a quella anteriore dell'occhio in pazienti con lacerazione della parte posteriore della capsula oculare e o in quelli che presentano un'apertura nell'iride. Ciò potrebbe determinare gonfiore dello strato trasparente della parte anteriore dell'occhio e causare visione offuscata. Se tale condizione si prolunga nel tempo e non viene trattata, potrebbe essere necessario eseguire un trapianto tissutale.

L'iniezione simultanea di OZURDEX in entrambi gli occhi non è stata studiata ed è sconsigliata. Il medico non deve iniettare OZURDEX contemporaneamente in entrambi gli occhi.

### Uso nei bambini e adolescenti (sotto i 18 anni di età)

L'uso di OZURDEX su bambini e adolescenti non è stato studiato, ed è quindi sconsigliato.

### Altri medicinali e OZURDEX

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

### **ravidan e allattamento**

dati relativi all'uso di O DE in donne in gravidanza o durante l'allattamento non esistono. O DE non deve essere utilizzato durante la gravidanza o l'allattamento, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento con OZURDEX. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico prima di iniziare il trattamento con OZURDEX. Chieda consiglio al medico prima di usare qualsiasi medicinale.

### **uida di veicoli e utili o di macchinari**

Dopo il trattamento con OZURDEX, è possibile un leggero calo della vista per brevi periodi. Se ciò accade, non guidi o non usi macchinari fino al completo ritorno della vista.

## **3 COME USARE OZURDE**

Tutte le iniezioni di OZURDEX devono essere somministrate da un oculista appropriatamente qualificato.

La dose raccomandata è di un impianto tramite iniezione nell'occhio. L'effetto di questa iniezione tende a diminuire, è possibile iniettare nell'occhio un secondo impianto, se il medico lo ritiene necessario.

Al fine di prevenire eventuali infezioni agli occhi, il medico le prescrive l'uso di colliri antibiotici ogni giorno per 3 giorni prima e dopo ciascuna iniezione. Segua attentamente tali istruzioni.

Il giorno dell'iniezione, il medico potrà applicare colliri antibiotici per prevenire possibili infezioni. Prima dell'iniezione, il medico eseguirà la pulizia dell'occhio e della palpebra. In occasione dell'iniezione, il medico le somministrerà anche un anestetico locale per ridurre o prevenire il dolore all'occhio. Durante l'iniezione di O DE è possibile udire un clic sonoro: ciò è normale.

**Istruzioni dettagliate per il medico su come eseguire l'iniezione di OZURDEX vengono fornite all'interno della confezione del medicinale.**

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

### **EFFETTI INDESIDERATI**

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

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con OZURDEX:

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

Aumento della pressione oculare, appannamento del cristallino (cataratta), emorragia sulla superficie dell'occhio

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

Elevata pressione oculare, appannamento della parte posteriore della lente naturale, sanguinamento all'interno dell'occhio, peggioramento della visione, difficoltà a vedere chiaramente, distacco dello strato gelatinoso all'interno dell'occhio dallo strato fotosensibile nella parte posteriore dell'occhio, distacco del vitreo,

sensazione di macchie nel campo visivo compresi corpi mobili , sensazione di guardare attraverso nebbia o foschia\*, infiammazione delle palpebre, dolore oculare , lampi di luce , gonfiore dello strato sopra la parte bianca dell'occhio , arrossamento dell'occhio , cefalea

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

Infiammazione grave nella parte posteriore dell'occhio di solito dovuta a infezione virale), infezione o infiammazione grave all'interno dell'occhio\*, glaucoma (una patologia oculare in cui l'aumento della pressione intraoculare è associato a danni al nervo ottico , distacco dello strato fotosensibile dalla parte posteriore dell'occhio (distacco della retina), lacerazione dello strato fotosensibile nella parte posteriore dell'occhio (lacerazione della retina)\*, riduzione della pressione oculare associata a perdita dello strato gelatinoso (vitreo) dall'interno dell'occhio\*, infiammazione nella parte anteriore dell'occhio , aumento delle proteine e delle cellule nella parte anteriore dell'occhio a causa di infiammazione , sensazione anomala nell'occhio , prurito palpebrale, rossore della parte bianca dell'occhio , migrazione dell'impianto O DE dalla parte posteriore a quella anteriore dell'occhio che causa visione offuscata o ridotta e che potrebbe eventualmente causare gonfiore della parte trasparente dell'occhio cornea , involontario posizionamento incorretto dell'impianto O DE , emicrania

*Effetti indesiderati possono essere causati dalla procedura dell'iniezione e non dall'impianto di Ozurdex. Le iniezioni e il numero di effetti possono variare.*

### 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 .

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### COME CONSERVARE OZURDEX

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medico non deve utilizzare OZURDEX dopo la data di scadenza riportata sulla scatola e sulla busta dopo C D: a data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

I medicinali non devono essere gettati 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.

### CONTENUTO DELLA CONFEZIONE E ALTRE INFORMAZIONI

#### Cosa contiene OZURDEX

- Il principio attivo è il desametasone.
- Ogni impianto contiene 700 microgrammi di desametasone.
- Gli altri ingredienti sono: 50:50 poli D,L-lattide coglicolide terminante in estere e 50:50 poli D,L-lattide coglicolide terminante in acido.

### Descrizione dell'aspetto di OZURDE e contenuto della confezione

OZURDE è un impianto a forma di cilindretto contenuto all'interno dell'ago di un applicatore. L'applicatore e una bustina di materiale essiccante sono sigillati in una busta chiusa all'interno di una scatola di cartone. Ogni scatola contiene un applicatore con un impianto da utilizzare una sola volta e gettare subito dopo l'uso.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Allergan Pharmaceuticals Ireland  
Castlebar Road  
Westport  
Co. Mayo  
Irlanda

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

**Belgi** **Belgique** **Belgien**

**Lussemburgo** **Luxemburg** **Nederland**

Allergan n.v

Tél/Tel: +32 (0)2 351 24 24

..: +359 (0) 800 20 280

**Repubblica**

Allergan CZ s.r.o.

