

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eylea 40 mg/ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 40 mg aflibertsepti* (*afliberceptum*).

Ühe süstli väljutatav lahuse maht on vähemalt 0,09 ml, mis vastab vähemalt 3,6 mg aflibertseptile. See tagab täiskasvanud patsientidele ühekordseks manustamiseks vajaliku koguse – 0,05 ml, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti, või enneaegsetele imikutele ühekordseks manustamiseks vajaliku koguse – 0,01 ml, mis sisaldab 0,4 mg aflibertsepti.

*Sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc osaga, ning on toodetud hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml süstelahust sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 20 (E 432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süste)

Lahus on selge, värvitu kuni helekollane isoosmootne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eylea on näidustatud täiskasvanutele:

- ealise neovaskulaarse (märja) maakula degeneratsiooni raviks (vt lõik 5.1);
- võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon või tsentraalveeni oklusioon) tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1);
- diabeetilisest maakula ödeemist tingitud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1);
- müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni tagajärjel tekkinud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1).

Eylea on näidustatud enneaegsetele imikutele:

- enneaegsete retinopaatia raviks I tsooni (raskusaste 1+, 2+, 3 või 3+), II tsooni (raskusaste 2+ või 3+) või agressiivse posterioorse enneaegsete retinopaatia korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Eylea on ainult intravitreaalseks süstimiseks.

Eylea'd tohib manustada ainult kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus.

Annustamine

Ealine neovaskulaarne (märg) maakula degeneratsioon (age-related macular degeneration, AMD)

Eylea soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Ravi Eylea'ga alustatakse ühe süstiga kuus, kolmel järjestikusel kuul. Seejärel pikendatakse raviintervalli kahe kuuni.

Tuginedes raviarsti nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste hinnangule, võib edaspidi säilitada 2-kuulist raviintervalli või jätkata *ravi ja pikenda* režiimiga, pikendades süstimistevahelisi intervale edasi (kahest kuust pikemateks) 2-nädalaste või 4-nädalaste sammudena, et säilitada nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste stabiilsus.

Juhul kui nägemise ja/või anotoomilised tulemused halvenevad, tuleb raviintervalli samal viisil lühendada.

Süstimistevahelisel ajal ei ole jälgimine nõutav. Arsti hinnangu alusel võib kontrollvisiitide ajakava olla tihedam kui süstimiste ajakava.

Uuringuid neljast kuust pikemate või neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

Võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon – branch retinal vein occlusion, BRVO või tsentraalveeni oklusioon – central retinal vein occlusion, CRVO) põhjustatud maakula ödeem

Eylea soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Pärast esimest süstet jätkatakse ravi ühe süstiga kuus. Kahe süstimise vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Kui nägemisteravuse ja anotoomiliste näitajate põhjal järeldatakse, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu, tuleb Eylea-ravi lõpetada.

Igakuist ravi jätkatakse seni, kuni saavutatakse maksimaalne nägemisteravus ja/või puuduvad haiguse süvenemise nähud. Vajalikuks võib osutada kolme või enama järjestikuse igakuise süste tegemine.

Stabiilse nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste säilitamiseks võib ravi seejärel jätkata järk-järgult pikendatavate ravi-intervallidega. Soovitusliku süstidevahelise perioodi kindlakstegemiseks ei ole siiski piisavalt andmeid. Nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb ravi-intervalli lühendada.

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest määrab raviarst edaspidised kontroll- ja ravivisiitide ajad.

Haiguskulu jälgimine võib hõlmata kliinilist läbivaatust, funktsionaalset testimist või silmapõhja uurimismeetodeid (nt optiline koherentstomograafia või fluorestsiaangiograafia).

Diabeetiline maakula ödeem (diabetic macular oedema, DME)

Eylea soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Ravi Eylea'ga alustatakse ühe süstiga kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel minnakse üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel.

Arvestades patsiendi nägemise ja/või anotoomilisi tulemusi, võib arst otsustada jätkata Eylea süstimist 2-kuuliste vahedega või individualiseeritult, nt järk-järgult pikendatavate ravi-intervallidega, milles saavutatud nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste säilitamiseks pikendatakse süstimistevahelisi intervale tavaliselt 2-nädalaste sammudena. 4 kuust pikemate süstimisintervallide kohta on andmeid

piiratud. Nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb ravi-intervalli lühendada. Uuringuid neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

Raviarst peab koostama kontrollvisiitide ajakava.

Kui nägemisteravuse ja anotoomiliste näitajate põhjal järeldatakse, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu, tuleb Eylea-ravi lõpetada.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (myopic choroidal neovascularization, CNV)

Eylea soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti (vastab 0,05 ml lahusele) ühe intravitreaalse süstena.

Juhul kui nägemisteravuse ja/või anotoomilised näitajad viitavad haiguse püsimisele, võib manustada lisaannuseid. Taasteket tuleb käsitleda haiguse uue avaldumisena.

Raviarst peab määrama kontrollvisiitide ajakava.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Enneaegsete retinopaatia (retinopathy of prematurity, ROP)

Eylea soovitatav annus on 0,4 mg aflibertsepti (vastab 0,01 ml lahusele) ühe intravitreaalse süstena. ROP-i ravi alustatakse ühe süstega ühte silma, samal päeval võib süstida mõlemat silma. Kui ilmnevad haiguse ägenemise nähud, võib 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist teha kokku kuni 2 sütet silma kohta. Samasse silma tehtava kahe süste vaheline periood peab olema vähemalt 4 nädalat.

Patsientide erirühmad

Maksa- ja/või neerukahjustus

Konkreetsed uuringud Eylea kasutamise kohta maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Olemasolevad andmed ei viita Eylea annuse kohandamise vajalikkusele nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

Erilised ettevaatusabinõud ei ole vajalikud. Üle 75-aastaste DME-ga patsientide kohta on kogemusi piiratud hulgal.

Lapsed

Eylea ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel muudel näidustustel kui ROP ei ole tõestatud (vt lõik 4.4). Puudub Eylea asjakohane kasutus lastel märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV näidustustel.

Manustamisviis

Intravitreaalse süstimise peab vastavalt meditsiinilistele standarditele ja kehtivatele juhisteid läbi viima kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus. Üldise praktika kohaselt tuleb kasutada sobivat anesteesiat ja järgida aseptika nõudeid, sh kasutada paikset laia toimespektriga mikrobiitsiidi (nt silmaümbruse nahale, silmalaule ja silma pinnale kantav povidoonjodiid). Soovitatav on käte desinfitseerimine kirurgiliste nõuete kohaselt, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalauppegli (või samaväärse vahendi) kasutamine.

Vahetult pärast intravitreaalset süstimist tuleb patsiente jälgida silmasisese rõhu suurenemise suhtes. Asjakohane jälgimine võib koosneda nägemisnärvi diski perfusiooni kontrollimisest või tonomeetriast. Vajadusel peavad käepärast olema steriilsed vahendid paratsenteesi tegemiseks.

Pärast intravitreaalse süsti tegemist tuleb täiskasvanud patsiente juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile viitavast sümptomist (nt silmavalu, silma punetus, valguskartus, hägustunud nägemine).

Tervishoiutöötajad peavad jälgima ROP-iga patsiente endoftalmiidile viitavate mis tahes nähtude suhtes (nt silma punetus/ärritus, eritis silmast, silmalau turse, valgusekartus).

Lapsevanemaid ja imiku hooldajaid tuleb samuti juhendada, et nad jälgiksid patsienti endoftalmiidi mis tahes nähtude suhtes ja teataksid neist viivitamatult.

Iga süstlit tohib kasutada ainult ühe silma ravimiseks. Süstli sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.

Täiskasvanud

Süstlis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Süstli väljutatavast mahust (kogus, mille saab süstlist kätte) ei kasutata kõike ära. Eylea süstli väljutatav maht on vähemalt 0,09 ml. **Enne soovitatava annuse süstimist tuleb liigne lahus süstlist välja suruda** (vt lõik 6.6).

Kogu süstlis sisalduva lahuse süstimine võib viia üleannustamiseni. Õhumullide ja liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et **joondada kolvi otsa serv (mitte kolvi tipp) süstlil oleva annustamisjoonega** (märgistab näitu 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertsepti) (vt lõigud 4.9 ja 6.6).

Süstlanõel tuleb viia klaaskeha õõnde 3,5...4,0 mm tagapool limbusest, vältides horisontaalset meridiaani ning hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevate süstide puhul tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Lapsed

Enneaegsete imikute raviks tuleb 0,4 mg aflibertsepti ühekordse annuse (vastab 0,01 ml lahusele) manustamiseks kasutada süstlit koos laste annustamiseseadmega PICLEO (vt lõik 6.6).

Süstenõel tuleb viia silma 1,0...2,0 mm kaugusel limbusest, hoides nõela suunda nägemisnärvi poole.

Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Teavet ravimi käsitlemise kohta (enne manustamist) vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine aflibertsepti või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Aktiivne või kahtlustatav silma või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne raske silmasisene põletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

Intravitreaalseid süste, sh Eylea'ga, on seostatud endoftalmiidi, silmasisese põletiku, võrkkesta regmatogeense irdumise, võrkkesta rebendi ja iatogeense traumaatilise katarakti tekkega (vt lõik 4.8).

Eylea manustamisel tuleb alati kasutada nõuetekohast aseptilist süstimistehnikat. Võimaliku infektsiooni kiireks raviks tuleb patsienti jälgida ka süstele järgneval nädalal.

Täiskasvanud patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile või ükskõik millisele ülaltoodud tüsistusele viitavast sümptomist.

Tervishoiutöötajad peavad jälgima ROP-iga patsiente endoftalmiidile viitavate mis tahes nähtude suhtes (nt silma punetus/ärritus, eritis silmast, silmalau turse, valgusekartus).
Lapsevanemaid ja imiku hooldajaid tuleb samuti juhendada, et nad jälgiks patsienti endoftalmiidi mis tahes nähtude suhtes ja teataksid neist viivitamatult.

Süstlis sisalduv annus on suurem kui täiskasvanud patsientidele soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlist välja suruda (vt lõigud 4.2 ja 6.6).

Süstlis sisalduv annus on suurem kui enneaegsetele imikutele soovitatav 0,4 mg annus (vastab 0,01 ml lahusele) (vt lõik 6.6). Vältimaks soovitatust suurema annuse süstimist (võib põhjustada silmasisese rõhu tõusu), tuleb süstlit kasutada koos laste annustamiseseadmega PICLEO (vt lõigud 4.9 ja 6.6).

Silmasisese rõhu tõusu on täheldatud 60 minuti jooksul pärast intravitreaalset, sh Eylea süstimist (vt lõik 4.8). Eriline ettevaatus on vajalik halvasti ravile alluva glaukoomiga patsientidel (ärge süstige Eylea'd, kui silmasisene rõhk on ≥ 30 mmHg). Kõikidel juhtudel tuleb jälgida nii silmasisest rõhku kui ka nägemisnärvi diski perfusiooni ja asjakohaselt tegutseda.

Immunogeensus

Kuna Eylea on terapeutiline valk, esineb immunogeensususe võimalus (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid mis tahes silmasisese põletiku sümptomit, nt valu, valguskartus või punetus, mis võib olla ülitundlikkusele viitav kliiniline näht.

Süsteemsed toimed

VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse manustamise järgselt on esinenud süsteemseid kõrvaltoimeid, sh mitteokulaarset hemorraagiat ja arteriaalset trombembooliat, ning teoreetiliselt võivad need olla seotud VEGF-i inhibeerimisega. Ravi ohutuse andmed on piiratud CRVO, BRVO, DME või müoopiast tingitud CNV-ga patsientide kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või mööduvat isheemia atakki või müokardiinfarkti. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Muud

Nagu teistegi AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV intravitreaalsete anti-VEGF ravide kohta, kehtib järgmine:

- Mõlemasse silma üheaegselt manustatud Eylea-ravi ohutust ja efektiivsust ei ole süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.1). Kui samaaegselt ravitakse mõlemat silma, võib suurendada ravimi plasmasisaldust, mis võib tõsta süsteemsete kõrvaltoimete tekkeriski.
- Teise anti-VEGF ravimite (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) samaaegne kasutamine. Puuduvad olemasolevad andmed Eylea samaaegse kasutamise kohta teiste anti-VEGF ravimitega (süsteemsed või okulaarsed).
- Riskifaktorite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega märja AMD korral peale VEGF-i vastast ravi, kuuluvad ulatuslik ja/või kõrge võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Eylea-ravi alustamisel tuleb võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskifaktoritega patsientide puhul olla ettevaatlik.
- Ravi tuleb peatada patsientidel, kellel on regmatogeenne võrkkesta irdumine või 3. või 4. astme kollatähni defektid.
- Võrkkesta rebendi puhul tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne, kui rebend on adekvaatselt paranenud.
- Järgmistel juhtudel tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne järgmist plaanilist ravikorda:
 - parima korrigeeritud nägemisteravuse langus ≥ 30 tähte, võrreldes nägemisteravuse viimase hindamise tulemusega;
 - subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta-tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on $\geq 50\%$ kogu kahjustusalast.
- Annus tuleb jätta manustamata 28 päeva jooksul pärast teostatud ja enne plaanitavat silmaoperatsiooni.
- Eylea'd ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele (vt lõik 4.6).

- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitreaalset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).
- Isheemilise CRVO ja BRVO-ga patsientide ravikogemus on piiratud. Pöördumatu isheemilise nägemisfunktsiooni kaotuse kliiniliste nähtudega patsientidel ei ole ravi soovitatav.

Lapsed

Täiskasvanutele mõeldud hoiatused ja ettevaatusabinõud kohalduvad ka ROP-iga enneaegsetele imikutele. Pikaajaline ohutusprofiil enneaegsetel imikutel ei ole kindlaks tehtud.

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga või diabeetikute, kellel HbA1c väärtus on üle 12% või proliferatiivse diabeetilise retinopaatiaga patsientide ravis on kogemusi piiratud hulgal. Eylea'd ei ole uuritud ägedate süsteemsete infektsioonidega patsientidel ega patsientidel, kellel on kaasuvad silmahaigused nagu võrkkesta irdumine või auk kollatähnis. Samuti ei ole Eylea-ravi kogemusi diabeetikute kohta, kellel on ravile allumatu hüpertensioon. Selliste patsientide ravimisel peab arst seda teabe puudumist arvestama.

Puuduvad kogemused Eylea-ravi kohta müoopiast tingitud CNV-ga mitteasiaatidest patsientidel, varem müoopiast tingitud CNV ravi saanud patsientidel ja võrkkesta tsentraallohuväliste haiguskolletega patsientidel.

Teave abiainetega kohta

Ravimpreparaat sisaldab:

- vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba";
- 0,003 mg polüsorbaat 20 ühes 0,01 ml annuses või 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Eylea kasutamist koos verteporfiini fotodünaamilise raviga ei ole uuritud ning seega pole ohutusprofiili kindlaks tehtud.

Lapsed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitreaalset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Rasedus

Aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet embrüole/lootele (vt lõik 5.3).

Ehkki süsteemne ekspositsioon on pärast silmasisest manustamist väga madal, ei tohi Eylea'd raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Inimestelt saadud väga piiratud andmed näitavad, et aflibertsept võib erituda vähesel määral rinnapiima. Aflibertsept on suur valgu molekul ja imikul imenduv ravimi hulk on eeldatavalt minimaalne. Aflibertsepti toime rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada.

Ettevaatusabinõuna ei soovitatav Eylea kasutamise ajal last imetada.

Fertiilsus

Loomkatsetes, kus saavutati kõrge süsteemne plasmakontsentratsioon, leiti, et afluttersept võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Kuna silma manustamisel on süsteemne plasmataase väga väike, ei ole sellist toimet oodata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eylea süstimine mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, kuna võib esineda mööduvaid nägemishäireid, mis on seotud süstimise või silmauuringutega. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseta masinaid, kuni nende nägemisfunktsioon pole piisavalt taastunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaheksas III faasi uuringus kuulus ohutusrühma kokku 3102 patsienti, kellest 2501 raviti soovitatava 2 mg annusega.

Süstimisprotseduuriga seotud tõsiseid okulaarseid kõrvaltoimeid esines uuritavas silmas vähem kui ühel Eylea intravitreaalsel süstimisel 1900-st ja nende hulka kuulusid pimesus, endoftalmiit, võrkkesta irdumine, traumaatiline katarakt, katarakt, klaaskeha hemorraagia, klaaskeha irdumine ning silmasisese rõhu tõus (vt lõik 4.4).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esines enam kui 5% Eylea-ravi saanud patsiendil) olid konjunktivi hemorraagia (25%), võrkkesta hemorraagia (11%), nägemisteravuse halvenemine (11%), silmavalu (10%), katarakt (8%), silmasisese rõhu tõus (8%), klaaskeha irdumine (7%) ja klaaskeha hõljumid (7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud ohutusandmed hõlmavad kaheksas III faasi uuringus märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopia tingitud CNV näidustuste korral ilmnenu kõrvaltoimeid, mille tekkepõhjus võis olla seotud süstimisprotseduuriga või ravimiga.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõik III faasi uuringutes (märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV III faasi uuringute koondandmed) või turuletulekujärgselt teatatud ravist tingitud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	aeg-ajalt	ülitundlikkus***
Silma kahjustused	väga sage	nägemisteravuse langus, võrkkesta hemorraagia, konjunktivi hemorraagia, silmavalu
	sage	võrkkesta pigmentepiteeli rebend*, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine, võrkkesta degeneratsioon, klaaskeha hemorraagia, katarakt, kortikaalne katarakt, nukleaarne katarakt, subkapsulaarne katarakt, sarvkesta erosioon, sarvkesta abrasioon, silmasisese rõhu tõus, hägustunud nägemine, klaaskeha hõljumid, klaaskeha irdumine, valu süstekohal, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, silmalau turse, süstekoha hemorraagia, punktkeratiit, konjunktivi hüperemia, okulaarne hüperemia
	aeg-ajalt	endoftalmiit**, võrkkesta irdumine, võrkkesta rebend, iriit, uveit, iridotsükliit, läätse läbipaistmatus, sarvkesta epiteeli defekt, ärritus süstekohal, ebaharilik tunne silmas, silmalau ärritus, eeskambri põletik, sarvkesta turse
	harv	pimesus, traumaatiline katarakt, vitriit, hüpopüon
	teadmata	skleriit****

* Seisundid, mis teadaolevalt seonduvad märja AMD-ga. Täheldatud ainult märja AMD uuringutes.

** Positiivse ja negatiivse külviaga endoftalmiit.

*** Turuletulekujärgselt on esinenud ülitundlikkust sh löövet, sügelust, urtikaariat ja üksikutel juhtudel raskeid anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

**** Turuletulekujärgsete teadete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Märja AMD III faasi uuringutes oli konjunktivi hemorraagia esinemissagedus suurem nendel patsientidel, kes said tromboosivastaseid ravimeid. Esinemissageduse tõus oli sarnane nii ranibizumabi kui Eylea'ga ravitud patsientidel.

Arteriaalne trombemboolia on kõrvaltoime, mis võib olla seotud süsteemse VEGF-i inhibitsiooniga. VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse kasutamise järgselt esineb teoreetiliselt arteriaalse trombemboolia, sh insuldi ja müokardiinfarkti tekkimise oht.

Eylea kliinilistes uuringutes oli arteriaalse trombemboolia esinemissagedus AMD, DME, RVO, müoopiast tingitud CNV ja ROP-iga patsientidel madal. Märgatavaid erinevusi aflibertsept-ravi saanud patsientide ja võrdlusrühmade vahel (kõik näidustused) ei täheldatud.

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib Eylea põhjustada immunogeensust.

Lapsed

Eylea ohutust ROP-i ravis hinnati 6-kuulises III faasi uuringus, kuhu oli kaasatud 75 enneaegset imikut, keda raviti uuringu alguses 0,4 mg aflibertsepti annusega. Pikaajaline ohutusprofiil enneaegsetel imikutel ei ole kindlaks tehtud.

Kõrvaltoimed, millest teatati rohkem kui ühel patsiendil (keda raviti 0,4 mg aflibertseptiga): võrkkesta irdumine, võrkkesta hemorraagia, konjunktivi hemorraagia, süstekoha hemorraagia, silmasisese rõhu tõus, silmalau turse.

Täiskasvanute näidustuste korral esinevate kõrvaltoimete tekkimist peetakse tõenäoliseks ka ROP-iga enneaegsetel imikutel, ehkki III faasi uuringus kõiki neid ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes kasutati ühekuuliste vaheaegadega kuni 4 mg annuseid, üksikjuhtudel esines üleannustamist 8 mg annuse juures.

Suurema süstemahuga üleannustamine võib tõsta silmasisest rõhku. Seetõttu tuleb üleannustamise korral jälgida silmasisest rõhku ja kui raviarst peab vajalikuks, alustada asjakohast ravi (vt lõik 6.6).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, neovaskularisatsioonivastased ained
ATC-kood: S01LA05

Aflibertsept on rekombinantne sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga.

Aflibertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Aflibertsept toimib lahustuva retseptorina, mis seob VEGF-A-d ja PlGF-i suurema afiinsusega kui nende loomulikud retseptorid, ja suudab seega takistada viimaste seondumist VEGF-i retseptoritega ning nende aktiveerumist.

Toimemehhanism

Vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (PlGF) kuuluvad VEGF-i angiogeensete faktorite perekonda, mis toimivad endoteelirakkudele potentsete mitogeensete, kemotaktiliste ja veresoonte läbilaskvust mõjutavate faktoritena. VEGF toimib endoteelirakkude pinnal paikneva kahe türosiinkinaasi retseptori – VEGFR-1 ja VEGFR-2 – kaudu. PlGF seondub ainult VEGFR-1-ga, mis on olemas ka leukotsüütide pinnal. Kui VEGF-A aktiveerib neid retseptoreid liiga suurel määral, põhjustab see patoloogilist neovaskularisatsiooni ja veresoonte liigset läbilaskvust. PlGF-i toime koos VEGF-A-ga võimendub nendes protsessides, samuti soodustab see teadaolevalt ka leukotsüütide infiltratsiooni ja veresoonte põletikku.

Farmakodünaamilised toimed

Märg AMD

Märga AMD-d iseloomustab patoloogiline koroidea neovaskularisatsioon (CNV). CNV-st tingitud vere ja vedelike leke võib põhjustada võrkkesta paksenemist või turset ja/või võrkkestaalust/-sisest hemorraagiat, mis toob kaasa nägemisteravuse kadumise.

Patsientidel, keda raviti Eylea'ga (esimesel kolmel järjestikusel kuul üks süst kuus, seejärel üks süst iga kahe kuu järel) vähenes tsentraalne võrkkesta paksus [*central retinal thickness* – CRT] varsti pärast ravi alustamist, samuti vähenes CNV-st põhjustatud keskmine lesiooni suurus sarnaselt tulemustele, mis ilmnesisid 0,5 mg ranibizumabi üks kord kuus manustamisel.

Uuringus VIEW1 näitas optiline koherentstomograafia (OCT) CRT keskmist vähenemist (52. nädalal –130 ja –129 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg Eylea'd ja iga kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). Ka uuringus VIEW2 näitas optiline koherentstomograafia CRT keskmist vähenemist 52. nädalal (–149 ja –139 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg Eylea'd ja iga kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). CNV suuruse ja CRT vähenemine uuringute teisel aastal üldiselt jätkus.

Varem ravi mittesaanud märja AMD-ga jaapanlastel läbi viidud uuringu ALTAIR tulemused olid sarnased VIEW uuringutes täheldatutega. ALTAIR uuringus manustati patsientidele kuuajaliste vahedega kolm Eylea 2 mg annust, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süst. Seejärel jätkati *ravi ja pikenda* režiimiga, kus kasutades erinevaid raviintervalle (kahest kuust pikemad intervallid 2- või 4-nädalaste sammudena) võis eelnevalt määratletud kriteeriumide alusel pikendada süstimistevahelist perioodi maksimaalselt kuni 16 nädalani. 52. nädalal oli CRT keskmine muutus (mõõdetud OCT abil) 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas –134,4 mikronit ja 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas –126,1 mikronit. 52. nädalal ei tuvastatud OCT-ga vedeliku esinemist vastavalt 68,3% (2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühm) ja 69,1% (4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühm) patsientidest. ALTAIR uuringu teisel aastal jätkus üldiselt CRT vähenemine mõlemas ravirühmas.

Uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi 2 mg Eylea'ga alustati kolme igakuise süstiga, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süst, misjärel mindi kohe üle *ravi ja pikenda* režiimile, on samaväärne annustamisskeemiga, milles *ravi ja pikenda* režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Patsientidel, kes vajasisid uuringu jooksul vähemalt ühel korral 8-nädalasest vahest (Q8) sagedamat manustamist, püsis CRT küll suurem, kuid 104. nädalaks oli CRT keskmine muutus võrreldes algnäitajaga –160,4 mikronit, mis on sarnane patsientidega, keda raviti $\geq$ 8-nädalaste intervallidega.

CRVO-st ja BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

CRVO ja BRVO puhul esineb võrkkesta isheemia, mis käivitab VEGF-i, mis omakorda destabiliseerib rakkudevahelisi tiheliiduseid ning soodustab endoteelirakkude proliferatsiooni. VEGF-i aktiveerumist seostatakse vere-võrkkesta barjääri lagunemisega, vaskulaarse läbilaskvuse suurenemisega, võrkkesta ödeemi ja neovaskularisatsiooni tüsistustega.

Patsientidel, keda raviti 2 mg Eylea'ga (kuue järjestikuse igakuise süstega), täheldati järjepidevat kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (hinnati CRT väärtuse keskmist paranemist). Kõigis kolmes uuringus näitas 24. nädalal mõõdetud CRT vähenemine Eylea-ravi statistilist paremust kontrollrühmade üle (–457 mikronit vs –145 mikronit CRVO uuringus COPERNICUS; –449 mikronit vs –169 mikronit CRVO uuringus GALILEO; –280 mikronit vs –128 mikronit BRVO uuringus VIBRANT). CRT vähenemine võrrelduna algnäitajatega jätkus kuni uuringute lõpuni (100. nädalani uuringus COPERNICUS, 76. nädalani uuringus GALILEO ja 52. nädalani uuringus VIBRANT).

Diabeetiline maakula ödeem

Diabeetiline maakula ödeem on põhjustatud diabeetilisest retinopaatiast ning sellele on iseloomulik veresoonte läbilaskvuse suurenemine ning võrkkesta kapillaaride kahjustus, mis võib viia nägemisteravuse kaotuseni.

Eylea'ga ravitud patsientidel, kellest enamik oli klassifitseeritud kui II tüüpi diabeetikud, täheldati kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (CRT-s, diabeetilise retinopaatia raskusastmes – DRSS).

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes täheldati 52. nädalal Eylea'ga ravitud patsientidel statistiliselt oluliselt suuremat CRT keskmist vähenemist, kui laseri kontrollrühmades (vastavalt –192,4 ja –183,1 mikronit Eylea 2Q8 rühmades ning –66,2 ja –73,3 mikronit kontrollrühmades). 100. nädalal oli VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes võrkkesta paksuse vähenemine säilinud (vastavalt –195,8 ja –191,1 mikronit Eylea 2Q8 rühmades ning –85,7 ja –83,9 mikronit kontrollrühmades).

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes hinnati eelnevalt määratletud viisil ≥ 2 -sammulist paranemist diabeetilise retinopaatia raskusastme skaalal (DRSS). DRSS skoor oli hinnatav 73,7% patsientidest VIVID^{DME} uuringus ja 98,3% patsientidest VISTA^{DME} uuringus. 52. nädalal täheldati ≥ 2 -sammulist paranemist DRSS näitajates 27,7% ja 29,1% Eylea 2Q8 rühma patsientidest ning 7,5% ja 14,3% kontrollrühma patsientidest. 100. nädalal olid vastavad osakaalud Eylea 2Q8 rühmades 32,6% ja 37,1% ning kontrollrühmades 8,2% ja 15,6%.

Uuringus VIOLET võrreldi DME-ga patsientidel kolme erinevat Eylea 2 mg annustamisskeemi (pärast vähemalt üheaastast ravi fikseeritud süstimisintervallidega, milles ravi alustati ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel mindi üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel). Uuringu 52. ja 100. nädalal (st teisel ja kolmandal raviaastal), olid CRT keskmised muutused ravi ja pikenda režiimi (*treat-and-extend*, 2T&E), *pro re nata* (2PRN) ja 2Q8 rühmades kliiniliselt sarnased, vastavalt -2,1; 2,2 ja -18,8 mikronit 52. nädalal ning 2,3; -13,9 ja -15,5 mikronit 100. nädalal.

Müoopia tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

Müoopia tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (*myopic CNV*) on sageli nägemiskaotuse põhjuseks patoloogilise müoopiaga täiskasvanutel. See kujuneb välja Bruch'i membraani rebenditele järgneva haavaparanemismehhanismi tagajärjel, olles patoloogilise müoopia korral nägemist kõige enam ohustavaks teguriks.

Uuringus MYRROR vähenes CRT Eylea'ga ravitud (üks süst ravi alguses, lisasüstid haiguse püsimise või taastekke korral) patsientidel peatselt pärast ravi alustamist, 24. nädalal olid Eylea-rühmas paremad tulemused (-79 mikronit Eylea 2 mg ravirühmas ja -4 mikronit kontrollrühmas), mis püsisid kuni 48. nädalani.

Samuti vähenesid CNV haiguskolde keskmised mõõtmed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märg AMD

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati märga AMD-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus (VIEW1 ja VIEW2), kus raviti kokku 2412 patsienti (1817 Eylea'ga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 49...99 aastat, keskmine vanus 76 aastat. Neis uuringutes olid Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 89% (1616/1817) 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 63% (1139/1817) 75-aastased või vanemad. Igas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1:1 saama ühte neljast annustamisskeemist:

- 1) Eylea manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast kolme algset igakuist annust (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (Eylea 0,5Q4) ja
- 4) ranibizumabi manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (ranibizumab 0,5Q4).

Uuringute teisel aastal said patsiendid jätkuvalt neile randomiseerimisel algselt määratud annust, kuid annustamisskeem muutus vastavalt nägemise ja anatoomiliste näitajate tulemuste hinnangule ja oli protokollis määratletud maksimaalselt 12-nädalase annustamisintervalliga.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks nende patsientide osakaal protokollis nõuetele vastavas rühmas, kellel nägemine säilis. See tähendab, kelle nägemisteravus vähenes 52. nädalaks võrreldes algnäitajaga vähem kui 15 tähe võrra.

Uuringus VIEW1 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,1%-l Eylea 2Q8 rühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga ranibizumab 0,5Q4 rühmas. Uuringus VIEW2 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,6%-l Eylea 2Q8 rühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga ranibizumab

0,5Q4 rühmas. Mõlemas uuringus osutus Eylea-ravi samaväärseks ja kliiniliselt võrdväärseks raviga, mida sai ranibizumab 0,5Q4 rühm.

Allolevas tabelis 2 ja joonisel 1 on näidatud mõlema uuringu koondanalüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 2. Tulemusnäitajad 52. nädalal (esmane analüüs) ja 96. nädalal; koondandmed uuringutest VIEW1 ja VIEW2^{B)}

Tulemusnäitaja	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg iga 8 nädala järel pärast 3 algset igakuist annust) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg iga 4 nädala järel) (N = 595)	
	52. nädal	96. nädal	52. nädal	96. nädal
Keskmine süstide arv alates uuringu algusest	7,6	11,2	12,3	16,5
Keskmine süstide arv 52. kuni 96. nädalani		4,2		4,7
Patsientide osakaal, kellel tähemärgi skoori vähenemine oli võrrelduna algnäitajatega alla 15 tähe (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
BCVA keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS-i ^{A)} täheskoorina algnäitajatest	8,40	7,62	8,74	7,89
Erinevus LS-i ^{A)} keskmises muutuses (ETDRS-i tähed) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Patsientide osakaal, kellel nägemine paranes algnäitajast vähemalt 15 tähe võrra	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korregeeritud nägemisteravus.
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.

LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmine, saadud ANCOVA-st.

PPS: *Per Protocol Set*, protokollile nõuetele vastav rühm.

B) Täisanalüüsi rühm (*Full Analysis Set* – FAS), viimased vaatlustulemused kanti edasi (*Last Observation Carried Forward* – LOCF) kõikides analüüsides v.a protokollile nõuetele vastavas rühmas, kus patsientide nägemisteravus säilis 52. nädalani.

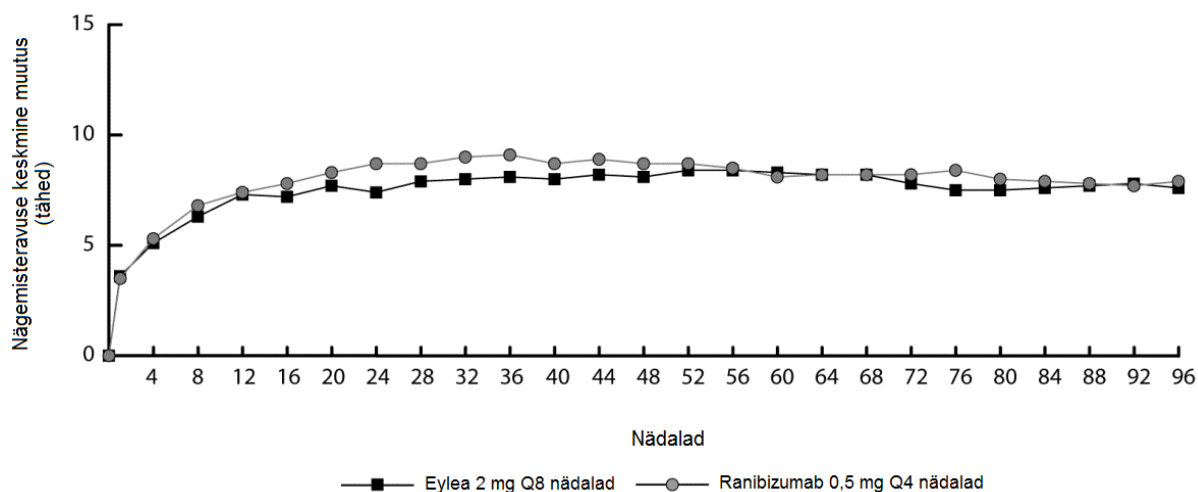
C) Erinevus on Eylea-rühma väärtus miinus ranibizumabi-rühma väärtus. Positiivne väärtus soosib Eylea'd.

D) Usaldusintervall (CI).

E) Pärast ravi alustamist kolme igakuise annusega.

F) Usaldusintervall, mille alumine piir on väiksem kui -10% näitab Eylea samaväärsust ranibizumabiga.

Joonis 1. Nägemisteravuse keskmine muutus algnäitajatest kuni 96. nädalani uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete põhjal



Uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete analüüsis ilmneseid Eylea kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eelmääratletud teise tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Kliiniliselt olulisi erinevusi ranibizumabiga ei ilmnenu. Muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korregeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

Uuringute teisel aastal oli efektiivsus üldiselt säilinud tuginedes 96. nädalal läbi viidud viimasele hindamisele, 2...4% patsientidest vajasis kõiki igakuiseid süste ning kolmandik patsientidest vajasis vähemalt üht süsti ühekuulise raviintervalliga.

Keskmise CNV ala vähenemine ilmnese mõlemas uuringus kõikides annuserühmades.

Tulemusnäitajad olid kõikide uuringute hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, nägemisteravuse algnäitaja, kahjustuse tüüp, kahjustuse suurus) kõikides uuringutes ja koondanalüüsis kooskõlas üldpopulatsioonide tulemustega.

96 nädalat kestnud mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring ALTAIR viidi läbi, hindamaks Eylea efektiivsust ja ohutust *ravi ja pikenda* manustamisrežiimi korral, kasutades kahte erinevat kohandatud raviintervalli (kahest kuust pikemad raviintervallid 2- või 4-nädalaste sammudena). Uuringusse kaasati 247 varem ravi mittesaanud märja AMD-ga jaapanlasest patsienti.

Kõigil patsientidel alustati ravi ühe Eylea 2 mg süstiga kuus, kolmel järjestikusel kuul, millele järgnes kahe kuu pärast veel üks süst. 16. nädalal randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 kahte ravirühma:

- 1) Eylea *ravi ja pikenda* manustamisrežiim, mida kohandatakse 2-nädalaste sammudena;
- 2) Eylea *ravi ja pikenda* manustamisrežiim, mida kohandatakse 4-nädalaste sammudena.

Raviintervalli pikendamine või lühendamine otsustati protokollis määratud nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste alusel, mõlemas ravirühmas oli maksimaalseks raviintervalli pikkuseks 16 nädalat.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli BCVA keskmine muutus 52. nädalal võrrelduna algnäitajatega. Teisesteks tulemusnäitajateks olid patsientide hulk 52. nädalal, kelle BCVA ei halvenenud võrreldes algnäitajatega enam kui 15 tähemärgi võrra ja patsientide hulk, kelle BCVA paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra.

Ravi ja pikenda manustamisrežiimil 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas suurenes 52. nädalal mõõdetud tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 9,0 tähe võrra, 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas oli vastav tulemus 8,4 tähte [erinevus LS-i keskmises muutuses

(tähed) (95% CI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Patsientide hulk, kelle BCVA ei halvenenud enam kui 15 tähemärgi võrra oli mõlemas ravirühmas sarnane (96,7% 2-nädalaste ja 95,9% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas). Patsientide hulk, kelle BCVA paranes 52. nädalaks vähemalt 15 tähemärgi võrra oli 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas 32,5% ja 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas 30,9%. Patsientide osakaal, kelle raviintervalle pikendati 12 nädala pikkuseks või enam oli 42,3% 2-nädalaste ja 49,6% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. 40,7% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühma kuulunud patsientidest pikenes raviintervall 16 nädalani. Viimasel visiidil enne 52. nädalat määrati 56,8% 2-nädalaste ja 57,8% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas olevatele patsientidele järgmiseks süstimisintervalliks 12 nädalat või enam.

