

UPUTSTVO ZA LEK

Eylea[®], 40 mg/mL rastvor za injekciju aflibercept

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Eylea i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Eylea
3. Kako se primenjuje lek Eylea
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Eylea
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Eylea i čemu je namenjen

Lek Eylea je rastvor koji se ubrizgava u oko radi lečenja oboljenja oka kod odraslih osoba koja se zovu

- neovaskularna (vlažna) senilna degeneracija makule (vlažna AMD),
- oštećena funkcija vida zbog makularnog edema kao posledice okluzije retinalne vene RVO (grane retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO)),
- oštećena funkcija vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME),
- oštećena funkcija vida usled neovaskularizacije sudovnjače kod kratkovidosti (miopna CNV).

Aflibercept, aktivna supstanca leka Eylea, blokira aktivnost grupe faktora, poznatih kao faktor A rasta vaskularnog endotela (VEGF-A) i faktor rasta placente (PlGF).

Kod pacijenata sa vlažnom AMD i miopnom CNV ovi faktori kada su prisutni u višku, uključeni su u abnormalno formiranje novih krvnih sudova u oku. Ovi novi krvni sudovi mogu da izazovu curenje sastojaka krvi u oko i eventualno oštećenje tkiva koje je u oku odgovorno za vid.

Kod pacijenata sa CRVO dolazi do začepljenja glavnog krvnog suda koji odvodi krv iz mrežnjače. Kao odgovor na to povećava se nivo VEGF-a što dovodi do prodora tečnosti u mrežnjaču i otoka makule (deo mrežnjače odgovoran za jasan vid), pa se zbog toga ovo stanje i zove makularni edem. Kada makula otekne usled prisustva tečnosti, centralni vid postaje zamućen.

Kod pacijenata sa BRVO, blokiran je jedan ili više ogranaka glavnog krvnog suda, koji transportuje krv iz mrežnjače. Kao odgovor na to, povećava se nivo VEGF-a, što dovodi do prodora tečnosti u mrežnjaču i otoka makule, pa se zbog toga ovo stanje i zove makularni edem.

Dijabetički makularni edem predstavlja oticanje mrežnjače, koje se javlja kod pacijenata sa dijabetesom, usled curenja tečnosti iz krvnih sudova u makulu. Makula je deo mrežnjače odgovoran za normalan vid. Kada makula otekne usled prisustva tečnosti, centralni vid postaje zamućen.

Pokazano je da lek Eylea može da zaustavi rast novih abnormalnih krvnih sudova u oku, koji često propuštaju tečnost ili krv. Lek Eylea može pomoći da se stabilizuje, i u mnogim slučajevima, poboljša vid u situacijama gubitka vida povezanim sa vlažnom AMD, CRVO, BRVO, DME i miopnom CNV.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Eylea

Lek Eylea ne smete primati:

- ako ste alergični na aflibercept ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedeni u odeljku 6)
- ako trenutno imate ili sumnjate da imate infekciju oka i predela oko oka (okularne i periokularne infekcije)
- ako imate teško zapaljenje oka (ispoljava se bolom i crvenilom).

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što primite lek Eylea:

- ako imate glaukom;
- ako ste ranije imali epizode svetlućanja (bljeskovi svetla) ili „mušice“ (plivajuće mrlje u vidnom polju) i ako su se njihov broj i veličina naglo povećali;
- ako ste operisali oko u prethodne četiri nedelje ili se planira operacija na oku u toku sledeće četiri nedelje;
- ako imate težak oblik CRVO ili BRVO (ishemijski CRVO ili BRVO) lečenje lekom Eylea se ne preporučuje.

Važno je da znate i sledeće:

- efikasnost i bezbednost leka Eylea, kada se primenjuje u oba oka istovremeno, nije sistemski ispitana i može da dovede do povećanog rizika od ispoljavanja sistemskih neželjenih dejstava;
- injekcija leka Eylea može, kod nekih pacijenata, da dovede do povećanja očnog pritiska (intraokularnog pritiska) 60 minuta posle injekcije. Vaš lekar će Vas zbog toga nadzirati nakon svake injekcije;
- ako se u oku razvije infekcija ili zapaljenje (endoftalmitis) ili neka druga komplikacija, možete osetiti bol u očima, pojačanje osećaja nelagodnosti, pogoršanje crvenila u oku, zamagljen ili lošiji vid i pojačanu osetljivost na svetlo. Važno je da se bilo koji od ovih simptoma dijagnostikuje i leči što je moguće pre;
- Vaš lekar će proveriti da li imate faktore rizika za posebna oboljenja oka (rascep pigmentnog epitela mrežnjače) u kom slučaju lek Eylea treba primeniti sa oprezom;
- lek Eylea se ne sme primenjivati u trudnoći osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za fetus (plod);
- žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasan vid kontracepcije tokom lečenja i najmanje tri meseca nakon poslednje injekcije leka Eylea.

Sistemska upotreba VEGF inhibitora, supstanci sličnih onima koje se nalaze u leku Eylea je potencijalno povezana sa rizikom od začepjenja krvnih sudova krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji) što može dovesti do srčanog udara ili šloga. Teorijski moguće je da se ovako nešto dogodi i nakon primene injekcije leka Eylea u oko. Postoje ograničeni podaci o lečenju pacijenata sa CRVO, BRVO, DME i miopne CNV, koji su imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (kratkotrajni izostanak snabdevanja krvlju manjeg dela mozga) ili srčani udar u poslednjih 6 meseci.

Ukoliko se nešto od navedenog odnosi na vas, lek Eylea će Vam biti dat sa oprezom.