Tel: +420 800 188 818

**Danimarca** **Norge** **Suomi** **Finland** **Sverige**

Allergan Norden AB

Tlf/Puh/Tel: + 46 (0)8 594 100 00

**Deutschland**

Pharm-Allergan GmbH

Tel: +49 69 92038 10

**Eesti**

Allergan Baltics UAB

Tel: + 372 56955144

Allergan Hellas Pharmaceuticals S.A.

..: +30 210 74 73 300

**España**

Allergan S.A.

Tel: + 34 91 807 6130

**France**

Allergan France SAS

Tél: +33 (0)1 49 07 83 00

**Island**

Actavis ehf.

Sími: +354 550 3300

**Italia**

Allergan S.p.A

Tel: + 39 06 509 561

**Latvija**

Allergan Baltics UAB

Tel: +371 27331152

**Lietuva**

Allergan Baltics UAB

Tel: +370 62660247

**Magyarország**

Allergan Hungary Kft.

Tel.: +36 80 100 101

**sterreich**

Pharm-Allergan GmbH

Tel: +43 1 99460 6355

**olska**

Allergan Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 256 37 00

**ortugal**

Profarin Lda.

Tel: + 351 21 425 3242

**România**

Allergan S.R.L.

Tel: +40 21 301 53 02

**Irlanda** Ewopharma d.o.o. Tel:  
+385 1 6646 563

**Irlanda** Allergan Ltd  
Tel: + 44 (0) 1628 494026

**Slovenia**  
Ewopharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 590 848 40

**Slovenia**  
Allergan SK s.r.o.  
Tel: +421 800 221 223

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

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

Agenzia Italiana del Farmaco

[Da fornire nella confezione]

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente al personale medico o sanitario e includono i paragrafi numerati del RCP che contengono informazioni pratiche per l'uso del medicinale. Per le informazioni complete sul prodotto si prega di fare riferimento all' "C".

## INFORMAZIONI PER IL PERSONALE SANITARIO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OZURDEX 700 microgrammi impianto intravitale in applicatore

### INFORMAZIONI CLINICHE

#### Indicazioni terapeutiche

OZURDEX è indicato per il trattamento di pazienti adulti con:

- riduzione della capacità visiva dovuta a edema maculare diabetico (DME) in pazienti pseudofachici, o in pazienti che si ritiene abbiano una risposta insufficiente o siano non adatti ad una terapia non-corticosteroidica.
- edema maculare secondario ad Occlusione Venosa Retinica di Branca (BRVO) o ad Occlusione Venosa Retinica Centrale (CRVO)
- infiammazione del segmento posteriore dell'occhio che è causata da uveite non infettiva (vedere paragrafo 5.1 del RCP)

#### Dosologia e modo di somministrazione

OZURDEX deve essere somministrato da un oculista qualificato, esperto in iniezioni intravitreali.

#### Posologia

La dose raccomandata è di un impianto di OZURDEX somministrato per via intravitale nell'occhio interessato. Si sconsiglia la somministrazione simultanea in entrambi gli occhi (vedere paragrafo 4.4 del RCP).

Dopo l'iniezione è necessario monitorare i pazienti, al fine di poter intervenire rapidamente in caso di infezione o di aumento della pressione intraoculare (vedere paragrafo 4.4 del RCP).

#### Popolazioni speciali

Pazienti anziani da 65 anni di età

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

#### Modo di somministrazione

OZURDEX è un impianto intravitale monouso in applicatore esclusivamente per uso intravitale. Ogni singolo applicatore può essere utilizzato solo per il trattamento di un singolo occhio.

La procedura di iniezione intravitale deve essere eseguita in condizioni aseptiche controllate comprendenti l'uso di guanti sterili, un telo sterile e un blefarostato sterile o equivalente.

Il paziente deve essere istruito ad autosomministrarsi un collirio antimicrobico ad ampio spettro ogni giorno per 3 giorni prima e dopo ciascuna iniezione. Prima dell'iniezione, è necessario disinfettare la superficie oculare, palpebrale e cutanea perioculare (utilizzando ad esempio gocce di soluzione di iodio povidone al 5% sulla congiuntiva come effettuato nelle sperimentazioni cliniche per l'approvazione di OZURDEX e praticare un'anestesia locale adeguata. Rimuovere la busta dalla

scatola e verificare l'assenza di danni vedere paragrafo . del C . quindi aprire la busta in un campo sterile e posizionare con delicatezza l'applicatore su un vassoio sterile. muovere con attenzione il tappo dall'applicatore. una volta aperta la busta, l'applicatore deve essere utilizzato immediatamente.

tenere l'applicatore in una mano e tirare la linguetta di sicurezza. Non girare o flettere la linguetta. Con la parte smussata dell'ago rivolta verso l'alto, inserire l'ago nella sclera per circa 2 mm e dirigerlo verso il centro dell'occhio in camera vitreale fino a portare il manicotto di silicone a contatto con la congiuntiva. Premere lentamente il pulsante di attivazione fino a sentire un chiaro clic. Prima di estrarre l'applicatore dall'occhio, accertarsi che il pulsante di attivazione sia stato premuto a fondo, bloccandosi a livello della superficie dell'applicatore. muovere l'ago nella stessa direzione seguita per inserirlo nell'occhio.

immediatamente dopo l'iniezione di OZURDEX, eseguire un'oftalmoscopia indiretta nel quadrante di iniezione per verificare che la procedura d'inserimento dell'impianto sia stata eseguita correttamente. La visualizzazione è possibile nella grande maggioranza dei casi. qualora l'impianto non sia visibile, utilizzare un bastoncino di cotone sterile per esercitare una leggera pressione nel punto d'iniezione così da riuscire a vedere l'impianto.