Kuni 96. nädalani (kaasa arvatud) läbi viidud hindamiste andmetel säilis üldiselt uuringu teisel aastal ravi efektiivsus – tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega keskmiselt 7,6 tähte 2-nädalaste ja 6,1 tähte 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. Patsientide osakaal, kelle raviintervalle pikendati 12 nädala pikkuseks või enam, oli 56,9% 2-nädalaste ja 60,2% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. Viimasel visiidil enne 96. nädalat määrati 64,9% 2-nädalaste ja 61,2% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas olevatele patsientidele järgmiseks süstimisintervalliks 12 nädalat või enam. Teisel raviasial said patsiendid keskmiselt vastavalt 3,6 süsti (2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas) ja 3,7 süsti (4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas). Kogu kaheaastase raviperioodi ajal oli patsientide keskmine saadud süstide arv 10,4.

Okulaarsed ja süsteemsed ohutusprofiilid olid sarnased olulistes uuringutes VIEW1 ja VIEW2 täheldatutega.

104 nädalat kestnud mitmekeskeselises randomiseeritud avatud võrdleva raviga uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi alustati kolme igakuise süstiga, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süst, misjärel mindi üle *ravi ja pikenda* režiimile, on efektiivsuse ja ohutuse poolest samaväärne annustamisskeemiga, kus *ravi ja pikenda* režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Uuringusse kaasati 269 varem ravi mittesaanud märja AMD-ga patsienti. Samuti jälgiti uuringus ARIES neid patsiente, kes vajasisid uurija hinnangu alusel 8 nädalast lühemaid raviintervalle. Uuringus osalenud 269 patsiendist 62 said uuringu jooksul vähemalt ühel korral ravi 8 nädalast lühema intervalliga. Sellised patsiendid jätkasid uuringus ja said ravi uurija kliinilise hinnangu alusel, kuid mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel. Hiljem võis nende raviintervalle uuesti pikendada. Sagedama manustamise määramisel oli raviintervallide keskmine pikkus 6,1 nädalat. Patsientidel, kes vajasisid uuringu jooksul vähemalt ühel korral sagedamat manustamist, oli 104. nädalal mõõdetud BCVA madalam, võrrelduna patsientidega, kes ei vajanud sagedamat ravi. Uuringu lõpus mõõdetud BCVA keskmine muutus võrrelduna algnäitajatega oli $+2,3 \pm 15,6$ tähte. Sagedamini ravi saanutest säilitas nägemise (st kaotas vähem kui 15 tähte) 85,5% patsientidest ja 19,4% patsientidest paranes tähemärgi skoor 15 või enam tähte. 8 nädalast lühemate raviintervallidega patsientide ohutusprofiil oli sarnane uuringute VIEW1 ja VIEW2 ohutusandmetega.

CRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskeselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (COPERNICUS ja GALILEO) CRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga patsientidel, kus raviti kokku 358 patsienti (217 Eylea'ga) kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 22...89 aastat, keskmine vanus oli 64 aastat. CRVO uuringutes olid ligikaudu 52% (112/217) Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 18% (38/217) 75-aastased või vanemad. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid suhtes 3:2 kas rühma, kus iga 4 nädala järel (2Q4) manustati 2 mg Eylea'd või kontrollrühma, kus tehti iga 4 nädala järel platseebosüste (kokku 6 süstet).

Pärast kuuendat järjestikust süstet (tehtud intervalliga üks kord kuus) raviti patsiente edasi vaid juhul, kui nad vastasid eelnevalt kindlaksmääratud jätkuravi kriteeriumitele, välja arvatud uuringus GALILEO osalenud kontrollrühma patsiendid, kellel jätkati platseebosüstete tegemist kuni 52. nädalani. Alates sellest hetkest said ravi kõik patsiendid, kes vastasid eelnevalt kindlaksmääratud kriteeriumitele.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide hulk, kelle parim korrigeeritud nägemisteravus (BCVA) paranes 24. nädalaks algnäitajatega võrreldes vähemalt 15 tähemärgi võrra. Teiseks tulemusnäitajaks oli muutus nägemisteravuses 24. nädalaks, võrrelduna algnäitajatega.

Mõlemas uuringus näitas Eylea'd saanute ravirühm statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi. Maksimaalne nägemisteravus saavutati kolmandal kuul, edasine nägemisteravuse ja CRT stabiliseerumine jätkus kuni kuuenda kuuni. Statistiliselt oluline erinevus säilis kuni 52. nädalani.

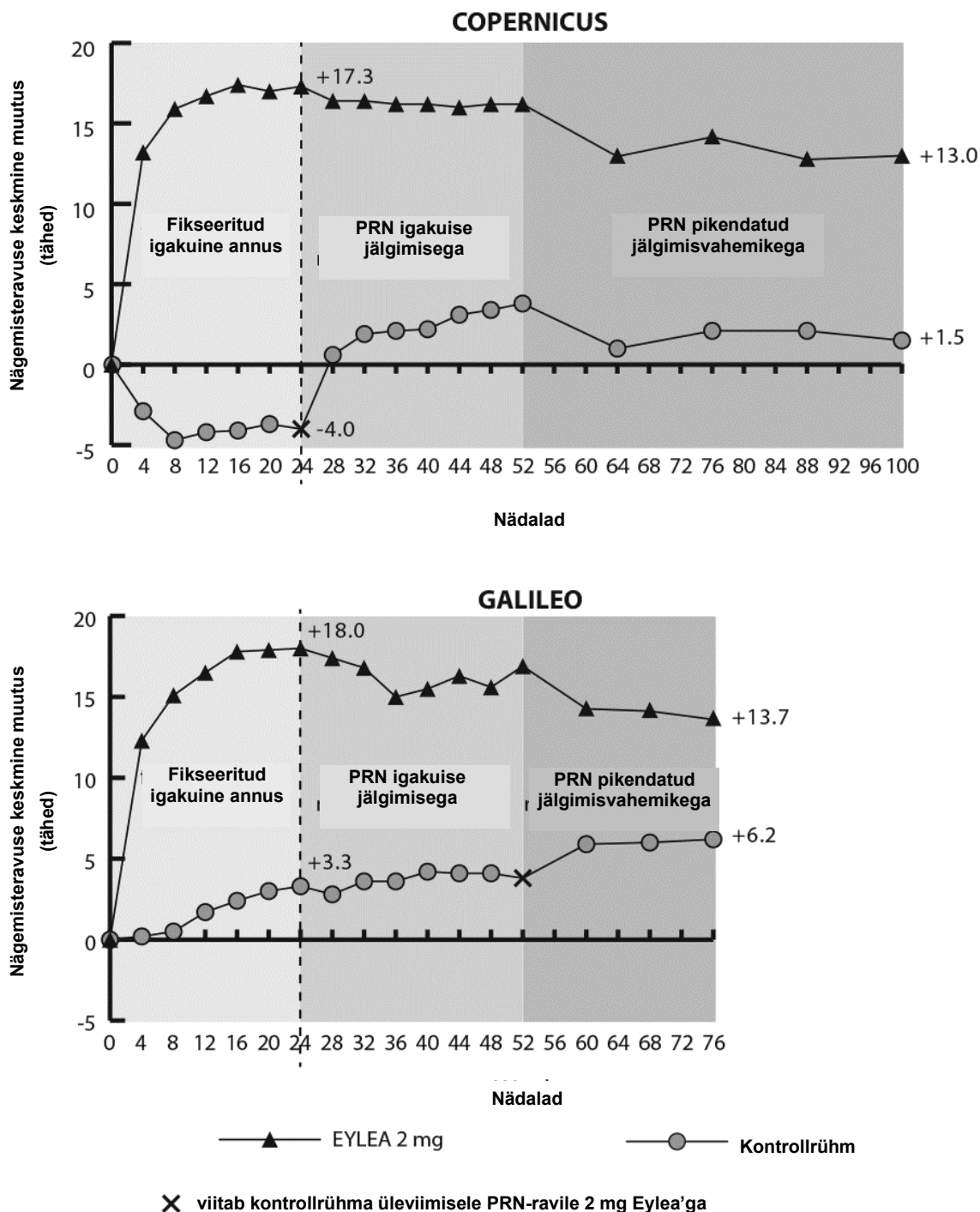
Allolevas tabelis 3 ja joonisel 2 on näidatud mõlema uuringu analüüside üksikasjalikud tulemused.

Tabel 3. Tulemusnäitajad nädalatel 24, 52 ja 76/100 (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^{C)}) uuringutes COPERNICUS ja GALILEO

	COPERNICUS						GALILEO					
Tulemus- näitajad	24. nädal		52. nädal		100. nädal		24. nädal		52. nädal		76. nädal	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Kaalutud erinevus ^{A, B, E)} (95% CI) p-väärtus	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	
Keskmine muutus BCVA-s ^{C)} , mõõdetuna ETDRS ^{C)} tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD)	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)
Erinevus LS keskmistes väärtustes ^{A,C,D, E)} (95% CI) p-väärtus	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) Erinevus on Eylea 2 mg Q4 miinus kontroll.
- B) Erinevuse ja usaldusintervalli (CI) kalkuleerimisel arvestati piirkonna (Ameerika vs ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelse BCVA kategooria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) alusel kohandatud Cochran-Mantel-Haenszel'i (CMH) testi.
- C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korregeeritud nägemisteravus.
 ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
 LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale.
 SD: *Standard deviation*, standardhälve.
 LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmine ANCOVA alusel.
- D) LS keskmiste erinevus ja usaldusintervall tugineb ANCOVA mudelil, kus arvestatakse teguritena ravirühma, piirkonda (Ameerika vs ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelset BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$).
- E) Uuringus COPERNICUS võisid kontrollrühma patsiendid nädalatel 24 kuni 52 saada Eylea'd vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati visiidid iga 4 nädala järel.
- F) Uuringus COPERNICUS said nii kontrollrühma kui Eylea-rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 96. nädalani 2 mg Eylea'd vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid kord kvartalis, kuid vajadusel ka iga 4 nädala järel.
- G) Uuringus GALILEO said nii kontrollrühma kui Eylea-rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 68. nädalani 2 mg Eylea'd vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 8 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid iga 8 nädala järel.

Joonis 2. Nägemisteravuse keskmine muutus ravirühmade lõikes algväärtusest 76/100 nädalani uuringutes COPERNICUS ja GALILEO (täisanalüüsi rühm)



GALILEO uuringu alguses oli CRVO perfusiooniga patsientide osakaal Eylea rühmas 86,4% (n = 89) ja platseeborühmas 79,4% (n = 54). 24. nädalal oli see näitaja Eylea rühmas 91,8% (n = 89) ja platseeborühmas 85,5% (n = 47). Sarnased näitajad püsisid kuni 76. nädalani: 84,3% (n = 75) Eylea rühmas ja 84,0% (n = 42) platseeborühmas.

COPERNICUS-e uuringu alguses oli CRVO perfusiooniga patsientide osakaal Eylea rühmas 67,5% (n = 77) ja platseeborühmas 68,5% (n = 50). 24. nädalal oli see näitaja Eylea rühmas 87,4% (n = 90) ja platseeborühmas 58,6% (n = 34). Sarnased näitajad püsisid kuni 100. nädalani: 76,8% (n = 76) Eylea rühmas ja 78% (n = 39) platseeborühmas. Alates 24. nädalast oli platseeborühma patsientidel võimalus

saada Eylea'd.

Eylea-ravi kasulik toime nägemisele oli sarnane olenemata sellest, kas patsiendil oli enne ravi perfusioon või mitte. Mõlemas uuringus täheldatud ravitoime oli teiste hinnatavate alarühmade (nt vanus, sugu, rass, nägemisteravuse algnäitajad, CRVO kestus) lõikes valdavalt kooskõlas üldiste populatsioonide tulemustega.

Uuringute GALILEO ja COPERNICUS koondandmete analüüsis ilmnisid Eylea kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eelmääratletud teisese tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Nende muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korrigeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati BRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga (sh hemiretinaalse veeni oklusiooniga) patsientidel randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus VIBRANT. Uuringus raviti kokku 181 patsienti (91 patsienti Eylea'ga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 42...94 aastat, keskmine vanus 65 aastat. BRVO uuringus oli ligikaudu 58% (53/91) Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 23% (21/91) 75-aastased või vanemad. Uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 saama ühte järgmistest ravidest:

- 2 mg Eylea'd iga kaheksa nädala järel, pärast ravi alustamist kuue igakuise süstega;
- uuringu alguses teostatud laserfotokoagulatsioon (laseri kontrollrühm).

Laseri kontrollrühma patsientidele võimaldati alates 12. nädalast lisa laserfotokoagulatsiooni protseduuri (nn päästemeetod) minimaalse protseduuride vahelise ajaga 12 nädalat. Alates 24. nädalast võimaldati laseri rühma patsientidele eelmääratletud kriteeriumide alusel nn päästeravi Eylea 2 mg annusega, mida manustati kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel.

VIBRANT uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide hulk, kelle parim korrigeeritud nägemisteravus (BCVA) paranes 24. nädalaks algnäitajatega võrreldes vähemalt 15 tähemärgi võrra. Selle näitaja põhjal oli Eylea-rühm parem kui laseri kontrollrühm.

Teiseseks tulemusnäitajaks oli nägemisteravuse muutus 24. nädalaks võrrelduna algnäitajatega. Eylea rühma näitajad olid VIBRANT uuringus statistiliselt oluliselt paremad. Nägemisteravuse paranemine oli kiire, maksimaalne tulemus saavutati kolmandal kuul, toime säilis kuni 12. kuuni.

Laseri rühmas said alates 24. nädalast 67 patsienti nn päästeravi Eylea'ga (kontrollrühm/Eylea 2 mg rühm), mille tulemusel paranes nägemisteravus 24. nädalast kuni 52. nädalani ligikaudu 5 tähemärgi võrra.

Allolevas tabelis 4 ja joonisel 3 on näidatud uuringu VIBRANT analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 4. Tulemusnäitajad 24. ja 52. nädalal (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga) uuringus VIBRANT

Tulemusnäitajad	VIBRANT			
	24. nädal		52. nädal	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Võrdlev ravi (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Võrdlev ravi (laser)/ Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Kaalutud erinevus ^{A,B)} (%) (95% CI) p-väärtus	26,6% (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Keskmine muutus BCVA-s mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes ^{A,C)} (95% CI) p-väärtus	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Erinevus on Eylea 2 mg Q4 rühma väärtus miinus võrdleva ravirühma (laser) väärtus.

^{B)} Erinevuse ja usaldusintervalli (95% CI) kalkuleerimisel kasutati piirkonna (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ja ravieelse BCVA kategooria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) alusel kohandatud Mantel-Haenszel skeemi.

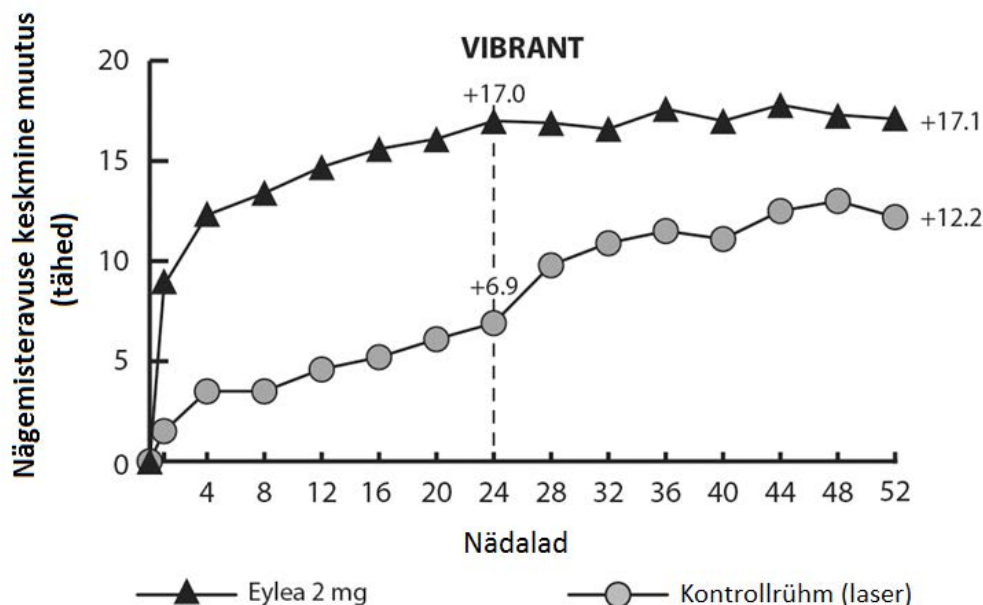
^{C)} Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (95% CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus arvestatakse fikseeritud teguritena ravirühma, ravieelse BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) ja piirkonda (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ning ühismuutujana ravieelse BCVA-d.

^{D)} Alates 24. nädalast kuni 48. nädalani pikendati kõigi Eylea ravirühma patsientide raviintervalle 4 nädalalt 8 nädalani.

^{E)} Alates 24. nädalast võimaldati laseri ravirühma patsientidele nn päästeravi Eylea'ga, kui oli täidetud vähemalt üks eelnevalt määratletud kriteerium. Selles rühmas sai nn päästeravi kokku 67 patsienti. Päästeraviks oli Eylea manustamine annuses 2 mg kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel.

^{F)} Nominaalne p-väärtus.

Joonis 3. Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest kuni 52. nädalani, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel uuringus VIBRANT



Uuringu alguses oli patsientide osakaal, kellel oli säilinud võrkkesta perfusioon Eylea rühmas 60% ja laseri rühmas 68%. 24. nädalal olid need näitajad vastavalt 80% ja 67%. Eylea ravirühmas oli 24. nädalaks saavutatud perfusioonitase säilinud ka 52. nädalal. Laseri kontrollrühmas, kus patsientidele võimaldati alates 24. nädalast nn päästeravi Eylea'ga, suurenes perfusiooniga patsientide osakaal 52. nädalaks 78%-ni.

Diabeetiline maakula ödeem

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati DME-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus (VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}). Kokku raviti ja hinnati efektiivsust 862 patsiendil, kellest 576 said Eylea'd. Patsientide vanus oli vahemikus 23...87 aastat, keskmine vanus 63 aastat. DME uuringutes olid Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 47% (268/576) 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 9% (52/576) 75-aastased või vanemad. Enamus mõlemas uuringus osalejatest põdesid II tüüpi diabeeti. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1 saama ühte kolmest annustamisskeemist:

- 1) Eylea manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast ravi alustamist viie igakuise süstega (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (Eylea 2Q4);
- 3) makulaarne laserfotokoagulatsioon (võrdlev ravi).

Alates 24. nädalast võimaldati eelnevalt määratletud nägemiskaotuse piirmääraga patsientidele lisaravi: Eylea-rühma patsientidele võimaldati laser-ravi ja kontrollrühma patsientidele Eylea-ravi.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) keskmine muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega. Nii Eylea 2Q8 kui Eylea 2Q4 rühma näitajad olid statistiliselt oluliselt paremad võrreldes kontrollrühmaga. See paremus jätkus 100. nädalani.

Allolevas tabelis 5 ja joonisel 4 on näidatud uuringute VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} analüüsi üksikasjalikud tulemused.

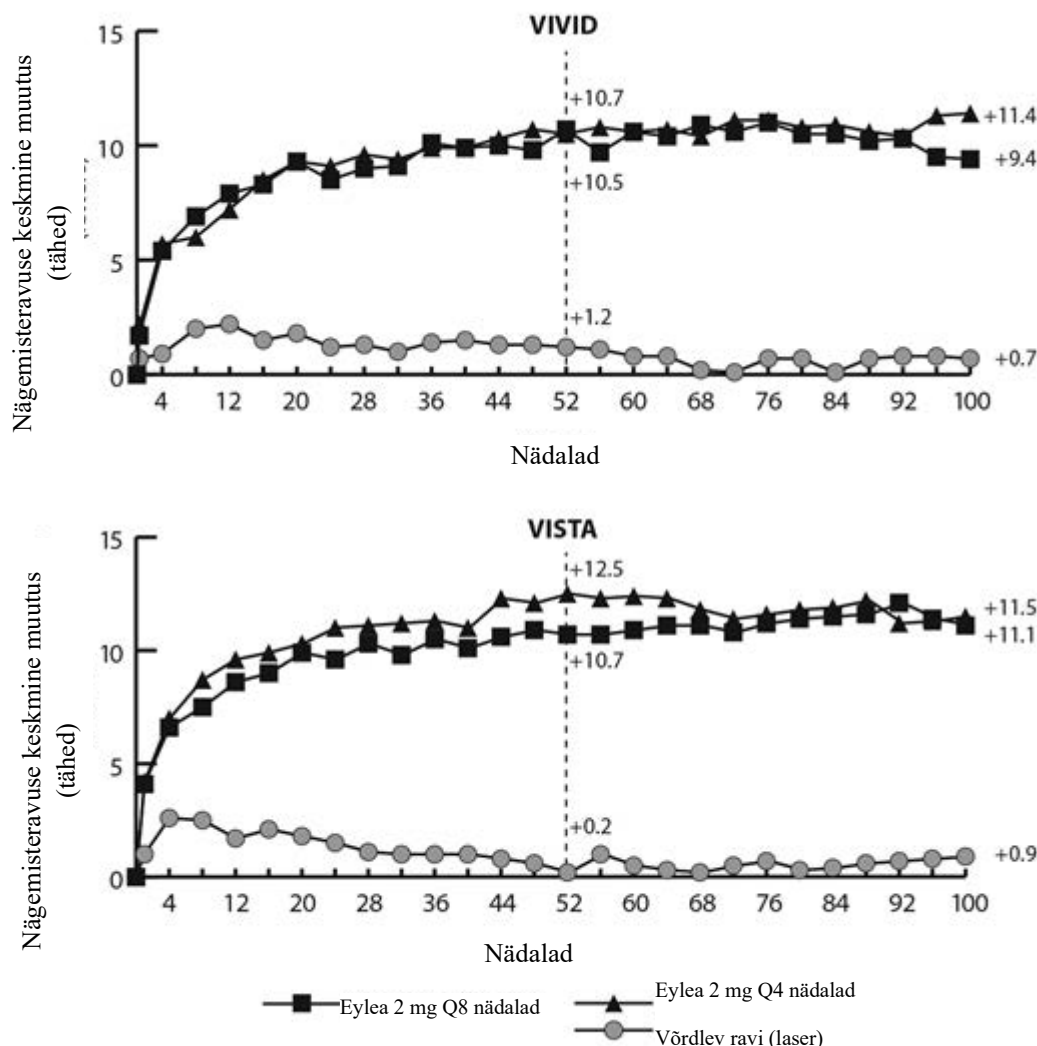
Tabel 5: Tulemusnäitajad 52. nädalal ja 100. nädalal (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga) uuringutes VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}

Tulemusnäitajad	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. nädal			100. nädal			52. nädal			100. nädal		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)
Keskmine muutus BCVA-s mõõdetuna ETDRS-i ^E tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes ^{B,C,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3; 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)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Kohandatud erinevus ^{D,C,E} (97,5% CI)	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 Pärast ravi alustamist viie igakuise süstiga.

- ^B Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus ravieelne BCVA oli ühismuutuja ning ravirühma faktor. Lisaks sellele kaasati VIVID^{DME} uuringusse faktorina piirkond (Euroopa/Austraalia vs Jaapan) ja VISTA^{DME} uuringusse faktorina müokardi infarkt ja/või kardiovaskulaarne tüsistus anamneesis.
- ^C Erinevus on Eylea-rühma väärtus miinus võrdleva ravirühma (laser) väärtus.
- ^D Usaldusintervalli (CI) ja statistilise testi erinevuse arvutamisel kasutatakse Mantel-Haenszel skeemi, mis on VIVID^{DME} puhul kohandatud piirkonna (Euroopa/Austraalia vs Jaapan) ning VISTA^{DME} puhul müokardiinfarkti või kardiovaskulaarse tüsistuse esinemise järgi anamneesis.
- ^E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantavad vastavale nädalale.
LS: *Least square*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.
CI: *Confidence Intervall*, usaldusintervall.

Joonis 4: BCVA keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel algnäitajatest kuni 100. nädalani uuringute VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} andmete põhjal



Ravitulemused hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, HbA1c algnäitaja, nägemisteravuse algnäitaja, eelnev anti-VEGF-ravi) olid mõlemas uuringus ja koondanalüüsis üldiselt kooskõlas üldpopulatsiooni tulemustega.

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes said vastavalt 36 (9%) ja 197 (43%) patsienti eelnevat anti-VEGF-ravi, mille manustamine lõpetati vähemalt 3 kuud enne uuringu algust. Ravitulemused patsientide alarühmas, keda raviti enne VEGF-inhibiitoriga olid sarnased patsientidega, keda ei olnud varasemalt VEGF-inhibiitoriga ravitud.

Raviarsti otsusel said patsiendid, kellel oli haigus mõlemas silmas, vajadusel anti-VEGF ravi ka teise silma. VISTA^{DME} uuringus said 217 (70,7%) Eylea patsienti 100. nädalani mõlemasse silma Eylea süste; VIVID^{DME} uuringus raviti 97-l (35,8%) Eylea patsiendil teist silma mõne teise anti-VEGF ravimiga.

Sõltumatus võrdlevas uuringus (DRCR.net Protocol T) kasutati paindlikku annustamisskeemi, mis põhines rangetel OCT ja nägemise hindamise kriteeriumidel. Sellise skeemi alusel said aflibertsepti ravirühma patsiendid (n = 224) 52. nädalaks keskmiselt 9,2 süsti, mis on sarnane VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes Eylea 2Q8 rühma patsientidele manustatud annuste arvuga. Üldine efektiivsus oli aflibertsepti ravirühma (uuringus Protocol T) ja Eylea 2Q8 rühmade (uuringutes VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}) puhul sarnane. Uuringus Protocol T suurenes tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega

keskmiselt 13,3 tähe võrra, sh 42% patsientidel vähemalt 15 tähe võrra. Ohutusalasest tulemustes olid okulaarsete ja mitteokulaarsete kõrvaltoimete (sh arteriaalsed trombembooliad) üldised esinemissagedused kõikide ravirühmade ja ka uuringute lõikes sarnased.

100 nädalat kestnud mitmekeskuselises, randomiseeritud, avatud, võrdleva raviga uuringus VIOLET võrreldi DME-ga patsientidel kolme erinevat Eylea 2 mg annustamisskeemi (pärast vähemalt üheaastast ravi fikseeritud süstimisintervallidega, milles ravi alustati ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel mindi üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel). Uuringus võrreldi, kas teisel ja kolmandal raviaastal on Eylea 2 mg *ravi ja pikenda* annustamisskeem (2T&E, minimaalne süstimisintervall 8 nädalat, intervalli pikendati järk-järgult kliiniliste ja anatoomiliste tulemuste põhjal) ja Eylea 2 mg annustamine vastavalt vajadusele (2PRN, patsiente hinnati iga 4 nädala järel, vajadusel süstiti kliiniliste ja anatoomiliste tulemuste põhjal) samaväärsed Eylea 2 mg manustamisega iga 8 nädala järel (2Q8).

Esmase tulemusnäitaja (BCVA muutus 52. nädalal võrrelduna algnäitajatega) oli $0,5 \pm 6,7$ tähte 2T&E rühmas ja $1,7 \pm 6,8$ tähte 2PRN rühmas, võrrelduna $0,4 \pm 6,7$ tähega 2Q8 rühmas, mis on statistilised samaväärsed ($p < 0,0001$ mõlema võrdluse korral; samaväärsuse piir: 4 tähte). BCVA muutused 100. nädalal võrrelduna algnäitajatega olid kooskõlas 52. nädala tulemustega: $-0,1 \pm 9,1$ tähte 2T&E rühmas ja $1,8 \pm 9,0$ tähte 2PRN rühmas, võrrelduna $0,1 \pm 7,2$ tähega 2Q8 rühmas. 100 nädala keskmine süstide arv oli 12,3 süsti 2Q8 (fikseeritud intervallid) rühmas; 10,0 süsti 2T&E rühmas ja 11,5 süsti 2PRN rühmas.

Okulaarsed ja süsteemsed ohutusprofiilid olid kõigis ravirühmades sarnased VIVID ja VISTA kesketes uuringutes täheldatutega.

2T&E rühmas toimus süstimisintervallide pikendamine/lühendamine uurija otsusel, soovitatavaks sammuks oli 2 nädalat.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus varem ravi mittesaanud, müoopiast tingitud CNV-ga asiaatidest patsientidel. Kokku raviti 121 patsienti (90 patsienti Eylea'ga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsiendid olid vanusevahemikus 27...83 aastat, keskmine vanus 58 aastat. Müoopiast tingitud CNV uuringus Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 36% (33/91) olid 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 10% (9/91) 75-aastased või vanemad.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:1 saada ravi alguses kas ühe 2 mg Eylea intravitreaalse süsti või ühe platseebosüsti, millele järgnesid lisasüstid kord kuus (haiguse püsimisel või taastekke korral) kuni 24. nädalani, mil hinnati esmaseid tulemusnäitajaid. 24. nädalal oli platseeborühma patsientidel võimalus saada esimene annus Eylea'd. Seejärel võisid mõlema rühma patsiendid saada haiguse püsimisel või taastekke korral lisasüste.

Ravirühmade võrdlusel oli Eylea rühma esmane tulemusnäitaja (muutus BCVA-s) ja kinnitav teisene tulemusnäitaja (patsientide osakaal, kellel BCVA paranes 15 tähemärgi võrra) 24. nädalal võrreldes algnäitajatega statistiliselt oluliselt parem. Erinevused mõlemas tulemusnäitajas püsisid kuni 48. nädalani.

Allolevas tabelis 6 ja joonisel 5 on näidatud uuringu MYRROR analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 6. Tulemusnäitajad 24. nädalal (esmane analüüs) ja 48. nädalal uuringus MYRROR (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^{A)})

Tulemusnäitajad	MYRROR			
	24. nädal		48. nädal	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Platseebo (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Platseebo/ Eylea 2 mg (N = 31)
Keskmine muutus BCVA-s ^{B)} , mõõdetuna ETDRS tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Erinevus LS keskmistes väärtustes ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Kaalutud erinevus ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale.

B) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.

SD: *Standard Deviation*, standardhälve.

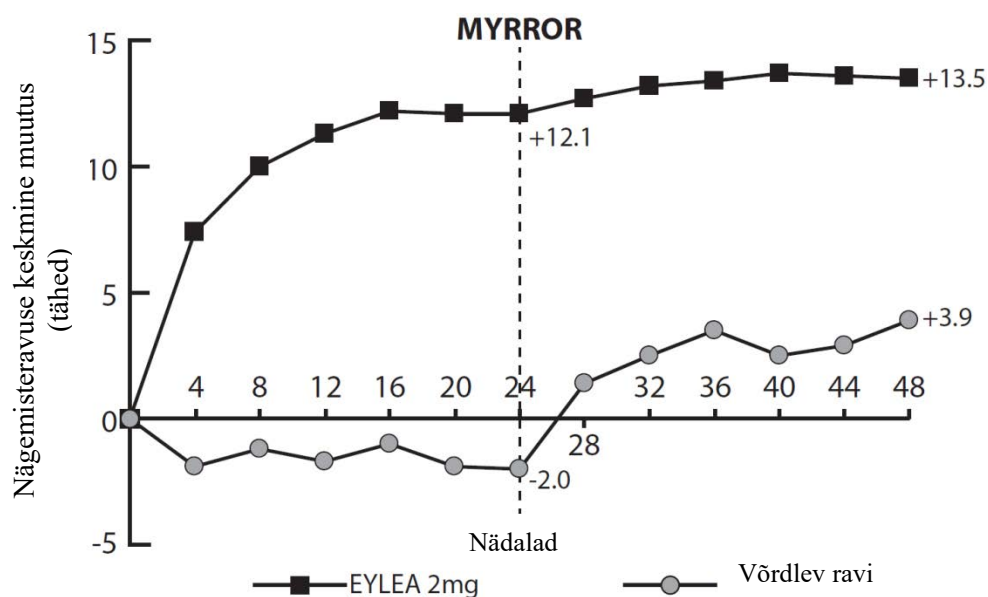
C) LS mean: *Least Square mean*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

D) CI: *Confidence Interval*, usaldusintervall.

E) LS-i keskmine erinevus ja usaldusintervall (95% CI) ANCOVA alusel, kus ravirühmad ja riik (riikide nimetused) on muutumatud väärtused ja ravi alguse BCVA muutuv väärtus.

F) Erinevuse ja 95% CI arvutamisel kasutatakse riikide (riikide nimetused) lõikes kohandatud Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testi.

Joonis 5. Keskmine muutus nägemisteravuses ravi algusest 48. nädalani ravirühmade lõikes uuringus MYRROR (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga)



Lapsed

Enneaegsete retinopaatia (ROP)

Eylea 0,4 mg annuse efektiivsust, ohutust ja taluvust hinnati ROP-iga enneaegsetel imikutel FIREFLEYE uuringu 6 kuu andmete põhjal. Mitmekeskuselises, randomiseeritud, kahe paralleelse ravirühmaga avatud uuringus FIREFLEYE võrreldi Eylea 0,4 mg annust (intravitreaalse süstena) ja laserfotokoagulatsiooni (laser). Uuringusse sobivatel patsientidel oli varem ravimata ROP (rahvusvahelise ROP klassifikatsiooni järgi) vähemalt ühes silmas ja üks järgmistest võrkkesta leidudest:

- ROP-i I tsoon, raskusaste 1+, 2+, 3 või 3+ või
- ROP-i II tsoon, raskusaste 2+ või 3+ või
- AP-ROP (agressiivne posterioorne ROP)

Uuringusse sobisid patsiendid, kelle vanus sünnihetkel oli maksimaalselt 32 rasedusnädalat või kelle sünnikaal oli kuni 1500 g. Ravipäeval oli patsientide kehakaal ≥ 800 g.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2 : 1 saama kas intravitreaalselt 0,4 mg Eylea'd või laserravi. Esmases efektiivsuse analüüsis hinnati kõiki uuringu alguses ravi saanud 113 patsienti (Eylea 0,4 mg N = 75; laser N = 38).

Ravi tulemuslikkust määratleti kui aktiivse ROP-i ja negatiivsete struktuurimuutuste puudumist mõlemas silmas 24. nädalal pärast uuringu algust. Ravi tulemuslikkuse kriteeriumit (Eylea 0,4 mg ravi samaväärsus konventsionaalse laserraviga) statistiliselt küll ei saavutatud, kuigi ravi tulemuslikkus oli 24. nädalal Eylea 0,4 mg rühmas arvuliselt veidi suurem (85,5%) võrreldes laserraviga (82,1%). Olemasolevad andmed 2-aastaste laste kohta jätku-uuringust FIREFLEYE NEXT (54 last: 36 last Eylea 0,4 mg rühmas ja 18 last laserrühmas) viitavad siiski Eylea 0,4 mg annuse pikaajalisele efektiivsusele.

Enamik 0,4 mg Eylea'ga ravitud patsiente said silma kohta ühe süste (78,7%) ja enamasti (94,7%) raviti mõlemat silma. Ükski patsient ei saanud ühte silma üle 2 süste.

Tabel 7. Tulemusnäitajad 24. nädalal (uuringus FIREFLEYE)

Ravi	Ravi tulemuslikkus		Võrdlus	Ravi erinevus ¹	90% CI ^{2, 3}
	Ravivastuse hinnanguline tõenäosus ¹	90% CI ²			
Eylea 0,4 mg (N = 75)	85,5%	(78,0%; 91,3%)	Eylea 0,4 mg vs. laser	3,4%	(-8%; 16,2%)
Laser (N = 38)	82,1%	(70,5%; 90,8%)			

Tulemused põhinevad Bayesi analüüsil, kasutades mitteinformatiivseid eeljaotusi.

¹ Järeldajate mediaan

² CI (*credible interval*): tõenäosusvahemik

³ Tulemuslikkuse kriteerium: 90% CI alumine piir üle -5%.

24 uuringunädala jooksul oli Eylea 0,4 mg rühmas ravivastuse puudumise tõttu teisele raviskeemile üle läinud patsientide osakaal väiksem kui laserravirühmas (10,7% vs. 13,2%).

Negatiivsete struktuurimuutuste esinemine oli mõlemas ravirühmas sarnane: 6 patsiendil (8%) Eylea 0,4 mg rühmas vs. 3 patsiendil (7,9%) laserravi rühmas.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Eylea'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopia tingitud CNV korral (teave lastel kasutamise kohta, vt lõik 4.2). Lisaks ei kohusta Euroopa Ravimiamet esitama Eylea'ga läbi viidud

uuringute tulemusi järgmistes ROP-iga laste alarühmades: õigeaegsed vastsündinud, imikud, lapsed ja noorukid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Eylea'd manustatakse silmas paiksete toimete avaldumiseks otse klaaskehasse.

Imendumine / jaotumine

Aflibertsept imendub pärast intravitreaalset manustamist silmast aeglaselt süsteemsesse vereringesse ja see esineb süsteemses vereringes valdavalt inaktiivse stabiilse kompleksina koos VEGF-iga. Siiski ainult "vaba aflibertsept" suudab siduda endogeenset VEGF-i.

Farmakokineetilises alamuuringus kuue neovaskulaarse märja AMD patsiendiga, kellelt võeti mitmeid vereproove, oli vaba aflibertsepti maksimaalne plasmakontsentratsioon (süsteemne C_{max}) madal, keskmiselt ligikaudu 0,02 mikrogrammi/ml (vahemik 0...0,054) 1...3 päeva vältel pärast 2 mg intravitreaalset süstist ja ei olnud peaaegu kõikidel patsientidel tuvastatav kaks nädalat pärast annustamist. Kui aflibertsepti manustatakse intravitreaalselt iga 4 nädala järel, siis see ei kumuleeru plasmas.

Vaba aflibertsepti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon on ligikaudu 50...500 korda väiksem aflibertsepti sisaldusest, mis on vajalik süsteemse VEGF-i bioloogilise toime 50%-liseks pärssimiseks loomudelites, kus täheldati vererõhu muutusi ligikaudu 10 mikrogrammi/ml vaba aflibertsepti sisalduse juures; algnäitajad taastusid, kui sisaldus langes ligikaudu alla 1 mikrogrammi/ml. Eeldatakse, et pärast 2 mg intravitreaalset manustamist patsientidele on vaba aflibertsepti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon rohkem kui 100 korda väiksem aflibertsepti sisaldusest, mis on vajalik süsteemse VEGF-i poolmaksimaalseks sidumiseks (2,91 mikrogrammi/ml) tervete vabatahtlikega läbi viidavas uuringus. Seetõttu ei ole süsteemsed farmakodünaamilised toimed nagu vererõhu muutumine, tõenäolised.