Postoje samo ograničeni podaci u terapiji:

- pacijenata sa DME koji imaju dijabetes tipa I
- kod dijabetičara sa veoma visokom vrednošću šećera u krvi (HbA1c preko 12%)
- kod dijabetičara sa bolešću oka koja je nastala usled dijabetesa i naziva se proliferativna dijabetička retinopatija.

Nema iskustva u terapiji:

- pacijenata sa akutnim infekcijama.
- pacijenata sa drugim stanjima oka, kao što su smanjena oštrina vida (ablacija retine) ili zamućen vid usled ruptur makule.
- dijabetičara sa nekontrolisanim visokim krvnim pritiskom.
- pacijenata koji nisu azijskog porekla sa miopnom CNV.
- pacijenata sa prethodno lečenom miopnom CNV.
- pacijenata sa oštećenjem izvan centralnog dela makule (ekstrafovealne lezije) usled miopne CNV.

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, lekar će uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kada predlaže terapiju lekom Eylea.

Deca i adolescenti

Primena leka Eylea kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitivana, jer oboljenja vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME i miopna CNV se uglavnom javljaju kod odraslih. Zbog toga, ne postoji odgovarajuća primena leka Eylea u ovoj u uzrasnoj grupi.

Drugi lekovi i Eylea

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Trudnoća i dojenje

- Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasnu kontracepciju tokom lečenja i najmanje tri meseca nakon poslednje injekcije leka Eylea.
- Ne postoje iskustva sa primenom leka Eylea kod trudnica. Primena leka Eylea se ne preporučuje u toku trudnoće osim ako potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalni rizik za fetus (plod). Ako ste trudni ili planirate trudnoću, obratite se Vašem lekaru za savet pre nego što primite lek Eylea.

- Primena leka Eylea se ne preporučuje u toku dojenja, jer nije poznato da li lek Eylea prelazi u majčino mleko. Posavetujte se sa svojim lekarom pre započinjanja terapije lekom Eylea.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nakon što primite injekciju leka Eylea može doći do privremenog poremećaja vida. Nemojte upravljati vozilima ili rukovati mašinama sve dok poremećaji vida traju.

Lek Eylea sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma“.

3. Kako se primenjuje lek Eylea

Lekar sa iskustvom u davanju injekcija u oko će ubrizgati lek Eylea u Vaše oko pod aseptičnim (čistim i sterilnim) uslovima.

Preporučena doza je 2 mg aflibercepta (50 mikrolitara).

Lek Eylea se primenjuje kao injekcija u oko (intravitrealna injekcija).

Pre injekcije Vaš lekar će primeniti sredstva za dezinfekciju oka da bi brižljivo očistio Vaše oko i sprečio infekciju. Vaš lekar će Vam dati lokalni anestetik da bi smanjio ili sprečio bol koji možete imati od injekcije.

Neovaskularna (vlažna) senilna degeneracija makule (vlažna AMD)

Pacijenti sa vlažnom AMD počće sa jednom injekcijom mesečno tokom prva tri meseca, a zatim jednom injekcijom nakon dva meseca.

Vaš doktor će tada odlučiti da li ćete naredne injekcije da primete na svaka dva meseca, ili će se interval između injekcija postepeno povećavati za po 2 ili 4 nedelje, ukoliko je vaše stanje stabilno. Ukoliko se vaše stanje pogorša, interval između injekcija će biti skraćen, ali ne na manje od dva meseca između dve injekcije tokom prve godine lečenja.

Nemate potrebe da vidate Vašeg lekara u periodu između injekcija, izuzev ako osetite neke probleme ili Vas je lekar drugačije savetovao.

Makularni edem kao posledica RVO (grane retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO))

Vaš lekar će odrediti najprikladniji raspored lečenja za Vas. Lečenje ćete započeti serijom injekcija, svaki mesec.

Inteval između dve injekcije ne sme biti kraći od jednog meseca.

Ako se Vaše stanje ne poboljša, Vaš lekar može odlučiti da prekine lečenje lekom Eylea.

Vaše lečenje će se nastaviti mesečnim injekcijama sve dok Vaše stanje ne bude stabilno. Možda će biti potrebne 3 ili više mesečnih injekcija.

Vaš lekar će pratiti Vaš odgovor na terapiju i može nastaviti Vašu terapiju postepenim produženjem intervala između injekcija kako bi se održalo stabilno stanje. Ako se Vaše stanje počne pogoršavati sa produženjem intervala između datih injekcija, Vaš lekar će interval skratiti u skladu s tim.

Zavisno od Vašeg odgovora na terapiju, Vaš lekar će odlučiti o rasporedu dodatnih pregleda i terapija.

Dijabetički makularni edem (DME)

Pacijenti sa DME počće terapiju sa jednom injekcijom mesečno tokom prvih pet meseci, a zatim jednom injekcijom na svaka dva meseca.

Nemate potrebe da posećujete Vašeg lekara u periodu između injekcija, izuzev ako osetite neke tegobe ili Vas je lekar drugačije savetovao.

Nakon prvih 12 meseci terapije lekom Eylea, vremenski interval između doza može biti produžen na osnovu ispitivanja koje će obaviti Vaš lekar. Vaš lekar će odlučiti o rasporedu kontrolnih pregleda.

Ukoljiko se ustanovi da nema poboljšanja posle nastavka terapije, Vaš lekar može odlučiti da prekine lečenje lekom Eylea.

Miopna CNV

Pacijenti sa miopnom CNV će primiti samo jednu injekciju. Dodatne injekcije ćete primiti samo ukoliko lekarski pregled pokaže da se Vaše stanje nije popravilo.

Interval između dve injekcije ne sme da bude kraći od mesec dana.