Dopo l'iniezione intravitreale, è necessario continuare il trattamento dei pazienti con un antimicrobico ad ampio spettro.

### 3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 del RCP.
- Infezioni oculari o perioculari attive o sospette, fra le quali la maggior parte delle patologie virali della cornea e della congiuntiva, compresi i casi di cheratite epiteliale da herpes simplex (cheratite dendritica) in corso, vaiolo, varicella, infezione da micobatteri e patologie fungine.
- Glaucoma avanzato non adeguatamente controllato con il solo uso di medicinali.
- Occhi afachici con rottura della capsula posteriore del cristallino.
- Occhi con lente intraoculare per camera anteriore (Anterior Chamber Intraocular Lens, ACIOL), lente oculare a fissazione iridea o transclerale e rottura della capsula posteriore del cristallino.

### 4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le iniezioni intravitreali, comprese quelle di OZURDEX, possono essere associate a endoftalmite, infiammazione intraoculare, aumento della pressione intraoculare e distacco della retina. È necessario utilizzare sempre tecniche di iniezione asettiche appropriate. Inoltre, dopo l'iniezione è necessario monitorare i pazienti, al fine di poter intervenire rapidamente in caso di infezione o di aumento della pressione intraoculare. Il monitoraggio può richiedere un controllo della perfusione della testa del nervo ottico subito dopo l'iniezione, una tonometria entro 15 minuti dall'iniezione e un esame biomicroscopico da due a sette giorni dopo l'iniezione.

Ai pazienti deve essere spiegato di segnalare immediatamente qualsiasi sintomo che indichi la presenza di una endoftalmite o di uno degli eventi sopra menzionati, ad esempio dolore oculare, vista offuscata, ecc. (vedere paragrafo 4.8 del RCP).

Tutti i pazienti con capsula posteriore del cristallino che presenta lacerazione, come quelli con lente per camera posteriore ad esempio a causa di intervento alla cataratta e o quelli che hanno un'apertura dell'iride nella cavità vitrea ad esempio a causa di iridectomia) con o senza anamnesi di vitrectomia, sono a rischio di migrazione dell'impianto nella camera anteriore. La migrazione dell'impianto nella camera anteriore può determinare edema corneale. L'edema corneale grave persistente potrebbe progredire fino a richiedere trapianto corneale. Ad eccezione dei pazienti che presentano controindicazioni (vedere paragrafo 4.3), per cui OZURDEX non deve essere utilizzato, OZURDEX

deve essere impiegato con cautela e solo dopo aver eseguito un'attenta valutazione del rischio-beneficio. Questi pazienti devono essere attentamente monitorati per consentire diagnosi e gestione precoci della migrazione del dispositivo.

L'uso di corticosteroidi, incluso OZURDEX, può indurre cataratte (incluse cataratte subcapsulari posteriori), aumento della IOP, glaucoma indotto da steroidi e può provocare infezioni oculari secondarie.

Negli studi clinici sul DME della durata di 3 anni il 59% dei pazienti con occhio fachico in studio trattati con OZURDEX è stato sottoposto a intervento chirurgico di cataratta nell'occhio in studio (vedere paragrafo 4.8 del RCP).

Dopo la prima iniezione l'incidenza di cataratta appare maggiore nei pazienti con uveite non infettiva del segmento posteriore rispetto ai pazienti BRVO/CRVO. Negli studi clinici BRVO/CRVO, casi di cataratta sono stati segnalati più frequentemente nei pazienti fachici che ricevevano una seconda iniezione (vedere paragrafo 4.8 del RCP). Solo un paziente su 368 ha richiesto un intervento chirurgico di cataratta durante il primo trattamento e tre pazienti su 302 durante il secondo trattamento. Nello studio sull'uveite non infettiva, un paziente sui 302 pazienti fachici è stato sottoposto a chirurgia della cataratta dopo una singola iniezione.

La prevalenza di emorragia congiuntivale nei pazienti con uveite non infettiva del segmento posteriore sembra essere maggiore rispetto ai BRVO/CRVO e DME. Ciò potrebbe essere attribuibile alla procedura di iniezione intravitreale o all'uso concomitante di corticosteroidi o farmaci antinfiammatori non steroidei topici e/o sistemici. Non è richiesto alcun trattamento in quanto si verifica una risoluzione spontanea.

Come atteso con la somministrazione di steroidi oculari e iniezioni intravitreali, è possibile riscontrare un aumento della pressione intraoculare (IOP). L'aumento della IOP è di solito gestibile con l'uso di farmaci che riducono la IOP (vedere paragrafo 4.8). Tra i pazienti che hanno segnalato casi di aumento della IOP maggiore o uguale a 10 mmHg rispetto al basale, la maggior parte di questi ha mostrato tale aumento tra i 1 e i 7 giorni dopo l'iniezione. Pertanto, è necessario un regolare monitoraggio della IOP, indipendentemente dalla IOP basale, e ogni eventuale aumento dopo l'iniezione deve essere gestito nel modo più opportuno. I pazienti di età inferiore a 45 anni con edema maculare successivo a occlusione della vena retinica o a infiammazione del segmento posteriore dell'occhio causata da uveite non infettiva sono più facilmente soggetti all'aumento della IOP.

Nei pazienti con anamnesi di infezione virale oculare (ad es. herpes simplex), i corticosteroidi devono essere impiegati con cautela e non vanno utilizzati in presenza di herpes simplex oculare attivo.