Farmakokineetika alamuuringutes CRVO, BRVO, DME või müoopia tingitud CNV-ga patsientidel oli vaba aflibertsepti keskmine C_{max} sarnane (vahemik 0,03...0,05 mikrogrammi/ml), individuaalsed näitajad ei ületanud 0,14 mikrogrammi/ml. Seejärel langesid vaba aflibertsepti plasmatasemed, jäädes ühe nädala jooksul allapoole avastamispiiri või selle lähedale. Kõigil patsientidel ei olnud aflibertsepti kontsentratsioonid enne järgmist manustamist (4 nädala möödudes) enam määratavad.

Eritumine

Kuna Eylea on valgupõhine ravim, ei ole ainevahetusuuringuid läbi viidud.

Vaba aflibertsept seob VEGF-i stabiilseks inertseks kompleksiks. Nagu ka teiste suurte valkude korral, eeldatakse, et proteolüütiline katabolism eemaldab nii vaba kui ka seondunud aflibertsepti.

Neerukahjustus

Konkreetsed uuringud Eylea kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Uuringus VIEW2 osalenud patsientide, kellest 40%-l esines neerukahjustus (24%-l kerge, 15%-l mõõdukas ja 1%-l raske), farmakokineetilisel analüüsil ei ilmnenud erinevusi toimeaine plasmakontsentratsioonis pärast intravitreaalset manustamist iga 4 või 8 nädala järel.

Uuringus GALILEO täheldati CRVO-ga patsientidel, uuringus VIVID^{DME} DME-ga patsientidel ja uuringus MYRROR müoopia tingitud CNV-ga patsientidel sarnaseid tulemusi.

Lapsed

Aflibertsepti farmakokineetilisi omadusi hinnati ROP-iga enneaegsetel imikutel annusega 0,4 mg aflibertsepti (silma kohta). Pärast intravitreaalset süstet olid imikutel mõõdetud vaba ja seotud aflibertsepti kontsentratsioonid suuremad kui märja AMD-ga täiskasvanud patsientidel, kes said 2 mg ravimit (ühte silma), kuid väiksemad kui täiskasvanud patsientidele intravenoosselt manustatud maksimaalse talutava annuse 1 mg/kg korral. 4. nädalaks (pärast manustamist) vähenes vaba

aflibertsepti keskmine kontsentratsioon ligikaudu 0,13 mikrogrammi/ml-ni. Ligikaudu 8 nädala jooksul vähenes vaba aflibertsepti kontsentratsioon plasmas väärtuseni, mis jäi alla määramispiiri või selle lähedale. Seotud aflibertsepti keskmine kontsentratsioon suurenes 4. nädalaks 1,34 mikrogrammi/ml-ni ja seejärel vähenes. Uurimuslik farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs ei näidanud seost aflibertsepti süsteemse kontsentratsiooni ja farmakodünaamiliste toimete (nt vererõhu muutus) vahel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toimeid vaid selliste süsteemsete plasmatasemete juures, mis olid oluliselt suuremad kui maksimaalne kontsentratsioon inimesel pärast soovitatud kliinilise annuse intravitreaalset manustamist. Kliinilise kasutamise seisukohast on see väheoluline.

Inimesel saavutatavat maksimaalset kontsentratsiooni ületavate süsteemsete plasmatasemete juures täheldati aflibertseptiga intravitreaalselt ravitud ahvide hingamisteede epiteeli erosiooni ja haavandumist ninakarbikutes. Kui ahvidele manustati ravimit kõrvaltoimeid mittetekitavas annuses (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) 0,5 mg silma kohta, oli neil vaba aflibertsepti süsteemse ekspositsiooni C_{max} 42 korda ja AUC 56 korda suurem täiskasvanud patsientidel täheldatud vastavatest väärtustest. C_{max} oli ahvidel 2 korda suurem enneaegsetel imikutel täheldatud vastavatest väärtustest.

Aflibertsepti võimaliku mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Embrüo/loote arengu uuringutes täheldati aflibertsepti mõju emakasisesele arengule tiinetel küülikutel nii intravenoosel manustamisel (3...60 mg/kg) kui ka subkutaansel manustamisel (0,1...1 mg/kg). Emasloomade NOAEL esines vastavalt 3 mg/kg või 1 mg/kg annuste juures. Arenguga seotud NOAEL-i ei tuvastatud. 0,1 mg/kg annuse korral oli süsteemne plasmataase vaba aflibertsepti C_{max} -i ja kumulatiivse AUC põhjal vastavalt ligikaudu 17 ja 10 korda suurem, võrrelduna vastavate näitajatega, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist.

Toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele hinnati ühe osana ahvidega läbi viidud 6-kuulises uuringus, kus loomadele manustati aflibertsepti intravenooselt annusevahemikus 3...30 mg/kg. Kõikide annuste korral täheldati menstruatsiooni puudumist või korrapäratust, mis oli seotud emasloomade suguhormoonide tasemete muutustega, ning muutusi sperma morfoloogias ja liikuvuses. 3 mg/kg intravenoosse annuse manustamisel oli süsteemne plasmataase vaba aflibertsepti C_{max} ja AUC põhjal vastavalt ligikaudu 4900 ja 1500 korda suurem kui kontsentratsioon, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist. Kõik muutused olid pöörduva iseloomuga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20 (E 432)
Naatriumdiveisinikfosfaat monohüdraat (pH reguleerimiseks)
Dinaatriumvesinikfosfaat heptahüdraat (pH reguleerimiseks)
Naatriumkloriid
Sahharoos
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast blistri avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahus on annustamisjoonega märgistatud, kolvi ja kaitsekorgiga (elastomeerne kumm) suletud Luer-lukk adapteriga süstlis (I tüüpi klaas). Ühe süstli väljutatav lahuse maht on vähemalt 0,09 ml. Pakendis on 1 süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas. Mitme annuse manustamine ühest süstlist võib suurendada saastumise ja sellest tuleneva infektsiooni tekke riski.

Ärge avage süstli steriilset blistrit väljaspool puhas manustamiseks ettenähtud ruumi. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Süstlis sisalduv annus on suurem kui täiskasvanud patsientidele soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele) ja enneaegsetele imikutele soovitatav 0,4 mg aflibertsepti annus (vastab 0,01 ml süstelahusele). Vt allpool olevaid lõike „Kasutamine täiskasvanutel“ ja „Kasutamine lastel“.

Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

Süstli kasutusjuhend

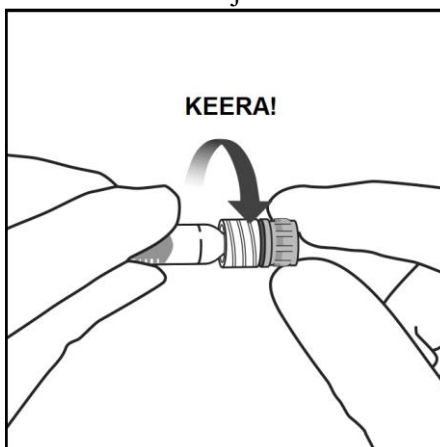
Kasutamine lastel

Enneaegsetele imikutele manustamise ettevalmistamisel järgige allpool toodud 1. ja 2. toimingut ning seejärel laste annustamiseadme PICLEO pakendis olevat kasutusjuhendit.

Kasutamine täiskasvanutel

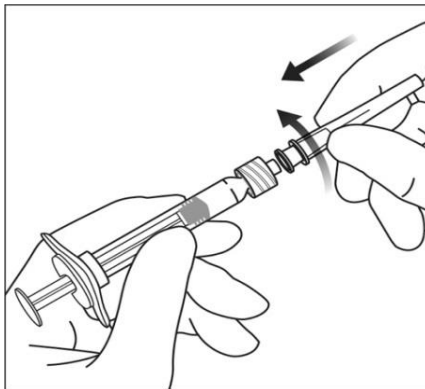
Süstli ettevalmistamisel manustamiseks täiskasvanutele järgige kõiki allpool toodud toiminguid.

1. Kui olete Eylea manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Tõmmake blister ettevaatlikult lahti, tagades selle sisu steriilsuse. Hoidke süstalt kokkupanekuni steriilsel alusel.
2. Kasutades aseptilisi töövõtteid, võtke süstal steriilsest blistrist välja.
3. Kaitsekorgi eemaldamiseks hoidke süstalt ühes käes ja võtke teise käe pöidla ja nimetissõrmega korgist kinni. Pidage meeles: kaitsekork tuleb pealt maha keerata (mitte tõmmata).

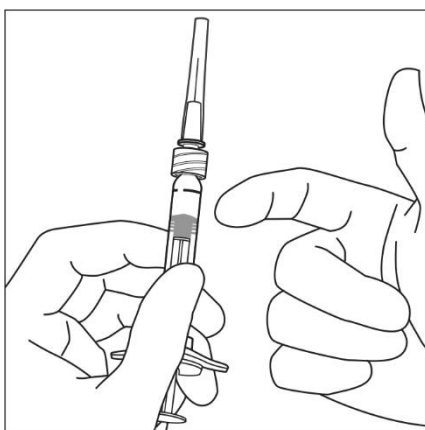


4. Et ravimi steriilsust mitte ohustada, ärge tõmmake kolbi välja.

5. Kasutades aseptilisi töövõtteid keerake süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsikule.

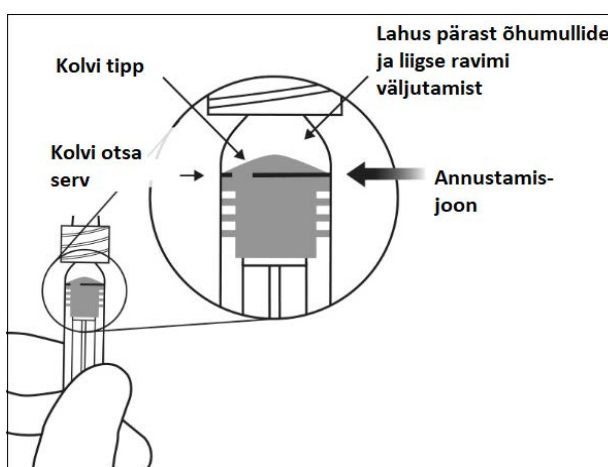
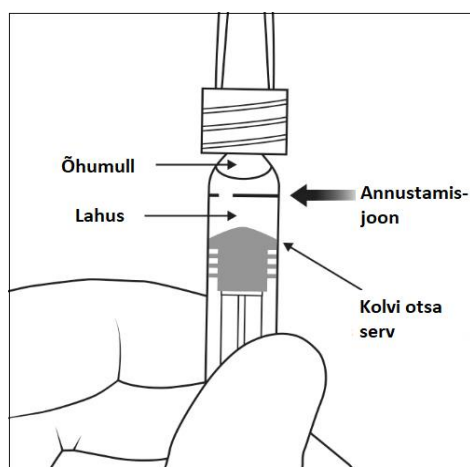


6. Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.



7. Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlist välja suruda. Õhumullide ja **liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi otsa serv (mitte kolvi tipp) süstlil oleva annustamisjoonega** (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflipertseptile).

Märkus: kolvi õige asukoha seadmine on väga oluline, sest vastasel juhul manustatakse soovitud annusest rohkem või vähem lahust.



8. Süstige lahus, surudes kolbi ettevaatlikult ja ühtlase jõuga alla. Kui kolb on jõudnud süstla otsa, ärge rohkem/tugevamini suruge. **Süstlisse jäänud lahuse jääki ei tohi manustada.**

9. Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstli sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/797/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. juuli 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eylea 40 mg/ml süstelahus viaalis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 40 mg aflibertsepti* (*afliberceptum*).

Ühes viaalis sisalduva lahuse väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml, mis vastab vähemalt 4 mg aflibertseptile. See tagab ühekordseks manustamiseks vajaliku koguse – 0,05 ml, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti.

*Sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc osaga, ning on toodetud hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml süstelahust sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 20 (E 432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süste)

Lahus on selge, värvitu kuni helekollane isosmootne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eylea on näidustatud täiskasvanutel:

- ealise neovaskulaarse (märja) maakula degeneratsiooni raviks (vt lõik 5.1);
- võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon või tsentraalveeni oklusioon) tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1);
- diabeetilisest maakula ödeemist tingitud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1);
- müoopia tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni tagajärjel tekkinud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Eylea on ainult intravitreaalseks süstimiseks.

Eylea'd tohib manustada ainult kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus.

Annustamine

Ealine neovaskulaarne (märg) maakula degeneratsioon (age-related macular degeneration, AMD)

Eylea soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Ravi Eylea'ga alustatakse ühe süstiga kuus, kolmel järjestikusel kuul. Seejärel pikendatakse raviintervalli kahe kuuni.

Tuginedes raviarsti nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste hinnangule, võib edaspidi säilitada 2-kuulist raviintervalli või jätkata *ravi ja pikenda* režiimiga, pikendades süstimistevahelisi intervalle edasi (kahest kuust pikemateks) 2-nädalaste või 4-nädalaste sammudena, et säilitada nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste stabiilsus.

Juhul kui nägemise ja/või anatoomilised tulemused halvenevad, tuleb raviintervalli samal viisil lühendada.

Süstimistevahelisel ajal ei ole jälgimine nõutav. Arsti hinnangu alusel võib kontrollvisiitide ajakava olla tihedam kui süstimiste ajakava.

Uuringuid neljast kuust pikemate või neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

Võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon – branch retinal vein occlusion, BRVO või tsentraalveeni oklusioon – central retinal vein occlusion, CRVO) põhjustatud maakula ödeem

Eylea soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Pärast esimest süstet jätkatakse ravi ühe süstega kuus. Kahe süstimise vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Kui nägemisteravuse ja anatoomiliste näitajate põhjal järeldatakse, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu, tuleb Eylea-ravi lõpetada.

Igakuist ravi jätkatakse seni, kuni saavutatakse maksimaalne nägemisteravus ja/või puuduvad haiguse süvenemise nähud. Vajalikuks võib osutada kolme või enama järjestikuse igakuise süste tegemine.

Stabiilse nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste säilitamiseks võib ravi seejärel jätkata järk-järgult pikendatavate ravi-intervallidega. Soovitusliku süstidevahelise perioodi kindlakstegemiseks ei ole siiski piisavalt andmeid. Nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb ravi-intervalli lühendada.

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest määrab raviarst edaspidised kontroll- ja ravivisiitide ajad.

Haiguskulu jälgimine võib hõlmata kliinilist läbivaatust, funktsionaalset testimist või silmapõhja uurimismeetodeid (nt optiline koherentstomograafia või fluorestsiaangiograafia).

Diabeetiline maakula ödeem (diabetic macular oedema, DME)

Eylea soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Ravi Eylea'ga alustatakse ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel minnakse üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel.

Arvestades patsiendi nägemise ja/või anatoomilisi tulemusi, võib arst otsustada jätkata Eylea süstimist 2-kuuliste vahedega või individualiseeritult, nt järk-järgult pikendatavate ravi-intervallidega, milles saavutatud nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste säilitamiseks pikendatakse süstimistevahelisi intervalle tavaliselt 2-nädalaste sammudena. 4 kuust pikemate süstimisintervallide kohta on andmeid piiratud. Nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb ravi-intervalli lühendada. Uuringuid neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

Raviarst peab koostama kontrollvisiitide ajakava.

Kui nägemisteravuse ja anatoomiliste näitajate põhjal järeldatakse, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu, tuleb Eylea-ravi lõpetada.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (myopic choroidal neovascularization, CNV)

Eylea soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti (vastab 0,05 ml lahusele) ühe intravitreaalse süstena.

Juhul kui nägemisteravuse ja/või anotoomilised näitajad viitavad haiguse püsimisele, võib manustada lisaannuseid. Taasteket tuleb käsitleda haiguse uue avaldumisena.

Raviarst peab määrama kontrollvisiitide ajakava.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Patsientide erirühmad

Maksa- ja/või neerukahjustus

Konkreetsed uuringuid Eylea kasutamise kohta maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Olemasolevad andmed ei viita Eylea annuse kohandamise vajalikkusele nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

Erilised ettevaatusabinõud ei ole vajalikud. Üle 75-aastaste DME-ga patsientide kohta on kogemusi piiratud hulgal.

Lapsed

Eylea ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Puudub Eylea asjakohane kasutus lastel märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV näidustustel.

Manustamisviis

Intravitreaalse süstimise peab vastavalt meditsiinilistele standarditele ja kehtivatele juhisteid läbi viima kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus. Üldise praktika kohaselt tuleb kasutada sobivat anesteesiat ja järgida aseptika nõudeid, sh kasutada paikset laia toimespektriga mikrobiitsiidi (nt silmaümbruse nahale, silmalaule ja silma pinnale kantav povidoonjodiid). Soovitatav on käte desinfitseerimine kirurgiliste nõuete kohaselt, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalauppegli (või samaväärse vahendi) kasutamine.

Süstlanõel tuleb viia klaaskeha õõnde 3,5...4,0 mm tagapool limbast, vältides horisontaalset meridiaani ning hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevate süstide puhul tuleb kasutada erinevat süstek kohta.

Vahetult pärast intravitreaalset süstimist tuleb patsiente jälgida silmasisese rõhu suurenemise suhtes. Asjakohane jälgimine võib koosneda nägemisnärvi diski perfusiooni kontrollimisest või tonomeetriast. Vajadusel peavad käepärast olema steriilsed vahendid paratsenteesi tegemiseks.

Pärast intravitreaalse süsti tegemist tuleb patsiente juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile viitavast sümptomist (nt silmavalu, silma punetus, valguskartus, hägustunud nägemine).

Iga viaali tohib kasutada ainult ühe silma ravimiseks. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Viaali väljatõmmatavast mahust (kogus, mille saab viaalist kätte) ei kasutata kõike ära. Eylea viaali väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml. **Enne soovitatava annuse süstimist tuleb liigne lahus süstlast välja suruda** (vt lõik 6.6).

Kogu viaalis sisalduva lahuse süstimine võib viia üleannustamiseni. Õhumullide ja liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi lame ots süstlal oleva joonega, mis märgistab näitu 0,05 ml (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertseptile) (vt lõigud 4.9 ja 6.6).

Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Teavet ravimi käsitlemise kohta (enne manustamist) vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine aflibertsepti või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aktiivne või kahtlustatav silma või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne raske silmasisene põletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

Intravitreaalseid süste, sh Eylea'ga, on seostatud endoftalmiidi, silmasisese põletiku, võrkkesta regmatogeense irdumise, võrkkesta rebendi ja iatogeense traumaatilise katarakti tekkega (vt lõik 4.8). Eylea manustamisel tuleb alati kasutada nõuetekohast aseptilist süstimistehnikat. Võimaliku infektsiooni kiireks raviks tuleb patsienti jälgida ka süstele järgneval nädalal. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile või ükskõik millisele ülaltoodud tüsistusele viitavast sümptomist.

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlast välja suruda (vt lõigud 4.2 ja 6.6). Silmasisese rõhu tõusu on täheldatud 60 minuti jooksul pärast intravitreaalset, sh Eylea süstimist (vt lõik 4.8). Eriline ettevaatus on vajalik halvasti ravile alluva glaukoomiga patsientidel (ärge süstige Eylea'd, kui silmasisene rõhk on ≥ 30 mmHg). Kõikidel juhtudel tuleb jälgida nii silmasisest rõhku kui ka nägemisnärvide diskuse perfusiooni ja asjakohaselt tegutseda.

Immunogeensus

Kuna Eylea on terapeutiline valk, esineb immunogeensususe võimalus (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid mis tahes silmasisese põletiku sümptomist, nt valu, valguskartus või punetus, mis võib olla ülitundlikkusele viitav kliiniline näht.

Süsteemsed toimed

VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse manustamise järgselt on esinenud süsteemseid kõrvaltoimeid, sh mitteokulaarset hemorraagiat ja arteriaalset trombembooliat, ning teoreetiliselt võivad need olla seotud VEGF-i inhibeerimisega. Ravi ohutuse andmed on piiratud CRVO, BRVO, DME või müoopiast tingitud CNV-ga patsientide kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või mööduvat isheemia atakki või müokardiinfarkti. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Muud

Nagu teistegi AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV intravitreaalsete anti-VEGF ravide kohta, kehtib järgmine:

- Mõlemasse silma üheaegselt manustatud Eylea-ravi ohutust ja efektiivsust ei ole süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.1). Kui samaaegselt ravitakse mõlemat silma, võib suureneda ravimi plasmasisaldus, mis võib tõsta süsteemsete kõrvaltoimete tekkeriski.
- Teise anti-VEGF ravimite (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) samaaegne kasutamine. Puuduvad olemasolevad andmed Eylea samaaegse kasutamise kohta teiste anti-VEGF ravimitega (süsteemsed või okulaarsed).

- Riskifaktorite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega märja AMD korral peale VEGF-i vastast ravi, kuuluvad ulatuslik ja/või kõrge võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Eylea-ravi alustamisel tuleb võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskifaktoritega patsientide puhul olla ettevaatlik.
- Ravi tuleb peatada patsientidel, kellel on regmatogeenne võrkkesta irdumine või 3. või 4. astme kollatähni defektid.
- Võrkkesta rebendi puhul tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne, kui rebend on adekvaatselt paranenud.
- Järgmistel juhtudel tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne järgmist plaanilist ravikorda:
 - parima korrigeeritud nägemisteravuse langus ≥ 30 tähte, võrreldes nägemisteravuse viimase hindamise tulemusega;
 - subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta-tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on $\geq 50\%$ kogu kahjustusalast.
- Annus tuleb jätta manustamata 28 päeva jooksul pärast teostatud ja enne plaanitavat silmaoperatsiooni.
- Eylea'd ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele (vt lõik 4.6).
- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitreaalset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).
- Isheemilise CRVO ja BRVO-ga patsientide ravikogemus on piiratud. Pöördumatu isheemilise nägemisfunktsiooni kaotuse kliiniliste nähtudega patsientidel ei ole ravi soovitatav.

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga või diabeetikute, kellel HbA1c väärtus on üle 12% või proliferatiivse diabeetilise retinopaatiaga patsientide ravis on kogemusi piiratud hulgal. Eylea'd ei ole uuritud ägedate süsteemsete infektsioonidega patsientidel ega patsientidel, kellel on kaasuvad silmahaigused nagu võrkkesta irdumine või auk kollatähnis. Samuti ei ole Eylea-ravi kogemusi diabeetikute kohta, kellel on ravile allumatu hüpertensioon. Selliste patsientide ravimisel peab arst seda teabe puudumist arvestama.

Puuduvad kogemused Eylea-ravi kohta müoopiaist tingitud CNV-ga mitteasiasiaatidest patsientidel, varem müoopiaist tingitud CNV ravi saanud patsientidel ja võrkkesta tsentraallohuväliste haiguskolletega patsientidel.

Teave abiainetega kohta

Ravimpreparaat sisaldab:

- vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba";
- 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Eylea kasutamist koos verteporfiini fotodünaamilise raviga ei ole uuritud ning seega pole ohutusprofiili kindlaks tehtud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitreaalset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Rasedus

Aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet embrüole/lootele (vt lõik 5.3).

Ehkki süsteemne ekspositsioon on pärast silmasisest manustamist väga madal, ei tohi Eylea'd raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Inimestelt saadud väga piiratud andmed näitavad, et aflibertsept võib erituda vähesel määral rinnapiima. Aflibertsept on suur valgu molekul ja imikul imenduv ravimi hulk on eeldatavalt minimaalne. Aflibertsepti toime rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada.

Ettevaatusabinõuna ei soovitata Eylea kasutamise ajal last imetada.

Fertiilsus

Loomkatsetes, kus saavutati kõrge süsteemne plasmakontsentratsioon, leiti, et aflibertsept võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Kuna silma manustamisel on süsteemne plasmataase väga väike, ei ole sellist toimet oodata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eylea süstimine mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna võib esineda mööduvaid nägemishäireid, mis on seotud süstimise või silmauuringutega. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid, kuni nende nägemisfunktsioon pole piisavalt taastunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaheksas III faasi uuringus kuulus ohutusrühma kokku 3102 patsienti, kellest 2501 raviti soovitatava 2 mg annusega.

Süstimisprotseduuriga seotud tõsiseid okulaarseid kõrvaltoimeid esines uuritavas silmas vähem kui ühel Eylea intravitreaalsel süstimisel 1900-st ja nende hulka kuulusid pimesus, endoftalmiit, võrkkesta irdumine, traumaatiline katarakt, katarakt, klaaskeha hemorraagia, klaaskeha irdumine ning silmasisese rõhu tõus (vt lõik 4.4).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esines enam kui 5% Eylea-ravi saanud patsiendil) olid konjunktivi hemorraagia (25%), võrkkesta hemorraagia (11%), nägemisteravuse halvenemine (11%), silmavalu (10%), katarakt (8%), silmasisese rõhu tõus (8%), klaaskeha irdumine (7%) ja klaaskeha hõljudid (7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud ohutusandmed hõlmavad kaheksas III faasi uuringus märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV näidustuste korral ilmnenu kõrvaltoimeid, mille tekkepõhjus võis olla seotud süstimisprotseduuriga või ravimiga.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõik III faasi uuringutes (märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV III faasi uuringute koondandmed) või turuletulekujärgselt teatatud ravist tingitud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	aeg-ajalt	ülitundlikkus***
Silma kahjustused	väga sage	nägemisteravuse langus, võrkkesta hemorraagia, konjunktivi hemorraagia, silmavalu
	sage	võrkkesta pigmentepiteeli rebend*, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine, võrkkesta degeneratsioon, klaaskeha hemorraagia, katarakt, kortikaalne katarakt, nukleaarne katarakt, subkapsulaarne katarakt, sarvkesta erosioon, sarvkesta abrasioon, silmasisese rõhu tõus, häägustunud nägemine, klaaskeha hõljumid, klaaskeha irdumine, valu süstekohal, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, silmalau turse, süstekoha hemorraagia, punktkeratiit, konjunktivi hüperemia, okulaarne hüperemia
	aeg-ajalt	endoftalmiit**, võrkkesta irdumine, võrkkesta rebend, iriit, uveit, iridotsükliit, läätse läbipaistmatus, sarvkesta epiteeli defekt, ärritus süstekohal, ebaharilik tunne silmas, silmalau ärritus, eeskambri põletik, sarvkesta turse
	harv	pimesus, traumaatiline katarakt, vitriit, hüpopüon
	teadmata	skleriit****

* Seisundid, mis teadaolevalt seonduvad märja AMD-ga. Täheldatud ainult märja AMD uuringutes.

** Positiivse ja negatiivse külviga endoftalmiit.

*** Turuletulekujärgselt on esinenud ülitundlikkust sh löövet, sügelust, urtikaariat ja üksikutel juhtudel raskeid anafülaktilisi/anafülaktoideid reaktsioone.

**** Turuletulekujärgsete teadete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Märja AMD III faasi uuringutes oli konjunktivi hemorraagia esinemissagedus suurem nendel patsientidel, kes said tromboosivastaseid ravimeid. Esinemissageduse tõus oli sarnane nii ranibizumabi kui Eylea'ga ravitud patsientidel.

Arteriaalne trombemboolia on kõrvaltoime, mis võib olla seotud süsteemse VEGF-i inhibitsiooniga. VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse kasutamise järgselt esineb teoreetiliselt arteriaalse trombemboolia, sh insuldi ja müokardiinfarkti tekkimise oht.

Eylea kliinilistes uuringutes oli arteriaalse trombemboolia esinemissagedus AMD, DME, RVO ja müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel madal. Märgatavaid erinevusi aflibertsept-ravi saanud patsientide ja võrdlusrühmade vahel (kõik näidustused) ei täheldatud.

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib Eylea põhjustada immunogeensust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes kasutati ühekuuliste vaheaegadega kuni 4 mg annuseid, üksikjuhtudel esines üleannustamist 8 mg annuse juures.

Suurema süstema huga üleannustamine võib tõsta silmasisest rõhku. Seetõttu tuleb üleannustamise korral jälgida silmasisest rõhku ja kui raviarst peab vajalikuks, alustada asjakohast ravi (vt lõik 6.6).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, neovaskularisatsioonivastased ained
ATC-kood: S01LA05

Aflibertsept on rekombinantne sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga.

Aflibertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Aflibertsept toimib lahustuva retseptorina, mis seob VEGF-A-d ja PlGF-i suurema afiinsusega kui nende loomulikud retseptorid, ja suudab seega takistada viimaste seondumist VEGF-i retseptoritega ning nende aktiveerumist.

Toimemehhanism

Vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (PlGF) kuuluvad VEGF-i angiogeensete faktorite perekonda, mis toimivad endoteelirakkudele potentsete mitogeensete, kemotaktiliste ja veresoonte läbilaskvust mõjutavate faktoritena. VEGF toimib endoteelirakkude pinnal paikneva kahe türosiinkinaasi retseptori – VEGFR-1 ja VEGFR-2 – kaudu. PlGF seondub ainult VEGFR-1-ga, mis on olemas ka leukotsüütide pinnal. Kui VEGF-A aktiveerib neid retseptoreid liiga suurel määral, põhjustab see patoloogilist neovaskularisatsiooni ja veresoonte liigset läbilaskvust. PlGF-i toime koos VEGF-A-ga võimendub nendes protsessides, samuti soodustab see teadaolevalt ka leukotsüütide infiltratsiooni ja veresoonte põletikku.

Farmakodünaamilised toimed

Märg AMD

Märga AMD-d iseloomustab patoloogiline koroidea neovaskularisatsioon (CNV). CNV-st tingitud vere ja vedelike leke võib põhjustada võrkkesta paksenemist või turset ja/või võrkkestaalust/-sisest hemorraagiat, mis toob kaasa nägemisteravuse kadumise.

Patsientidel, keda raviti Eylea'ga (esimesel kolmel järjestikusel kuul üks süst kuus, seejärel üks süst iga kahe kuu järel) vähenes tsentraalne võrkkesta paksus [*central retinal thickness* – CRT] varsti pärast ravi alustamist, samuti vähenes CNV-st põhjustatud keskmine lesiooni suurus sarnaselt tulemustele, mis ilmneseid 0,5 mg ranibizumabi üks kord kuus manustamisel.

Uuringus VIEW1 näitas optiline koherentstomograafia (OCT) CRT keskmist vähenemist (52. nädalal –130 ja –129 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg Eylea'd ja igal kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). Ka uuringus VIEW2 näitas optiline koherentstomograafia CRT keskmist vähenemist 52. nädalal (–149 ja –139 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg Eylea'd ja igal kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). CNV suuruse ja CRT vähenemine uuringute teisel aastal üldiselt jätkus.

Varem ravi mittesaanud märja AMD-ga jaapanlastel läbi viidud uuringu ALTAIR tulemused olid sarnased VIEW uuringutes täheldatutega. ALTAIR uuringus manustati patsientidele kuuajaliste vahedega kolm Eylea 2 mg annust, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süst. Seejärel jätkati *ravi ja pikenda* režiimiga, kus kasutades erinevaid raviintervalle (kahest kuust pikemad intervallid 2- või 4-nädalaste sammudena) võis eelnevalt määratletud kriteeriumide alusel pikendada süstimistevahelist perioodi maksimaalselt kuni 16 nädalani. 52. nädalal oli CRT keskmine muutus (mõõdetud OCT abil)

2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas -134,4 mikronit ja 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas -126,1 mikronit. 52. nädalal ei tuvastatud OCT-ga vedeliku esinemist vastavalt 68,3% (2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühm) ja 69,1% (4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühm) patsientidest. ALTAIR uuringu teisel aastal jätkus üldiselt CRT vähenemine mõlemas ravirühmas.

Uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi 2 mg Eylea'ga alustati kolme igakuise süstiga, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süst, misjärel mindi kohe üle *ravi ja pikenda* režiimile, on samaväärne annustamisskeemiga, milles *ravi ja pikenda* režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Patsientidel, kes vajasisid uuringu jooksul vähemalt ühel korral 8-nädalasest vahest (Q8) sagedamat manustamist, püsis CRT küll suurem, kuid 104. nädalaks oli CRT keskmine muutus võrreldes algnäitajaga -160,4 mikronit, mis on sarnane patsientidega, keda raviti ≥ 8 -nädalaste intervallidega.

CRVO-st ja BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

CRVO ja BRVO puhul esineb võrkkesta isheemia, mis käivitab VEGF-i, mis omakorda destabiliseerib rakkudevahelisi tiheliiduseid ning soodustab endoteelirakkude proliferatsiooni. VEGF-i aktiveerumist seostatakse vere-võrkkesta barjääri lagunemisega, vaskulaarse läbilaskvuse suurenemisega, võrkkesta ödeemi ja neovaskularisatsiooni tüsistustega.

Patsientidel, keda raviti 2 mg Eylea'ga (kuue järjestikuse igakuise süstega), täheldati järjepidevat kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (hinnati CRT väärtuse keskmist paranemist). Kõigis kolmes uuringus näitas 24. nädalal mõõdetud CRT vähenemine Eylea-ravi statistilist paremust kontrollrühmade üle (-457 mikronit vs -145 mikronit CRVO uuringus COPERNICUS; -449 mikronit vs -169 mikronit CRVO uuringus GALILEO; -280 mikronit vs -128 mikronit BRVO uuringus VIBRANT). CRT vähenemine võrrelduna algnäitajatega jätkus kuni uuringute lõpuni (100. nädalani uuringus COPERNICUS, 76. nädalani uuringus GALILEO ja 52. nädalani uuringus VIBRANT).

Diabeetiline maakula ödeem

Diabeetiline maakula ödeem on põhjustatud diabeetilisest retinopaatiast ning sellele on iseloomulik veresoonte läbilaskvuse suurenemine ning võrkkesta kapillaaride kahjustus, mis võib viia nägemisteravuse kaotuseni.

Eylea'ga ravitud patsientidel, kellest enamik oli klassifitseeritud kui II tüüpi diabeetikud, täheldati kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (CRT-s, diabeetilise retinopaatia raskusastmes – DRSS).

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes täheldati 52. nädalal Eylea'ga ravitud patsientidel statistiliselt oluliselt suuremat CRT keskmist vähenemist, kui laseri kontrollrühmades (vastavalt -192,4 ja -183,1 mikronit Eylea 2Q8 rühmades ning -66,2 ja -73,3 mikronit kontrollrühmades). 100. nädalal oli VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes võrkkesta paksuse vähenemine säilinud (vastavalt -195,8 ja -191,1 mikronit Eylea 2Q8 rühmades ning -85,7 ja -83,9 mikronit kontrollrühmades).

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes hinnati eelnevalt määratletud viisil ≥ 2 -sammulist paranemist diabeetilise retinopaatia raskusastme skaalal (DRSS). DRSS skoor oli hinnatav 73,7% patsientidest VIVID^{DME} uuringus ja 98,3% patsientidest VISTA^{DME} uuringus. 52. nädalal täheldati ≥ 2 -sammulist paranemist DRSS näitajates 27,7% ja 29,1% Eylea 2Q8 rühma patsientidest ning 7,5% ja 14,3% kontrollrühma patsientidest. 100. nädalal olid vastavad osakaalud Eylea 2Q8 rühmades 32,6% ja 37,1% ning kontrollrühmades 8,2% ja 15,6%.

Uuringus VIOLET võrreldi DME-ga patsientidel kolme erinevat Eylea 2 mg annustamisskeemi (pärast vähemalt üheaastast ravi fikseeritud süstimisintervallidega, milles ravi alustati ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel mindi üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel). Uuringu 52. ja 100. nädalal (st teisel ja kolmandal raviaastal), olid CRT keskmised muutused *ravi ja pikenda* režiimi (*treat-and-extend*, 2T&E), *pro re nata* (2PRN) ja 2Q8 rühmades kliiniliselt sarnased, vastavalt -2,1; 2,2 ja -18,8 mikronit 52. nädalal ning 2,3; -13,9 ja -15,5 mikronit 100. nädalal.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (*myopic CNV*) on sageli nägemiskaotuse põhjuseks patoloogilise müoopia täiskasvanutel. See kujuneb välja Bruch'i membraani rebenditele järgneva haavaparanemismehhanismi tagajärjel, olles patoloogilise müoopia korral nägemist kõige enam ohustavaks teguriks.

Uuringus MYRROR vähenes CRT Eylea'ga ravitud (üks süst ravi alguses, lisasüstid haiguse püsimise või taastekke korral) patsientidel peatselt pärast ravi alustamist, 24. nädalal olid Eylea-rühmas paremad tulemused (-79 mikronit Eylea 2 mg ravirühmas ja -4 mikronit kontrollrühmas), mis püsisid kuni 48. nädalani.

Samuti vähenesid CNV haiguskolde keskmised mõõtmed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märg AMD

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati märga AMD-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus (VIEW1 ja VIEW2), kus raviti kokku 2412 patsienti (1817 Eylea'ga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 49...99 aastat, keskmine vanus 76 aastat. Neis uuringutes olid Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 89% (1616/1817) 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 63% (1139/1817) 75-aastased või vanemad. Igas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1:1 saama ühte neljast annustamis skeemist:

- 1) Eylea manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast kolme algset igakuist annust (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (Eylea 0,5Q4) ja
- 4) ranibizumabi manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (ranibizumab 0,5Q4).

Uuringute teisel aastal said patsiendid jätkuvalt neile randomiseerimisel algselt määratud annust, kuid annustamisskeem muutus vastavalt nägemise ja anotoomiliste näitajate tulemuste hinnangule ja oli protokollis määratletud maksimaalselt 12-nädalase annustamisintervalliga.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks nende patsientide osakaal protokollis nõuetele vastavas rühmas, kellel nägemine säilis. See tähendab, kelle nägemisteravus vähenes 52. nädalaks võrreldes algnäitajaga vähem kui 15 tähe võrra.