Ukoliko se Vaši simptomi povuku, a zatim vrate, Vaš lekar može ponovo da počne terapiju.

Vaš lekar će odlučiti o rasporedu narednih pregleda.

Ako ste zaboravili da primite lek Eylea

Zakažite novi termin za pregled i injekciju.

Ako naglo prestanete da primite lek Eylea

Posavetujte se sa Vašim lekarom pre nego što prekinete terapiju.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Postoji mogućnost nastanka **alergijskih reakcija** (preosetljivosti). **One mogu biti ozbiljne i zahtevati da se odmah obratite lekaru.**

Kod primene leka Eylea mogu nastati neka neželjena dejstva koja zahvataju oko, zbog samog načina primene injekcije. Neka od tih neželjenih dejstava mogu biti **ozbiljna** i uključuju **slepilo, ozbiljnu infekciju ili upalu unutar oka** (endofthalmitis), **odvajanje, cepanje ili krvarenje sloja osetljivog na svetlost na zadnjem delu oka** (odvajanje ili rascep mrežnjače), **zamućenje ocnog sočiva** (katarakta), **krvarenje u oku** (vitrealna hemoragija), **odvajanje supstance slične gelu od mrežnjače** (odvajanje staklastog tela) i **povećanje pritiska unutar oka**, videti deo 2. Ova ozbiljna neželjena dejstva koja zahvataju oko, nastala su kod manje od 1 na svakih 1900 injekcija u kliničkim studijama.

Ako primetite iznenadno slabljenje vida, ili pojačanje bola i i crvenila u oku nakon primljene injekcije, **odmah se javite lekaru.**

Lista prijavljenih neželjenih dejstava

Sledeća lista sadrži neželjena dejstva koja su prijavljena i koja mogu imati veze sa procedurom davanja injekcije ili lekom. Nemojte se uznemiriti, jer se kod Vas možda neće javiti nijedno od njih. Uvek obavestite svog lekara o svakoj sumnji na neželjeno dejstvo.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- slabljenje vida
- zakrvavljeno oko izazvano krvarenjem iz malih krvnih sudova spoljašnjih slojeva oka
- bol u oku

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- odvajanje ili rasep jednog od slojeva zadnjeg dela oka, što rezultuje pojavom bljeskova svetlosti sa plivajućim česticama, što ponekad može dovesti do gubitka vida (rasep pigmentnog epitelnog sloja mrežnjače*, ablacija pigmentnog epitelnog sloja mrežnjače)
- degeneracija mrežnjače (što uzrokuje poremećen vid)
- krvarenje u oku (krvarenje u staklastom telu)
- određeni oblici zamućenja očnog sočiva (katarakta)
- oštećenje prednjeg zaštitnog sloja očne jabučice (kornee)
- povišenje očnog pritiska
- pokretne tačke u vidnom polju
- odvajanje želatinozne strukture unutar oka od mrežnjače (odvajanje staklastog tela od mrežnjače što rezultuje pojavom bljeskova svetlosti i pokretnih tačaka u vidnom polju)
- osećaj da imate nešto u oku
- pojačano stvaranje suza
- otok očnih kapaka
- krvarenje na mestu primene injekcije
- crvenilo oka*

*Stanja za koja se zna da su povezana sa vlažnom AMD; prijavljena su samo kod pacijenata sa vlažnom AMD.

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- alergijske reakcije (preosetljivost)**
- ozbiljno zapaljenje ili infekcija unutar oka (endofthalmitis)
- zapaljenje dužice ili drugih delova oka (iritis, uveitis, iridociklitis, zapaljenje prednje očne komore)
- neobičan osećaj u oku
- iritacija očnih kapaka
- otok prednjeg zaštitnog sloja očne jabučice (kornee)

**Zabeležene su alergijske reakcije poput ospe, svraba (pruritus), koprivnjače (urtikarije) i nekoliko slučajeva teških alergijskih (anafilaktičkih/anafilaktoidnih) reakcija.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- slepilo
- zamagljenje sočiva usled povrede (traumatska katarakta)
- zapaljenje staklastog tela u oku
- gnoj u oku

U kliničkim ispitivanjima je postojalo povećano ispoljavanje krvarenja iz malih krvnih sudova u spoljašnjim slojevima oka (konjunktivalna hemoragija) kod pacijenata sa vlažnom AMD koji su koristili lekove za razređivanje krvi. Ovo povećano ispoljavanje je bilo uporedivo između pacijenata koji su primali ranibizumab i lek Eylea.

Postoji mogućnost da je primena sistemskih inhibitora VEGF-a, supstanci koje su slične onima koje sadrži Eylea, povezana sa rizikom od začepljenja krvnih sudova krvnim ugrušcima (arterijskih tromboembolijskih događaja), što može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Postoji teoretski rizik od takvih događaja nakon injekcije leka Eylea u oko.

Kao i sa svim terapijskim proteinima i sa lekom Eylea postoji mogućnost imunološke reakcije (stvaranja antitela).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavlivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Eylea

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Eylea posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji i bočici nakon „Važi do:”. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C). Ne zamrzavati.

Pre upotrebe, neotvorena bočica leka Eylea može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) do 24 časa. Čuvati bočicu u kartonskoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Eylea

- Aktivna supstanca je aflibercept.
Jedna bočica sadrži 100 mikrolitara, što odgovara 4 mg aflibercepta.
Jedna bočica obezbeđuje dozu od 2 mg aflibercepta u 50 mikrolitara.
- Pomoćne supstance: polisorbitat 20; natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat (za podešavanje pH); dinatrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat (za podešavanje pH); natrijum-hlorid; saharoza; voda za injekcije.

Kako izgleda lek Eylea i sadržaj pakovanja

Rastvor za injekciju.