La sicurezza e l'efficacia di OZURDEX somministrato simultaneamente in entrambi gli occhi non sono ancora state valutate. Per questo motivo si sconsiglia la somministrazione simultanea in entrambi gli occhi.

OZURDEX non è stato studiato in pazienti con edema maculare secondario a RVO con una significativa ischemia retinica. OZURDEX è quindi sconsigliato per questi pazienti.

Un numero limitato di soggetti affetti da diabete di tipo 1 è stato esaminato in studi di Fase 3 e la risposta a OZURDEX in tali soggetti non è stata significativamente diversa dai soggetti affetti da diabete di tipo 2.

Nella RVO la terapia con anticoagulanti è stata usata nel 2% dei pazienti trattati con OZURDEX; in questi pazienti non sono stati segnalati casi di eventi avversi di natura emorragica. Nel DME è stata utilizzata terapia anticoagulante nell'8% dei pazienti. Tra i pazienti che hanno utilizzato terapia anticoagulante, la frequenza di eventi avversi emorragici è stata simile nel gruppo trattato con OZURDEX rispetto a quello sottoposto a trattamento di simulazione (29% vs 32%). Tra i pazienti che non hanno utilizzato terapia anticoagulante, il 27% dei pazienti trattati con OZURDEX ha riferito

eventi avversi emorragici rispetto al 20% di quelli nel gruppo sottoposto a trattamento di simulazione. È stata riferita emorragia vitreale in una percentuale superiore di pazienti trattati con OZURDEX che hanno assunto terapia anticoagulante rispetto a quelli che non l'hanno ricevuta.

Medicinali antiplastrinici, come ad esempio clopidogrel, sono stati utilizzati in alcune fasi degli studi clinici fino al 56% dei pazienti. Per i pazienti che hanno utilizzato farmaci concomitanti e antiplastrinici, sono stati riferiti eventi avversi emorragici in una percentuale leggermente superiore di pazienti a cui era stato somministrato OZURDEX (fino al 29%) rispetto al gruppo sottoposto a trattamento di simulazione fino al , a prescindere dall'indicazione terapeutica o dal numero di trattamenti. L'evento avverso emorragico più comune riferito è stato emorragia congiuntivale (fino al 24%).

OZURDEX deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che assumono medicinali anticoagulanti o antiplastrinici.

#### **Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Non sono stati effettuati studi di interazione.

L'assorbimento sistemico è minimo e non sono previste interazioni.

#### **Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Gli studi eseguiti su animali hanno mostrato effetti teratogeni in seguito a somministrazione topica oftalmica (vedere paragrafo . del C . Non sono disponibili dati adeguati relativamente all'uso di desametasone somministrato alle gestanti per via intravitreale. Il trattamento sistemico a lungo termine con glucocorticosteroidi durante la gravidanza aumenta il rischio di ritardo di crescita intrauterina e di insufficienza surrenalica nel neonato. Quindi, sebbene i livelli sistemici di desametasone negli esseri umani si siano dimostrati bassi, il trattamento intraoculare con OZURDEX non è raccomandato durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio giustifichi il potenziale rischio al feto.

##### Allattamento

Il desametasone viene escreto nel latte materno. A seguito di questa via di somministrazione, e ai conseguenti livelli sistemici, non sono previsti effetti sul bambino. Comunque, OZURDEX non è raccomandato durante l'allattamento, a meno che non sia espressamente necessario.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati in relazione alla fertilità.

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

OZURDEX può alterare moderatamente la capacità di guidare e usare macchinari. Dopo la somministrazione di OZURDEX, i pazienti possono riportare una temporanea riduzione della visione (vedere paragrafo 4.8). Essi devono pertanto evitare di guidare o utilizzare macchinari fino alla scomparsa di questi effetti.

#### **Effetti indesiderati**

##### Riepilogo del profilo di sicurezza

Gli eventi avversi più comunemente segnalati dopo il trattamento con OZURDEX sono quelli frequentemente osservati con la terapia steroidea oftalmica o con le iniezioni intravitreali (rispettivamente aumento della IOP, formazione di cataratta ed emorragia congiuntivale o vitreale).

Reazioni avverse segnalate meno frequentemente, ma più gravi, includono endoftalmite, retinite necrotizzante, distacco retinico e lacerazione retinica.

eccezione della cefalea e dell'emicrania, non sono state identificate reazioni avverse al farmaco sistemiche con l'uso di OZURDEX.

Tabella contenente l'elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse ritenute correlate al trattamento con OZURDEX osservate nelle sperimentazioni cliniche di Fase III (DME, BRVO/CRVO e uveite) e segnalate spontaneamente sono elencate nella tabella seguente secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA, in base alla seguente convenzione:

Molto comuni (>10%), comuni da 1% a 10%, non comuni da 0,1% a 1%, rare da 0,01% a 0,1%, molto rare (<0,01%). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 1 Reazioni avverse**

Classe per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Emicrania
Patologie dell'occhio	Molto comune	Aumento della pressione intraoculare**, cataratta**, emorragia congiuntivale*
	Comune	Iperensione oculare, cataratta subcapsulare, emorragia vitreale, riduzione dell'acuità visiva, disturbi/riduzione della capacità visiva, distacco del vitreo*, corpi mobili vitreali*, opacità del vitreo*, blefarite, dolore oculare*, fotopsia*, edema congiuntivale*, iperemia congiuntivale*
	Non comune	Retinite necrotizzante, endoftalmite*, glaucoma, distacco della retina*, lacerazione della retina*, ipotonia dell'occhio, infiammazione della camera anteriore*, cellule/bagliori della camera anteriore*, sensazione anomala nell'occhio, prurito palpebrale, iperemia sclerale*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Dislocazione del dispositivo* (migrazione dell'impianto con o senza edema corneale vedere anche paragrafo 4.4), complicazione dell'inserimento del dispositivo (malposizionamento del dispositivo)

\* indica reazioni avverse considerate correlate alla procedura di iniezione intravitreale (la frequenza di queste reazioni avverse è proporzionale al numero di trattamenti somministrati).