Uuringus VIEW1 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,1%-l Eylea 2Q8 rühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga ranibizumab 0,5Q4 rühmas. Uuringus VIEW2 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,6%-l Eylea 2Q8 rühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga ranibizumab 0,5Q4 rühmas. Mõlemas uuringus osutus Eylea-ravi samaväärseks ja kliiniliselt võrdväärseks raviga, mida sai ranibizumab 0,5Q4 rühm.

Allolevas tabelis 2 ja joonisel 1 on näidatud mõlema uuringu koondanalüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 2. Tulemusnäitajad 52. nädalal (esmane analüüs) ja 96. nädalal; koondandmed uuringutest VIEW1 ja VIEW2^{B)}

Tulemusnäitaja	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg iga 8 nädala järel pärast 3 algset igakuist annust) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg iga 4 nädala järel) (N = 595)	
	52. nädal	96. nädal	52. nädal	96. nädal
Keskmine süstide arv alates uuringu algusest	7,6	11,2	12,3	16,5
Keskmine süstide arv 52. kuni 96. nädalani		4,2		4,7
Patsientide osakaal, kellel tähemärgi skoori vähenemine oli võrrelduna algnäitajatega alla 15 tähe (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
BCVA keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS-i ^{A)} täheskoorina algnäitajatest	8,40	7,62	8,74	7,89
Erinevus LS-i ^{A)} keskmises muutuses (ETDRS-i tähed) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Patsientide osakaal, kellel nägemine paranes algnäitajast vähemalt 15 tähe võrra	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korregeeritud nägemisteravus.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.

LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmise, saadud ANCOVA-st.

PPS: *Per Protocol Set*, protokollile nõuetele vastav rühm.

^{B)} Täisanalüüsi rühm (*Full Analysis Set* – FAS), viimased vaatlustulemused kanti edasi (*Last Observation Carried Forward* – LOCF) kõikides analüüsides v.a protokollile nõuetele vastavas rühmas, kus patsientide nägemisteravus säilis 52. nädalani.

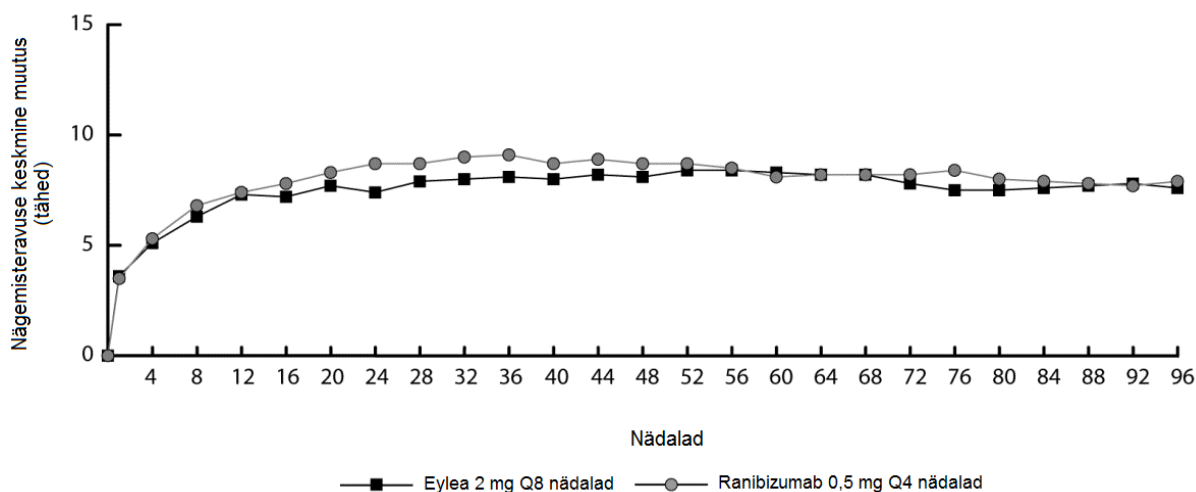
^{C)} Erinevus on Eylea-rühma väärtus miinus ranibizumabi-rühma väärtus. Positiivne väärtus soosib Eylea'd.

^{D)} Usaldusintervall (CI).

^{E)} Pärast ravi alustamist kolme igakuise annusega.

^{F)} Usaldusintervall, mille alumine piir on väiksem kui -10% näitab Eylea samaväärsust ranibizumabiga.

Joonis 1. Nägemisteravuse keskmine muutus algnäitajatest kuni 96. nädalani uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete põhjal



Uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete analüüsis ilmnisid Eylea kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eel määratletud teise tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Kliiniliselt olulisi erinevusi ranibizumabiga ei ilmnenu. Muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korrigeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

Uuringute teisel aastal oli efektiivsus üldiselt säilinud tuginedes 96. nädalal läbi viidud viimasele hindamisele, 2...4% patsientidest vajasis kõiki igakuiseid süste ning kolmandik patsientidest vajasis vähemalt üht süsti ühekuulise raviintervalliga.

Keskmise CNV ala vähenemine ilmnis mõlemas uuringus kõikides annuserühmades.

Tulemusnäitajad olid kõikide uuringute hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, nägemisteravuse algnäitaja, kahjustuse tüüp, kahjustuse suurus) kõikides uuringutes ja koondanalüüsis kooskõlas üldpopulatsioonide tulemustega.

96 nädalat kestnud mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring ALTAIR viidi läbi, hindamaks Eylea efektiivsust ja ohutust *ravi ja pikenda* manustamisrežiimi korral, kasutades kahte erinevat kohandatud raviintervalli (kahest kuust pikemad raviintervallid 2- või 4-nädalaste sammudena). Uuringusse kaasati 247 varem ravi mittesaanud märja AMD-ga jaapanlasest patsienti.

Kõigil patsientidel alustati ravi ühe Eylea 2 mg süstiga kuus, kolmel järjestikusel kuul, millele järgnes kahe kuu pärast veel üks süst. 16. nädalal randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 kahte ravirühma:

- 1) Eylea *ravi ja pikenda* manustamisrežiim, mida kohandatakse 2-nädalaste sammudena;
- 2) Eylea *ravi ja pikenda* manustamisrežiim, mida kohandatakse 4-nädalaste sammudena.

Raviintervalli pikendamine või lühendamine otsustati protokollis määratud nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste alusel, mõlemas ravirühmas oli maksimaalseks raviintervalli pikkuseks 16 nädalat.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli BCVA keskmine muutus 52. nädalal võrrelduna algnäitajatega. Teisesteks tulemusnäitajateks olid patsientide hulk 52. nädalal, kelle BCVA ei halvenenud võrreldes algnäitajatega enam kui 15 tähemärgi võrra ja patsientide hulk, kelle BCVA paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra.

Ravi ja pikenda manustamisrežiimil 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas suurenes 52. nädalal mõõdetud tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 9,0 tähe võrra, 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas oli vastav tulemus 8,4 tähte [erinevus LS-i keskmises muutuses

(tähed) (95% CI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Patsientide hulk, kelle BCVA ei halvenenud enam kui 15 tähemärgi võrra oli mõlemas ravirühmas sarnane (96,7% 2-nädalaste ja 95,9% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas). Patsientide hulk, kelle BCVA paranes 52. nädalaks vähemalt 15 tähemärgi võrra oli 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas 32,5% ja 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas 30,9%. Patsientide osakaal, kelle raviintervalle pikendati 12 nädala pikkuseks või enam oli 42,3% 2-nädalaste ja 49,6% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. 40,7% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühma kuulunud patsientidest pikenes raviintervall 16 nädalani. Viimasel visiidil enne 52. nädalat määrati 56,8% 2-nädalaste ja 57,8% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas olevatele patsientidele järgmiseks süstimisintervalliks 12 nädalat või enam.

Kuni 96. nädalani (kaasa arvatud) läbi viidud hindamiste andmetel säilis üldiselt uuringu teisel aastal ravi efektiivsus – tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega keskmiselt 7,6 tähte 2-nädalaste ja 6,1 tähte 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. Patsientide osakaal, kelle raviintervalle pikendati 12 nädala pikkuseks või enam, oli 56,9% 2-nädalaste ja 60,2% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. Viimasel visiidil enne 96. nädalat määrati 64,9% 2-nädalaste ja 61,2% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas olevatele patsientidele järgmiseks süstimisintervalliks 12 nädalat või enam. Teisel raviasial said patsiendid keskmiselt vastavalt 3,6 süsti (2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas) ja 3,7 süsti (4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas). Kogu kaheaastase raviperioodi ajal oli patsientide keskmine saadud süstide arv 10,4.

Okulaarsed ja süsteemsed ohutusprofiilid olid sarnased olulistes uuringutes VIEW1 ja VIEW2 täheldatutega.

104 nädalat kestnud mitmekeskuselises randomiseeritud avatud võrdleva raviga uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi alustati kolme igakuise süstiga, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süst, misjärel mindi üle *ravi ja pikenda* režiimile, on efektiivsuse ja ohutuse poolest samaväärne annustamisskeemiga, kus *ravi ja pikenda* režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Uuringusse kaasati 269 varem ravi mittesaanud märja AMD-ga patsienti. Samuti jälgiti uuringus ARIES neid patsiente, kes vajasisid uurija hinnangu alusel 8 nädalast lühemaid raviintervalle. Uuringus osalenud 269 patsiendist 62 said uuringu jooksul vähemalt ühel korral ravi 8 nädalast lühema intervalliga. Sellised patsiendid jätkasid uuringus ja said ravi uurija kliinilise hinnangu alusel, kuid mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel. Hiljem võis nende raviintervalle uuesti pikendada. Sagedama manustamise määramisel oli raviintervallide keskmine pikkus 6,1 nädalat. Patsientidel, kes vajasisid uuringu jooksul vähemalt ühel korral sagedamat manustamist, oli 104. nädalal mõõdetud BCVA madalam, võrrelduna patsientidega, kes ei vajanud sagedamat ravi. Uuringu lõpus mõõdetud BCVA keskmine muutus võrrelduna algnäitajatega oli $+2,3 \pm 15,6$ tähte. Sagedamini ravi saanutest säilitas nägemise (st kaotas vähem kui 15 tähte) 85,5% patsientidest ja 19,4% patsientidest paranes tähemärgi skoor 15 või enam tähte. 8 nädalast lühemate raviintervallidega patsientide ohutusprofiil oli sarnane uuringute VIEW1 ja VIEW2 ohutusandmetega.

CRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (COPERNICUS ja GALILEO) CRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga patsientidel, kus raviti kokku 358 patsienti (217 Eylea'ga) kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 22...89 aastat, keskmine vanus oli 64 aastat. CRVO uuringutes olid ligikaudu 52% (112/217) Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 18% (38/217) 75-aastased või vanemad. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid suhtes 3:2 kas rühma, kus iga 4 nädala järel (2Q4) manustati 2 mg Eylea'd või kontrollrühma, kus tehti iga 4 nädala järel platseebosüste (kokku 6 süstet).

Pärast kuuendat järjestikust süstet (tehtud intervalliga üks kord kuus) raviti patsiente edasi vaid juhul, kui nad vastasid eelnevalt kindlaksmääratud jätkuravi kriteeriumitele, välja arvatud uuringus GALILEO osalenud kontrollrühma patsiendid, kellel jätkati platseebosüste tegemist kuni 52. nädalani. Alates sellest hetkest said ravi kõik patsiendid, kes vastasid eelnevalt kindlaksmääratud kriteeriumitele.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide hulk, kelle parim korrigeeritud nägemisteravus (BCVA) paranes 24. nädalaks algnäitajatega võrreldes vähemalt 15 tähemärgi võrra. Teiseseks tulemusnäitajaks oli muutus nägemisteravuses 24. nädalaks, võrrelduna algnäitajatega.

Mõlemas uuringus näitas Eylea'd saanute ravirühm statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi. Maksimaalne nägemisteravus saavutati kolmandal kuul, edasine nägemisteravuse ja CRT stabiliseerumine jätkus kuni kuuenda kuuni. Statistiliselt oluline erinevus säilis kuni 52. nädalani.

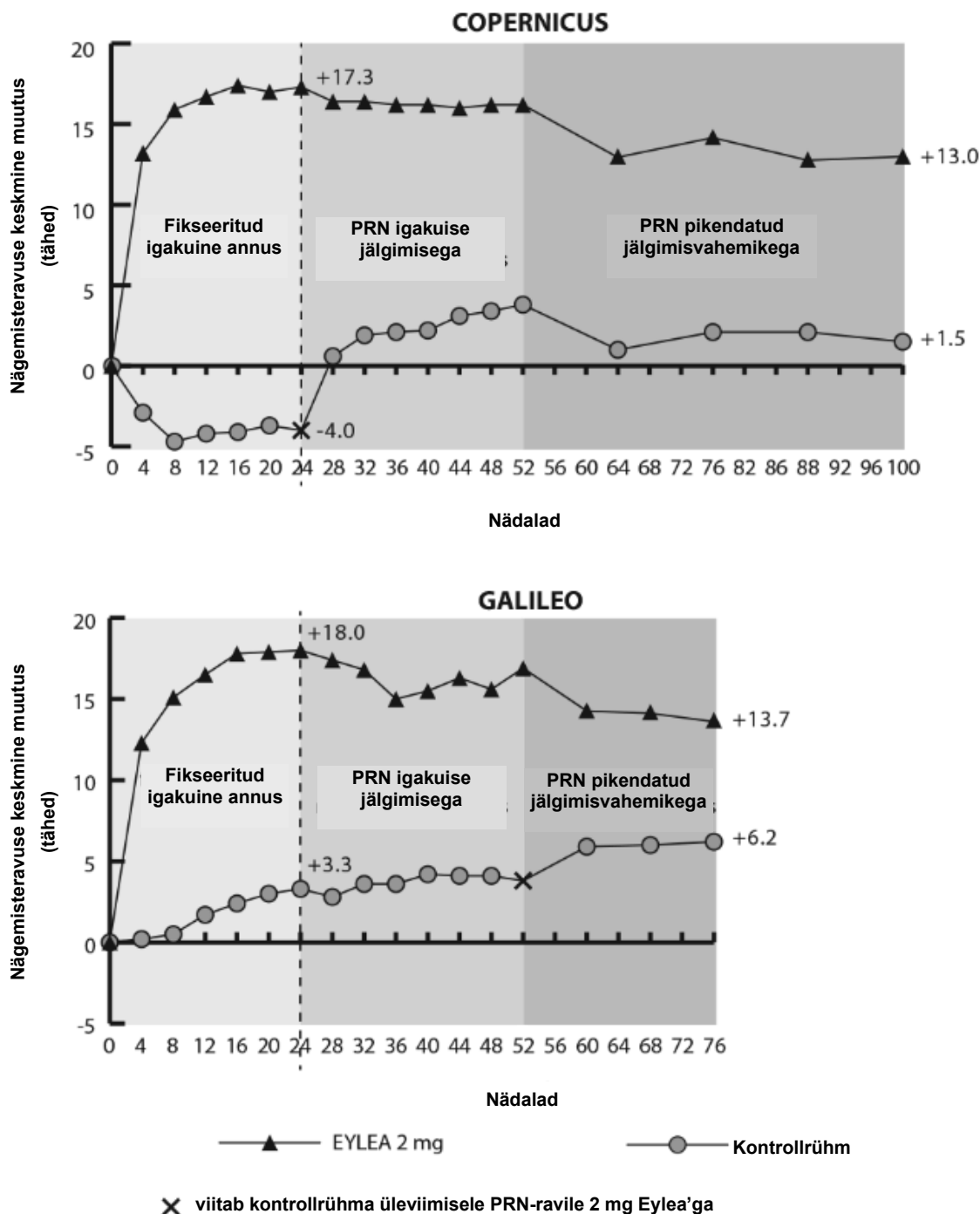
Allolevas tabelis 3 ja joonisel 2 on näidatud mõlema uuringu analüüside üksikasjalikud tulemused.

Tabel 3. Tulemusnäitajad nädalatel 24, 52 ja 76/100 (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^{C)}) uuringutes COPERNICUS ja GALILEO

	COPERNICUS						GALILEO					
Tulemus- näitajad	24. nädal		52. nädal		100. nädal		24. nädal		52. nädal		76. nädal	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Kaalutud erinevus ^{A, B, E)} (95% CI) p-väärtus	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	
Keskmine muutus BCVA-s ^{C)} , mõõdetuna ETDRS ^{C)} tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD)	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)
Erinevus LS keskmistes väärtustes ^{A,C,D, E)} (95% CI) p-väärtus	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) Erinevus on Eylea 2 mg Q4 miinus kontroll.
- B) Erinevuse ja usaldusintervalli (CI) kalkuleerimisel arvestati piirkonna (Ameerika vs ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelse BCVA kategooria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) alusel kohandatud Cochran-Mantel-Haenszel'i (CMH) testi.
- C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korregeeritud nägemisteravus.
 ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
 LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale.
 SD: *Standard deviation*, standardhälve.
 LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmine ANCOVA alusel.
- D) LS keskmiste erinevus ja usaldusintervall tugineb ANCOVA mudelil, kus arvestatakse teguritena ravirühma, piirkonda (Ameerika vs ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelset BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$).
- E) Uuringus COPERNICUS võisid kontrollrühma patsiendid nädalatel 24 kuni 52 saada Eylea'd vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati visiidid iga 4 nädala järel.
- F) Uuringus COPERNICUS said nii kontrollrühma kui Eylea-rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 96. nädalani 2 mg Eylea'd vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid kord kvartalis, kuid vajadusel ka iga 4 nädala järel.
- G) Uuringus GALILEO said nii kontrollrühma kui Eylea-rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 68. nädalani 2 mg Eylea'd vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 8 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid iga 8 nädala järel.

Joonis 2. Nägemisteravuse keskmine muutus ravirühmade lõikes algväärtusest 76/100 nädalani uuringutes COPERNICUS ja GALILEO (täisanalüüsi rühm)



GALILEO uuringu alguses oli CRVO perfusiooniga patsientide osakaal Eylea rühmas 86,4% (n = 89) ja platseeborühmas 79,4% (n = 54). 24. nädalal oli see näitaja Eylea rühmas 91,8% (n = 89) ja platseeborühmas 85,5% (n = 47). Sarnased näitajad püsisid kuni 76. nädalani: 84,3% (n = 75) Eylea rühmas ja 84,0% (n = 42) platseeborühmas.

COPERNICUS-e uuringu alguses oli CRVO perfusiooniga patsientide osakaal Eylea rühmas 67,5% (n = 77) ja platseeborühmas 68,5% (n = 50). 24. nädalal oli see näitaja Eylea rühmas 87,4% (n = 90) ja platseeborühmas 58,6% (n = 34). Sarnased näitajad püsisid kuni 100. nädalani: 76,8% (n = 76) Eylea rühmas ja 78% (n = 39) platseeborühmas. Alates 24. nädalast oli platseeborühma patsientidel võimalus

saada Eylea'd.

Eylea-ravi kasulik toime nägemisele oli sarnane olenemata sellest, kas patsiendil oli enne ravi perfusioon või mitte. Mõlemas uuringus täheldatud ravitoime oli teiste hinnatavate alarühmade (nt vanus, sugu, rass, nägemisteravuse algnäitajad, CRVO kestus) lõikes valdavalt kooskõlas üldiste populatsioonide tulemustega.

Uuringute GALILEO ja COPERNICUS koondandmete analüüsis ilmnisid Eylea kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eelmääratletud teisese tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Nende muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korrigeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati BRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga (sh hemiretinaalse veeni oklusiooniga) patsientidel randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus VIBRANT. Uuringus raviti kokku 181 patsienti (91 patsienti Eylea'ga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 42...94 aastat, keskmine vanus 65 aastat. BRVO uuringus oli ligikaudu 58% (53/91) Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 23% (21/91) 75-aastased või vanemad. Uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 saama ühte järgmistest ravidest:

- 2 mg Eylea'd iga kaheksa nädala järel, pärast ravi alustamist kuue igakuise süstega;
- uuringu alguses teostatud laserfotokoagulatsioon (laseri kontrollrühm).

Laseri kontrollrühma patsientidele võimaldati alates 12. nädalast lisa laserfotokoagulatsiooni protseduuri (nn päästemeetod) minimaalse protseduuride vahelise ajaga 12 nädalat. Alates 24. nädalast võimaldati laseri rühma patsientidele eelmääratletud kriteeriumide alusel nn päästeravi Eylea 2 mg annusega, mida manustati kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel.

VIBRANT uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide hulk, kelle parim korrigeeritud nägemisteravus (BCVA) paranes 24. nädalaks algnäitajatega võrreldes vähemalt 15 tähemärgi võrra. Selle näitaja põhjal oli Eylea-rühm parem kui laseri kontrollrühm.

Teiseseks tulemusnäitajaks oli nägemisteravuse muutus 24. nädalaks võrrelduna algnäitajatega. Eylea rühma näitajad olid VIBRANT uuringus statistiliselt oluliselt paremad. Nägemisteravuse paranemine oli kiire, maksimaalne tulemus saavutati kolmandal kuul, toime säilis kuni 12. kuuni.

Laseri rühmas said alates 24. nädalast 67 patsienti nn päästeravi Eylea'ga (kontrollrühm/Eylea 2 mg rühm), mille tulemusel paranes nägemisteravus 24. nädalast kuni 52. nädalani ligikaudu 5 tähemärgi võrra.

Allolevas tabelis 4 ja joonisel 3 on näidatud uuringu VIBRANT analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 4. Tulemusnäitajad 24. ja 52. nädalal (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga) uuringus VIBRANT

Tulemusnäitajad	VIBRANT			
	24. nädal		52. nädal	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Võrdlev ravi (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Võrdlev ravi (laser)/ Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Kaalutud erinevus ^{A,B)} (%) (95% CI) p-väärtus	26,6% (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Keskmine muutus BCVA-s mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes ^{A,C)} (95% CI) p-väärtus	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Erinevus on Eylea 2 mg Q4 rühma väärtus miinus võrdleva ravirühma (laser) väärtus.

^{B)} Erinevuse ja usaldusintervalli (95% CI) kalkuleerimisel kasutati piirkonna (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ja ravieelse BCVA kategooria (> 20/200 ja ≤ 20/200) alusel kohandatud Mantel-Haenszel skeemi.

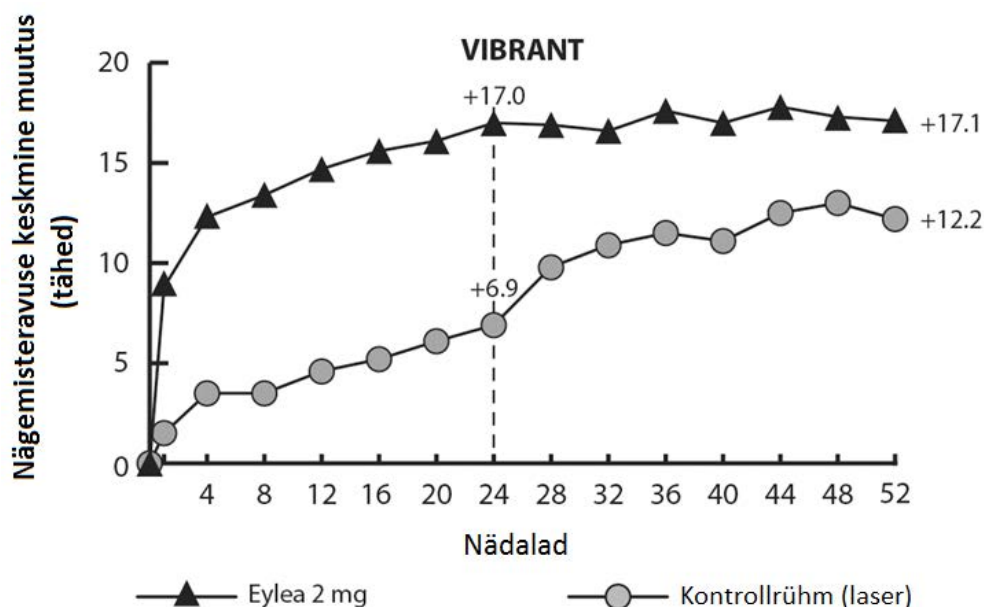
^{C)} Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (95% CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus arvestatakse fikseeritud teguritena ravirühma, ravieelset BCVA kategooriat (> 20/200 ja ≤ 20/200) ja piirkonda (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ning ühismuutujana ravieelset BCVA-d.

^{D)} Alates 24. nädalast kuni 48. nädalani pikendati kõigi Eylea ravirühma patsientide raviintervalle 4 nädalalt 8 nädalani.

^{E)} Alates 24. nädalast võimaldati laseri ravirühma patsientidele nn päästeravi Eylea'ga, kui oli täidetud vähemalt üks eelnevalt määratletud kriteerium. Selles rühmas sai nn päästeravi kokku 67 patsienti. Päästeraviks oli Eylea manustamine annuses 2 mg kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel.

^{F)} Nominaalne p-väärtus.

Joonis 3. Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest kuni 52. nädalani, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel uuringus VIBRANT



Uuringu alguses oli patsientide osakaal, kellel oli säilinud võrkkesta perfusioon Eylea rühmas 60% ja laseri rühmas 68%. 24. nädalal olid need näitajad vastavalt 80% ja 67%. Eylea ravirühmas oli 24. nädalaks saavutatud perfusioonitase säilinud ka 52. nädalal. Laseri kontrollrühmas, kus patsientidele võimaldati alates 24. nädalast nn päästeravi Eylea'ga, suurenes perfusiooniga patsientide osakaal 52. nädalaks 78%-ni.

Diabeetiline maakula ödeem

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati DME-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus (VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}). Kokku raviti ja hinnati efektiivsust 862 patsiendil, kellest 576 said Eylea'd. Patsientide vanus oli vahemikus 23...87 aastat, keskmine vanus 63 aastat. DME uuringutes olid Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 47% (268/576) 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 9% (52/576) 75-aastased või vanemad. Enamus mõlemas uuringus osalejatest põdesid II tüüpi diabeeti. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1 saama ühte kolmest annustamisskeemist:

- 1) Eylea manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast ravi alustamist viie igakuise süstega (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (Eylea 2Q4);
- 3) makulaarne laserfotokoagulatsioon (võrdlev ravi).

Alates 24. nädalast võimaldati eelnevalt määratletud nägemiskaotuse piirmääraga patsientidele lisaravi: Eylea-rühma patsientidele võimaldati laser-ravi ja kontrollrühma patsientidele Eylea-ravi.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) keskmine muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega. Nii Eylea 2Q8 kui Eylea 2Q4 rühma näitajad olid statistiliselt oluliselt paremad võrreldes kontrollrühmaga. See paremus jätkus 100. nädalani.

Allolevas tabelis 5 ja joonisel 4 on näidatud uuringute VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} analüüsi üksikasjalikud tulemused.

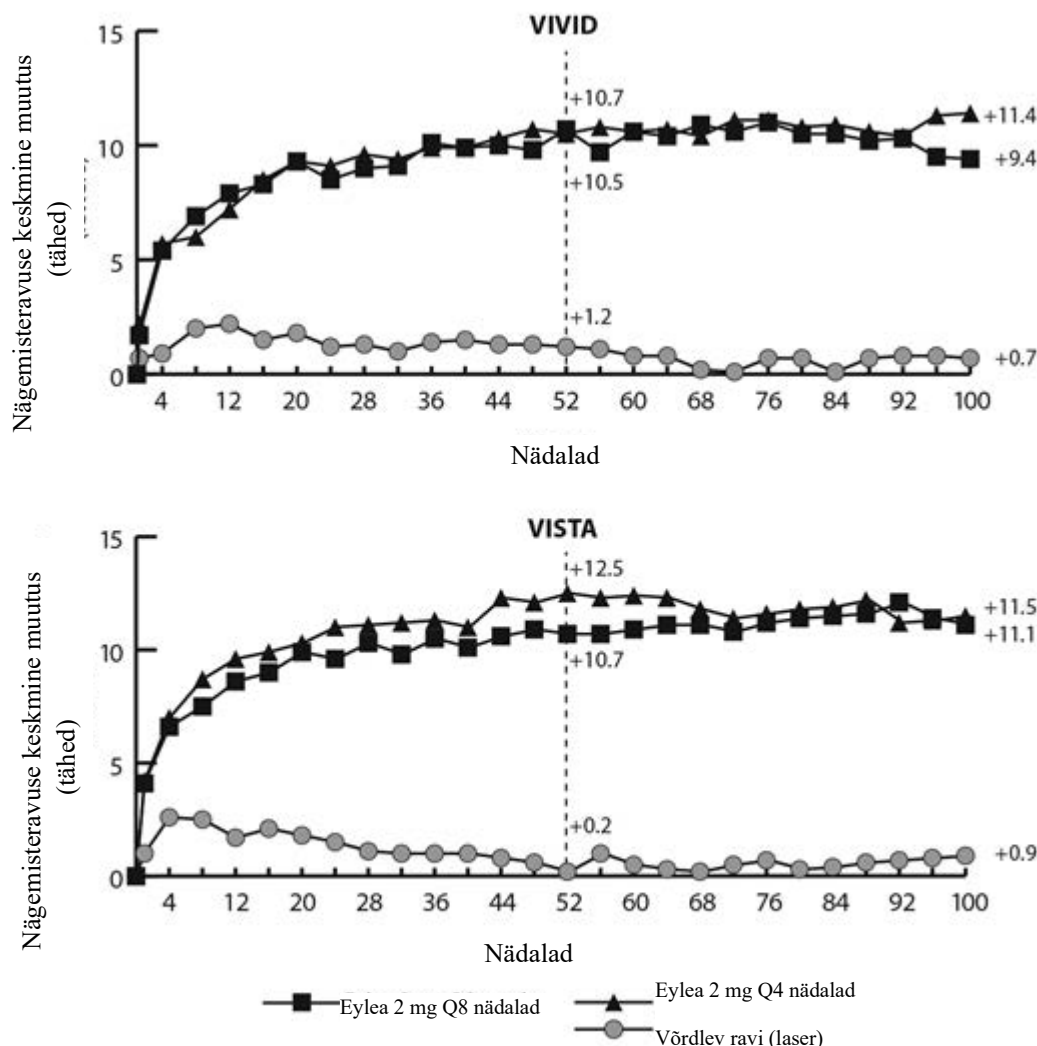
Tabel 5: Tulemusnäitajad 52. nädalal ja 100. nädalal (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga) uuringutes VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}

Tulemusnäitajad	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. nädal			100. nädal			52. nädal			100. nädal		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)
Keskmine muutus BCVA-s mõõdetuna ETDRS-i ^E tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes ^{B,C,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3; 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)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Kohandatud erinevus ^{D,C,E} (97,5% CI)	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 Pärast ravi alustamist viie igakuise süstiga.

- ^B Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus ravieelne BCVA oli ühismuutuja ning ravirühma faktor. Lisaks sellele kaasati VIVID^{DME} uuringusse faktorina piirkond (Euroopa/Austraalia vs Jaapan) ja VISTA^{DME} uuringusse faktorina müokardi infarkt ja/või kardiovaskulaarne tüsistus anamneesis.
- ^C Erinevus on Eylea-rühma väärtus miinus võrdleva ravirühma (laser) väärtus.
- ^D Usaldusintervalli (CI) ja statistilise testi erinevuse arvutamisel kasutatakse Mantel-Haenszel skeemi, mis on VIVID^{DME} puhul kohandatud piirkonna (Euroopa/Austraalia vs Jaapan) ning VISTA^{DME} puhul müokardiinfarkti või kardiovaskulaarse tüsistuse esinemise järgi anamneesis.
- ^E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantavad vastavale nädalale.
LS: *Least square*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.
CI: *Confidence Intervall*, usaldusintervall.

Joonis 4: BCVA keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel algnäitajatest kuni 100. nädalani uuringute VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} andmete põhjal



Ravitulemused hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, HbA1c algnäitaja, nägemisteravuse algnäitaja, eelnev anti-VEGF-ravi) olid mõlemas uuringus ja koondanalüüsis üldiselt kooskõlas üldpopulatsiooni tulemustega.

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes said vastavalt 36 (9%) ja 197 (43%) patsienti eelnevat anti-VEGF-ravi, mille manustamine lõpetati vähemalt 3 kuud enne uuringu algust. Ravitulemused patsientide alarühmas, keda raviti enne VEGF-inhibiitoriga olid sarnased patsientidega, keda ei olnud varasemalt VEGF-inhibiitoriga ravitud.

Raviarsti otsusel said patsiendid, kellel oli haigus mõlemas silmas, vajadusel anti-VEGF ravi ka teise silma. VISTA^{DME} uuringus said 217 (70,7%) Eylea patsienti 100. nädalani mõlemasse silma Eylea süste; VIVID^{DME} uuringus raviti 97-l (35,8%) Eylea patsiendil teist silma mõne teise anti-VEGF ravimiga.

Sõltumatus võrdlevas uuringus (DRCR.net Protocol T) kasutati paindlikku annustamisskeemi, mis põhines rangetel OCT ja nägemise hindamise kriteeriumidel. Sellise skeemi alusel said aflibertsepti ravirühma patsiendid (n = 224) 52. nädalaks keskmiselt 9,2 süsti, mis on sarnane VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes Eylea 2Q8 rühma patsientidele manustatud annuste arvuga. Üldine efektiivsus oli aflibertsepti ravirühma (uuringus Protocol T) ja Eylea 2Q8 rühmade (uuringutes VIVID^{DME} ja

VISTA^{DME}) puhul sarnane. Uuringus Protocol T suurenes tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 13,3 tähe võrra, sh 42% patsientidel vähemalt 15 tähe võrra. Ohutusosalastes tulemustes olid okulaarsete ja mitteokulaarsete kõrvaltoimete (sh arteriaalsed trombembooliad) üldised esinemissagedused kõikide ravirühmade ja ka uuringute lõikes sarnased.

100 nädalat kestnud mitmekeskeselises, randomiseeritud, avatud, võrdleva raviga uuringus VIOLET võrreldi DME-ga patsientidel kolme erinevat Eylea 2 mg annustamisskeemi (pärast vähemalt üheaastast ravi fikseeritud süstimisintervallidega, milles ravi alustati ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel mindi üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel). Uuringus võrreldi, kas teisel ja kolmandal raviaastal on Eylea 2 mg ravi ja pikenda annustamisskeem (2T&E, minimaalne süstimisintervall 8 nädalat, intervalli pikendati järk-järgult kliiniliste ja anotoomiliste tulemuste põhjal) ja Eylea 2 mg annustamine vastavalt vajadusele (2PRN, patsiente hinnati iga 4 nädala järel, vajadusel süstiti kliiniliste ja anotoomiliste tulemuste põhjal) samaväärsed Eylea 2 mg manustamisega iga 8 nädala järel (2Q8).

Esmane tulemusnäitaja (BCVA muutus 52. nädalal võrrelduna algnäitajatega) oli $0,5 \pm 6,7$ tähte 2T&E rühmas ja $1,7 \pm 6,8$ tähte 2PRN rühmas, võrrelduna $0,4 \pm 6,7$ tähega 2Q8 rühmas, mis on statistilised samaväärsed ($p < 0,0001$ mõlema võrdluse korral; samaväärsuse piir: 4 tähte). BCVA muutused 100. nädalal võrrelduna algnäitajatega olid kooskõlas 52. nädala tulemustega: $-0,1 \pm 9,1$ tähte 2T&E rühmas ja $1,8 \pm 9,0$ tähte 2PRN rühmas, võrrelduna $0,1 \pm 7,2$ tähega 2Q8 rühmas. 100 nädala keskmine süstide arv oli 12,3 süsti 2Q8 (fikseeritud intervallid) rühmas; 10,0 süsti 2T&E rühmas ja 11,5 süsti 2PRN rühmas.

Okulaarsed ja süsteemsed ohutusprofiilid olid kõigis ravirühmades sarnased VIVID ja VISTA kesketes uuringutes täheldatutega.

2T&E rühmas toimus süstimisintervallide pikendamine/lühendamine uurija otsusel, soovitatavaks sammuks oli 2 nädalat.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

Eylea ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud mitmekeskeselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus varem ravi mittesaanud, müoopiast tingitud CNV-ga asiaatidest patsientidel. Kokku raviti 121 patsienti (90 patsienti Eylea'ga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsiendid olid vanusevahemikus 27...83 aastat, keskmine vanus 58 aastat. Müoopiast tingitud CNV uuringus Eylea ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 36% (33/91) olid 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 10% (9/91) 75-aastased või vanemad.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:1 saada ravi alguses kas ühe 2 mg Eylea intravitreaalse süsti või ühe platseebosüsti, millele järgnesid lisasüstid kord kuus (haiguse püsimisel või taastekke korral) kuni 24. nädalani, mil hinnati esmaseid tulemusnäitajaid. 24. nädalal oli platseeborühma patsientidel võimalus saada esimene annus Eylea'd. Seejärel võisid mõlema rühma patsiendid saada haiguse püsimisel või taastekke korral lisasüste.

Ravirühmade võrdlusel oli Eylea rühma esmane tulemusnäitaja (muutus BCVA-s) ja kinnitav teisene tulemusnäitaja (patsientide osakaal, kellel BCVA paranes 15 tähemärgi võrra) 24. nädalal võrreldes algnäitajatega statistiliselt oluliselt parem. Erinevused mõlemas tulemusnäitajas püsisid kuni 48. nädalani.

Allolevas tabelis 6 ja joonisel 5 on näidatud uuringu MYRROR analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 6. Tulemusnäitajad 24. nädalal (esmane analüüs) ja 48. nädalal uuringus MYRROR (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^A)

Tulemusnäitajad	MYRROR			
	24. nädal		48. nädal	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Platseebo (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Platseebo/ Eylea 2 mg (N = 31)
Keskmine muutus BCVA-s ^{B)} , mõõdetuna ETDRS tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Erinevus LS keskmistes väärtustes ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Kaalutud erinevus ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale.

B) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.

SD: *Standard Deviation*, standardhälve.