Eylea je bistar, bezbojan do bleđožut, izosmotski rastvor.

Unutrašnje pakovanje je bočica (tip I stakla) sa zatvaračem (elastomer guma) u kojoj se nalazi 100 mikrolitara rastvora za injekcije.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica, jedna 18 G filter igla i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:
BAYER D.O.O. BEOGRAD, Omladinskih brigada 88b, Beograd

Proizvođač:
BAYER AG, Mullerstrasse 178, Berlin, Nemačka

Napomena:

Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

April, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-02281-18-001 od 24.04.2019.

<----->
SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Eylea je indikovano kod odraslih osoba u terapiji:

- neovaskularne (vlažne) senilne degeneracije makule (AMD – engl. *Age-related Macular Degeneration*),
- oštećenja vida nastalog zbog makularnog edema koji se javlja kao posledica okluzije retinalne vene (okluzije grane retinalne vene (BRVO – engl. *Branch Retinal Vein Occlusion*) ili centralne retinalne vene (CRVO – engl. *Central Retinal Vein Occlusion*)),
- oštećenja vida nastalog zbog dijabetičkog makularnog edema (DME – engl. *Diabetic Macular Oedema*),
- oštećenja vida nastalog usled horoidalne neovaskularizacije uzrokovane miopijom (miopna CNV – eng. *myopic Choroidal Neovascularisation*)

Doziranje i način primene

Lek Eylea se isključivo primenjuje putem intravitrealne injekcije.

Lek Eylea sme da primenjuje isključivo kvalifikovan lekar sa iskustvom u primeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Vlažna senilna degeneracija makule (AMD)

Preporučena doza leka Eylea je 2 mg aflibercepta, što odgovara količini od 50 mikrolitara leka.

Terapija lekom Eylea započinje jednom injekcijom mesečno tokom prvih tri meseca. Nakon toga, terapijski interval se može produžiti na dva meseca.

Na osnovu procene rezultata pregleda oštine vida i pregleda očnog dna od strane lekara, režim doziranja se može održavati na dva meseca ili dalje produžiti režimom doziranja „leči i produži“ (engl. *treat and extend*) u kome se intervali primene leka produžavaju u koracima za po 2 ili 4 nedelje kako bi se održali stabilni rezultati pregleda oštine vida i pregleda očnog dna. Ako se rezultati pregleda oštine vida i pregleda očnog dna pogoršaju, interval primene leka treba skratiti u skladu sa tim do najmanje dva meseca tokom prvih 12 meseci terapije.

Nema potrebe za praćenjem pacijenta između injekcija. Lekar na osnovu svoje procene može zakazati dodatne kontrole radi praćenja, koje mogu biti češće od rasporeda davanja injekcija.

Primena leka u terapijskim intervalima dužim od četiri meseca nije ispitivana (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Makularni edem kao posledica okluzije retinalne vene RVO (grane retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO))

Preporučena doza leka Eylea je 2 mg aflibercepta, što odgovara količini od 50 mikrolitara leka. Nakon prve injekcije, lek se primenjuje jednom mesečno. Interval između dve doze ne bi trebao da bude kraći od jednog meseca.

Ukoliko nema poboljšanja u oštini vida i kod pregleda očnog dna prilikom nastavka lečenja, lečenje lekom Eylea treba prekinuti.

Lečenje se nastavlja u mesečnim intervalima sve dok se ne postigne maksimalna oština vida i/ili dok nema znakova aktivnosti bolesti. Možda će biti potrebne tri ili više uzastopnih mesečnih injekcija.

Lečenje se tada može nastaviti režimom doziranja „leči i produži” uz postepeno produžavanje intervala između doza kako bi se oština vida i rezultati pregleda očnog dna održali stabilnim. Međutim, nema dovoljno podataka na osnovu kojih bi se zaključilo o tačnoj dužini tih intervala. Ukoliko se oština vida i rezultati pregleda očnog dna pogoršaju, intervale između terapije treba skratiti u skladu sa tim.

Raspored kontrolnih pregleda i terapije određuje nadležni lekar na osnovu individualnog odgovora pacijenta.

Kontrolni pregledi mogu uključiti kliničko ispitivanje, funkcionalne testove vida ili druge metode (kao što su optička koherentna tomografija ili angiografija fluoresceinom).

Dijabetički makularni edem (DME)

Preporučena doza leka Eylea je 2 mg aflibercepta, što odgovara količini od 50 mikrolitara leka.

Terapija lekom Eylea započinje jednom injekcijom mesečno tokom prvih pet meseci, nakon čega sledi primena jedne injekcije na svaka dva meseca. Između primenjenih injekcija nema potrebe za praćenjem pacijenata.

Nakon prvih 12 meseci terapije lekom Eylea, terapijski interval može biti produžen na osnovu rezultata pregleda oštine vida i pregleda očnog dna, na primer režimom doziranja „leči i produži” u kome se postepeno produžavaju intervali primene leka kako bi se održali stabilni rezultati pregleda oštine vida i pregleda očnog dna. Međutim, podaci na osnovu kojih bi se zaključilo o dužini tih intervala su nedovoljni. Ako se rezultati pregleda oštine vida i pregleda očnog dna pogoršaju, interval primene leka treba skratiti u skladu s tim.

Dalji raspored kontrolnih pregleda, shodno tome, treba da odredi lekar koji leči pacijenta i on može biti češći nego raspored primene leka.

Ukoliko nema poboljšanja u oštini vida i kod pregleda očnog dna, terapiju lekom Eylea treba prekinuti.