\*\* in uno studio osservazionale di real world di 24 mesi sul trattamento dell'edema maculare dopo RVO e uveite non infettiva a carico del segmento posteriore dell'occhio questi eventi avversi sono stati riferiti più spesso nei pazienti sottoposti a > iniezioni rispetto ai pazienti sottoposti a iniezioni: formazione di cataratta (17,7% vs. 17,7%), progressione di cataratta (32,0% vs. 13,1%), emorragia vitreale (6,0% vs. 2,0%) e aumento della IOP (24% vs. 16,6%).

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Edema maculare diabetico

La sicurezza clinica di OZURDEX nei pazienti affetti da edema maculare diabetico è stata valutata in due studi di Fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati verso un trattamento di simulazione. In entrambi gli studi è stato randomizzato un totale di 347 pazienti ai quali è stato somministrato OZURDEX, mentre 350 pazienti hanno ricevuto trattamento di simulazione.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate durante l'intero periodo di studio, nell'occhio in

studio di pazienti sottoposti al trattamento con OZURDEX, sono state cataratta e aumento della IOP (vedere di seguito).

Negli studi clinici sul DME della durata di 3 anni, l'87% dei pazienti con occhio fachico in studio trattato con OZURDEX presentava al basale un certo grado di opacizzazione del cristallino/inizio di cataratta. L'incidenza di tutti i tipi di cataratta osservati (ovvero cataratta corticale, cataratta diabetica, cataratta nucleare, cataratta subcapsulare, cataratta lenticolare, cataratta) negli studi di 3 anni è stata del 68% nei pazienti trattati con OZURDEX con un occhio fachico in studio. Il 59% dei pazienti con occhio in studio fachico necessitava di intervento chirurgico di cataratta entro la visita finale del 3° anno; la maggior parte eseguiti nel 2° e 3° anno.

La OI basale media nell'occhio in studio era la stessa in entrambi i gruppi di trattamento. L'aumento medio della OI basale non superava i 1,5 mmHg a tutte le visite nel gruppo trattato con OZURDEX, con un picco della OI media alla visita effettuata dopo 1 mese dall'iniezione, con il ritorno approssimativamente ai livelli basali entro il 6° mese dopo ciascuna iniezione. La percentuale e l'entità dell'aumento della OI successivo al trattamento con OZURDEX non sono aumentati con il ripetersi dell'iniezione di OZURDEX.

Il 28% dei pazienti trattati con OZURDEX presentava un aumento della OI di 1,5 mmHg rispetto al basale a una o più visite durante lo studio. Al basale il 3% dei pazienti necessitava di farmaco(i) per la riduzione della IOP. Nel complesso, il 42% dei pazienti ha richiesto farmaci per la riduzione della IOP nell'occhio in studio a un certo punto durante gli studi a 3 anni, con la maggioranza dei pazienti che ha necessitato di più di un medicinale. Il picco d'uso di farmaci si è verificato durante i primi 3 mesi ed è rimasto simile di anno in anno.

In un totale di 427 pazienti, 192 trattati con OZURDEX è stato sottoposto a interventi a carico dell'occhio in studio per il trattamento dell'aumento della OI. Un paziente trattato con OZURDEX ha richiesto intervento chirurgico incisionale trabeculectomia per gestire l'aumento della OI indotto da steroidi, 1 paziente è stato sottoposto a trabeculectomia a causa della formazione di fibrina nella camera anteriore che bloccava il deflusso acquoso determinando un aumento della IOP, 1 paziente è stato sottoposto a iridotomia a causa di glaucoma ad angolo chiuso e 1 paziente è stato sottoposto a iridectomia a causa di intervento di cataratta. Per nessun paziente è stata necessaria la rimozione dell'impianto tramite vitrectomia al fine di controllare la IOP.

□□□□□□□□

La sicurezza clinica di OZURDEX in pazienti con edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica centrale o di branca è stata valutata in due studi randomizzati di fase III, in doppio cieco, verso un trattamento di simulazione. Nei due studi di fase III 427 pazienti sono stati randomizzati a ricevere OZURDEX e 426 a ricevere un trattamento di simulazione. In totale, 401 (94%) pazienti randomizzati e trattati con OZURDEX hanno completato il periodo di trattamento iniziale (fino al giorno 180).

In totale, il 47,3 % dei pazienti riportava almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nei pazienti che erano stati sottoposti al trattamento con OZURDEX sono state l'aumento della pressione intraoculare, l'emicrania e l'emorragia congiuntivale.

Il profilo delle reazioni avverse per i pazienti con casi di BRVO è risultato simile a quello osservato per i pazienti con CRVO, sebbene l'incidenza complessiva delle reazioni avverse sia risultata più elevata per il sottogruppo di pazienti con CRVO.

L'aumento della pressione intraoculare con OZURDEX raggiunge il picco massimo al giorno 1, per poi tornare ai livelli del basale entro il giorno 3. L'innalzamento della IOP o non ha richiesto trattamenti o è stato gestito con l'uso temporaneo di terapia topica per il controllo della OI. Durante il periodo di trattamento iniziale, lo 0,7% (3/421) dei pazienti ai quali è stato somministrato OZURDEX ha richiesto procedure di intervento laser o chirurgico per gestire l'elevata IOP nell'occhio studiato, rispetto allo 0,2% (1/423) dei pazienti sottoposti a trattamento di simulazione.