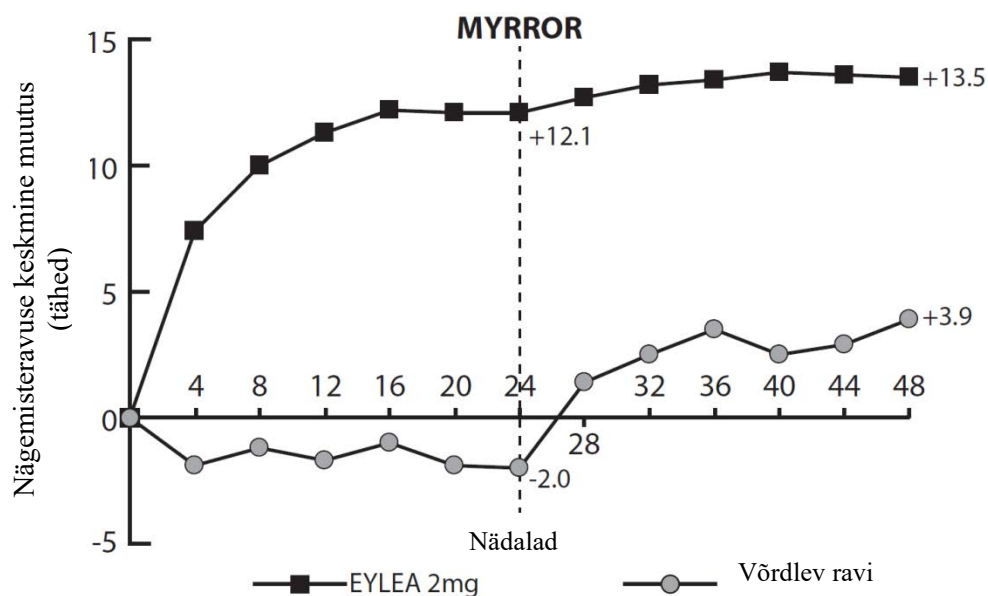
C) LS mean: *Least Square mean*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

D) CI: *Confidence Interval*, usaldusintervall.

E) LS-i keskmine erinevus ja usaldusintervall (95% CI) ANCOVA alusel, kus ravirühmad ja riik (riikide nimetused) on muutumatud väärtused ja ravi alguse BCVA muutuv väärtus.

F) Erinevuse ja 95% CI arvutamisel kasutatakse riikide (riikide nimetused) lõikes kohandatud Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testi.

Joonis 5. Keskmine muutus nägemisteravuses ravi algusest 48. nädalani ravirühmade lõikes uuringus MYRROR (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga)



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Eylea'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV korral (teave lastel

kasutamise kohta, vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Eylea'd manustatakse silmas paiksete toimete avaldumiseks otse klaaskehasse.

Imendumine / jaotumine

Aflibertsept imendub pärast intravitreaalset manustamist silmast aeglaselt süsteemsesse vereringesse ja see esineb süsteemses vereringes valdavalt inaktiivse stabiilse kompleksina koos VEGF-iga. Siiski ainult "vaba aflibertsept" suudab siduda endogeenset VEGF-i.

Farmakokineetilises alamuuringus kuue neovaskulaarse märja AMD patsiendiga, kellelt võeti mitmeid vereproove, oli vaba aflibertsepti maksimaalne plasmakontsentratsioon (süsteemne C_{max}) madal, keskmiselt ligikaudu 0,02 mikrogrammi/ml (vahemik 0...0,054) 1...3 päeva vältel pärast 2 mg intravitreaalset süstimist ja ei olnud peaaegu kõikidel patsientidel tuvastatav kaks nädalat pärast annustamist. Kui aflibertsepti manustatakse intravitreaalselt iga 4 nädala järel, siis see ei kumuleeru plasmas.

Vaba aflibertsepti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon on ligikaudu 50...500 korda väiksem aflibertsepti sisaldusest, mis on vajalik süsteemse VEGF-i bioloogilise toime 50%-liseks pärssimiseks loomudelites, kus täheldati vererõhu muutusi ligikaudu 10 mikrogrammi/ml vaba aflibertsepti sisalduse juures; algnäitajad taastusid, kui sisaldus langes ligikaudu alla 1 mikrogrammi/ml. Eeldatakse, et pärast 2 mg intravitreaalset manustamist patsientidele on vaba aflibertsepti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon rohkem kui 100 korda väiksem aflibertsepti sisaldusest, mis on vajalik süsteemse VEGF-i poolmaksimaalseks sidumiseks (2,91 mikrogrammi/ml) tervete vabatahtlikega läbi viidavas uuringus. Seetõttu ei ole süsteemsed farmakodünaamilised toimed nagu vererõhu muutumine, tõenäolised.

Farmakokineetika alamuuringutes CRVO, BRVO, DME või müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel oli vaba aflibertsepti keskmine C_{max} sarnane (vahemik 0,03...0,05 mikrogrammi/ml), individuaalsed näitajad ei ületanud 0,14 mikrogrammi/ml. Seejärel langesid vaba aflibertsepti plasmatasemed, jäädes ühe nädala jooksul allapoole avastamispiiri või selle lähedale. Kõigil patsientidel ei olnud aflibertsepti kontsentratsioonid enne järgmist manustamist (4 nädala möödudes) enam määratavad.

Eritumine

Kuna Eylea on valgupõhine ravim, ei ole ainevahetusuuringuid läbi viidud.

Vaba aflibertsept seob VEGF-i stabiilseks inertseks kompleksiks. Nagu ka teiste suurte valkude korral, eeldatakse, et proteolüütiline katabolism eemaldab nii vaba kui ka seondunud aflibertsepti.

Neerukahjustus

Konkreetsed uuringuid Eylea kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Uuringus VIEW2 osalenud patsientide, kellest 40%-l esines neerukahjustus (24%-l kerge, 15%-l mõõdukas ja 1%-l raske), farmakokineetisel analüüsil ei ilmnenud erinevusi toimeaine plasmakontsentratsioonis pärast intravitreaalset manustamist iga 4 või 8 nädala järel.

Uuringus GALILEO täheldati CRVO-ga patsientidel, uuringus VIVID^{DME} DME-ga patsientidel ja uuringus MYRROR müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel sarnaseid tulemusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toimeid vaid selliste süsteemsete plasmatasemete juures, mis olid oluliselt suuremad kui maksimaalne kontsentratsioon inimesel pärast soovitatud kliinilise annuse intravitreaalset manustamist. Kliinilise kasutamise seisukohast on see väheoluline.

Inimesel saavutatavat maksimaalset kontsentratsiooni ületavate süsteemsete plasmatasemete juures täheldati aflibertseptiga intravitreaalselt ravitud ahvide hingamisteede epiteeli erosiooni ja haavandumist ninakarbikutes. Vaba aflibertsepti $C_{\max}$ -i ja AUC põhjal oli süsteemne plasmataase vastavalt ligikaudu 200 ja 700 korda suurem, võrrelduna vastavate näitajatega, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist. Annuse juures, mille puhul ei täheldatud kõrvaltoimeid (NOAEL) – 0,5 mg/silma – ahvidele manustamisel oli süsteemne plasmataase $C_{\max}$ -i ja AUC põhjal vastavalt 42 ja 56 korda kõrgem.

Aflibertsepti võimaliku mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Embrüo/loote arengu uuringutes täheldati aflibertsepti mõju emakasisesele arengule tiinetel küülikutel nii intravenoosel manustamisel (3...60 mg/kg) kui ka subkutaansel manustamisel (0,1...1 mg/kg). Emasloomade NOAEL esines vastavalt 3 mg/kg või 1 mg/kg annuste juures. Arenguga seotud NOAEL-i ei tuvastatud. 0,1 mg/kg annuse korral oli süsteemne plasmataase vaba aflibertsepti $C_{\max}$ -i ja kumulatiivse AUC põhjal vastavalt ligikaudu 17 ja 10 korda suurem, võrrelduna vastavate näitajatega, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist.

Toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele hinnati ühe osana ahvidega läbi viidud 6-kuulises uuringus, kus loomadele manustati aflibertsepti intravenooselt annusevahemikus 3...30 mg/kg. Kõikide annuste korral täheldati menstruatsiooni puudumist või korrapäratust, mis oli seotud emasloomade suguhormoonide tasemete muutustega, ning muutusi sperma morfoloogias ja liikuvuses. 3 mg/kg intravenoosse annuse manustamisel oli süsteemne plasmataase vaba aflibertsepti $C_{\max}$ ja AUC põhjal vastavalt ligikaudu 4900 ja 1500 korda suurem kui kontsentratsioon, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist. Kõik muutused olid pöörduva iseloomuga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20 (E 432)
Naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat (pH reguleerimiseks)
Dinaatriumvesinikfosfaat heptahüdraat (pH reguleerimiseks)
Naatriumkloriid
Sahharoos
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast viaali avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahus, mis on punnkorgiga (elastomeerne kumm) viaalis (I tüüpi klaas) ja 18 G filternõel. Ühes viaalis sisalduva lahuse väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml. Pakendis on 1 viaal + 1 filternõel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas.

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlast välja suruda.

Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

Filternõel:

Tõmbi otsaga filternõel, mis ei ole mõeldud süstimiseks.

Ärge töödelge tõmbi otsaga filternõela autoklaavis.

Filternõel on mittepürogeenne. Kahjustatud pakendi korral mitte kasutada.

Kasutatud tõmbi otsaga filternõel visake teravate esemete kogumise konteinerisse.

Tähelepanu: filternõela korduv kasutamine võib põhjustada infektsiooni või teiste haiguste/vigastuste teket.

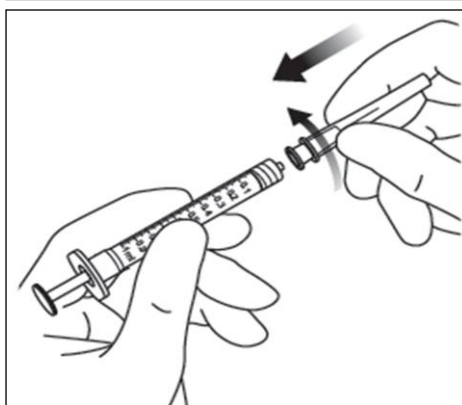
Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

Viaali kasutusjuhend

1. Eemaldage plastikust kork ja desinfitseerige viaali kummist korgi välimine pind.

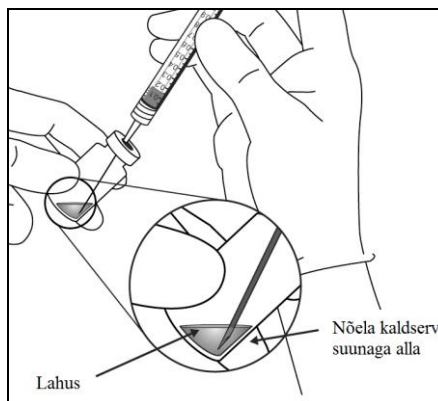
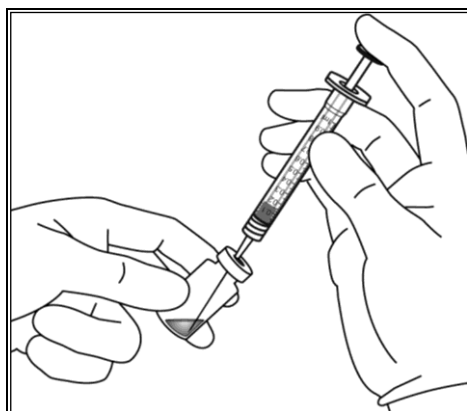


2. Kinnitage karbis sisalduv 18 G 5-mikroniline filternõel 1 ml steriilsele Luer-lukuga süstlale.

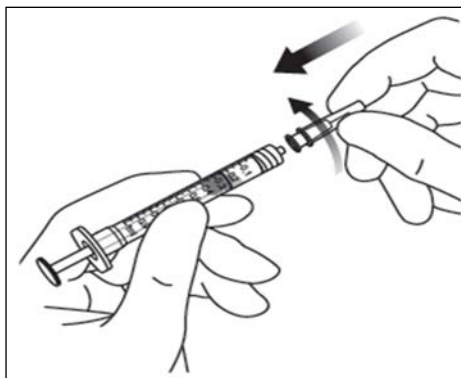


3. Suruge filternõel viaali korgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogupikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.

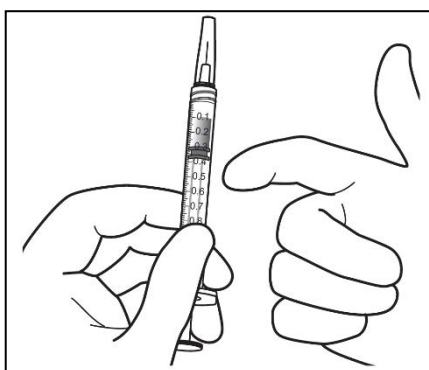
4. Kasutades aseptilisi töövõtteid tõmmake kogu Eylea-viaali sisu süstlasse, hoides viaali püstises, kergelt kallutatud asendis, lihtsustamaks kogu lahuse väljatõmbamist. Vältimaks õhu süstlasse tõmbamist veenduge, et filternõela avaus on täielikult vedeliku sees. Sisu väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, veendudes, et filternõela avaus on üleni vedelikus.



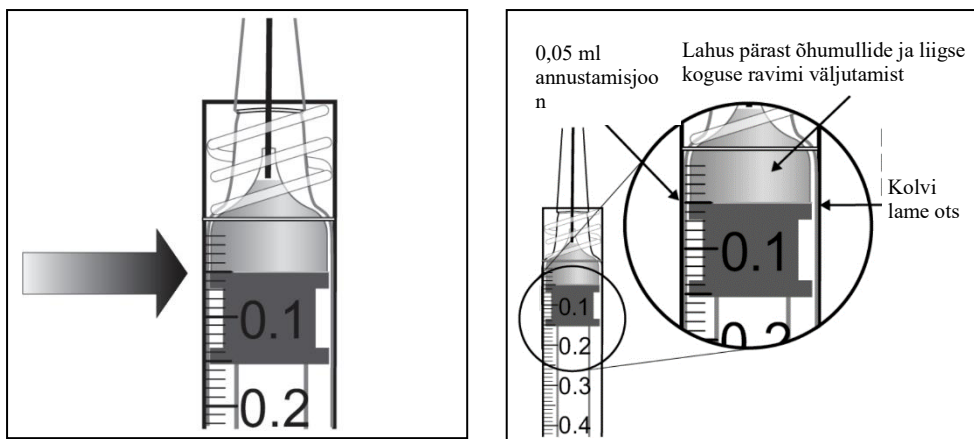
5. Tagamaks filternõela täieliku tühjenemist, veenduge, et kolb on viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud.
6. Eemaldage filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära.
Märkus: filternõela ei tohi kasutada intravitreaalseks süstimiseks.
7. Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake 30 G x ½-tolline süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsikule.



8. Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.



9. Eemaldage mullid ja liigne ravim, surudes kolvivart aeglaselt nii, et kolvi lame ots jääb kohakuti joonega, mis märgistab süstlal näitu 0,05 ml.



10. Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekkemiski. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/797/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. juuli 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus
Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 114,3 mg aflibertsepti (*afliberceptum*)*.

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus

Üks viaal sisaldab 0,263 ml lahuses 30,1 mg aflibertsepti. See tagab ühekordse annuse manustamiseks vajaliku koguse 0,07 ml, mis sisaldab 8 mg aflibertsepti.

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 0,184 ml lahuses 21 mg aflibertsepti. See tagab ühekordse annuse manustamiseks vajaliku koguse 0,07 ml, mis sisaldab 8 mg aflibertsepti.

* Aflibertsept on sulandvalk, mis koosneb inimese vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga, ning on toodetud hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml süstelahust sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 20 (E 432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge kuni kergelt küütlelev, värvitu kuni kahvatukollane isoosmootne lahus. Lahuse pH on 5,8.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Eylea on näidustatud täiskasvanutele:

- ealise neovaskulaarse (märja) maakuli degeneratsiooni raviks (vt lõik 5.1);
- diabeetilisest maakuli ödeemist tingitud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Eylea'd tohib manustada ainult kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus.

Annustamine

Soovitav annus on 8 mg aflibertsepti, mis vastab 0,07 ml lahusele. Annustamine on ealise neovaskulaarse (märja) maakuli degeneratsiooni (*neovascular age-related macular degeneration*, nAMD) ja diabeetilise maakuli ödeemi (*diabetic macular oedema*, DME) näidustuste korral sama. 8 mg annuse jaoks on vaja kasutada Eylea'd tugevusega 114,3 mg/ml.

Ravi alustavatele patsientidele manustatakse Eylea'd ühe süstina kuus, kolmel järjestikusel kuul. Tuginedes raviarsti hinnangule nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste kohta, võib seejärel pikendada süstimistevahelisi intervalle kuni 4 kuuni. Stabiilsete nägemise ja/või anotoomiliste ravitulemuste säilitamiseks võib süstimistevahelisi intervalle seejärel veelgi pikendada kuni 6 kuuni, nagu *ravi ja pikenda* annustamisskeemi puhul.

Patsientidel, keda on varem ravitud Eylea 40 mg/ml-ga või mõne muu anti-VEGF ravimiga ja kes lähevad üle Eylea 114,3 mg/ml-le, võib raviskeem erineda varem ravi mittesaanud patsientide omast. Süstimistevahelised intervallid tuleb määrata nägemise ja/või anotoomiliste ravitulemuste põhjal (vt lõik 5.1).

- Stabiilsete nägemise ja anotoomiliste ravitulemusega patsientidel võib pärast esimest Eylea 114,3 mg/ml süstet varasemaid raviintervalle säilitada või pikendada, nagu *ravi ja pikenda* annustamisskeemi puhul.
- Suboptimaalsete nägemise ja/või anotoomiliste ravitulemustega patsientidel võib ravi alustada ühe Eylea 114,3 mg/ml süstega kuus, kuni kolmel järjestikusel kuul, misjärel süstimistevahelisi intervalle kohandatakse, nagu *ravi ja pikenda* annustamisskeemi puhul.

Juhul kui nägemise ja/või anotoomilised ravitulemused halvenevad, tuleb arsti otsuse kohaselt raviintervalli lühendada. Ravitulemuste säilitamisel on lühimaks kahe süsti vaheliseks intervalliks 2 kuud.

Ühekuuliste intervallidega 8 mg Eylea manustamist rohkem kui kolmel järjestikusel kuul ei ole uuritud.

Kontrollvisiitide sageduse otsustab arst patsiendi seisundi põhjal. Ravi katkestamist nõudvad seisundid on loetletud lõigus 4.4.

Patsientide erirühmad

Neeru- või maksakahjustus

Konkreetsed uuringuid ei ole neeru- või maksakahjustusega patsientidel läbi viidud. Olemasolevad andmed ei viita Eylea annuse kohandamise vajalikkusele nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

Olemasolevad andmed ei viita Eylea annuse kohandamise vajalikkusele eakatel.

Lapsed

Eylea 114,3 mg/ml ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Puudub Eylea 114,3 mg/ml asjakohane kasutus lastel nAMD ja DME näidustustel.

Manustamisviis

Eylea on ainult intravitreaalseks süstimiseks.

Intravitreaalse süstimise peab vastavalt meditsiinilistele standarditele ja kehtivatele juhisteid läbi viima kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus. Üldise praktika kohaselt tuleb kasutada sobivat anesteesiat ja järgida aseptika nõudeid, sh kasutada paikset laia toimespektriga mikrobitsiidi (nt silmaümbruse nahale, silmalaule ja silma pinnale kantav povidoonjodiid). Soovitav on käte desinfitseerimine kirurgiliste nõuete kohaselt, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalauppegli (või samaväärse vahendi) kasutamine.

Süstlanõel tuleb viia klaaskeha õõnde 3,5...4,0 mm tagapool limbust, vältides horisontaalset meridiaani ning hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,07 ml lahust. Järgmiste süstide puhul tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Vahetult pärast intravitreaalset süstimist tuleb patsiente jälgida silmasisese rõhu suurenemise suhtes. Asjakohane jälgimine võib koosneda nägemisnärvide diskis perfusiooni kontrollimisest või tonomeetriast. Vajadusel peavad käepärast olema steriilsed vahendid paratsenteesi tegemiseks.

Pärast intravitreaalse süsti tegemist tuleb patsiente juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile viitavast sümptomist (nt silmavalu, silma punetus, valguskartus, hägustunud nägemine).

Ühte viaali või süstlit tohib kasutada ainult ühe silma ravimiseks.

Pärast süstimist tuleb kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Teavet ravimpreparaadi käsitlemise kohta enne manustamist vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Silma või silmaümbruse infektsioon.
- Aktiivne raske silmasisene põletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

Intravitreaalseid süste, sh Eylea'ga, on seostatud endoftalmiidi, silmasisese põletiku, võrkkesta irdumise, võrkkesta rebendi ja traumaatilise katarakti tekkega (vt lõik 4.8). Eylea manustamisel tuleb alati kasutada nõuetekohast aseptilist süstimistehnikat. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile või mis tahes eespool toodud tüsistusele viitavast sümptomist. Tekkinud seisundeid tuleb asjakohaselt ravida.

Silmasisese rõhu tõus

Silmasisese rõhu mööduvat tõusu on täheldatud 60 minuti jooksul pärast intravitreaalset, sh Eylea süstimist (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb jälgida nii silmasisest rõhku kui ka nägemisnärvide diskis perfusiooni ning seda asjakohaselt ravida. Eriline ettevaatus on vajalik ravile halvasti alluva glaukoomiga patsientidel (ärge süstige Eylea'd, kui silmasisene rõhk on ≥ 30 mmHg).

Immunogeensus

Kuna aflibertsept on terapeutiline valk, esineb immunogeensususe võimalus (vt lõik 5.1). Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid mis tahes silmasisese põletiku sümptomist, nt valu, valguskartus või punetus, mis võib olla ülitundlikkusele viitav kliiniline näht.

Süsteemsed toimed

VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse manustamise järgselt on esinenud süsteemseid kõrvaltoimeid, sh mitteokulaarset hemorraagiat ja arteriaalset trombembooliat, ning teoreetiliselt võivad need olla seotud VEGF-i inhibeerimisega (vt lõik 4.8).

Ohutuse andmed on piiratud nAMD ja DME-ga patsientide ravi kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või mööduvat isheemia atakki või müokardiinfarkti. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Mõlema silma samaaegne ravi

Eylea 114,3 mg/ml ohutust ja efektiivsust mõlema silma samaaegsel ravimisel ei ole uuritud (vt lõik 5.1). Kui samaaegselt ravitakse mõlemat silma, võib suureneda ravimi süsteemne ekspositsioon, mis võib suurendada süsteemsete kõrvaltoimete tekkeriski.

Teise anti-VEGF ravimi samaaegne kasutamine

Andmed Eylea samaaegse kasutamise kohta koos teiste anti-VEGF ravimitega (süsteemsed või okulaarsed) on piiratud.

Ravi katkestamine

Ravi tuleb katkestada järgmistel juhtudel:

- parima korrigeeritud nägemisteravuse (*best corrected visual acuity*, BCVA) langus ≥ 30 tähte võrreldes nägemisteravuse viimase hindamisega;
- regmatogeenne võrkkesta irdumine või kollatähni 3. või 4. astme defektid;
- võrkkesta rebend;
- subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta tsentraallohku või kui hemorraagia suurus on $\geq 50\%$ kogu kahjustusalast;
- kui 28 päeva jooksul on teostatud või plaanitakse teostada silmaoperatsiooni.

Võrkkesta pigmentepiteeli rebend

Riskitegurite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega nAMD korral pärast VEGF-i vastast ravi, kuuluvad ulatuslik ja/või kõrge võrkkesta pigmentepiteeli irdumine.

Aflibertseptiga ravi alustamisel tuleb võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskiteguritega patsientide puhul olla ettevaatlik.

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Eylea 114,3 mg/ml intravitreaalset süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

Diabeediga patsientide, kellel on HbA1c väärtus üle 12%, või proliferatiivse diabeetilise retinopaatiaga patsientide ravi Eylea'ga on kogemusi piiratud hulgal.

Eylea'd ei ole uuritud ägedate süsteemsete infektsioonidega patsientidel ega patsientidel, kellel on kaasuvad silmahaigused nagu võrkkesta irdumine või auk kollatähnis. Samuti ei ole Eylea'ga ravi kogemusi diabeetikute kohta, kellel on ravile allumatu hüpertensioon. Selliste patsientide ravimisel peab arst seda teabe puudumist arvestama.

Teave abiainete kohta

Ravimpreparaat sisaldab 0,021 mg polüsorbaat 20 ühes 0,07 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Eylea 114,3 mg/ml intravitreaalset süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Andmed aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel on piiratud.

Loomkatsetes on ilmnunud reproduktsoonitoksilisus (vt lõik 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Väga piiratud andmed inimeste kohta näitavad, et aflibertsept võib väikeses koguses erituda inimese rinnapiima. Aflibertsept on suur valgumolekul ja imiku organismi imenduva ravimi kogus on eeldatavasti minimaalne. Aflibertsepti toime rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada. Ettevaatusabinõuna ei ole soovitatav Eylea 114,3 mg/ml kasutamise ajal last rinnaga toita.

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta inimestel andmed puuduvad. Loomkatsetes, kus saavutati kõrge süsteemne ekspositsioon, leiti, et aflibertsept võib kahjustada isas- ja emasloomade fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eylea süstimine mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna seoses süstimise või silmauuringutega võib esineda mööduvaid nägemishäireid. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid, kuni nende nägemine pole piisavalt taastunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Tõsised kõrvaltoimed olid katarakt (8,2%), võrkkesta hemorraagia (3,6%), silmasisese rõhu tõus (2,8%), klaaskeha hemorraagia (1,2%), subkapsulaarne katarakt (0,9%), nukleaarne katarakt (0,6%), võrkkesta irdumine (0,6%) ja võrkkesta rebend (0,5%).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed Eylea 114,3 mg/ml-ga ravitud patsientidel olid katarakt (8,2%), nägemisteravuse halvenemine (4,4%), klaaskeha hõljumid (4,0%), konjunktivi hemorraagia (3,8%), klaaskeha irdumine (3,7%), võrkkesta hemorraagia (3,6%), silmasisese rõhu tõus (2,8%) ja silmavalu (2,0%).

Kolmes kliinilises uuringus täheldatud ohutusprofiil oli sarnane Eylea 114,3 mg/ml-ga (N = 1217) ja Eylea 40 mg/ml-ga (N = 556) ravitud patsientidel ja seda nii nAMD kui ka DME-ga patsientidel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ohutusrühma kuulus kokku 1217 patsienti, keda raviti kuni 96 nädala jooksul Eylea 114,3 mg/ml-ga kolmes II/III faasi kliinilises uuringus (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Alltoodud ohutusandmed hõlmavad kõiki teatatud kõrvaltoimeid, mille tekkepõhjus võis olla seotud süstimisprotseduuri või ravimiga.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Eylea 114,3 mg/ml-ga ravitud nAMD või DME-ga patsientidel II/III faasi uuringutes või turuletulekujärgse jälgimise käigus teatatud kõik ravist tingitud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	sage	ülitundlikkus*
Silma kahjustused	sage	katarakt, silmasisese rõhu tõus, klaaskeha hõljumid, klaaskeha irdumine, klaaskeha hemorraagia, võrkkesta hemorraagia, nägemisteravuse langus, silmavalu, konjunktivi hemorraagia, punktkeratiit, sarvkesta abrasioon
	aeg-ajalt	võrkkesta irdumine, võrkkesta rebend, võrkkesta pigmentepiteeli rebend, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine, uveit, iriit, iridotsükliit, vitriit, kortikaalne katarakt, nukleaarne katarakt, subkapsulaarne katarakt, sarvkesta erosioon, hõõgustunud nägemine, valu süstekohal, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, süstekoha hemorraagia, konjunktivi hüperemia, silmalau turse, okulaarne hüperemia, ärritus süstekohal
	harv	sarvkesta turse, läätse läbipaistmatus, võrkkesta degeneratsioon, silmalau ärritus
	teadmata	skleriit**

* Teated ülitundlikkusest hõlmasid löövet, sügelust, urtikaariat.

** Turuletulekujärgsete teadete põhjal.

Järgmisi Eylea 40 mg/ml-ga esinenud kõrvaltoimeid peetakse võimalikuks ka Eylea 114,3 mg/ml-ga ravi korral: ebaharilik tunne silmas, sarvkesta epiteeli defekt, eeskambri põletik, endoftalmiit, pimesus, traumaatiline katarakt, hüpopüon, rasked anafülaktilised/anafülaktoidsed reaktsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Ravimirühmaga seotud kõrvaltoimed

Arteriaalne trombemboolia on kõrvaltoime, mis võib olla seotud VEGF-i süsteemse inhibitsiooniga. VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse kasutamise järgselt esineb teoreetiline risk arteriaalse trombemboolia, sh insuldi ja müokardiinfarkti tekkeks. Aflibertsepti kliinilistes uuringutes oli arteriaalse trombemboolia esinemissagedus nAMD ja DME-ga patsientidel väike. Märgatavaid erinevusi Eylea 114,3 mg/ml-ga ravitud patsientide ja Eylea 40 mg/ml-ga ravitud võrdlusrühmade vahel (sõltumata näidustusest) ei täheldatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurema süstemahuga üleannustamine võib tõsta silmasisest rõhku. Seetõttu tuleb üleannustamise korral jälgida silmasisest rõhku ja kui raviarst peab vajalikuks, alustada asjakohast ravi (vt lõigud 4.4 ja 6.6).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, neovaskularisatsioonivastased ained
ATC-kood: S01LA05

Aflibertsept on rekombinantne sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga.

Aflibertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Toimemehhanism

Vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (*vascular endothelial growth factor-A*, VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (*placental growth factor*, PlGF) kuuluvad VEGF-i angiogeensete faktorite perekonda, mis võivad toimida endoteelirakkudele potentsete mitogeensete, kemotaktiliste ja veresoonte läbilaskvust mõjutavate faktoritena. VEGF toimib endoteelirakkude pinnal paikneva kahe türosiini kinaasi retseptori VEGFR-1 ja VEGFR-2 kaudu. PlGF seondub ainult VEGFR-1-ga, mis on olemas ka leukotsüütide pinnal. Kui VEGF-A aktiveerib neid retseptoreid liiga suurel määral, võib see põhjustada patoloogilist neovaskularisatsiooni ja veresoonte liigset läbilaskvust. PlGF võib iseseisvalt aktiveerida VEGFR-1, kutsudes võrkkestas esile põletikureaktsiooni, ja teadaolevalt suureneb selle kontsentratsioon patoloogiliste seisundite nagu nAMD, diabeetilise retinopaatia (DR), DME ja võrkkesta veeni oklusiooni (*retinal vein occlusion*, RVO) korral.

Farmakodünaamilised toimed

Aflibertsept toimib lahustuva libaretseptorina, mis seondub VEGF-A ja PlGF-iga suurema afiinsusega kui nende loomulikud retseptorid ja suudab seega inhibeerida VEGF-i sugulasretseptorite seondumist ja aktiveerumist.

Loomkatsetes suudab aflibertsept ära hoida patoloogilist neovaskularisatsiooni ja vaskulaarseid lekkeid mitmes erinevas silmahaiguse mudelis.

nAMD

nAMD-d iseloomustab patoloogiline soonkesta neovaskularisatsioon (*choroidal neovascularisation*, CNV). CNV-st tingitud vere ja vedelike leke võib põhjustada võrkkesta turset ja/või võrkkestaalust/-sisest hemorraagiat, mis toob kaasa nägemisteravuse kadumise.

Aflibertsepti farmakodünaamika näitajaid võrreldi nAMD näidustusel 114,3 mg/ml tugevuse manustamisel 12-nädalase (8Q12) ja 16-nädalase (8Q16) intervalliga vs 40 mg/ml tugevuse manustamisel iga 8 nädala järel (2Q8). Näitajateks olid CNV ala muutus uuringu algusest kuni 12. nädalani, kogu kahjustusala suuruse muutus uuringu algusest kuni 48., 60. ja 96. nädalani ja tsentraalse võrkkesta paksuse (*central retinal thickness*, CRT) muutus uuringu algusest.

Nende patsientide koondrühmas, kellele manustati ravimit 8Q12 või 8Q16 skeemi järgi, oli CNV ala vähenemine (vähimruutude keskmine, mis põhineb korduvmõõtmistega segamudelil [*mixed model for repeated measurements*, MMRM]) 12. nädalaks $-1,63 \text{ mm}^2$ võrreldes $-1,17 \text{ mm}^2$ -ga nendel patsientidel, keda raviti 2Q8 skeemi järgi.

Üldiselt püsisid farmakodünaamilised toimed kuni 156. nädalani.

Tabel 2. Farmakodünaamika parameetrid (täisanalüüsi rühm) uuringus PULSAR

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Nädal	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Kogu kahjustusala muutus võrreldes uuringu algusega [mm²]				
Vähimruutude keskmine ^A	12	-0,55		-0,30
Aritmeetiline keskmine (SD), tähteldatud	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
Vähimruutude keskmine (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI) ^{A, B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Aritmeetiline keskmine (SD), tähteldatud	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
Vähimruutude keskmine (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI) ^{A, B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Aritmeetiline keskmine (SD), tähteldatud	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
Vähimruutude keskmine (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI) ^{A, B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A Vähimruutude keskmine, CI ja p-väärtused põhinevad MMRM-il, mille kovariant oli mõõtmistulemuse väärtus enne uuringu algust, faktor oli ravirühm; randomiseerimiseks kasutatud visiitide ja stratifitseerimise muutujad (geograafiline piirkond, ravieelne BCVA kategooria) olid fikseeritud faktorid, samuti uuringu alguse mõõtmistulemuse väärtus ja visiidi interaktsiooni ning ravi ja visiidi interaktsiooni tingimused.

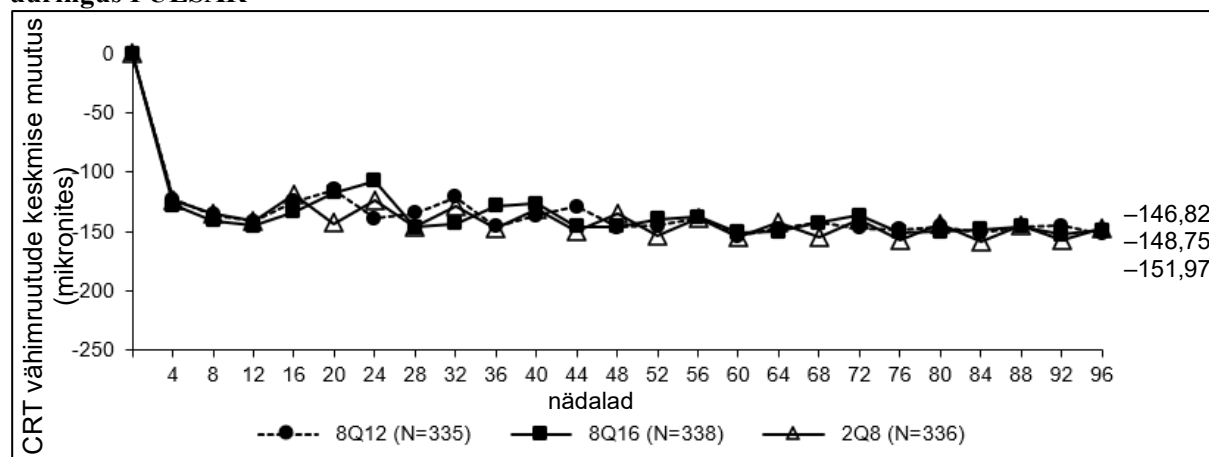
^B Absoluutne erinevus on vastavalt Eylea 8Q12- või 8Q16-rühmad miinus 2Q8-rühmad.

CI (*confidence interval*): usaldusintervall

SD (*standard deviation*): standardhälve

SE (*standard error*): standardviga

Joonis 1. Tsentraalse võrkkesta paksuse (*central retinal thickness, CRT*) vähimruutude (*least square, LS*) keskmise muutus uuringu algusest kuni 96. nädalani (täisanalüüsi rühm) uuringus PULSAR



DME

Diabeetilisele maakuli ödeemile on iseloomulik veresoonte läbilaskvuse suurenemine ning võrkkesta kapillaaride kahjustus, mis võib viia nägemisteravuse kaotuseni.

Aflibertsepti farmakodünaamika näitajaid võrreldi DME näidustusel 114,3 mg/ml tugevuse manustamisel 12-nädalase (8Q12) ja 16-nädalase (8Q16) intervalliga vs 40 mg/ml tugevuse manustamisel iga 8 nädala järel (2Q8). Näitajaks oli lekkeala suuruse muutus uuringu algusest kuni 48., 60. ja 96. nädalani.

Üldiselt püsisid farmakodünaamilised toimed kuni 156. nädalani.

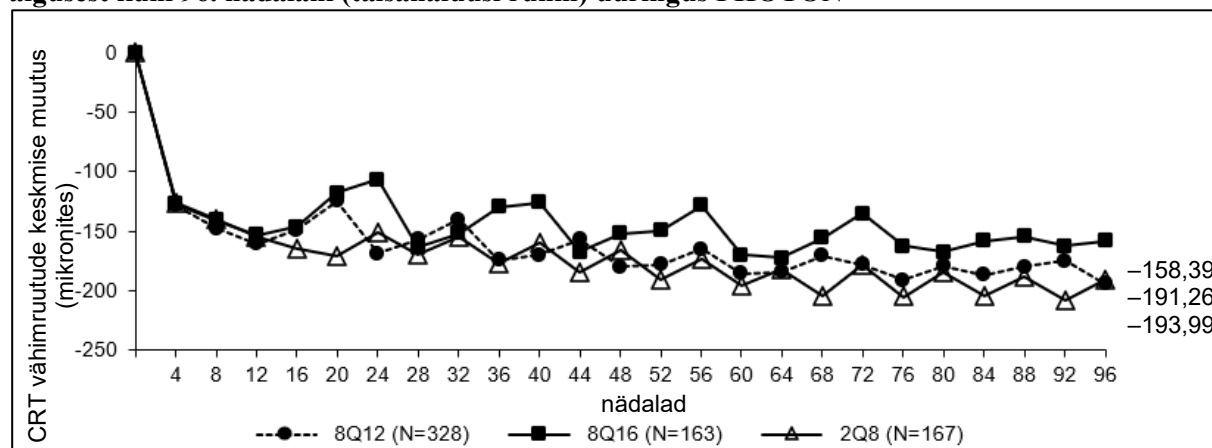
Tabel 3. Farmakodünaamika parameetrid (täisanalüüsi rühm) uuringus PHOTON

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Nädal	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Lekkeala suuruse muutus^A alates uuringu algusest [mm²]				
Aritmeetiline keskmine (SD), tähelestatud	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

^A Põhineb fluorestsüangiograafiaga tehtud mõõtmistel.