Horoidalna neovaskularizacija uzrokovana miopijom (mCNP)

Preporučena doza leka Eylea je jedna intravitrealna injekcija 2 mg aflibercepta, što odgovara količini od 50 mikrolitara leka.

Dodatne doze leka mogu biti primenjene, ukoliko rezultati pregleda oštine vida i pregleda očnog dna ukazuju na to da bolest prezistira. Recidive treba lečiti kao novonastalu manifestaciju bolesti.

Raspored vršenja kontrolnih pregleda treba da odredi ordinirajući lekar.

Interval između dve primljene doze ne treba da bude kraći od mesec dana.

Posebne populacije

Oštećenje jetre i/ili bubrega

Nisu sprovedena specifična ispitivanja za primenu leka Eylea kod pacijenata sa oštećenjem jetre i/ili bubrega.

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu prilagođavanja doze leka Eylea kod ovih pacijenata (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Stariji pacijenti

Nije potreban poseban oprez. Postoji ograničeno iskustvo u primeni leka Eylea kod pacijenata sa DME starijih od 75 godina.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene leka Eylea kod dece i adolescenata nije ustanovljena. Ne postoji odgovarajuća primena leka Eylea kod pedijatrijske populacije za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV uzrokovana miopijom.

Način primene

Primena intravitrealne injekcije mora se sprovesti u skladu sa medicinskim standardima i važećim smernicama, od strane kvalifikovanog lekara koji ima iskustva u davanju intravitrealnih injekcija. U principu, treba obezbediti adekvatnu anesteziju i mere asepsa, uključujući topikalnu primenu mikrocidna širokog spektra (na primer, primena povidon joda na kožu periokularne regije, kapka i površinu oka). Preporučuje se hirurška dezinfekcija ruku, upotreba sterilnih rukavica, sterilne komprese i sterilnog spekuluma za očne kapke (ili ekvivalentnog instrumenta).

Iglu injekcije treba uvesti u vitrealnu šupljinu 3,5-4,0 mm posteriorno od limbusa, izbegavajući horizontalni meridijan i usmeravajući je u pravcu centra očne jabučice. Potom se ubrizgava 0,05 mL rastvora za injekciju; za sledeću injekciju treba koristiti drugo mesto na beonjači.

Neposredno nakon intravitrealne injekcije treba proveriti da li je kod pacijenta došlo do povećanja vrednosti intraokularnog pritiska. Odgovarajuća kontrola može se sastojati i od provere perfuzije papile optičkog nerva ili tonometrije. Ako je potrebno, treba da bude dostupna sterilna oprema za paracentezu.

Nakon intravitrealne injekcije, pacijente treba uputiti da bez odlaganja prijave simptome koji ukazuju na endoftalmitis (na primer bol u oku, crvenilo oka, fotofobija, zamagljen vid).

Jednu bočicu treba koristiti samo za terapiju jednog oka. Ekstrahovanje više doza iz jedne bočice može dovesti do povećanog rizika od kontaminacije i posledično do infekcije.

Bočica sadrži više od preporučene doze od 2 mg aflibercepta. Ukupna zapremina bočice (100 mikrolitara) ne treba da se iskoristi u celosti. Višak tečnosti treba izbaciti pre davanja injekcije.

Injektovanje celokupne zapremine bočice moglo bi da dovede do predoziranja. Da bi se vazdušni mehur izbacio zajedno sa viškom leka, polako pritiskati klip dok se ne izravnaju cilindrična baza vrha klipa i crna linija za doziranje na špricu (što odgovara 50 mikrolitara, odnosno 2 mg aflibercepta).

Nakon injekcije, neiskorišćeni ostatak leka treba baciti.

Za rukovanje lekom pre primene videti odeljak „Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka”.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu aflibercept ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku „Lista pomoćnih supstanci”.

Postojanje akutne ili suspektne infekcije oka ili periokularne regije.

Akutna teška intraokularna inflamacija.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije povezane sa primenom intravitrealne injekcije

Intravitrealne injekcije, uključujući i injekcije leka Eylea, su povezane sa nastankom endoftalmitisa, intraokularne inflamacije, regmatogenom ablacijom retine, rasepom retine i jatrogenom traumatskom kataraktom (videti odeljak „Neželjena dejstva”). Prilikom primene leka Eylea, uvek se moraju koristiti odgovarajuće aseptične tehnike primene injekcije. Dodatno, pacijente treba pratiti nedelju dana nakon primanja injekcije da bi se moglo brzo reagovati u slučaju nastanka infekcije. Pacijente treba savetovati da bez odlaganja, prijave svaki simptom koji ukazuje na endoftalmitis ili bilo koju od gore navedenih pojava.

Povećanje intraokularnog pritiska zapaženo je u periodu od 60 minuta nakon davanja intravitrealne injekcije, uključujući i one sa lekom Eylea (videti odeljak „Neželjena dejstva”). Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa slabo kontrolisanim glaukomom (ne ubrizgavati lek Eylea ako je intraokularni pritisak ≥ 30 mmHg). U svim slučajevima moraju se kontrolisati intraokularni pritisak, kao i perfuzija papile optičkog nerva, i lečiti na odgovarajući način.

Imunogenost

Kako je ovo protein koji se terapijski primenjuje, postoji mogućnost za razvoj imunogenosti pri primeni leka Eylea (videti odeljak „Neželjena dejstva”). Pacijente treba uputiti da prijave znake ili simptome intraokularne inflamacije, npr. bol, fotofobiju, ili crvenilo, što mogu biti klinički znaci koji se mogu pripisati hipersenzitivnosti.