Il profilo delle reazioni avverse su 341 pazienti analizzati dopo una seconda iniezione di OZURDEX si è rivelato simile a quello osservato con la prima iniezione. In totale, il 54% dei pazienti ha riportato almeno una reazione avversa. L'incidenza dell'aumento di O<sub>2</sub>, è risultato simile a quello registrato in seguito alla prima iniezione ed è similmente tornato al basale entro il giorno 180. L'incidenza complessiva di cataratta è stata più elevata dopo un anno rispetto ai primi sei mesi.

#### □□eite

La sicurezza clinica di O<sub>2</sub> DE in pazienti con infiammazione del segmento posteriore dell'occhio causata da uveite non infettiva è stata valutata in uno studio singolo randomizzato, multicentrico, in cieco.

In totale, 77 pazienti sono stati randomizzati per ricevere OZURDEX, e 76 sottoposti a un trattamento di simulazione. In totale, 73 pazienti (95%) randomizzati e trattati con OZURDEX hanno completato lo studio di 26 settimane.

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nell'occhio dello studio di pazienti che erano stati sottoposti al trattamento con O<sub>2</sub> DE sono state l'emorragia congiuntivale, l'aumento della pressione intraoculare (25,0%) e la cataratta (11,8%).

#### 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

#### □□□ Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, deve essere controllata la pressione intraoculare e, se ritenuto necessario dal medico, deve essere trattata.

#### □3 Dati preclinici di sicurezza

In studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto a dosaggi considerati sufficientemente in eccesso rispetto alla dose massima per l'uomo, indicando una scarsa rilevanza per l'uso clinico.

Per OZURDEX non sono disponibili dati relativi a mutagenicità, carcinogenicità o tossicità inerente a riproduzione e sviluppo. Il desametasone ha mostrato essere teratogeno in topi e conigli dopo applicazioni topiche oftalmiche.

Nei conigli è stata osservata l'esposizione al desametasone a seguito della diffusione controlaterale nell'occhio sano non trattato dopo l'inserimento di un impianto nella parte posteriore dell'occhio.

#### □□ INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### □□□ Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

OZURDEX è esclusivamente monouso.

Un singolo applicatore può essere utilizzato solo per il trattamento di un singolo occhio.

L'applicatore non deve essere utilizzato se il sigillo della busta contenente l'applicatore è danneggiato. Una volta aperta la busta, l'applicatore deve essere utilizzato immediatamente.

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

**ALLEGATO I**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI  
TERMINI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per desametasone (prodotto autorizzato centralmente indicato per uveite ed edema maculare), le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Human Medicinal Product*, CHMP) sono le seguenti:

Dopo il completamento dello studio sulla sicurezza post-autorizzazione non interventistico (osservazionale) 206207-025 per valutare la sicurezza a lungo termine di Ozurdex nella pratica clinica reale, si è giunti alla conclusione che i pazienti che ricevono più di 2 iniezioni manifestano più reazioni avverse. Sebbene gli eventi avversi riportati siano coerenti con il profilo di sicurezza noto e non determinino nuove preoccupazioni in materia di sicurezza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio propone di aggiornare i paragrafi . e . dell' C per riflettere tali modifiche. Con ulteriori emendamenti, il PRAC accetta gli aggiornamenti alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su desametasone (prodotto autorizzato centralmente indicato per uveite ed edema maculare) il CHMP ritiene che il rapporto rischio/beneficio dei medicinali contenenti desametasone (prodotto autorizzato centralmente indicato per uveite ed edema maculare) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