SD (standard deviation): standardhälve

Joonis 2. Tsentraalse võrkkesta paksuse (CRT) vähimruutude keskmise muutus uuringu algusest kuni 96. nädalani (täisanalüüsi rühm) uuringus PHOTON



Immunogeensus

Eylea 114,3 mg/ml manustamise järgselt (kuni 96 nädala jooksul) tuvastati Eylea vastaseid antikehi 2,5...4,4% patsientidest, kes said ravi DME või nAMD näidustusel. Tekkinud antikehad ei mõjutanud ravimi farmakokineetikat, efektiivsust ega ohutust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

nAMD

Uuringu eesmärgid

Eylea 114,3 mg/ml ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises, topeltimiteeritud, võrdlusravimiga kontrollitud uuringus PULSAR varem mitteravitud nAMD-ga patsientidel.

Uuringu esmane eesmärk oli kindlaks teha, kas ravi Eylea 114,3 mg/ml-ga manustatuna 12-nädalase (8Q12) või 16-nädalase (8Q16) intervalliga annab nAMD-ga patsientidel samaväärse muutuse parimas korregeeritud nägemisteravuses (BCVA) võrreldes Eylea 40 mg/ml raviga iga 8 nädala järel.

Uuringu teisesteks eesmärkideks oli võrrelda Eylea 114,3 mg/ml vs Eylea 40 mg/ml toimet anatoomilistele ning teistele nägemise näitajatele ja hinnata aflibertsepti ohutust, immunogeensusust ja farmakokineetikat.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli BCVA muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani, mõõdetuna diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testitabeli (*early treatment diabetic retinopathy study*, ETDRS) täheskooriga.

Olulised teised tulemusnäitajad olid BCVA muutus uuringu algusest kuni 60. nädalani ja nende patsientide osakaal, kellel ei olnud 16. nädalal tsentraalses alaväljas võrkkestasisesest vedelikku (*intraretinal fluid*, IRF) ega võrkkestaalust vedelikku (*subretinal fluid*, SRF).

Täiendavad teised tulemusnäitajad olid muu hulgas nende patsientide osakaal, kellel BCVA paranes 48. nädalaks vähemalt 15 tähemärgi võrra võrreldes uuringu algusega; nende patsientide osakaal, kes

said 48. nädalal ETDRS-i täheskooriks vähemalt 69 (ligikaudu 20/40 Snelleni tabeli järgi); ja Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (*National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25* (NEI-VFQ-25) koguskoori muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani.

Uuringus PULSAR raviti kokku 1009 patsienti. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1 : 1 : 1 ühte kolmest paralleelsest ravirühmast:

1. Eylea 114,3 mg/ml manustatuna iga 12 nädala järel (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml manustatuna iga 16 nädala järel (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml manustatuna iga 8 nädala järel (2Q8)

Kõik patsiendid said kolm esimest süsti 4-nädalase intervalliga.

Uuringuplaani kohaselt tuli 8Q12- ja 8Q16-rühma patsientidel süstimisintervalli lühendada, kui olid täidetud järgmised kriteeriumid:

- 1) BCVA halvenemine > 5 tähemärgi võrra võrreldes 12. nädalaga ja
- 2) CRT suurenemine > 25 mikronit võrreldes 12. nädalaga või tsentraallohu uus hemorraagia või tsentraallohu uus neovaskularisatsioon.

Sõltumata sellest, kas 1. aastal jäi patsiendil manustamisintervall samaks või lühenes, võis uuringuplaani kohaselt alates 52. nädalast kõigil 8Q12- ja 8Q16-rühma patsientidel intervalli pikendada (4 nädala kaupa), kui olid täidetud järgmised kriteeriumid:

- 1) BCVA halvenemine < 5 tähemärgi võrra võrreldes 12. nädalaga ja
- 2) vedeliku puudumine tsentraalses alaväljas optilise koherentstomograafia (*optical coherence tomography*, OCT) uuringu põhjal ja
- 3) tsentraallohus ei esinenud uut hemorraagiat ega uut neovaskularisatsiooni.

Patsientidel, kes ei vastanud süstimisintervalli lühendamise või pikendamise kriteeriumitele, jäi manustamisintervall samaks. Süstimiste vaheline miinimumintervall oli kõigis rühmades 8 nädalat. Patsiendid, kellel oli haigus mõlemas silmas, võisid saada ravi Eylea 40 mg/ml-ga või mõne teise VEGF-i inhibiitoriga ka teise silma.

Patsientide näitajad enne uuringu algust

Patsientide vanus jäi vahemikku 50...96 aastat, keskmine vanus oli 74,5 aastat.

Ligikaudu 92% (309/335) ja 87% (295/338) vastavalt 8Q12- ja 8Q16-rühma randomiseeritud patsientidest olid 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 51% (172/335) ja 51% (171/338) olid 75-aastased või vanemad.

Tulemused

8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-rühma patsientidele 48. nädalaks manustatud süstide mediaanarv (keskmine) oli vastavalt 6,0 (6,1); 5,0 (5,2) ja 7,0 (6,9).

48. nädalaks oli 8Q12-rühmas 12-nädalane süstimisintervall säilinud 79,4% patsientidest, 8Q16-rühmas oli 16-nädalane süstimisintervall säilinud 76,6% patsientidest.

8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-rühma patsientidele 60. nädalaks manustatud süstide mediaanarv (keskmine) oli vastavalt 7,0 (7,1); 6,0 (6,2) ja 9,0 (8,8).

60. nädalal oli 43,1%-l 8Q12-rühma patsientidest pikendatud raviintervalli 16 nädalani ja 38,5%-l 8Q16-rühma patsientidest oli pikendatud raviintervalli 20 nädalani.

8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-rühma patsientidele 96. nädalaks manustatud süstide mediaanne arv (keskmine) oli vastavalt 9,0 (9,7); 8,0 (8,2) ja 13,0 (12,8).

96. nädalal oli 8Q12- ja 8Q16-rühmades kokku 71,0% patsientidest raviintervall $\geq$ 16 nädalat, 46,8% patsientidest raviintervall $\geq$ 20 nädalat ja 27,8% patsientidest raviintervall 24 nädalat, samal ajal nägemise ja anatoomilised tulemused püsisid.

Efektiivsuse esmase tulemusnäitaja (BCVA keskmine muutus 48. nädalaks) ja olulise teisese tulemusnäitaja (BCVA keskmine muutus 60. nädalaks) osas näitasid 8Q12- ja 8Q16-skeemid mittehalvemust ja kliinilist samaväärsust 2Q8-raviskeemiga. Eylea 114,3 mg/ml-ga ravi toimel püsis BCVA keskmine muutus kuni 96. nädalani.

Lisaks näitas Eylea'ga ravi (8Q12- ja 8Q16-rühma koondandmed) paremust võrreldes Eylea 2Q8-rühmaga olulise teisese efektiivsuse tulemusnäitaja osas (võrkkestasisesse vedeliku (IRF) ja võrkkestaaluse vedeliku (SRF) puudumine tsentraalses alaväljas 16. nädalal) (vt tabel 4).

Tabel 4. Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus PULSAR

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Nädal	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
BCVA muutus alates uuringu algusest, mõõdetud ETDRS-i täheskooriga ^D				
Aritmeetiline keskmine (SD), täheldatud	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Vähimruutude keskmine (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI) ^{A, B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-väärtus (ühepoolne mittehalvemuse analüüs, marginaal 4 tähte) ^{A, B}		0,0009	0,0011	
Aritmeetiline keskmine (SD), täheldatud	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Vähimruutude keskmine (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI) ^{A, B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-väärtus (ühepoolne mittehalvemuse analüüs, marginaal 4 tähte) ^{A, B}		0,0002	< 0,0001	
Aritmeetiline keskmine (SD), täheldatud	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Vähimruutude keskmine (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI) ^{A, B}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Patsiendid, kellel ei olnud tsentraalses alaväljas võrkkestasisesest ega võrkkestaalust vedelikku ^D				
Osakaal (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		11,7% (5,3%; 18,2%)		
p-väärtus (ühepoolne paremus analüüs) ^{B, C}		0,0002		
Osakaal (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		11,7% (4,5%; 18,9%)	7,5% (0,1%; 14,8%)	
Osakaal (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		0,0% (-6,6%; 6,7%)	-2,2% (-8,9%; 4,4%)	
Osakaal (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		3,0% (-4,1%; 10,1%)	-3,0% (-10,2%; 4,2%)	
Patsiendid, kes said ETDRS-i täheskoorigiks vähemalt 69 (ligikaudu 20/40 Snelleni tabeli järgi) ^D				
Osakaal (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		-0,2% (-6,6%; 6,2%)	-2,2% (-8,4%; 4,0%)	
Osakaal (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		-1,1% (-7,5%; 5,3%)	-2,3% (-8,7%; 4,1%)	
Osakaal (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		-2,7% (-9,4%; 4,0%)	-2,4% (-9,1%; 4,2%)	
Patsiendid, kellel BCVA paranes vähemalt 15 tähemärgi võrra võrreldes uuringu algusega ^D				
Osakaal (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		-1,7% (-7,8%; 4,3%)	-0,9% (-7,0%; 5,1%)	
Osakaal (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		0,1% (-6,2%; 6,3%)	-0,7% (-6,9%; 5,5%)	
Osakaal (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		-2,4% (-8,4%; 3,6%)	-2,0% (-8,0%; 4,1%)	

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Nädal	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Viimane määratud raviintervall				
≥ Q12 raviintervalliga patsiendid ^E				
Osakaal (8Q12- ja 8Q16-rühma koondandmed)	96	87,8%		ei kohaldu
Osakaal		86,6%	89,0%	ei kohaldu
≥ Q16 raviintervalliga patsiendid ^E				
Osakaal (8Q12- ja 8Q16-rühma koondandmed)	96	71,0%		ei kohaldu
Osakaal		63,6%	78,4%	ei kohaldu
≥ Q20 raviintervalliga patsiendid ^E				
Osakaal (8Q12- ja 8Q16-rühma koondandmed)	96	46,8%		ei kohaldu
Osakaal		40,5%	53,1%	ei kohaldu
Q24 raviintervalliga patsiendid ^E				
Osakaal (8Q12- ja 8Q16-rühma koondandmed)	96	27,8%		ei kohaldu
Osakaal		24,7%	30,8%	ei kohaldu

A Vähimruutude keskmine, CI ja p-väärtused põhinevad MMRM-il, mille kovariant oli parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) väärtus enne uuringu algust, faktor oli ravirühm; randomiseerimiseks kasutatud visiitide ja stratifitseerimise muutujad (geograafiline piirkond, ravieelne BCVA kategooria) olid fikseeritud faktorid, samuti uuringu alguse BCVA ja visiidi interaktsiooni ning ravi ja visiidi interaktsiooni tingimused.

B Absoluutne erinevus on vastavalt Eylea 8Q12- või 8Q16-rühmad miinus 2Q8-rühmad.

C Manteli-Haenszeli kaalutud ravierinevus, randomiseerimiseks kasutati stratifitseerimise muutujaid (geograafiline piirkond, BCVA kategooria enne uuringu algust) ja CI arvutamisel kasutati normaaljaotusega lähendamist.

D Täisanalüüsi rühm

E Ohutusanalüüsi rühm: patsiendid, kellel loeti selleks ajahetkeks tulemus saavutatuks

CI: usaldusintervall

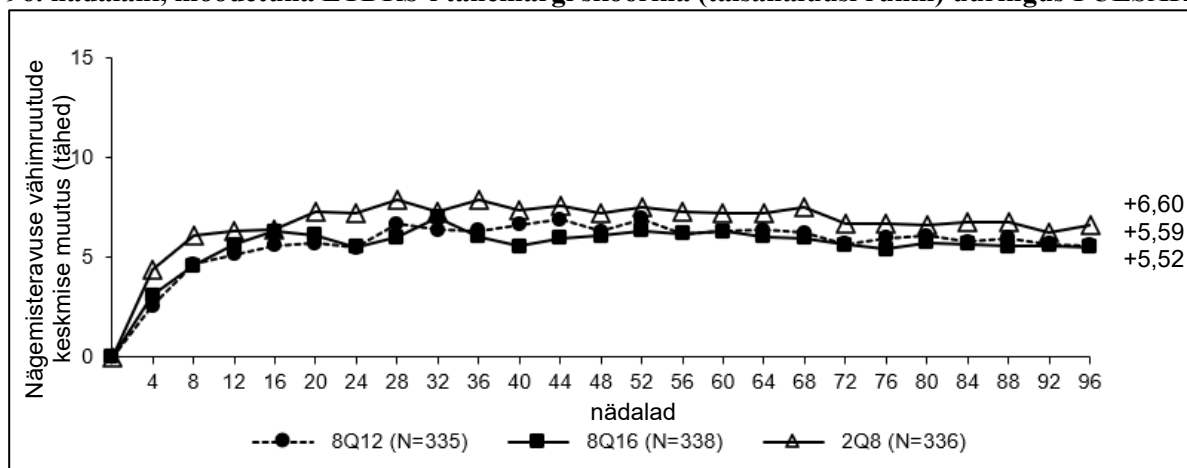
LOCF (*last observation carried forward*): viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale

SD: standardhälve

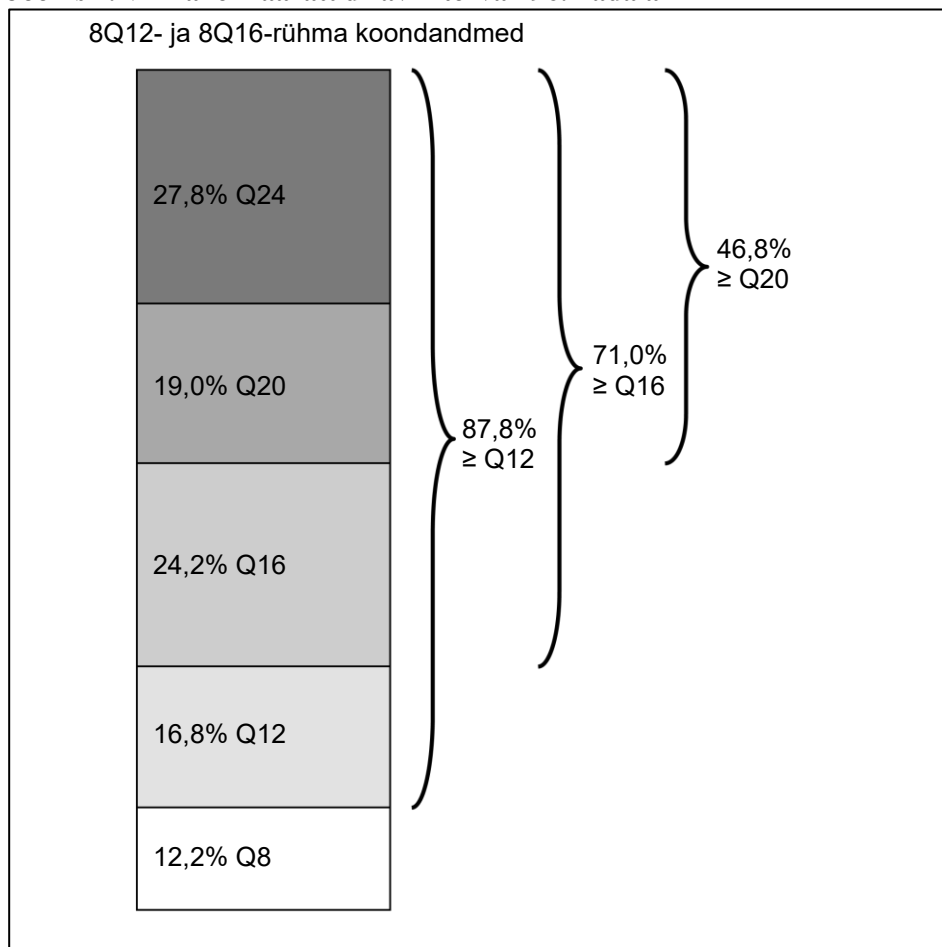
SE: standardviga

Raviintervalle analüüsiti eelnevalt kindlaksmääratud viisil.

Joonis 3. Nägemisteravuse (BCVA) vähimruutude keskmise muutus uuringu algusest kuni 96. nädalani, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoorina (täisanalüüsi rühm) uuringus PULSAR



Joonis 4. Viimane määratud raviintervall 96. nädalal



Aflibertseptiga saavutati kõigi annustamisskeemide (8Q12, 8Q16, 2Q8) puhul eelmääratletud teisese efektiivsuse tulemusnäitaja osas oluline paranemine vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25).

NEI VFQ-25 koguskoori muutus uuringu algusest kuni 48. ja 96. nädalani ei olnud 8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-rühmades kliiniliselt oluliselt erinev.

Efektiivsuse tulemused hinnatavates alarühmades (vanus, sugu, geograafiline piirkond, etniline päritolu, rass, uuringueelne BCVA ja kahjustuse tüüp) olid kooskõlas üldpopulatsioonis täheldatuga. Üldiselt püsis efektiivsus kuni 96. nädalani.

Tulemused – uuringu PULSAR jätkufaas

Uuringu põhifaasi lõpus 96. nädalal võisid patsiendid registreeruda 60 nädalat kestvasse avatud jätkufaasi. Algselt 8Q12- ja 8Q16-rühmadesse määratud 417 patsiendil jätkati Eylea 114,3 mg/ml manustamist viimati kasutatud raviintervallidega. Uuringu alguses algselt 2Q8-rühma määratud 208 patsienti viidi üle ravile Eylea 114,3 mg/ml-ga, mille manustamist alustati 12-nädalaste intervallidena. Tuginedes raviarsti hinnangule nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste kohta, võis raviintervalle täiendavalt kohandada.

Algselt 8Q12- ja 8Q16-rühmadesse määratud patsientidel püsis Eylea 114,3 mg/ml ravitoime üldiselt kogu 3 aasta jooksul (156. nädalani). 156. nädalal oli vähimruutude keskmise muutus võrreldes uuringu algusega 8Q12- ja 8Q16-rühmade koondandmete kohaselt BCVA puhul +3,41 tähemärki ja CRT puhul -148,05 mikronit.

Algselt 2Q8-rühma määratud patsientidel oli Eylea 114,3 mg/ml ravitoime sarnane. 156. nädalal oli vähimruutude keskmise muutus võrreldes uuringu algusega BCVA puhul +4,58 tähemärki ja CRT puhul -145,21 mikronit.

8Q12- ja 8Q16-rühma patsientidele 156. nädala lõpuks manustatud süstide mediaanarv (keskmine) oli vastavalt 13,0 (13,5) ja 11,0 (12,2).

Patsientidele, kes viidi üle ravile Eylea 114,3 mg/ml-ga 156. nädala lõpuks manustatud süstide mediaanarv (keskmine) oli 18,0 (17,7), millest 5,0 (4,9) süsti manustati pärast Eylea 114,3 mg/ml tugevusele üleminekut uuringu 60-nädalases jätkufaasis.

Uuringu jätkufaasis täheldatud üldine ohutusprofiil oli sarnane põhifaasis täheldatuga.

Tabel 5. Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringu PULSAR jätkufaasis 156. nädalal

Efektiivsuse tulemusnäitajad	8Q12-rühm, kes jätkas ravi Eylea 114,3 mg/ml-ga (N = 185)	8Q16-rühm, kes jätkas ravi Eylea 114,3 mg/ml-ga (N = 190)	2Q8-rühm, kes läks üle ravile Eylea 114,3 mg/ml-ga (N = 208)
BCVA muutus võrreldes uuringu algusega (vähimruutude keskmine)	+3,57 tähemärki	+3,23 tähemärki	+4,58 tähemärki
CRT muutus võrreldes uuringu algusega (vähimruutude keskmine)	-148,42 mikronit	-147,54 mikronit	-145,21 mikronit
Viimane määratud raviintervall^A			
≥ 12 nädalat	76,2%	78,4%	78,5%
≥ 16 nädalat	53,5%	62,1%	42,5%
≥ 20 nädalat	37,8%	42,6%	16,1%
24 nädalat	23,8%	24,2%	Ei kohaldu ^B

^A 156. nädala lõpetanud patsientide andmete põhjal

^B Uuringu ülesehituse/kestuse tõttu ei kohaldu algselt 2Q8-rühma randomiseeritud patsientidele

DME

Uuringu eesmärgid

Eylea 114,3 mg/ml ohutust ja efektiivsust hinnati DME-ga patsientidel randomiseeritud mitmekeskuselises, topeltimiteeritud, võrdlusravimiga kontrollitud uuringus PHOTON.

Uuringu esmane eesmärk oli kindlaks teha, kas ravi Eylea 114,3 mg/ml-ga manustatuna 12-nädalase (8Q12) või 16-nädalase (8Q16) intervalliga annab samaväärse muutuse BCVA-s võrreldes Eylea 40 mg/ml raviga iga 8 nädala järel.

Uuringu teisesteks eesmärkideks oli võrrelda Eylea 114,3 mg/ml vs Eylea 40 mg/ml toimet anatoomilistele ning muudele nägemise näitajatele ja hinnata aflibertsepti ohutust, immunogeensust ja farmakokineetikat.

Efektiivsuse esmane tulemusnäitaja oli BCVA muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani, mõõdetuna diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabeli (ETDRS) täheskooriga.

Üks teisene tulemusnäitaja olid BCVA muutus uuringu algusest kuni 60. nädalani.

Täiendavad teised tulemusnäitajad olid muu hulgas nende patsientide osakaal, kellel BCVA paranes 48. nädalaks vähemalt 15 tähemärgi võrra võrreldes uuringu algusega; nende patsientide osakaal, kes said 48. nädalal ETDRS-i täheskooriga vähemalt 69 (ligikaudu 20/40 Snelleni tabeli järgi) ja Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustiku (NEI-VFQ-25) koguskooori muutus uuringu algusest kuni 48. nädalani.

Uuringus PHOTON raviti kokku 658 patsienti. Patsiendid määrati suhtes 2 : 1 : 1 ühte kolmest paralleelsest ravirühmast:

1. Eylea 114,3 mg/ml manustatuna iga 12 nädala järel (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml manustatuna iga 16 nädala järel (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml manustatuna iga 8 nädala järel (2Q8)

Patsientidele, kes läksid mõnelt muult anti-VEGF ravimilt üle Eylea 114,3 mg/ml-le, tehti eelmise ravimi viimane süst vähemalt 12 nädalat enne Eylea 114,3 mg/ml-ga ravi alustamist.

Kõik 8Q12- ja 8Q16-rühma patsiendid said 3 esimest süsti ja kõik 2Q8-rühma patsiendid 5 esimest süsti 4-nädalase intervalliga.

Uuringuplaani kohaselt tuli 8Q12- ja 8Q16-rühma patsientidel süstimisintervalli lühendada, kui olid täidetud järgmised kriteeriumid:

- 1) seoses DME püsimise või ägenemisega BCVA halvenemine > 10 tähemärgi võrra võrreldes 12. nädalaga ja
- 2) CRT suurenemine > 50 mikronit võrreldes 12. nädalaga.

Sõltumata sellest, kas 1. aastal jäi patsiendil manustamisintervall samaks või lühenes, võis uuringuplaani kohaselt alates 52. nädalast kõigil 8Q12- ja 8Q16-rühma patsientidel intervalli pikendada (4 nädala kaupa), kui olid täidetud järgmised kriteeriumid:

- 1) BCVA halvenemine < 5 tähemärgi võrra võrreldes 12. nädalaga ja
- 2) CRT < 300 mikronit mõõdetuna SD-OCT uuringus (või < 320 mikronit mõõdetuna koos võrkkesta pigmentepiteeliga).

Patsientidel, kes ei vastanud süstimisintervalli lühendamise või pikendamise kriteeriumitele, jäi manustamisintervall samaks. Süstimiste vaheline miinimumintervall oli kõigis rühmades 8 nädalat. Patsiendid, kellel oli haigus mõlemas silmas, võisid saada ravi Eylea 40 mg/ml-ga ka teise silma.

Patsientide näitajad enne uuringu algust

Patsientide vanus jäi vahemikku 24...90 aastat, keskmine vanus oli 62,3 aastat.

Ligikaudu 44% (143/328) ja 44% (71/163) vastavalt 8Q12- ja 8Q16-rühma randomiseeritud patsientidest olid 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 11% (36/328) ja 14% (14/163) olid 75-aastased või vanemad.

Varem DME ravi saanud patsientide osakaal oli ravirühmades tasakaalus (43,6% 8Q12-rühmas, 43,6% 8Q16-rühmas ja 44,3% 2Q8-rühmas).

Tulemused

8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-rühma patsientidele 48. nädalaks manustatud süstide mediaanarv (keskmine) oli vastavalt 6,0 (6,0); 5,0 (5,0) ja 8,0 (7,9).

48. nädalaks oli 8Q12-rühmas 12-nädalane süstimisintervall säilinud 91,0% patsientidest, 8Q16-rühmas oli 16-nädalane süstimisintervall säilinud 89,1% patsientidest.

8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-rühma patsientidele 60. nädalaks manustatud süstide mediaanne arv (keskmine) oli vastavalt 7,0 (7,0); 6,0 (6,0) ja 10,0 (9,8). 60. nädalal oli 42,6%-l 8Q12-rühma patsientidest pikendatud raviintervalli 16 nädalani ja 34,2%-l 8Q16-rühma patsientidest oli pikendatud raviintervalli 20 nädalani.

8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-rühma patsientidele 96. nädalaks manustatud süstide mediaanarv (keskmine) oli vastavalt 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) ja 14,0 (13,8).

96. nädalal oli 8Q12- ja 8Q16-rühmades kokku 72,4% patsientidest raviintervall $\geq$ 16 nädalat, 44,3% patsientidest raviintervall $\geq$ 20 nädalat ja 26,8% patsientidest raviintervall 24 nädalat, samal ajal nägemise ja anatoomilised tulemused püsisid.

Efektiivsuse esmase tulemusnäitaja (BCVA keskmine muutus 48. nädalaks) ja olulise teisese tulemusnäitaja (BCVA keskmine muutus 60. nädalaks) osas näitas ravi Eylea'ga (nii 8Q12- kui ka 8Q16-rühmas) mittehalvemust ja kliinilist samaväärsust 2Q8-raviskeemiga. Eylea 114,3 mg/ml-ga ravi toimet püsis BCVA keskmine muutus kuni 96. nädalani.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringus PHOTON

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Näda I	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
BCVA muutus alates uuringu algusest, mõõdetud ETDRS-i täheskooriga^D				
Aritmeetiline keskmine (SD), tähteldatud	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Vähimruutude keskmine (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI) ^{A, B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-väärtus (ühepoolne mittehalvemuse analüüs, marginaal 4 tähte) ^{A, B}		< 0,0001	0,0031	
Aritmeetiline keskmine (SD), tähteldatud	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)

Efektiivsuse tulemusnäitajad	Näda I	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Vähimruutude keskmine (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI) ^{A, B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-väärtus (ühepoolne mittehalvemuse analüüs, marginaal 4 tähte) ^{A, B}		0,0003	0,0122	
Aritmeetiline keskmine (SD), täheldatud	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Vähimruutude keskmine (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Vähimruutude keskmiste erinevus (95% CI) ^{A, B}		0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Patsiendid, kes said ETDRS-i täheskooriks vähemalt 69 (ligikaudu 20/40 Snelleni tabeli järgi) ^D				
Osakaal (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		2,45% (-6,47%; 11,36%)	-0,67% (-11,16%; 9,82%)	
Osakaal (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		4,34% (-4,72%; 13,40%)	1,63% (-8,91%; 12,17%)	
Osakaal (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		4,01% (-4,99%; 13,01%)	-1,51% (-11,91%; 8,89%)	
Patsiendid, kellel BCVA paranes vähemalt 15 tähemärgi võrra võrreldes uuringu algusega ^D				
Osakaal (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		-4,64% (-12,30%; 3,02%)	-7,14% (-15,45%; 1,17%)	
Osakaal (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		-5,01% (-13,04%; 3,02%)	-10,78% (-19,27%; -2,29%)	
Osakaal (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Osakaalude korregeeritud erinevus (95% CI) ^{B, C}		-1,88% (-10,03%; 6,28%)	-7,07% (-15,94%; 1,80%)	
Viimane määratud raviintervall				
≥ Q12 raviintervalliga patsiendid ^E				
Osakaal (8Q12- ja 8Q16-rühma koondandmed)	96	92,9%		ei kohaldu
Osakaal		91,8%	95,0%	ei kohaldu
≥ Q16 raviintervalliga patsiendid ^E				
Osakaal (8Q12- ja 8Q16-rühma koondandmed)	96	72,4%		ei kohaldu
Osakaal		64,1%	87,8%	ei kohaldu
≥ Q20 raviintervalliga patsiendid ^E				
Osakaal (8Q12- ja 8Q16-rühma koondandmed)	96	44,3%		ei kohaldu
Osakaal		43,0%	46,8%	ei kohaldu
Q24 raviintervalliga patsiendid ^E				
Osakaal (8Q12- ja 8Q16-rühma koondandmed)	96	26,8%		ei kohaldu
Osakaal		23,8%	32,4%	ei kohaldu

^A Vähimruutude keskmine, CI ja p-väärtused põhinevad MMRM-il, mille kovariant oli prima korregeeritud nägemisteravuse (BCVA) väärtus enne uuringu algust, faktor oli ravirühm; randomiseerimiseks kasutatud visiitide ja stratifitseerimise muutujad (geograafiline piirkond, ravieelne BCVA kategooria) olid fikseeritud faktorid, samuti uuringu alguse BCVA ja visiidi interaktsiooni ning ravi ja visiidi interaktsiooni tingimused.

^B Absoluutne erinevus on vastavalt Eylea 8Q12- või 8Q16-rühmad miinus 2Q8-rühmad.

^C Manteli-Haenszeli kaalutud ravierinevus, randomiseerimiseks kasutati stratifitseerimise muutujaid (geograafiline piirkond, ravieelne BCVA kategooria) ja CI arvutamisel kasutati normaaljaotusega lähendamist.

^D Täisanalüüsi rühm

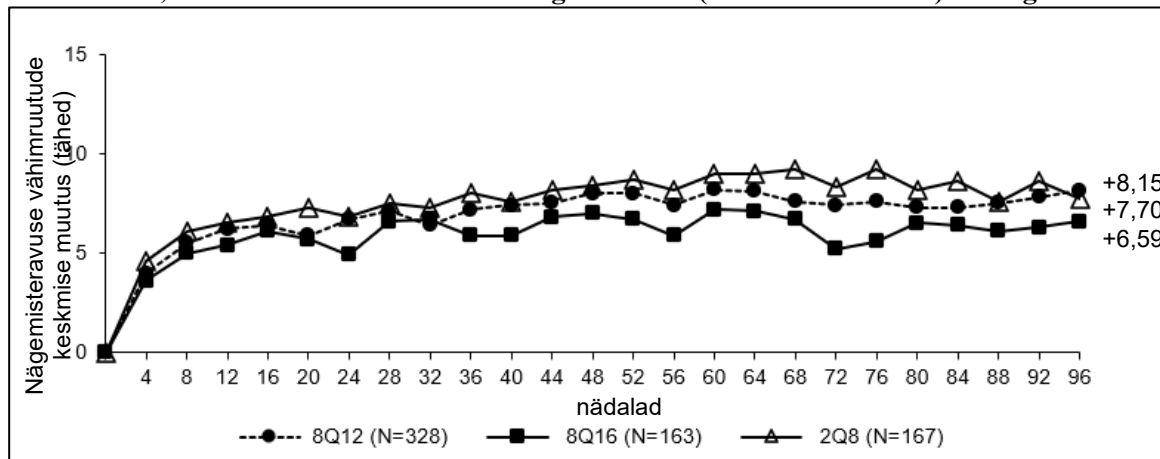
^E Ohutusanalüüsi rühm: patsiendid, kellel loeti selleks ajahetkeks tulemus saavutatuks

CI: usaldusintervall

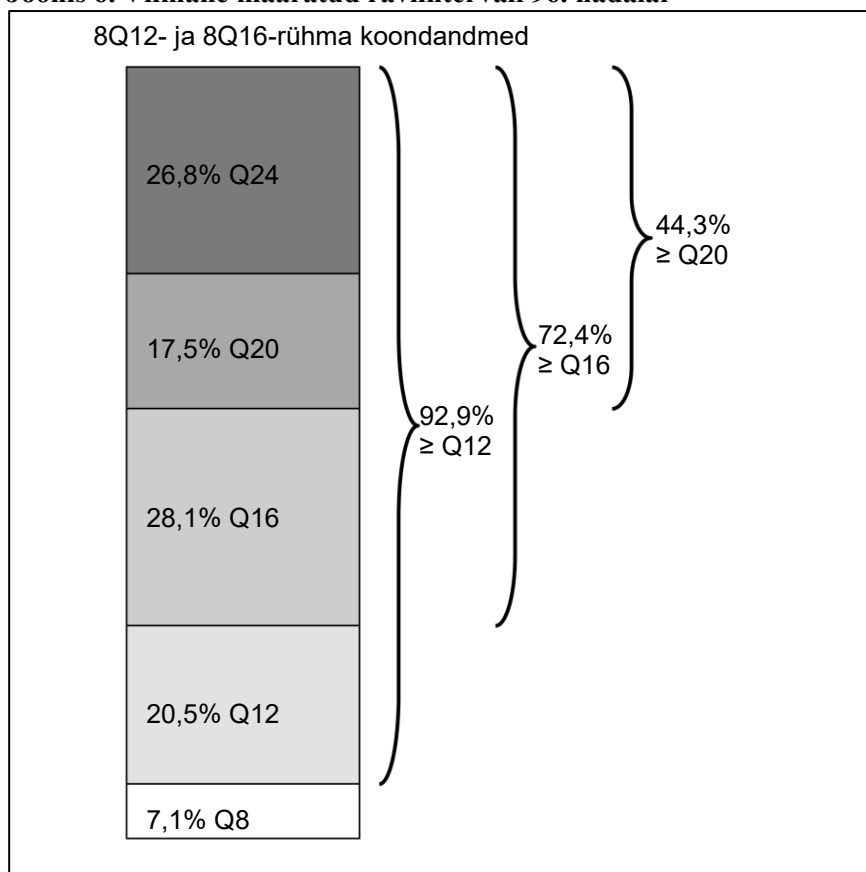
LOCF (*last observation carried forward*): viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale
SD: standardhälve
SE: standardviga

Raviintervalle analüüsiti eelnevalt kindlaksmääratud viisil.

Joonis 5. Nägemisteravuse (BCVA) vähimruutude keskmise muutus uuringu algusest kuni 96. nädalani, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoorina (täisanalüüsi rühm) uuringus PHOTON



Joonis 6. Viimane määratud raviintervall 96. nädalal



Eylea'ga saavutati kõigi annustamisskeemide (8Q12, 8Q16, 2Q8) puhul eelmääratletud teisese efektiivsuse tulemusnäitaja osas oluline paranemine vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25).

NEI VFQ-25 koguskoori muutus uuringu algusest kuni 48. ja 96. nädalani ei olnud 8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-rühmades kliiniliselt oluliselt erinev.

Efektiivsuse tulemused hinnatavates alarühmades (vanus, sugu, geograafiline piirkond, etniline päritolu, rass, uuringueelne BCVA, uuringueelne CRT ja varasem DME ravi) olid kooskõlas üldpopulatsioonis täheldatuga. Üldiselt püsis efektiivsus kuni 96. nädalani.

Ravitoime oli varem ravi saanud patsientidel ja varem ravi mittesaanud patsientidel sarnane.

Tulemused – uuringu PHOTON jätkufaas

Uuringu põhifaasi lõpus 96. nädalal võisid patsiendid registreeruda 60 nädalat kestvasse avatud jätkufaasi. Algselt 8Q12- ja 8Q16-rühmadesse määratud 195 patsiendil jätkati Eylea 114,3 mg/ml manustamist viimati kasutatud raviintervallidega. Uuringu alguses algselt 2Q8-rühma määratud 70 patsienti viidi üle ravile Eylea 114,3 mg/ml-ga, mille manustamist alustati 12-nädalaste intervallidena. Tuginedes raviarsti hinnangule nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste kohta, võis raviintervalle täiendavalt kohandada.

Algselt 8Q12- ja 8Q16-rühmadesse määratud patsientidel püsis Eylea 114,3 mg/ml ravitoime üldiselt kogu 3 aasta jooksul (156. nädalani). 156. nädalal oli vähimruutude keskmise muutus võrreldes uuringu algusega 8Q12- ja 8Q16-rühmade koondandmete kohaselt BCVA puhul +7,2 tähemärki ja CRT puhul -192,4 mikronit.

Algselt 2Q8-rühma määratud patsientidel oli Eylea 114,3 mg/ml ravitoime sarnane. 156. nädalal oli vähimruutude keskmise muutus võrreldes uuringu algusega BCVA puhul +6,5 tähemärki ja CRT puhul -197,4 mikronit.

8Q12- ja 8Q16-rühma patsientidele 156. nädala lõpuks manustatud süstide mediaanarv (keskmine) oli vastavalt 13,0 (13,2) ja 11,0 (11,4).

Patsientidele, kes viidi üle ravile Eylea 114,3 mg/ml-ga 156. nädala lõpuks manustatud süstide mediaanarv (keskmine) oli 19,0 (18,6), millest 5,0 (4,8) süsti manustati pärast Eylea 114,3 mg/ml tugevusele üleminekut uuringu 60-nädalases jätkufaasis.

Uuringu jätkufaasis täheldatud üldine ohutusprofiil oli sarnane põhifaasis täheldatuga.