Sistemska dejstva

Nakon intravitrealne injekcije VEGF inhibitora prijavljeni su sistemski neželjeni događaji, uključujući i krvarenja izvan oka i arterijsku tromboemboliju, i teorijski postoji rizik da se to može odnositi na VEGF inhibiciju. Postoje ograničeni podaci o bezbednosti primene kod pacijenata sa CRVO, BRVO, DME ili CNV uzrokovanom miopijom koji u anamnezi imaju moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak ili infarkt miokarda tokom poslednjih 6 meseci. Ove pacijente treba lečiti sa oprezom.

Ostalo

Kao i za druge intravitrealne anti-VEGF lekove namenjene za primenu kod AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV uzrokovane miopijom, važi sledeće:

- Bezbednost i efikasnost terapije lekom Eylea pri istovremenoj primeni u oba oka nije sistematski proučavana (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka). Ukoliko se terapija primenjuje istovremeno u oba oka, može dovesti do veće sistemske izloženosti, koja može da poveća rizik od pojave sistemskih neželjenih događaja.
- Istovremena upotreba druge anti-VEGF terapije (faktor rasta vaskularnog endotela).
- Nema raspoloživih podataka o istovremenoj upotrebi leka Eylea sa drugim anti-VEGF lekovima (sistemskim ili okularnim).
- Faktori rizika povezani sa razvojem rasepa pigmentnog epitela retine posle primene anti-VEGF terapije kod vlažne AMD, uključuju veliku i/ili visoku ablaciju pigmentnog epitela retine. Kada se započinje terapija lekom Eylea, treba preduzeti mere opreza kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj rasepa pigmentnog epitela retine.

- Terapiju treba odložiti kod pacijenata sa regmatogenom ablacijom retine ili makularnim rupama 3. ili 4. stepena.
- U slučaju retinalnog rasepa dozu treba odložiti, a terapiju ne treba nastavljati dok se rasep adekvatno ne sanira.
- Dozu treba odložiti, a terapiju ne treba nastavljati pre sledećeg zakazanog termina terapije u slučaju:
 - smanjene najbolje korigovane oštine vida (eng. *best corrected visual acuity (BCVA)*) od ≥ 30 slova, u poređenju sa poslednjom procenom oštine vida;
 - subretinalne hemoragije koja zahvata centar fovee, ili ako je veličina hemoragije $\geq 50\%$ ukupne površine lezije.
- Dozu ne treba primenjivati u periodu od 28 dana pre planirane ili nakon izvršene intraokularne hirurške intervencije.
- Lek Eylea ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako potencijalna korist od terapije nadmašuje potencijalni rizik za fetus (videti odeljak „Plodnost, trudnoća i dojenje”).
- Žene u reproduktivnom periodu moraju koristiti efikasnu metodu kontracepcije tokom terapije i još najmanje 3 meseca nakon poslednje intravitrealne injekcije aflibercepta (videti odeljak „Plodnost, trudnoća i dojenje”).
- Iskustva u terapiji pacijenata sa ishemijskim CRVO i BRVO su ograničena. Kod pacijenata koji pokazuju kliničke znake ireverzibilnog ishemijskog gubitka funkcije vida lečenje se ne preporučuje.

Populacije sa ograničenim podacima

Postoje samo ograničeni podaci o terapiji DME kod osoba sa dijabetesom tipa I ili kod pacijenata sa dijabetesom i HbA1c preko 12% ili sa proliferativnom dijabetičkom retinopatijom.

Ne postoje ispitivanja o primeni leka Eylea kod pacijenata sa akutnim sistemskim infekcijama ili kod pacijenta sa već postojećim drugim oboljenjima oka, kao što je ablacija retine ili ruptura makule. Takođe, ne postoje podaci o primeni leka Eylea kod pacijenata sa dijabetesom koji imaju nekontrolisanu hipertenziju. Lekar treba da uzme u obzir nedostatak podataka, pri lečenju ovih pacijenata.

Nema iskustva o primeni leka Eylea u terapiji CNV uzrokovane miopijom kod pacijenata koji nisu azijskog porekla, kod pacijenata koji su prethodno već bili podvrgnuti terapiji CNV uzrokovane miopijom, kao ni kod pacijenata sa lezijama izvan fovee.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa drugim lekovima.

Dopunska primena fotodinamske terapije (PDT) verteporfinom uz lek Eylea nije ispitana, zbog toga bezbednosni profil nije ustanovljen.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste efikasnu metodu kontracepcije tokom terapije i još najmanje 3 meseca nakon poslednje intravitrealne injekcije aflibercepta (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka“)

Trudnoća

Nema podataka o primeni aflibercepta kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala embrio-fetalnu toksičnost (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka).

Iako je sistemska izloženost nakon okularne primene vrlo niska, lek Eylea ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako potencijalna korist od terapije prevazilazi potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se aflibercept izlučuje u majčino mleko. Ne može se isključiti rizik za odojče.

Lek Eylea se ne preporučuje tokom dojenja. Treba doneti odluku da li da se prekine dojenje ili se uzdržati od terapije lekom Eylea, uzimajući u obzir korist od dojenja za dete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

Rezultati ispitivanja sprovedenih na životinjama uz visoku sistemsku izloženost ukazuju da aflibercept može da ošteti plodnost mužjaka i ženki (videti odeljak 5.3 Sažetka karakteristika leka). Ovakva dejstva se ne očekuju nakon okularne primene uz vrlo nisku sistemsku izloženost.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Injekcija leka Eylea ima manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanje mašinama zbog mogućih privremenih poremećaja vida udruženih bilo sa davanjem injekcije ili sa pregledom oka. Pacijenti ne treba da voze ili da rukuju mašinama dok se funkcija njihovog vida ne oporavi dovoljno.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Ukupno 3102 pacijenta je činilo populaciju za ispitivanje bezbednosti, koja je praćena u 8 ispitivanja faze III. Od ukupnog broja pacijenata, 2501 pacijent je lećen preporučenom dozom od 2 mg.