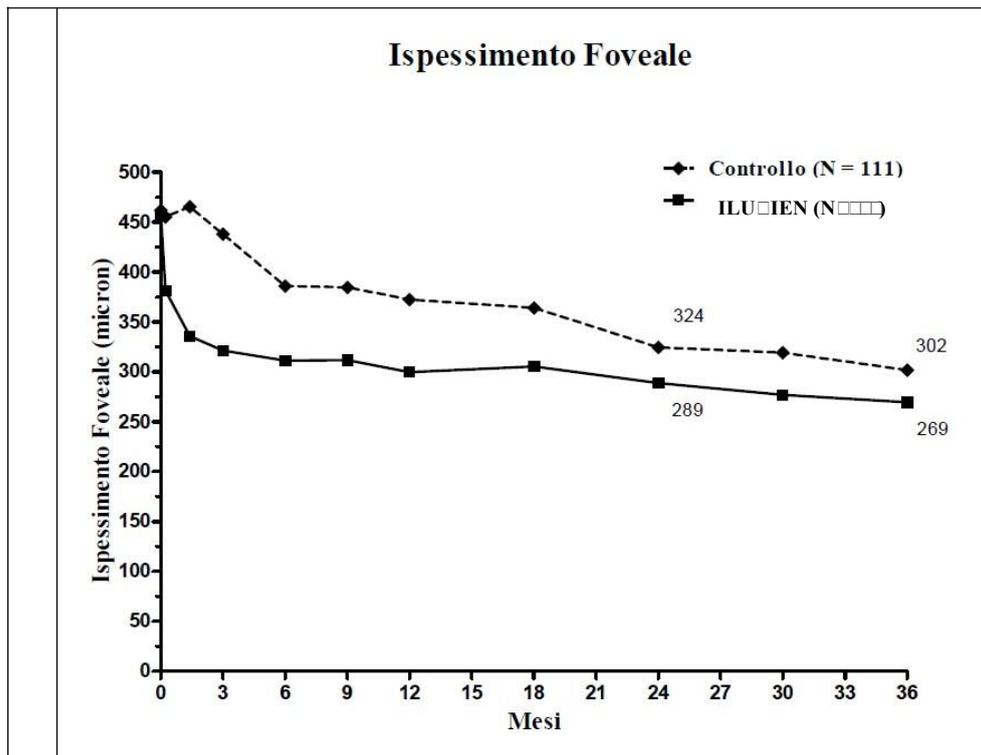
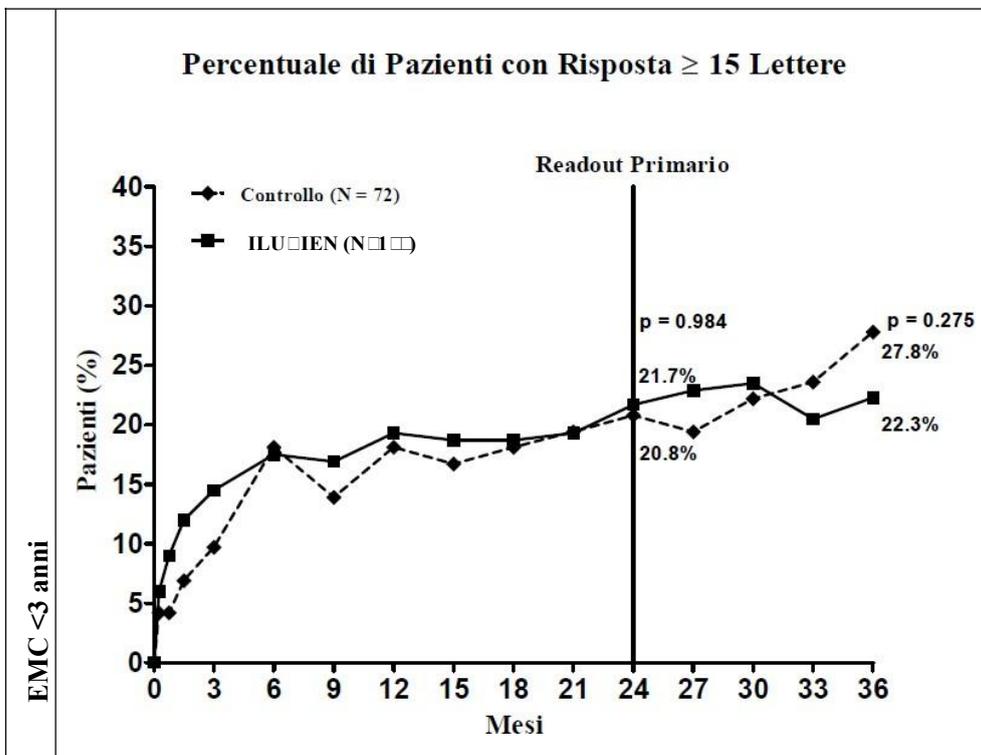
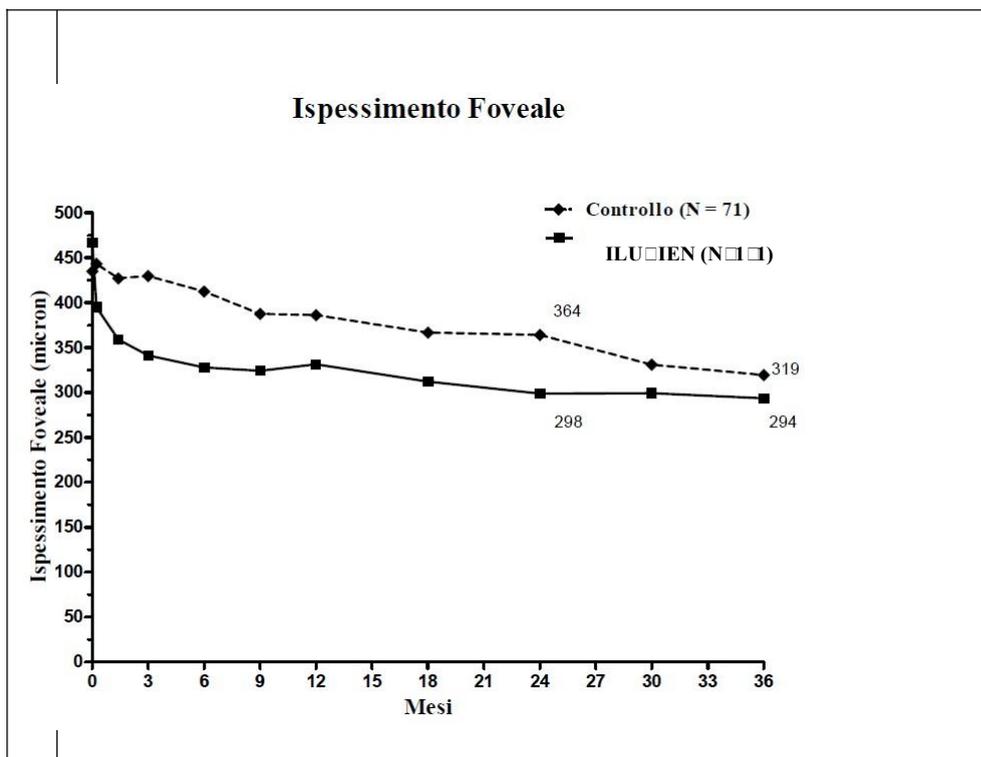


Figura 3: confronto tra la variazione media nell'ispessimento foveale (CPT) in eccesso rispetto al basale e la percentuale di soggetti con miglioramento  $\geq 15$  lettere rispetto alla migliore acuità visiva corretta basale per il sottogruppo con durata dell'EMD <3 anni