Tabel 7. Efektiivsuse tulemusnäitajad uuringu PHOTON jätkufaasis 156. nädalal

Efektiivsuse tulemusnäitajad	8Q12-rühm, kes jätkas ravi Eylea 114,3 mg/ml-ga (N = 103)	8Q16-rühm, kes jätkas ravi Eylea 114,3 mg/ml-ga (N = 49)	2Q8-rühm, kes läks üle ravile Eylea 114,3 mg/ml-ga (N = 70)
BCVA muutus võrreldes uuringu algusega (vähimruutude keskmine)	+6,8 tähemärki	+8,1 tähemärki	+6,5 tähemärki
CRT muutus võrreldes uuringu algusega (vähimruutude keskmine)	-190,3 mikronit	-198,1 mikronit	-197,4 mikronit
Viimane määratud raviintervall^A			
≥ 12 nädalat	85,4%	91,8%	82,8%
≥ 16 nädalat	62,1%	81,6%	50,0%
≥ 20 nädalat	40,8%	63,3%	19,0%
24 nädalat	20,4%	42,9%	Ei kohaldu ^B

^A 156. nädala lõpetanud patsientide andmete põhjal

^B Uuringu ülesehituse/kestuse tõttu ei kohaldu algselt 2Q8-rühma randomiseeritud patsientidele

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama aflibertseptiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta nAMD ja DME korral (teave lastel kasutamise kohta, vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine/jaotumine

Aflibertsept imendub pärast intravitreaalset manustamist silmast aeglaselt süsteemsesse vereringesse ja see on süsteemses vereringes valdavalt inaktiivse stabiilse kompleksina koos VEGF-iga. Endogeenset VEGF-i seob vaid „vaba aflibertsept“.

nAMD ja DME populatsioonide koondanalüüsi põhjal oli pärast 8 mg aflibertsepti intravitreaalset manustamist ühte silma vaba aflibertsepti keskmine $C_{\max}$ (standardhälve) plasmas 0,25 (0,21) mg/l ja maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise mediaanaeg 1 päev. Pärast 3 algset igakuist annust oli vaba aflibertsepti akumulatsioon plasmas minimaalne. Seejärel edasist akumulierumist ei täheldatud. Neid andmeid toetavad ka populatsiooni farmakokineetika analüüsid.

Eritumine

Kuna aflibertsept on valgupõhine ravim, ei ole ainevahetusuuringuid läbi viidud.

Eeldatakse, et aflibertsept elimineerub kahel teel - aflibertsepti seondumisel vaba endogeense VEGF-iga ja proteolüütilises metabolismis. 8 mg intravitreaalsel manustamisel oli vaba aflibertsepti vähima vereplasmas määratava kontsentratsiooni saavutamise mediaanaeg 3 nädalat.

Neeru- või maksakahjustus

Konkreetseid uuringuid Eylea 114,3 mg/ml kasutamise kohta neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Aflibertsepti süsteemne ekspositsioon oli normaalse neerufunktsiooniga patsientidel ning kerge kuni raske neerukahjustusega patsientidel sarnane. Piiratud andmete kohaselt ei mõjutanud kerge maksakahjustus aflibertsepti süsteemset ekspositsiooni, võrreldes normaalse maksafunktsiooniga patsientidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Inimesel saavutatavat maksimaalset kontsentratsiooni ületavate süsteemsete plasmatasemete juures täheldati aflibertseptiga intravitreaalselt ravitud ahvide hingamisteede epiteeli erosiooni ja haavandumist ninakarbikutes. $C_{\max}$ -i ja AUC põhjal oli vaba aflibertsepti süsteemne ekspositsioon ligikaudu 26 ja 33 korda suurem kui vastavad väärtused täiskasvanud patsientidel pärast 8 mg annuse intravitreaalset manustamist. Kui ahvidele manustati ravimit kõrvaltoimeid mittetekitavas annuses (*no observed adverse effect level*, NOAEL) 0,5 mg silma kohta, oli neil süsteemne ekspositsioon $C_{\max}$ -i ja AUC põhjal vastavalt 3,2 ja 3,8 korda suurem kui vastavad väärtused täiskasvanud patsientidel.

Aflibertsepti võimaliku mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Aflibertsepti mõju embrüo/loote emakasisesele arengule täheldati tiinetel küülikutel nii aflibertsepti intravenoossel (3...60 mg/kg) kui ka subkutaansel (0,1...1 mg/kg) manustamisel. Emasloomade NOAEL annused olid vastavalt 3 mg/kg või 1 mg/kg. Arenguga seotud NOAEL-i ei tuvastatud. 0,1 mg/kg annuse korral olid süsteemsed ekspositsioonid vaba aflibertsepti $C_{\max}$ -i ja kumulatiivse AUC põhjal vastavalt ligikaudu 1,0- ja 1,0-kordsed võrrelduna vastavate väärtustega täiskasvanud patsientidel pärast 8 mg annuse intravitreaalset manustamist.

Toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele hinnati ühe osana ahvidega läbi viidud 6-kuulises uuringus, kus loomadele manustati aflibertsepti intravenoosselt annusevahemikus 3...30 mg/kg. Kõikide annuste korral täheldati menstruatsiooni puudumist või korrapäratust, mis oli seotud emasloomade suguhormoonide tasemete muutustega, ning muutusi sperma morfoloogias ja liikuvuses. 3 mg/kg intravenoosse annuse manustamisel oli süsteemne ekspositsioon vaba aflibertsepti $C_{\max}$ -i ja AUC

põhjal vastavalt ligikaudu 377 ja 104 korda suurem kui vastavad väärtused täiskasvanud patsientidel pärast 8 mg annuse intravitreaalset manustamist. Kõik muutused olid pöörduva iseloomuga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Sahharoos
Arginiinvesinikkloriid
Histidiinvesinikkloriid monohüdraat
Histidiin
Polüsorbaat 20
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist võib avamata viaali hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel blistris ning välispakendis, valguse eest kaitstult.

Enne kasutamist võib avamata blistrit hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus

Viaal (I tüüpi klaas), millel on hall (klorobutüül)kummist punnkork (kaetud alumiiniumkorgi ja valge kaanega) ning 18 G 5-mikroniline filternõel.

Üks viaal sisaldab 0,263 ml lahust.

Pakendis on 1 viaal ja 1 filternõel.

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis

Süstel (I tüüpi klaas), millel on hall kolviots (elastomeerne kumm), valge Luer-lukk adapter ja hall otsakork (elastomeerne kumm) ning OcuClick-tüüpi sinine annustamissüsteem (PC/ABS-plast).

Üks süstel sisaldab 0,184 ml lahust.

Pakendis on 1 süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.

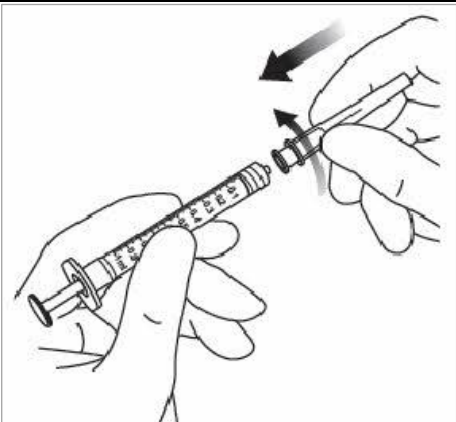
Mitte kasutada, kui pakendi või selle komponentide kõlblikkusaeg on möödunud, need on kahjustunud või rikutud.

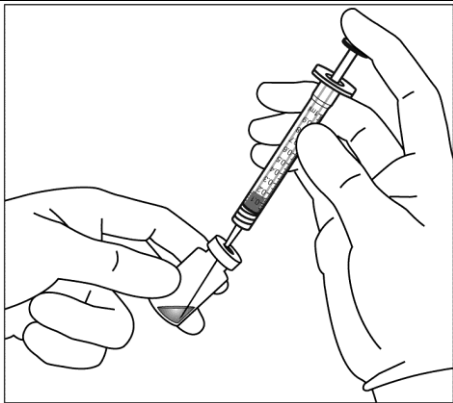
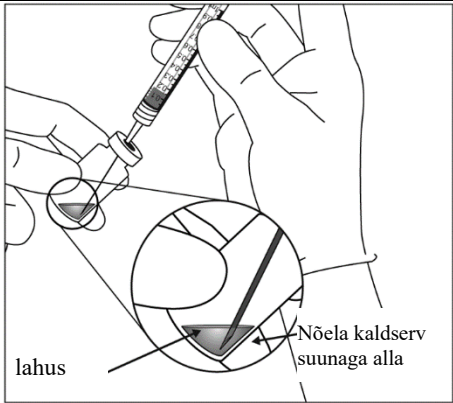
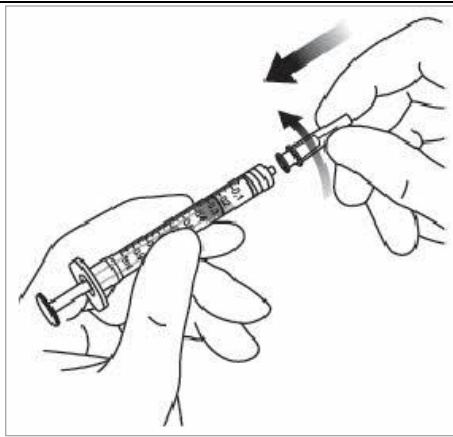
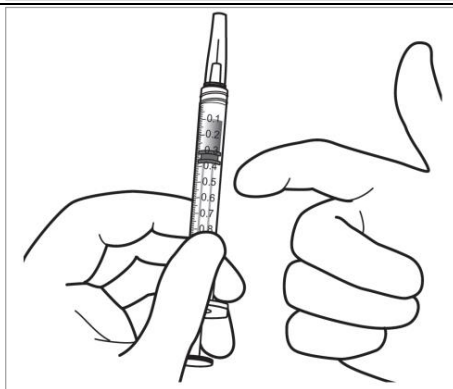
Kontrollige viaali silti, veendumaks, et teil on selle tugevusega Eylea, mida kavatsete kasutada. 8 mg annuse jaoks on vaja kasutada Eylea viaali tugevusega 114,3 mg/ml.

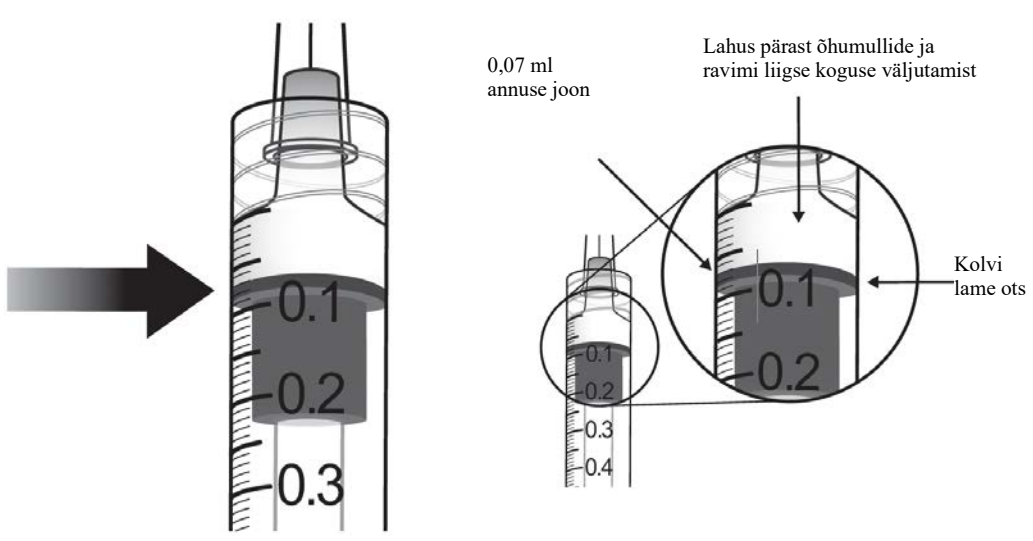
18 G 5-mikroniline filternõel

- Tõmbi otsaga filternõel, mis ei ole mõeldud süstimiseks.
- Ärge töödelge tõmbi otsaga filternõela autoklaavis.
- Filternõel on mittepürogeenne. Kahjustatud pakendi korral mitte kasutada.
- Kasutatud tõmbi otsaga filternõel visake teravate esemete kogumise konteinerisse.
- Tähelepanu: filternõela korduv kasutamine võib põhjustada infektsiooni või teiste haiguste/vigastuste teket.

Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G × ½ tolli (ei kuulu komplekti). Soovitavast (30 G × ½ tolli) väiksema läbimõõduga (> 30 G) süstenõela kasutamise tagajärjel võib süstejõud suurened.

1.	Enne manustamist kontrollige süstelahust visuaalselt. Viaali ei tohi kasutada, kui selles on näha osakesi, hägusust või värvimuutust.	
2.	Eemaldage plastist kaas ja desinfitseerige viaali kummist punnkorgi välimine pind.	
3.	3.–10. toimingu teostamisel kasutage aseptilisi töövõtteid. Kinnitage karbis sisalduv filternõel 1 ml steriilse Luer-lukuga süstlale.	
4.	Suruge filternõel viaali korgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogupikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.	

5.	Tõmmake kogu Eylea viaali sisu süstlasse (seda on kergem teha kui viaal on püstises, kergelt kallutatud asendis). Vältimaks õhu süstlasse tõmbamist veenduge, et filternõela avaus on täielikult vedeliku sees. Sisul väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, hoides filternõela avaust üleni vedelikus.
	 
6.	Tagamaks filternõela täieliku tühjenemist, veenduge, et süstla kolb on viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud. Pärast süstimist tuleb kasutamata ravim hävitada.
7.	Eemaldage filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära. Märkus: filternõela ei tohi kasutada intravitreaalseks süstimiseks.
8.	Keerake 30 G × ½-tolline süstenõel tugevasti Luer-lukuga süstlaotsikule.
9.	Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.
	 

10.	Mullide ja liigse ravimi eemaldamiseks suruge kolvivart aeglaselt nii, et kolvi lame ots jääb kohakuti joonega, mis märgistab süstlal näitu 0,07 ml. 
-----	---

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis

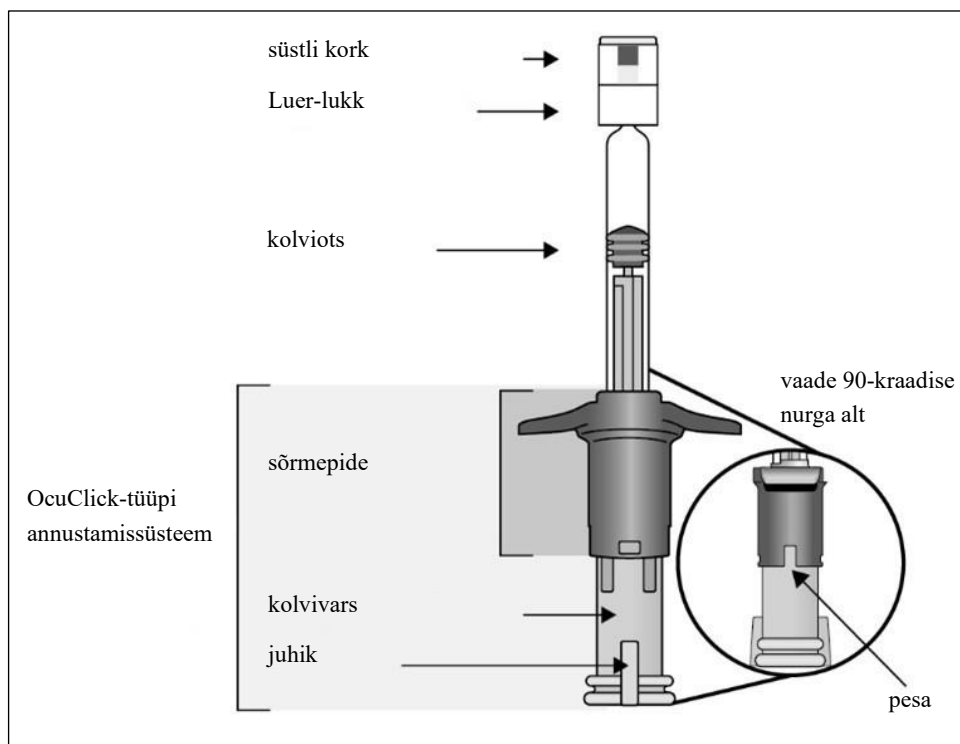
OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas. Mitme annuse manustamine OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstlist võib suurendada saastumise ja sellest tuleneva infektsiooni tekke riski.

Mitte kasutada, kui pakendi või selle komponentide kõlblikkusaeg on möödunud, need on kahjustunud või rikutud.

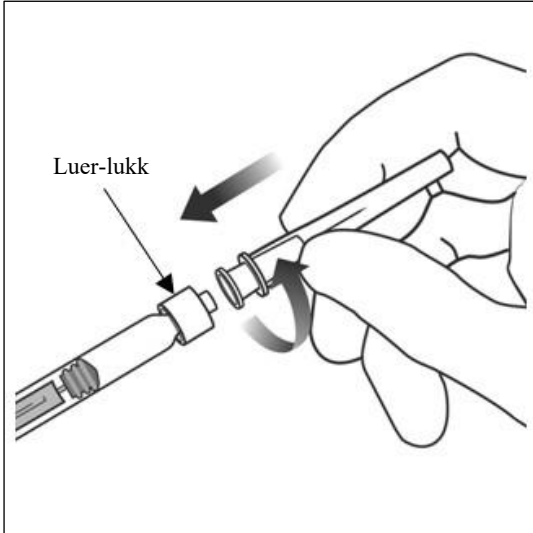
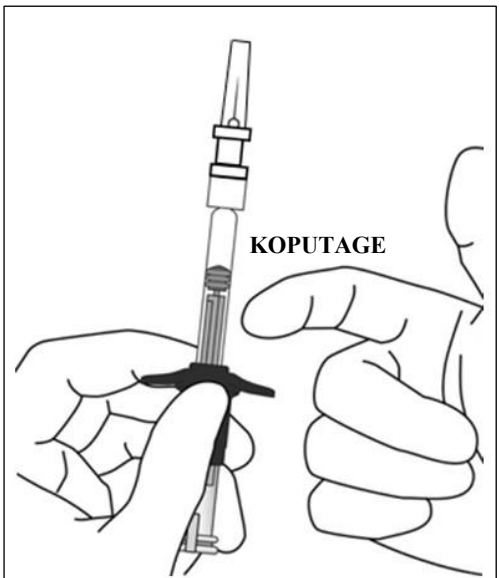
Kontrollige OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstli silti veendumaks, et teil on selle tugevusega Eylea, mida kavatsete kasutada. 8 mg annuse jaoks on vaja kasutada Eylea süstlit tugevusega 114,3 mg/ml.

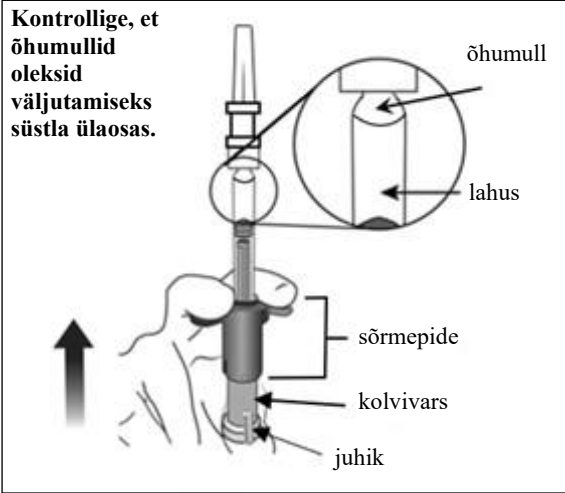
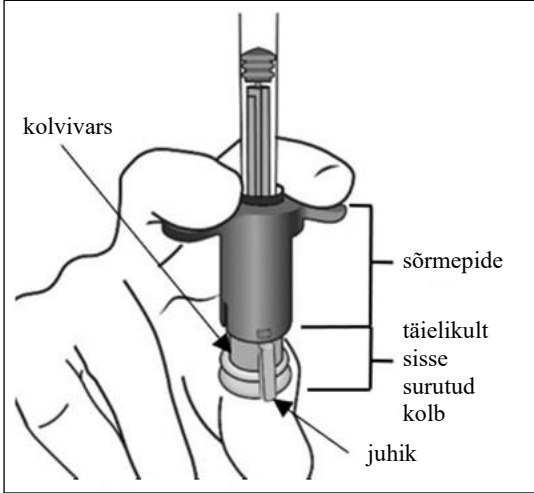
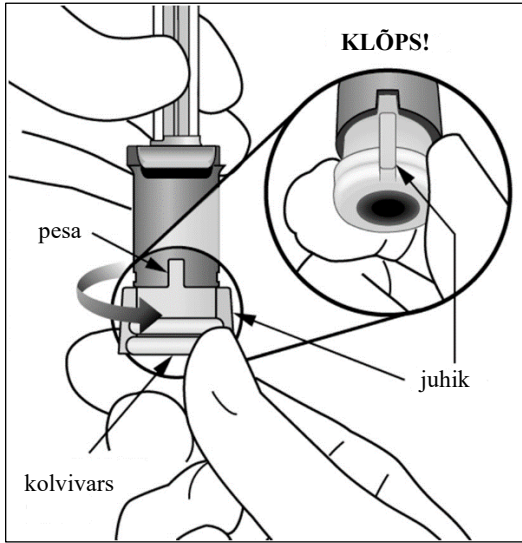
Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G × ½ tolli (ei kuulu komplekti). Soovitavast (30 G × ½ tolli) väiksema läbimõõduga (> 30 G) süstenõela kasutamise tagajärjel võib süstejõud suurened.

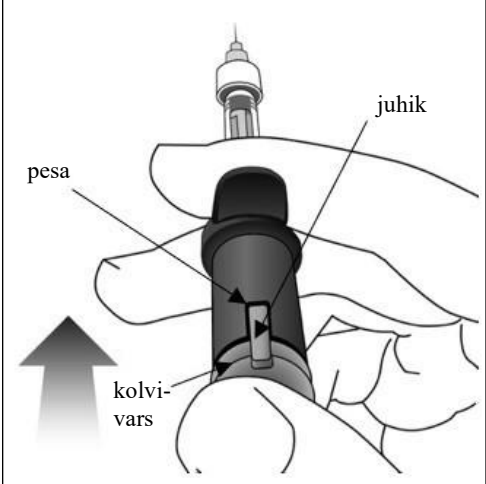
OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstli kirjeldus



1.	Ettevalmistamine Kui olete Eylea 114,3 mg/ml manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Sisust steriilsuse tagamiseks tõmmake blister ettevaatlikult lahti. Hoidke süstlit kuni süstenõela kinnitamiseni steriilsel alusel. 2.–9. toimingu tegemisel kasutage aseptilisi töövõtteid.
2.	Süstli välja võtmine Võtke süstel steriilsest blistrist välja.
3.	Süstli ja süstelahuse kontrollimine Ärge kasutage süstlit, kui: - lahuses on näha osakesi, hägusust või värvimuutust; - OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstli mis tahes osa on kahjustatud või lahti tulnud; - süstli kork on Luer-luku küljest lahti tulnud.

4.	Süstli korgi äratõmbamine Süstli korgi ära tõmbamiseks (mitte keerata) hoidke ühe käega süstlist ja teise käe põidla ning nimetissõrmega süstli korgist. Märkus: ärge tõmmake kolvivart tagasi.	
5.	Nõela kinnitamine Keerake 30 G × ½-tolline süstenõel tugevalt Luer-lukuga süstliotsale.	
6.	Õhumullide eemaldamine Hoides süstlit käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlis on õhumulle. Õhumullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstlit, kuni õhumullid kogunevad üles.	

7.	Õhumullide ja liigse ravimi väljutamine Süstlil ei ole annustamisjoont, sest annus seadistatakse mehaaniliselt, nagu on kirjeldatud allpool. Süsteks ettevalmistumiseks ja annuse seadistamiseks tuleb teha järgmised toimingud. Õhumullide ja liigse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt (vt vasakpoolne joonis), kuni see peatub, st kui kolvivarre juhik jõuab sõrmepeidemeni (vt parempoolne joonis). Kontrollige, et õhumullid oleksid väljutamiseks süstla ülaosas.  
8.	Annuse seadistamine Keerake kolvivarre otsa 90 kraadi päripäeva või vastupäeva, kuni juhik on pesaga kohakuti. Võite kuulda klõpsatust. Märkus. Nüüd on seade annuse manustamiseks valmis. Kolvivart ei tohi alla suruda enne, kui nõel on silmas. 

9.	Süstelahuse manustamine Sisestage nõel süstekohta silmas. Süstelahuse manustamiseks suruge kolvivarrele, kuni see peatub, st kuni juhik on täielikult pesas. Kui juhik on pesas, ärge enam suruge. See on normaalne, kui süstlisse jääb veidi lahust.	
10.	Süstel on ainult ühe annuse manustamiseks ja ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist visake kasutatud süstel teravate esemete kogumise konteinerisse.	

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml süstelahus
EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. november 2012
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 13. juuli 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
Ameerika Ühendriigid

või

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Iirimaa

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimpreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja nõustus koostama Eylea'le juhendmaterjalid. Igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja enne ravimi turule toomist ning toote turustamise ajal kooskõlastama pädeva riigiasutusega lõplikud juhendmaterjalid.

Pärast arutelu ning kooskõlastamist pädeva riigiasutusega igas liikmesriigis, kus Eylea'd turustatakse, peab müügiloa hoidja tagama, et kõik silmakliinikud, kus Eylea'd eeldatavalt kasutama hakatakse, saavad arstidele suunatud uuendatud juhendmaterjalid, mis sisaldavad järgmist:

- arsti teabematerjal;
- intravitreaalse süstimisprotseduuri video;
- intravitreaalse süstimisprotseduuri piktogramm;
- patsiendi teabematerjal (ainult täiskasvanutele).

Arsti teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- intravitreaalse süste tehnika sh 30 G nõela kasutamine ja süste kaldenurk;
- vial ja süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks;
- vajadus väljutada süstlast liigne kogus lahust enne Eylea süstimist, vältimaks üleannustamist (ainult täiskasvanutel);
- patsiendi jälgimine pärast intravitreaalset süsti (sh nägemise ja silmasisese rõhu suurenemise suhtes);
- intravitreaalse süstega seotud kõrvaltoimete, sh endoftalmiidi, silmasisese põletiku, silma siserõhu suurenemise, võrkkesta pigmentepiteeli rebendi ja katarakti põhitunnused ja sümptomid;
- fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, rasedad ei tohi Eylea'd kasutada (ainult täiskasvanutel).

Järgmised põhielemendid on ROP (enneaegsete retinopaatia) näidustuse spetsiifilised:

- laste annustamiseseadme kasutamine on kohustuslik;
- enne süstimist tuleb laste annustamiseseade nõuetekohaselt ette valmistada;
- laste annustamiseseade on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Täiskasvanud patsientide teabematerjal koosneb patsiendi infobrošüürist ja selle audioversioonist.

Patsiendi infobrošüür peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- patsiendi infoleht;
- keda ravitakse Eylea'ga;
- kuidas valmistuda Eylea'ga raviks;
- mis järgneb Eylea'ga ravile;
- tõsiste kõrvaltoimete põhitunnused ja sümptomid, sh endoftalmiit, silmasisene põletik, silma siserõhu suurenemine, võrkkesta pigmentepiteeli rebend ja katarakt;
- millistel juhtudel on tarvis abi saamiseks kiiresti tervishoiutöötaja poole pöörduda;
- fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, rasedad ei tohi Eylea'd kasutada.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP
Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eylea 40 mg/ml süstelahus süstlis
afliberceptum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 0,09 ml-s lahuses 3,6 mg aflibertsepti (40 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: E 432, natrii dihydrogenophosphas monohydricus, dinatrii hydrogenophosphas heptahydricus, natrii chloridum, saccharum, aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Üks süstel sisaldab 0,09 ml-s lahuses 3,6 mg aflibertsepti (40 mg/ml).
Võimaldab 1 ühekordset annust 2 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravitreaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Avage steriilne blister ainult puhtas manustamiseks ettenähtud ruumis.
Enne süstimist tuleb liigne kogus lahust väljutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/797/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

Kohalik teave on veebilehel <https://www.pi.bayer.com/eylea1>, lugemiseks skaneeri koodi.
Lisatud on QR-kood, mis sisaldab linki pakendi infolehele.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTRI ETIKETIL
Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eylea 40 mg/ml süstelahus
afliberceptum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 0,09 ml-s lahuses 3,6 mg aflibertsepti (40 mg/ml).

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Üks süstel sisaldab 0,09 ml-s lahuses 3,6 mg aflibertsepti (40 mg/ml).
Võimaldab 1 ühekordset annust 2 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravitreaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Avage steriilne blister ainult puhtas manustamiseks ettenähtud ruumis.
Enne süstimist tuleb liigne kogus lahust väljutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/797/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
ETIKETT
Süstel**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Eylea 40 mg/ml süstelahus
afliberceptum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Väljatõmmatav maht 0,09 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP
Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eylea 40 mg/ml süstelahus viaalis
afliberceptum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 0,1 ml-s lahuses 4 mg aflibertsepti (40 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: E 432, natrii dihydrogenophosphas monohydricus, dinatrii hydrogenophosphas heptahydricus, natrii chloridum, saccharum, aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Üks viaal sisaldab 0,1 ml-s lahuses 4 mg aflibertsepti (40 mg/ml).

18G filternõel

Võimaldab 1 ühekordset annust 2 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravitreaalne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne süstimist tuleb liigne kogus lahust väljutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/797/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

Kohalik teave on veebilehel <https://www.pi.bayer.com/eylea2>, lugemiseks skaneeri koodi.
Lisatud on QR-kood, mis sisaldab linki pakendi infolehele.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
ETIKETT
Viaal**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Eylea 40 mg/ml süstelahus
afliberceptum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

Väljatõmmatav maht 0,1 ml

6. MUU

VÄLISPAKEDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus
afliberceptum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal sisaldab 0,263 ml lahuses 30,1 mg aflibertsepti (114,3 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: saccharum, arginini hydrochloridum, histidini hydrochloridum monohydricum, histidinum, polysorbatum 20, aqua ad iniectabile.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Üks viaal sisaldab 0,263 ml lahuses 30,1 mg aflibertsepti (114,3 mg/ml).

18 G filternõel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravitreaalne

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

30,1 mg/0,263 ml

Ühekordne annus: 8 mg/0,07 ml

Enne süstimist tuleb liigne kogus lahust väljutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/797/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

Kohalik teave on veebilehel <https://www.pi.bayer.com/eylea3>, lugemiseks skaneeri koodi.
Lisatud on QR-kood, mis sisaldab linki pakendi infolehele.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SILT – VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus
afliberceptum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

30,1 mg/0,263 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis
afliberceptum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks süstel sisaldab 0,184 ml lahuses 21 mg aflibertsepti (114,3 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: saccharum, arginini hydrochloridum, histidini hydrochloridum monohydricum, histidinum, polysorbatum 20, aqua ad iniectionabilem.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
Üks OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravitreaalne
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
21 mg/0,184 ml
Ühekordne annus: 8 mg/0,07 ml
Enne süstimist tuleb liigne kogus lahust väljutada.
Õige annuse manustamiseks tuleb lugeda kõiki juhiseid.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/797/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

Kohalik teave on veebilehel <https://www.pi.bayer.com/eylea4>, lugemiseks skaneeri koodi.
Lisatud on QR-kood, mis sisaldab linki pakendi infolehele.

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄLISPAKENDIL KARBI SISEKAANELE KINNITATUD EEMALDATAV SILT – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE
--

Eylea 114,3 mg/ml

2. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

3. PARTII NUMBER

Lot

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRI ETIKETT - SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis
afliberceptum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Bayer

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

21 mg/0,184 ml

Ühekordne annus: 8 mg/0,07 ml

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SILT – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus
afliberceptum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

21 mg/0,184 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave täiskasvanud patsiendile

Eylea 40 mg/ml süstelahus süstlis aflibertsept (*afliberceptum*)

TÄISKASVANUD

Enneaegsete imikute hooldajatele mõeldud teavet lugege selle pakendi infolehe pöördelt. [kohaldub ühekeelsele infolehele]
Enneaegsete imikute hooldajatele mõeldud teavet lugege allpoolt. [kohaldub kahe- või enamakeelsele infolehele]

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eylea kasutamist
3. Kuidas teile Eylea'd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eylea'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse

Eylea on silma süstitav lahus, ravimaks täiskasvanutel järgmisi silmahaiguseid:

- ealine neovaskulaarne (märg) maakula degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD);
- võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon – *branch retinal vein occlusion*, BRVO või tsentraalveeni oklusioon – *central retinal vein occlusion*, CRVO) tingitud maakula turse tõttu tekkinud halvenenud nägemine;
- diabeetilise maakula turse (*diabetic macular oedema*, DME) tingitud halvenenud nägemine;
- müoopia tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni (*myopic choroidal neovascularisation*, CNV) tagajärjel tekkinud halvenenud nägemine.

Eylea toimeaine aflibertsept blokeerib faktorite rühma - vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (PlGF) toime.

Märja AMD ja müoopia tingitud CNV-ga patsientidel osalevad need faktorid (liigse koguse korral) silmas uute veresoonte ebanormaalses tekkimises. Uued veresooned võivad põhjustada verekomponentide lekkimist silma ja kahjustada selle tulemusel silmas nägemise eest vastutavaid kudesid.

CRVO-ga patsientidel on sulgunud peamine veresoone, mis transpordib verd võrkkestast eemale. Selle tagajärjel tekib VEGF-i taseme tõus, mis omakorda kutsub esile vedeliku tungimise võrkkesta põhjustades maakula (nägemisteravuse eest vastutav võrkkesta osa) turse, mida nimetatakse maakula ödeemiks. Maakula turse korral muutub kesknägemine häguseks.

BRVO-ga patsientidel on sulgunud peamise veresoone üks või mitu haru, mis transpordivad verd võrkkestast eemale. Selle tagajärjel tekib VEGF-i taseme tõus, mis omakorda põhjustab vedeliku tungimise võrkkesta ja seetõttu maakula turse.

Diabeetiline maakula ödeem (e võrkkesta turse) tekib diabeediga patsientidel, kui maakula veresoontest lekib vedelikku. Maakula on nägemisteravuse eest vastutav võrkkesta osa. Maakula turse korral muutub kesknägemine häguseks.

On näidatud, et Eylea peatab silmas uute ebanormaalsete veresoonte kasvu, millest lekib sageli vedelikku või verd. Eylea aitab stabiliseerida ja paljudel juhtudel parandada märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV-ga seotud nägemise kaotust.

2. Mida on vaja teada enne Eylea kasutamist

Teile ei tohi Eylea'd manustada

- kui olete aflibertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui teil on aktiivne või kahtlustatav silma- või silmaümbruse põletik (okulaarne või periokulaarne infektsioon);
- kui teil on tugev silmapõletik (millele osutab valu või punetus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse Eylea'd, rääkige oma arstiga:

- kui teil on glaukoom;
- kui te olete kunagi näinud valgusesähvatusi või hõljumeid ning kui hõljumite suurus ja arv järsku suurenevad;
- kui teile teostati möödunud nelja nädala jooksul või teile plaanitakse järgmise nelja nädala jooksul teostada silmaoperatsioon;
- kui teil on CRVO või BRVO raske vorm (isheemiline CRVO või BRVO), ei ole ravi Eylea'ga soovitatav.

Lisaks on oluline teada järgmist:

- Eylea ohutust ja efektiivsust manustamisel samaaegselt mõlemasse silma ei ole uuritud. Sellisel juhul võib suureneda kõrvaltoimete tekkerisk;
- mõnedel patsientidel võib Eylea süstimine põhjustada 60 minuti jooksul pärast süstet silmarõhu (silmasisese rõhu) tõusu. Teie arst jälgib seda pärast iga süstimist;
- kui teil tekib silmasisene infektsioon või põletik (endoftalmiit) või muud tüsistused, siis võib teil esineda silmavalu või suurenenud ebamugavustunnet, silmapunetuse ägenemist, ähmast või halvenenud nägemist ja suurenenud valgustundlikkust. Oluline on mis tahes sümptomid niipea kui võimalik diagnoosida ja ravida;
- arst kontrollib, kas teil on teisi riskitegureid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi rebenemist või irdumist (võrkkesta irdumine või rebend, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend), mille korral tuleb Eylea'd manustada ettevaatusega;
- Eylea'd ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele;
- fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast Eylea süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka Eylea's) süsteemsel kasutamisel esineb veresooni ummistavate verehüüvete (arteriaalne trombemboolia) tekkimise oht, mis võivad põhjustada südameinfarkti või insulti. Pärast Eylea silma süstimist on olemas teoreetiline risk nende tekkeks. Ohutuse andmeid CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV-ga patsientide kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või miniinsulti (mööduv isheemiline atakk) või südameinfarkti, on piiratud hulgal. Kui teil on esinenud mõni eelpool nimetatud seisunditest, siis ollakse teie ravimisel Eylea'ga ettevaatlik.

Järgmiste patsientide ravis on kogemused piiratud:

- I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga patsiendid;
- diabeetikud, kellel keskmine veresuhkrutase on väga kõrge (HbA1c üle 12%);
- diabeetikud, kellel on diabeedist tingitud silmahaigus, mida nimetatakse proliferatiivseks diabeetiliseks retinopaatiaks.

Järgmiste patsientide ravis kogemused puuduvad:

- ägedate infektsioonidega patsiendid;
- muude silma haigusseisunditega, nt irdunud võrkkesta või kollatähni defektiga patsiendid;
- ravile allumatu kõrge vererõhuga diabeetikud;
- müoopiast tingitud CNV-ga mitte-asiaatidest patsiendid;
- varem müoopiast tingitud CNV ravi saanud patsiendid;
- kollatähni keskosast väljapoole jääva kahjustusega (võrkkesta tsentraallohuväliste haiguskolletega) müoopiast tingitud CNV-ga patsiendid.

Kui teil esineb mõni ülalnimetatud seisunditest, arvestab arst Eylea kasutamisel selle teabe puudumisega.

Lapsed ja noorukid

Eylea kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole muudel näidustustel peale enneaegsete retinopaatia (*retinopathy of prematurity*, ROP) uuritud.