Ozbiljne neželjene reakcije na ispitivanom oku vezane za proceduru primene injekcije bile su uočene u manje od 1 na 1900 intravitrealnih injekcija leka Eylea, a uključivale su slepilo, endoftalmitis, ablaciju retine, traumatsku kataraktu, kataraktu, vitrealno krvarenje, ablaciju staklastog tela i povećanje intraokularnog pritiska (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka“).

Najčešće neželjene reakcije (kod najmanje 5% pacijenata kojima je primenjen lek Eylea) bile su konjunktivalna hemoragija (25%), smanjenje oštine vida (11%), bol u oku (10%), katarakta (8%), povećanje intraokularnog pritiska (8%), ablacija staklastog tela (7%) i pokretne tačke u staklastom telu (7%).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Bezbednosni podaci, čiji opis sledi, uključuju sve neželjene reakcije iz 8 ispitivanja faze III za vlažnu AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV uzrokovanu miopijom, uz logičnu mogućnost uzročne povezanosti sa procedurom primene injekcije ili sa samim lekom.

Neželjene reakcije su navedene po klasama sistema organa i učestalosti korišćenjem sledeće klasifikacije: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ pacijenata).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane redosledom prema opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1: Sve neželjene reakcije povezane sa terapijom prijavljene kod pacijenata u ispitivanjima faze III (podaci dobijeni iz ispitivanja faze III za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV uzrokovana miopijom), ili tokom praćenja nakon stavljanja leka u promet

Klasa sistema organa	Veoma često	Često	Povremeno	Retko
Poremećaji imunog sistema			Preosetljivost***	
Poremećaji oka	Smanjena oština vida, Konjunktivalna hemoragija, Bol u oku	Rascep pigmentnog epitela retine*, Ablacija pigmentnog epitela retine, Degeneracija retine, Krvarenje u staklastom telu,	Endoftalmitis**, Ablacija retine, Rascep retine, Iritis, Uveitis, Iridociklitis, Zamućenje oćnog	Slepilo, Traumatska katarakta, Vitritis, Hipopion

		Katarakta, Kortikalna katarakta, Nuklearna katarakta, Supkapsularna katarakta, Erozija rožnjače, Abrazija rožnjače, Povećanje intraokularnog pritiska, Zamućenje vida, Plutajuće tačke u staklastom telu, Ablacija staklastog tela, Bol na mestu injekcije, Osećaj prisustva stranog tela u oku, Pojačana lakrimacija, Edem očnih kapaka, Krvarenje na mestu injekcije, Punkcijski keratitis, Konjunktivalna hiperemija, Okularna hiperemija	sočiva, Defekt epitela rožnjače, Iritacija na mestu injekcije, Abnormalan osećaj u oku, Iritacija očnih kapaka, Zapaljenje prednje komore, Edem rožnjače	
--	--	---	--	--

* Stanja za koja se zna da su povezana sa vlažnom AMD. Primećeno samo u ispitivanjima vlažne AMD.

** Endoftalmitis sa pozitivnom kulturom kao i sa negativnom kulturom mikroorganizama

*** Tokom perioda nakon stavljanja leka u promet, izveštaji o preosetljivosti uključivali su ospu, pruritus, urtikariju kao i izolovane slučajeve teških anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija.

Opis izabranih neželjenih reakcija

U ispitivanjima faze III za vlažnu AMD, postojala je povećana incidenca konjunktivalne hemoragije kod pacijenata koji su primali antitrombotičnu terapiju. Ova povećana incidenca bila je slična između pacijenata lečenih ranibizumabom i lekom Eylea.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE) su neželjeni događaji koji potencijalno mogu biti povezani sa sistemskom VEGF inhibicijom. Postoji teorijski rizik za razvoj arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar i infarkt miokarda, nakon intravitrealne primene VEGF inhibitora.

Zapažena je niska incidenca arterijskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa vlažnom AMD, DME, RVO i CNV uzrokovanom miopijom. U okviru svih indikacija nije zapažena značajna razlika između grupa lečenih afliberceptom i odgovarajućih grupa lečenih komparatorom.

Kao i svi drugi proteini koji se koriste u terapijske svrhe i lek Eylea ima imunogeni potencijal.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima bile su primenjene doze do 4 mg u mesečnim intervalima, a izolovani slučajevi predoziranja pojavili su se sa dozom 8 mg.

Predoziranje sa povećanom zapreminom injekcije može povećati intraokularni pritisak. Zbog toga, u slučajevima predoziranja treba pratiti intraokularni pritisak, i ukoliko ordinirajući lekar smatra neophodnim, treba započeti odgovarajuće lečenje.

Lista pomoćnih supstanci

Polisorbat 20;
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat (za podešavanje pH);
Dinatrijum-hidrogenfosfat, heptahidrat (za podešavanje pH);
Natrijum-hlorid;
Saharoza;
Voda za injekcije

Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

2 godine.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).
Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u kartonskoj kutiji radi zaštite od svetlosti.

Pre upotrebe, neotvorena bočica leka Eylea može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) do 24 časa. Nakon što se bočica otvori, nastaviti pod aseptičnim uslovima.

Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je bočica (tip I stakla) sa zatvaračem (elastomer guma) u kojoj se nalazi 100 mikrolitara rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica, jedna 18 G filter igla i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Bočica je isključivo za jednokratnu upotrebu u jedno oko.