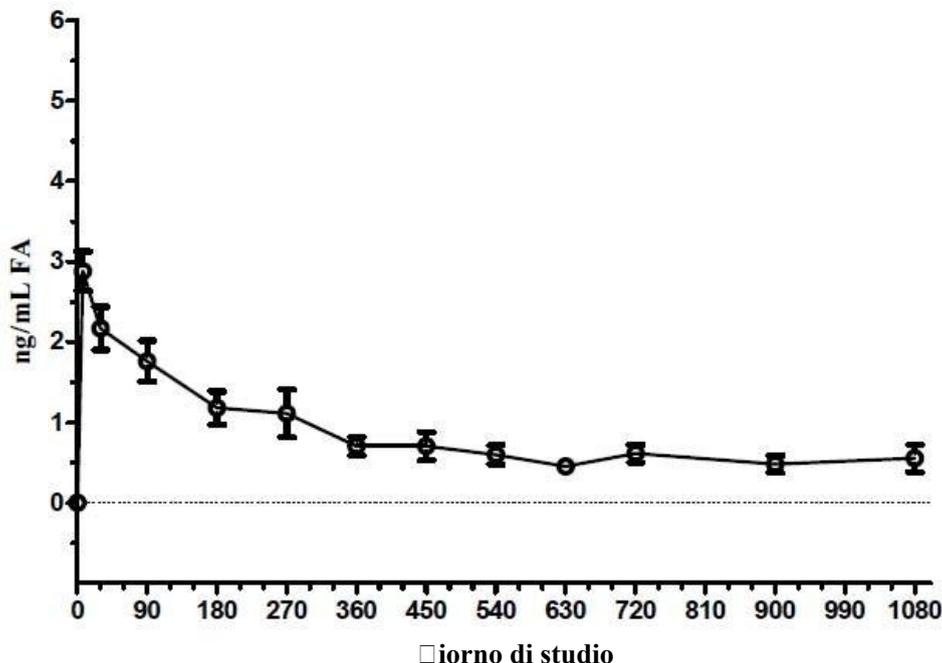


l'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi su fluocinolone acetonide in somministrazione intravitreale in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'edema maculare diabetico. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

#### 4.3 Proprietà farmacocinetiche

In uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti umani (C-01-06-002, lo Studio FAMOUS) le concentrazioni plasmatiche di fluocinolone acetonide (FA) sono state inferiori al limite inferiore di rilevabilità del campione (100 pg/mL) a tutte le valutazioni dal Giorno 1 fino al Mese 36. Per la maggioranza dei soggetti le concentrazioni massime di fluocinolone acetonide nell'umor acqueo sono state osservate al giorno 1. Tali concentrazioni sono diminuite nei primi 6 mesi, per rimanere essenzialmente costanti fino al Mese 36 per i soggetti non sottoposti a ritrattamento. Per i soggetti sottoposti a ritrattamento si è osservato un secondo picco di concentrazione di fluocinolone acetonide simile a quello successivo alla dose iniziale. Dopo il ritrattamento le concentrazioni di fluocinolone acetonide nell'umor acqueo sono tornate a livelli approssimativamente simili a quelli osservati al momento del primo trattamento.

**Figura 4.3 Livelli di FA nell'umor acqueo umano in soggetti che hanno ricevuto 1 impianto ILU IEN (studio FAMOUS)**



### 3 Data preclinici di sicurezza

Gli effetti teratogeni di fluocinolone acetonide dopo la somministrazione sistemica sono stati dimostrati nei topi e nei conigli. Non sono disponibili dati sul potenziale mutagenico, carcinogenico o sulla tossicità dello sviluppo di fluocinolone acetonide in somministrazione intravitale. Tuttavia, la presenza di fluocinolone acetonide in somministrazione intravitale non è stata rilevata a livello sistemico e pertanto non si prevedono effetti sistemici.

Effetti locali (lesioni degenerative focali a carico delle fibre delle regioni corticali posteriori e polari posteriori del cristallino) sono stati osservati in esemplari di coniglio trattati con dosi di fluocinolone acetonide per via intravitale superiori alla dose clinica utilizzata. Effetti locali (cicatizzazione focale nella retina) sono stati osservati anche in esemplari di coniglio trattati sia con un dispositivo contenente placebo che fluocinolone acetonide. Questa cicatrizzazione non è stata riscontrata nell'uomo nella pratica clinica e si ritiene sia dovuta alle differenze anatomiche tra l'occhio del coniglio e l'occhio umano.

### INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

#### Elenco degli eccipienti

Alcol polivinilico  
 Tubicino in poliimmide  
 Sigillante siliconico

#### Incompatibilità

Non pertinente.

### 3 Periodo di validità

2 anni

Usare immediatamente dopo la rimozione della pellicola.

**▣▣▣▣ ▣recau▣ioni particolari per la conserva▣ione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare o congelare.  
Non aprire l'astuccio sigillato fino al momento dell'applicazione.

**▣▣▣▣ Natura e contenuto del contenitore**

l'impianto viene fornito in un applicatore monouso con un ago da gauge. Ciascun applicatore sterile contiene un impianto di forma cilindrica di colore marrone chiaro lungo , mm. l'applicatore è contenuto in un astuccio di plastica sigillato da una pellicola.

**▣▣▣▣ ▣recau▣ioni particolari per lo smaltimento e la manipola▣ione**

Smaltire l'applicatore in un contenitore per rifiuti sanitari a rischio biologico.  
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**▣▣▣▣ TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Alimera Sciences Limited  
Royal Pavilion  
Wellesley Road  
Aldershot  
Hampshire  
GU11 1PZ  
Regno Unito

Concessionario di vendita:

S.I.F.I. S.p.A.  
Via Ercole Patti, 36  
95025 Aci S. Antonio (CT)  
Italia

**▣▣▣▣ NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042616019 – microgrammi impianto intravitale in applicatore applicatore monouso

**▣▣▣▣ DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17-06-2014

**1▣▣▣▣ DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2017