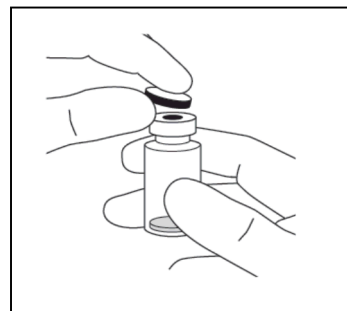
Kako bočica sadrži veću zapreminu (100 mikrolitara) od preporučene doze (50 mikrolitara), deo zapremine sadržane u špricu mora se odstraniti pre primene.

Rastvor treba pre primene vizuelno pregledati da li ima prisustnih čestica strane materije i/ili je došlo do promene boje ili neke promene fizičkog izgleda. U slučaju da se primeti bilo šta od navedenog lek treba baciti.

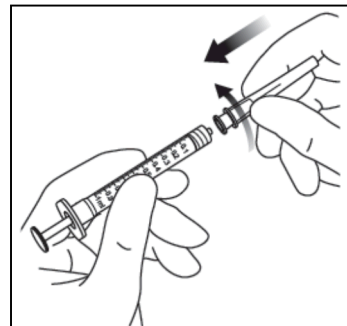
Za intravitrealnu injekciju treba koristiti injekcionu iglu od 30 G x ½ inča.

Uputstvo za upotrebu bočice:

1. Uklonite plastični poklopac i dezinfikujte spoljašnju površinu gumenog zatvarača bočice

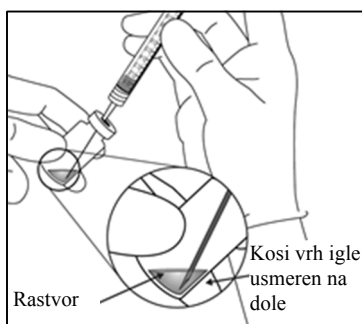
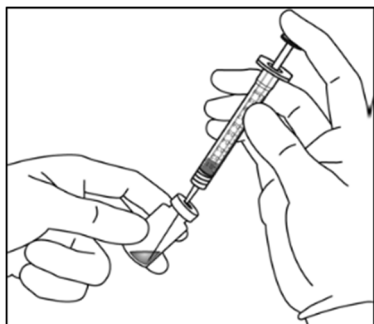


2. Pričvrstite 18 G 5-mikronsku filter-iglu priloženu u kartonskom pakovanju na sterilni luer špric od 1mL.



3. Gurajte filter-iglu u centar zatvarača bočice sve dok je potpuno ne ubacite u bočicu, a vrh ne dodirne dno ili donju ivicu bočice.

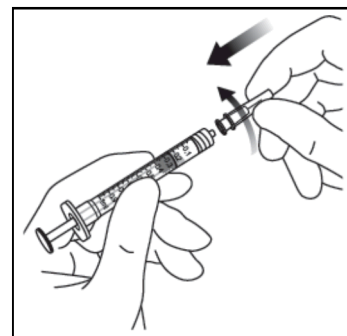
4. Koristeći aseptičnu tehniku povucite celokupni sadržaj bočice leka Eylea u špric držeći bočicu u uspravnom položaju, blago nagnutu kako bi se olakšalo potpuno povlačenje. Da biste sprečili uvlačenje vazduha obezbedite da zakošeni vrh filter-igle bude uronjen u tečnost. Nastavite da naginjete bočicu tokom povlačenja držeći zakošen vrh filter-igle potopljen u tečnost.



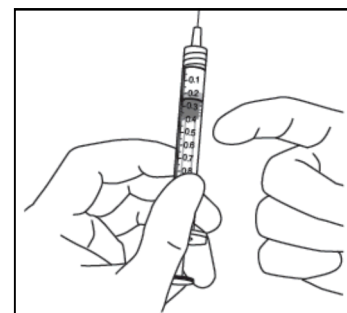
5. Obezbedite da klip bude dovoljno povučen unazad kada praznite bočicu kako bi se u potpunosti ispraznila filter-igla.

6. Izvadite filter-iglu i pravilno je odložite.
Napomena: Filter-igla ne treba da se koristi za intravitrealne injekcije

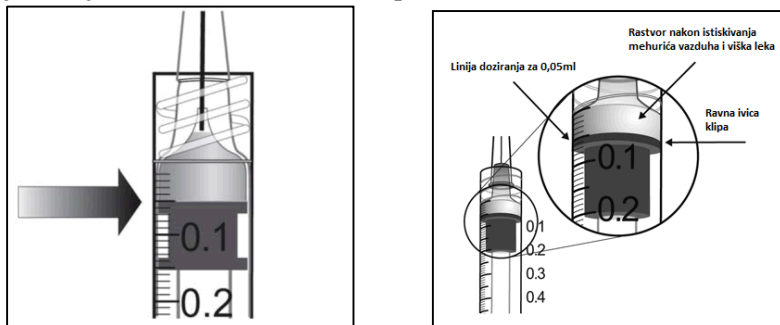
7. Koristeći aseptičnu tehniku čvrsto uvrnuti iglu-30 G x ½ inča na vrh luer šprica.



8. Držeći špric sa iglom okrenutom na gore, proverite da li ima mehurića u špricu. Ukoliko ima mehurića nežno kuckajte špric prstom dok se mehurići ne popnu na vrh.



9. Eliminirate sve mehuriće i istisnete višak leka, sporim potiskivanjem klipa dok se vrh klipa ne izravna sa linijom koja obeležava 0,05 mL na špricu.



10. Bočica je isključivo za jednokratnu upotrebu. Ekstrahovanje više doza iz jedne bočice može dovesti do povećanog rizika od kontaminacije i posledično do infekcije.

Neiskorišćen lek ili otpadni materijal treba ukloniti u skladu sa lokalnim propisima.