Muud ravimid ja Eylea

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

- Fertilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast Eylea süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Eylea kasutamisest rasedatel kogemused puuduvad. Eylea'd ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele. Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Eylea-ravi nõu oma arstiga.
- Eylea võib erituda vähesel määral rinnapiima, ravimi toime rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada. Eylea'd ei ole soovitatav imetamise ajal kasutada. Kui te imetate, siis pidage enne Eylea'ga ravi alustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Eylea süstimist võib teil esineda ajutisi nägemishäireid. Nende häirete esinemise ajal ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Eylea sisaldab:

- vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”;
- 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas teile Eylea'd manustatakse

Silma süstimise kogemusega arst süstib teile Eylea'd silma aseptilistes (puhastes ja steriilsetes) tingimustes.

Soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti (0,05 ml).

Eylea'd manustatakse teie silma süstena (intravitreaalselt).

Enne süstimist kasutab arst põletiku tekkimise vältimiseks silma hoolikaks puhastamiseks desinfitseerivat silmaloputusvahendit. Vähendamaks või vältimaks süstimisega kaasnedavat valu, manustab arst teile ka paikset anesteetikumi.

Märg AMD

Märja AMD-ga patsiente ravitakse esimese kolme kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse järgmine süste kahe kuu pärast.

Seejärel otsustab teie arst, kas jätkata süstetega iga kahe kuu järel, või kui teie seisund on püsinud stabiilsena, pikendada raviintervalli järkjärguliselt 2- või 4-nädalaste sammudena.

Kui teie seisund halveneb, võib süstimistevahelist aega lühendada.

Kui teil ei esine probleeme ning arst ei ole määranud teisiti, ei ole teil vaja süstimiste vahepeal arsti juures käia.

CRVO-st või BRVO-st põhjustatud maakula turse

Arst määrab teile kõige sobivama raviskeemi. Ravi alguses saate te ühe Eylea süste kuus.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Juhul kui selgub, et teil ei ole ravi jätkamisest kasu, võib arst otsustada Eylea-ravi lõpetada.

Igakuist ravi jätkatakse seni, kuni teie seisund on stabiliseerunud. Vajalikuks võib osutada kolme või enama järjestikuse igakuise süste tegemine.

Arst jälgib, kuidas ravi teile mõjub ning võib stabiilse seisundi säilitamiseks jätkata ravi järk-järgult pikendatavate ravi-intervallidega. Kui teie seisund pikemate ravi-intervallide korral halveneb, määrab arst teile lühemad intervallid.

Sõltuvalt teie ravivastusest määrab arst teie kontrollvisiitide ja süstimiste ajad.

Diabeetiline maakula turse (DME)

DME-ga patsiente ravitakse esimese viie järjestikuse kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse üks süste iga kahe kuu järel.

Läbivaatuse põhjal võib arst otsustada jätkata Eylea manustamist iga kahe kuu järel või teile kohandatud raviskeemi alusel. Sel juhul määrab arst teile kontrollvisiitide ajad.

Juhul kui selgub, et teil ei ole ravi jätkamisest kasu, võib arst otsustada Eylea-ravi lõpetada.

Müoopiast tingitud CNV

Müoopiast tingitud CNV-ga patsiente ravitakse ühe süstega. Lisasüste tehakse vaid juhul, kui arstlikul läbivaatusel selgub, et teie seisund ei ole paranenud.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Kui teie seisund paraneb, kuid halveneb seejärel uuesti, võib arst ravi taas alustada.

Teie arst otsustab, kui tihti peate järelkontrollis käima.

Üksikasjalik kasutusjuhend on infolehe lõpus lõigus „Kuidas Eylea'd täiskasvanutele ette valmistada ja manustada”.

Kui teil jääb Eylea annus saamata

Leppige kokku uus läbivaatuse ja süstimise aeg.

Eylea-ravi lõpetamine

Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Esineda võib **allergilisi reaktsioone** (ülitundlikkus). Need võivad olla tõsised ning vajada viivitamatut arsti poole pöördumist.

Eylea manustamisel võib silmades, kuhu süsteid teostatakse, esineda süstimisprotseduuriga seonduvaid kõrvaltoimeid. Mõned neist võivad olla **tõsised**, sh **pimesus, tõsine silmasisene infektsioon või põletik** (endoftalmiit), **silma tagaosas oleva valgustundliku kihi irdumine, rebend või veritsus** (võrkkesta irdumine või rebend), **läätse hägusus** (katarakt), **verejooks silmas** (klaaskeha hemorraagia), **silmasisese geelitaolise aine irdumine võrkkestalt** (klaaskeha irdumine) ja **silmasisese rõhu tõus**, vt lõik 2. Need tõsised silmadega seotud kõrvaltoimed esinesid vähem kui ühel 1900-st kliiniliste uuringute raames tehtud süstest.

Kui teil tekib järsk nägemise halvenemine või süstejärgne tugev silmavalu ja -punetus, **võtke viivitamatult ühendust oma arstiga**.

Esinenud kõrvaltoimete loend

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud süstimisprotseduuri või ravimiga. Palun ärge ehmuge, teil ei pruugi neid tekkida. Pidage kõigi võimalike kõrvaltoimete osas alati nõu oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- nägemise halvenemine;
- veritsus silma tagaosas (võrkkesta hemorraagia);
- punasilmsus, mida põhjustab verejooks silma välimiste kihtide väikestest veresoontest;
- silmavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- silma tagaosas oleva kihi irdumine või rebend, mille tulemusel võib näha valgusesähvatusi ja hõljumeid. Vahel võib sellele järgneda nägemiskaotus (võrkkesta pigmentepiteeli rebend*/irdumine, võrkkesta irdumine/rebend);
* seisund, mis teadaolevalt kaasneb märja AMD-ga; täheldatud ainult märja AMD-ga patsientidel.
- võrkkesta degeneratsioon (põhjustab nägemishäireid);
- silmasisene verejooks (klaaskeha hemorraagia);
- läätse hägususe teatud vormid (katarakt);
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) kahjustus;
- silmasisese rõhu tõus;
- liikuva kogumid nägemisväljas (hõljumid);
- silmasisese geelitaolise aine irdumine võrkkestalt (klaaskeha irdumine, mis põhjustab valgusesähvatusi ja hõljumite nägemist);
- tunne, et midagi on silmas;
- suurenenud pisaravool;
- silmalau turse;
- süstekoha veritsus;
- silma punetus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)**;
** Esinenud on allergilisi reaktsioone nagu lööve, sügelus (pruritus), nõgestõbi (urtikaaria) ja üksikutel juhtudel raskeid allergilisi (anafülaktilisi/anafülaktoidseid) reaktsioone.
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endoftalmiit);
- põletik iirises või teistes silma osades (iriit, uveit, iridotsükliit, eeskambri põletik);

- ebaharilik tunne silmas;
- silmalau ärritus;
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- pimesus;
- vigastusest tingitud läätse hägusus (traumaatiline katarakt);
- silmasisese geelitaolise aine põletik;
- mäda silmas.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silma valge osa põletik, millega kaasneb punetus ja valu (skleriit).

Märja AMD-ga patsientidel, kellele manustati verd vedeldavaid ravimeid, esines kliinilistes uuringutes sagedamini verejooksu silma välimiste kihtide väikestest veresoontest (konjunktiivi hemorraagia). Eylea ja ranibizumabiga ravitud patsientidel oli see esinemissageduse suurenemine sarnane.

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka Eylea's) süsteemne kasutamine võib olla seotud veresooni ummistavate trombide (arteriaalsed trombembooliad) tekkeriskiga, mis võib põhjustada südameinfarkti või insulti. Eylea silma süstimisel on teoreetiline oht selliste tüsistuste tekkeks.

Nagu kõigi ravivalkude puhul, esineb ka Eylea kasutamisel võimalus immuunreaktsiooni (antikehade moodustumine) tekkeks.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eylea'd säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eylea sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Ühe süstli väljutatav lahuse maht on vähemalt 0,09 ml, mis vastab vähemalt 3,6 mg aflibertseptile. Ühe süstliga saab manustada aflibertsepti 2 mg annuse (0,05 ml).
- Teised koostisosad on polüsorbaat 20 (E 432), naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat (pH reguleerimiseks), dinaatriumvesinikfosfaat heptahüdraat (pH reguleerimiseks), naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi.

Lisateavet vt lõik 2 alalõigust „Eylea sisaldab“.

Kuidas Eylea välja näeb ja pakendi sisu

Eylea on süstelahus (süst) süstlis. Lahus on värvitu kuni helekollane.

Pakendis on 1 süstel.

Müügiloo hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58
Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Kohalik teave on veebilehel <https://www.pi.bayer.com/eylea1>, lugemiseks skaneeri koodi.
Lisatud on QR-kood, mis sisaldab linki pakendi infolehele.

<-----

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Kuidas Eylea'd täiskasvanutele ette valmistada ja manustada

Süstlit võib kasutada vaid **ühe silma ravimiseks**.

Ärge avage süstli steriilset blistrit väljaspool puhas manustamiseks ettenähtud ruumi.

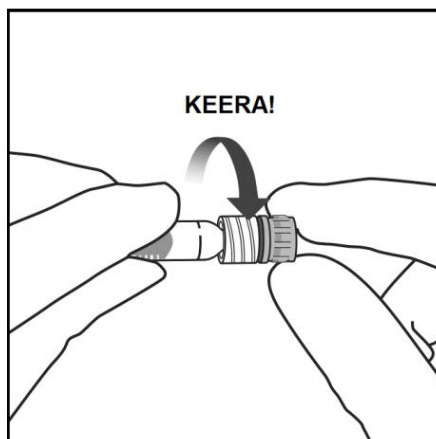
Süstlis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlist välja suruda.

Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

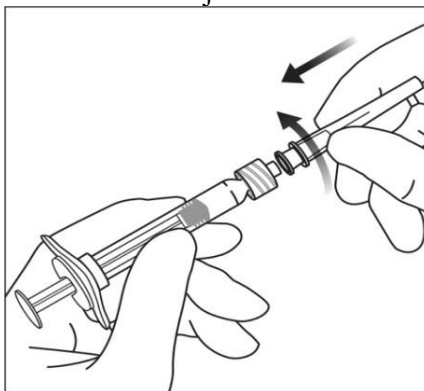
Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast blistri avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes. Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

Süstli kasutusjuhend

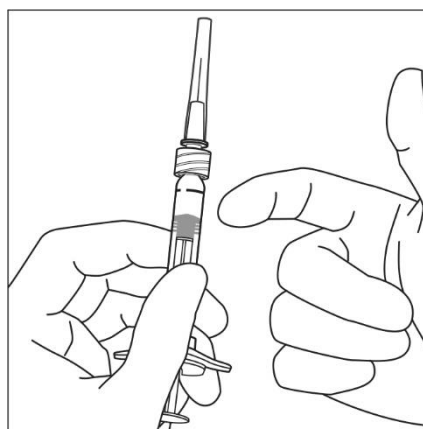
1. Kui olete Eylea manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Tõmmake blister ettevaatlikult lahti, tagades selle sisu steriilsuse. Hoidke süstalt kuni kokkupanekuni steriilsel alusel.
2. Kasutades aseptilisi töövõtteid, võtke süstal steriilsest blistrist välja.
3. Kaitsekorgi eemaldamiseks hoidke süstalt ühes käes ja võtke teise käe pöidla ja nimetissõrmega korgist kinni. Pidage meeles: kaitsekork tuleb pealt maha keerata (mitte tõmmata).



4. Et ravimi steriilsust mitte ohustada, ärge tõmmake kolbi välja.
5. Kasutades aseptilisi töövõtteid keerake süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsikule.

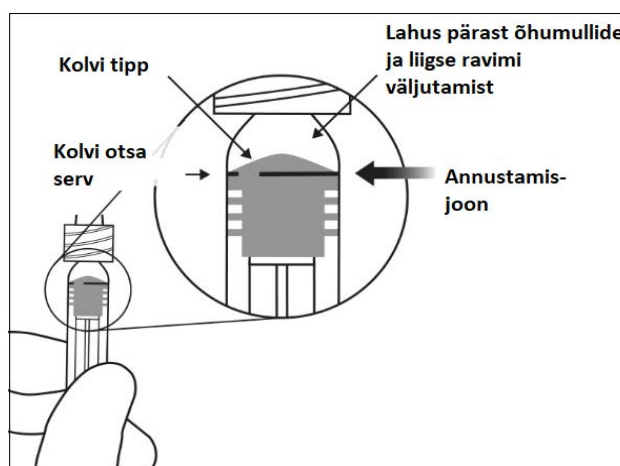
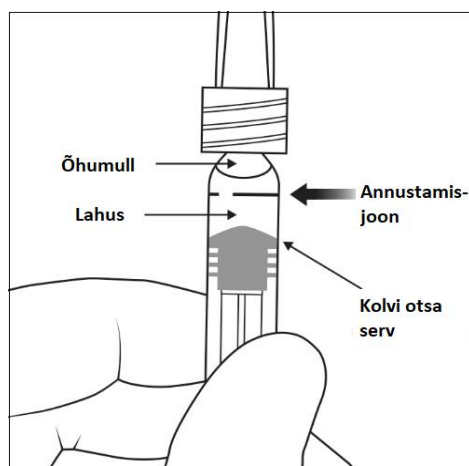


6. Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.



7. Õhumullide ja liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi otsa serv (mitte kolvi tipp) süstli oleva annustamisjoonega (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertseptile).

Märkus: kolvi õige asukoha seadmine on väga oluline, sest vastasel juhul manustatakse soovitud annusest rohkem või vähem lahust.



8. Süstige lahus, surudes kolbi ettevaatlikult ja ühtlase jõuga alla. Kui kolb on jõudnud süstla otsa, ärge rohkem/tugevamini suruge. **Süstliste jäänud lahuse jääki ei tohi manustada.**
9. Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstli sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekkemiski. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave enneaegse imiku hooldajale

Eylea 40 mg/ml süstelahus süstlis aflibertsept (*afliberceptum*)

ENNEAEGSED IMIKUD

Täiskasvanutele mõeldud teavet lugege selle infolehe pöörduks. [kohaldub ühekeelsele infolehele]

Täiskasvanutele mõeldud teavet lugege ülalpoolt. [kohaldub kahe- või enamakeelsele infolehele]

Enne ravimi imikule manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu imikut raviva arstiga.
- Kui imikul tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu imikut raviva arstiga. Sümptomid ja kõrvaltoimed võivad olla ka sellised, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eylea manustamist imikule
3. Kuidas imikule Eylea'd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eylea'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse

Eylea on silma süstitav lahus. Eylea kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse neovaskularisatsioonivastasteks aineteks. See sisaldab toimeainena aflibertsepti.

Eylea'd kasutatakse enneaegsetel imikutel enneaegsete retinopaatia (*retinopathy of prematurity*, ROP) raviks. ROP-iga imikutel on silma tagaosas (võrkkestas) vaskulaarse endoteeli kasvufaktori (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) toimele tekkinud uusi tavapäraseid veresoone. See võib põhjustada nägemise halvenemist ja rasketel juhtudel püsivat nägemiskaotust.

Eylea toimeaine aflibertsept blokeerib faktorite rühma – vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (PlGF) toime.

On näidatud, et Eylea peatab silmas uute ebanormaalsete veresoonte kasvu, millest lehib sageli vedelikku või verd. Eylea aitab stabiliseerida ja paljudel juhtudel vähendada ROP-iga seotud nägemise kaotust.

2. Mida on vaja teada enne Eylea manustamist imikule

Imikule ei tohi Eylea'd manustada

- kui ta on aflibertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**;
- kui tal on aktiivne või kahtlustatav silma- või silmaümbruse põletik (okulaarne või periokulaarne infektsioon);
- kui tal on tugev silmapõletik (millele osutab valu või punetus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui imikule manustatakse Eylea'd, pidage nõu arstiga:

- kui imikule tehti möödunud nelja nädala jooksul või talle plaanitakse järgmise nelja nädala jooksul teha silmaoperatsioon.

Lisaks on oluline teada järgmist:

- mõnedel patsientidel võib Eylea süstimine põhjustada 60 minuti jooksul pärast süstet silmarõhu (silmasisese rõhu) tõusu. Imiku arst jälgib seda pärast iga süstimist;
- kui imikul tekib silmasisene infektsioon või põletik (endoftalmiit) või muud tüsistused, siis võib tal esineda **silma punetust/ärritust, eritist silmast, silmalau turset ja suurenenud valgustundlikkust**. Oluline on mis tahes sümptomid niipea kui võimalik diagnoosida ja ravida. **Teatage kohe arstile, kui imikul tekib ükskõik milline nimetatud nähtudest või sümptomitest;**
- arst kontrollib, kas imikul on teisi riskitegureid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi (võrkkest) rebenemist või irdumist, mille korral tuleb Eylea'd manustada ettevaatusega.

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka Eylea's) süsteemsel kasutamisel esineb veresooni ummistavate verehüüvete (arteriaalne trombemboolia) tekkimise oht, mis võivad põhjustada südameinfarkti või insulti. Pärast Eylea silma süstimist on olemas teoreetiline risk nende tekkeks.

Järgmiste patsientide ravis kogemused puuduvad:

- ägedate infektsioonidega patsiendid;
- muude silma haigusseisunditega, nt irdunud võrkkesta või kollatähni defektiga patsiendid.

Kui imikul esineb mõni ülalnimetatud seisunditest, arvestab arst Eylea kasutamisel selle teabe puudumisega.

Muud ravimid ja Eylea

Teatage arstile, kui imik saab, on hiljuti saanud või talle plaanitakse anda mis tahes muid ravimeid.

Eylea sisaldab:

- vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba";
- 0,003 mg polüsorbaat 20 ühes 0,01 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teie imikul on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas imikule Eylea'd manustatakse

Silma süstimise kogemusega arst süstib imikule Eylea'd silma aseptilistes (puhastes ja steriilsetes) tingimustes.

Soovitav annus on 0,4 mg aflibertsepti (0,01 ml).

Eylea'd manustatakse imiku silma süstena (intravitreaalselt).

Enne süstimist kasutab arst põletiku tekkimise vältimiseks imiku silma hoolikaks puhastamiseks desinfitseerivat silmaloputusvahendit. Vähendamaks või vältimaks süstimisega kaasnevat valu, manustab arst imikule ka paikset anesteetikumi.

Ravi alustatakse ühe süstega ühte silma, samal päeval võib süstida mõlemat silma. Arst jälgib imiku silma(de) seisundit. Olenevalt sellest, kuidas imik ravile reageerib, otsustab arst edasise ravi vajaduse üle. Samasse silma tehtava kahe süsti vaheline periood peab olema vähemalt 4 nädalat.

Üksikasjalik kasutusjuhend on infolehe lõpus lõigus „Kuidas Eylea'd enneaegsetele imikutele ette valmistada ja manustada”.

Eylea-ravi lõpetamine

Kui kaalute imikul Eylea-ravi lõpetamist, arutage seda järgmisel vastuvõtul arstiga. Arst annab teile nõu ja otsustab, kui kaua tuleb imikut Eylea'ga ravida.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu imikut raviva arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõrvaltoimed, millest teatati rohkem kui ühel enneaegsel imikul:

- **silma tagaosas oleva kihi eraldumine** (võrkkesta irdumine);
- **veritsus silma tagaosas** (võrkkesta hemorraagia);
- **punasilmsus**, mida põhjustab verejooks silma välimiste kihtide väikestest veresoontest (konjunktivi hemorraagia);
- **veritsus süstekohas** (süstekoha hemorraagia);
- **silmasisese rõhu tõus**;
- **silmalau turse** (silmalau ödeem).

Täiendavad kõrvaltoimed, mida on täheldatud Eylea'ga ravitud **täiskasvanutel**, on loetletud allpool.

Need kõrvaltoimed võivad tekkida ka enneaegsetel imikutel:

- **allergilised reaktsioonid** (ülitundlikkus).

Need võivad olla tõsised ning vajada viivitamatut arsti poole pöördumist.

Süstimisprotseduuriga seotud kõrvaltoimed võivad olla **tõsised** ja nende hulka võib kuuluda:

- **pimesus**;
- tõsine silmasisene **infektsioon või põletik** (endoftalmiit);
- silma tagaosas paikneva valgustundliku kihi (võrkkest) **irdumine, rebend või veritsus**;
- **läätse hägusus** (katarakt);
- **verejooks silmas** (klaaskeha hemorraagia);
- silmasisese geelitaolise aine **irdumine** võrkkestalt (klaaskeha irdumine);
- **silmasisese rõhu tõus**, vt lõik 2.

Need tõsised silmadega seotud kõrvaltoimed esinesid vähem kui ühel 1900-st täiskasvanute kliiniliste uuringute raames tehtud süstest.

Oluline on tõsised kõrvaltoimed (nt silmasisene infektsioon või võrkkesta irdumine) võimalikult kiiresti tuvastada ja ravida.

Teatage viivitamatult arstile, kui märkate pärast süstimist imiku silmas järgmiseid sümptomeid:

- **punetus/ärritus**;
- **eritis silmast**;
- **silmalau turse**;
- **suurenenud valgustundlikkus**.

Allpool on kirjeldatud teisi täiskasvanutel täheldatud kõrvaltoimeid.

Teatatud kõrvaltoimete loend

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud süstimisprotseduuri või ravimiga. Palun ärge ehmuge, imikul ei pruugi neid tekkida. Pidage kõigi võimalike kõrvaltoimete osas alati nõu imikut raviva arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- nägemise halvenemine;
- veritsus silma tagaosas (võrkkesta hemorraagia);
- punasilmsus, mida põhjustab verejooks silma välimiste kihtide väikestest veresoontest;
- silmavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- silma tagaosas oleva kihi irdumine või rebend, mille tulemusel võib näha valgusesähvatusi ja hõljumeid. Vahel võib sellele järgneda nägemiskaotus (võrkkesta pigmentepiteeli rebend*/irdumine, võrkkesta irdumine/rebend);
* seisund, mis teadaolevalt kaasneb märja AMD-ga; täheldatud ainult märja AMD-ga patsientidel.
- võrkkesta degeneratsioon (põhjustab nägemishäireid);
- silmasisene verejooks (klaaskeha hemorraagia);
- läätse hägususe teatud vormid (katarakt);
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) kahjustus;
- silmasisese rõhu tõus;
- liikuva kogumid nägemisväljas (hõljumid);
- silmasisese geelitaolise aine irdumine võrkkestalt (klaaskeha irdumine, mis põhjustab valgusesähvatusi ja hõljumite nägemist);
- tunne, et midagi on silmas;
- suurenenud pisaravool;
- silmalau turse;
- süstekoha veritsus;
- silma punetus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)**;
** Esinenud on allergilisi reaktsioone nagu lööve, sügelus, nõgestõbi (urtikaaria) ja üksikutel juhtudel raskeid allergilisi (anafülaktilisi/anafülaktoidseid) reaktsioone.
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endofthalmiit);
- põletik iirises või teistes silma osades (iriit, uveit, iridotsükliit, eeskambri põletik);
- ebaharilik tunne silmas;
- silmalau ärritus;
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- pimesus;
- vigastusest tingitud läätse hägusus (traumaatiline katarakt);
- silmasisese geelitaolise aine põletik;
- mäda silmas.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silma valge osa põletik, millega kaasneb punetus ja valu (skleriit).

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka Eylea's) süsteemne kasutamine võib olla seotud veresooni ummistavate trombide (arteriaalsed trombembooliad) tekkeriskiga, mis võib põhjustada südameinfarkti või insulti. Eylea silma süstimisel on teoreetiline oht selliste tüsistuste tekkeks.

Nagu kõigi ravivalkude puhul, esineb ka Eylea kasutamisel võimalus immuunreaktsiooni (antikehade moodustumine) tekkeks.

Kui teil on mis tahes kõrvaltoimete kohta küsimusi, pidage nõu imikut raviva arstiga.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui te märkate imikul ükskõik millist kõrvaltoimet, pidage nõu imikut raviva arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eylea'd säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eylea sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Ühe süstli väljutatav lahuse maht on vähemalt 0,09 ml, mis vastab vähemalt 3,6 mg aflibertseptile. Ühe süstliga saab manustada aflibertsepti 0,4 mg ühekordse annuse (0,01 ml).
- Teised koostisosad on polüsorbaat 20 (E 432), naatriumdivesinikfosfaat monohüdraat (pH reguleerimiseks), dinaatriumvesinikfosfaat heptahüdraat (pH reguleerimiseks), naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi.

Lisateavet vt lõik 2 alalõigust „Eylea sisaldab“.

Kuidas Eylea välja näeb ja pakendi sisu

Eylea on süstelahus (süst) süstlis. Lahus on värvitu kuni helekollane.

Pakendis on 1 süstel.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

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

Suomi/Finland

Bayer Oy

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

Sverige

Bayer AB

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Kohalik teave on veebilehel <https://www.pi.bayer.com/eylea1>, lugemiseks skaneeri koodi.

Lisatud on QR-kood, mis sisaldab linki pakendi infolehele.

<-----

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Kuidas Eylea'd enneaegsetele imikutele ette valmistada ja manustada

Süstlit võib kasutada vaid **ühe silma ravimiseks**. Mitme annuse manustamine ühest süstlist võib suurendada saastumise ja sellest tuleneva infektsiooni tekke riski.

Ärge avage süstli steriilset blistrit väljaspool puhas manustamiseks ettenähtud ruumi. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Süstlis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 0,4 mg aflibertsepti annus (vastab 0,01 ml süstelahusele). Enneaegsete imikute raviks tuleb 0,4 mg aflibertsepti ühekordse annuse (vastab 0,01 ml-le) manustamiseks kasutada süstlit koos laste annustamiseseadmega PICLEO. Vt järgmine lõik „**Süstli kasutusjuhend**“.

Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast blistri avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.

Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

Süstli kasutusjuhend

Enneaegsetele imikutele manustamise ettevalmistamisel järgige allpool toodud 1. ja 2. toimingut ning seejärel laste annustamiseseadme PICLEO pakendis olevat kasutusjuhendit.

1. Kui olete Eylea manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Tõmmake blister ettevaatlikult lahti, tagades selle sisu steriilsuse. Hoidke süstalt kuni kokkupanekuni steriilsel alusel.
2. Kasutades aseptilisi töövõtteid, võtke süstal steriilsest blistrist välja.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Eylea 40 mg/ml süstelahus viaalis aflibertsept (*afliberceptum*)

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eylea kasutamist
3. Kuidas teile Eylea'd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eylea'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse

Eylea on silma süstitav lahus, ravimaks täiskasvanutel järgmisi silmahaiguseid:

- ealine neovaskulaarne (märg) maakula degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD);
- võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon – *branch retinal vein occlusion*, BRVO või tsentraalveeni oklusioon – *central retinal vein occlusion*, CRVO) tingitud maakula turse tõttu tekkinud halvenenud nägemine;
- diabeetilise maakula tursest (*diabetic macular oedema*, DME) tingitud halvenenud nägemine;
- müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni (*myopic choroidal neovascularisation*, CNV) tagajärjel tekkinud halvenenud nägemine.

Eylea toimeaine aflibertsept blokeerib faktorite rühma - vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (PlGF) toime.

Märja AMD ja müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel osalevad need faktorid (liigse koguse korral) silmas uute veresoonte ebanormaalses tekkimises. Uued veresooned võivad põhjustada verekomponentide lekkimist silma ja kahjustada selle tulemusel silmas nägemise eest vastutavaid kudesid.

CRVO-ga patsientidel on sulgunud peamine veresoone, mis transpordib verd võrkkestast eemale. Selle tagajärjel tekib VEGF-i taseme tõus, mis omakorda kutsub esile vedeliku tungimise võrkkesta põhjustades maakula (nägemisteravuse eest vastutav võrkkesta osa) turse, mida nimetatakse maakula ödeemiks. Maakula turse korral muutub kesknägemine häguseks.

BRVO-ga patsientidel on sulgunud peamise veresoone üks või mitu haru, mis transpordivad verd võrkkestast eemale. Selle tagajärjel tekib VEGF-i taseme tõus, mis omakorda põhjustab vedeliku tungimise võrkkesta ja seetõttu maakula turse.

Diabeetiline maakula ödeem (e võrkkesta turse) tekib diabeediga patsientidel, kui maakula veresoontest lekib vedelikku. Maakula on nägemisteravuse eest vastutav võrkkesta osa. Maakula turse korral muutub kesknägemine häguseks.

On näidatud, et Eylea peatab silmas uute ebanormaalsete veresoonte kasvu, millest lehib sageli vedelikku või verd. Eylea aitab stabiliseerida ja paljudel juhtudel parandada märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiaast tingitud CNV-ga seotud nägemise kaotust.

2. Mida on vaja teada enne Eylea kasutamist

Teile ei manustata Eylea'd

- kui olete aflibertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on aktiivne või kahtlustatav silma- või silmaümbruse põletik (okulaarne või periokulaarne infektsioon);
- kui teil on tugev silmapõletik (millele osutab valu või punetus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse Eylea'd, rääkige oma arstiga:

- kui teil on glaukoom;
- kui te olete kunagi näinud valgusesähvatusi või hõljumeid ning kui hõljumite suurus ja arv järsku suurenevad;
- kui teile teostati möödunud nelja nädala jooksul või teile plaanitakse järgmise nelja nädala jooksul teostada silmaoperatsioon;
- kui teil on CRVO või BRVO raske vorm (isheemiline CRVO või BRVO), ei ole ravi Eylea'ga soovitatav.

Lisaks on oluline teada järgmist:

- Eylea ohutust ja efektiivsust manustamisel samaaegselt mõlemasse silma ei ole uuritud. Sellisel juhul võib suureneda kõrvaltoimete tekkerisk;
- mõnedel patsientidel võib Eylea süstimine põhjustada 60 minuti jooksul pärast süstet silmarõhu (silmasisese rõhu) tõusu. Teie arst jälgib seda pärast iga süstimist;
- kui teil tekib silmasisene infektsioon või põletik (endoftalmiit) või muud tüsistused, siis võib teil esineda silmavalu või suurenenud ebamugavustunnet, silmapunetuse ägenemist, ähmast või halvenenud nägemist ja suurenenud valgustundlikkust. Oluline on mis tahes sümptomid niipea kui võimalik diagnoosida ja ravida;
- arst kontrollib, kas teil on teisi riskitegureid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi rebenemist või irdumist (võrkkesta irdumine või rebend, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend), mille korral tuleb Eylea'd manustada ettevaatusega;
- Eylea'd ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele;
- fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast Eylea süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka Eylea's) süsteemsel kasutamisel esineb veresooni ummistavate verehüüvete (arteriaalne trombemboolia) tekkimise oht, mis võivad põhjustada südameinfarkti või insulti. Pärast Eylea silma süstimist on olemas teoreetiline risk nende tekkeks. Ohutuse andmeid CRVO, BRVO, DME ja müoopiaast tingitud CNV-ga patsientide kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või miniinsulti (mööduv isheemiline atakk) või südameinfarkti, on piiratud hulgal. Kui teil on esinenud mõni eelpool nimetatud seisunditest, siis ollakse teie ravimisel Eylea'ga ettevaatlik.

Järgmiste patsientide ravis on kogemused piiratud:

- I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga patsiendid;
- diabeetikud, kellel keskmine veresuhkrutase on väga kõrge (HbA1c üle 12%);
- diabeetikud, kellel on diabeedist tingitud silmahaigus, mida nimetatakse proliferatiivseks diabeetiliseks retinopaatiaks.

Järgmiste patsientide ravis kogemused puuduvad:

- ägedate infektsioonidega patsiendid;
- muude silma haigusseisunditega, nt irdunud võrkkesta või kollatähni defektiga patsiendid;
- ravile allumatu kõrge vererõhuga diabeetikud;
- müoopiast tingitud CNV-ga mitte-asiaatidest patsiendid;
- varem müoopiast tingitud CNV ravi saanud patsiendid;
- kollatähni keskosast väljapoole jääva kahjustusega (võrkkesta tsentraallohuväliste haiguskolletega) müoopiast tingitud CNV-ga patsiendid.

Kui teil esineb mõni ülalnimetatud seisunditest, arvestab arst Eylea kasutamisel selle teabe puudumisega.

Lapsed ja noorukid

Eylea kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud, kuna märg AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV on haigused, mida esineb peamiselt täiskasvanutel. Seetõttu ei ole selle kasutamine nimetatud vanuserühmas asjakohane.

Muud ravimid ja Eylea

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast Eylea süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Eylea kasutamisest rasedatel kogemused puuduvad. Eylea'd ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele. Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Eylea-ravi nõu oma arstiga.
- Eylea võib erituda vähesel määral rinnapiima, ravimi toime rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada. Eylea'd ei ole soovitatav imetamise ajal kasutada. Kui te imetate, siis pidage enne Eylea'ga ravi alustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Eylea süstimist võib teil esineda ajutisi nägemishäireid. Nende häirete esinemise ajal ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Eylea sisaldab:

- vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”;
- 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas teile Eylea'd manustatakse

Silma süstimise kogemusega arst süstib teile Eylea'd silma aseptilistes (puhastes ja steriilsetes) tingimustes.

Soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti (0,05 ml).

Eylea'd manustatakse teie silma süstena (intravitreaalselt).

Enne süstimist kasutab arst põletiku tekkimise vältimiseks silma hoolikaks puhastamiseks desinfitseerivat silmaloputusvahendit. Vähendamaks või vältimaks süstimisega kaasnevat valu, manustab arst teile ka paikset anesteetikumi.

Märg AMD

Märga AMD-ga patsiente ravitakse esimese kolme kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse järgmine süste kahe kuu pärast.

Seejärel otsustab teie arst, kas jätkata süstetega iga kahe kuu järel, või kui teie seisund on püsinud stabiilsena, pikendada raviintervalli järkjärguliselt 2- või 4-nädalaste sammudena. Kui teie seisund halveneb, võib süstimistevahelist aega lühendada.

Kui teil ei esine probleeme ning arst ei ole määranud teisiti, ei ole teil vaja süstimiste vahepeal arsti juures käia.

CRVO-st või BRVO-st põhjustatud maakula turse

Arst määrab teile kõige sobivama raviskeemi. Ravi alguses saate te ühe Eylea süste kuus.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Juhul kui selgub, et teil ei ole ravi jätkamisest kasu, võib arst otsustada Eylea-ravi lõpetada.

Igakuist ravi jätkatakse seni, kuni teie seisund on stabiliseerunud. Vajalikuks võib osutada kolme või enama järjestikuse igakuise süste tegemine.

Arst jälgib, kuidas ravi teile mõjub ning võib stabiilse seisundi säilitamiseks jätkata ravi järk-järgult pikendatavate ravi-intervallidega. Kui teie seisund pikemate ravi-intervallide korral halveneb, määrab arst teile lühemad intervallid.

Sõltuvalt teie ravivastusest määrab arst teie kontrollvisiitide ja süstimiste ajad.

Diabeetiline maakula turse (DME)

DME-ga patsiente ravitakse esimese viie järjestikuse kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse üks süste iga kahe kuu järel.

Läbivaatuse põhjal võib arst otsustada jätkata Eylea manustamist iga kahe kuu järel või teile kohandatud raviskeemi alusel. Sel juhul määrab arst teile kontrollvisiitide ajad.

Juhul kui selgub, et teil ei ole ravi jätkamisest kasu, võib arst otsustada Eylea-ravi lõpetada.

Müoopiast tingitud CNV

Müoopiast tingitud CNV-ga patsiente ravitakse ühe süstega. Lisasüste tehakse vaid juhul, kui arstlikul läbivaatusel selgub, et teie seisund ei ole paranenud.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Kui teie seisund paraneb, kuid halveneb seejärel uuesti, võib arst ravi taasalustada.

Teie arst otsustab, kui tihti peate järelkontrollis käima.

Kui teil jääb Eylea annus saamata

Leppige kokku uus läbivaatuse ja süstimise aeg.

Eylea-ravi lõpetamine

Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Esineda võib **allergilisi reaktsioone** (ülitundlikkus). Need võivad olla tõsised ning vajada viivitamatut arsti poole pöördumist.

Eylea manustamisel võib silmades, kuhu süsteid teostatakse, esineda süstimisprotseduuriga seonduvaid kõrvaltoimeid. Mõned neist võivad olla **tõsised**, sh **pimesus, tõsine silmasisene infektsioon või põletik** (endofthalmiit), **silma tagaosas oleva valgustundliku kihi irdumine, rebend või veritsus** (võrkkesta irdumine või rebend), **läätse hägusus** (katarakt), **verejooks silmas** (klaaskeha hemorraagia), **silmasisese geelitaolise aine irdumine võrkkestalt** (klaaskeha irdumine) ja **silmasisese rõhu tõus**, vt lõik 2. Need tõsised silmadega seotud kõrvaltoimed esinesid vähem kui ühel 1900-st kliiniliste uuringute raames tehtud süstest.

Kui teil tekib järsk nägemise halvenemine või süstejärgne tugev silmavalu ja -punetus, **võtke viivitamatult ühendust oma arstiga**.

Esinenud kõrvaltoimete loend

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud süstimisprotseduuri või ravimiga. Palun ärge ehmuge, teil ei pruugi neid tekkida. Pidage kõigi võimalike kõrvaltoimete osas alati nõu oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- nägemise halvenemine;
- veritsus silma tagaosas (võrkkesta hemorraagia);
- punasilmsus, mida põhjustab verejooks silma välimiste kihtide väikestest veresoontest;
- silmavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- silma tagaosas oleva kihi irdumine või rebend, mille tulemusel võib näha valgusesähvatusi ja hõljumeid. Vahel võib sellele järgneda nägemiskaotus (võrkkesta pigmentepiteeli rebend*/irdumine, võrkkesta irdumine/rebend);
- võrkkesta degeneratsioon (põhjustab nägemishäireid);
- silmasisene verejooks (klaaskeha hemorraagia);
- läätse hägususe teatud vormid (katarakt);
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) kahjustus;
- silmasisese rõhu tõus;
- liikuvad kogumid nägemisväljas (hõljumid);
- silmasisese geelitaolise aine irdumine võrkkestalt (klaaskeha irdumine, mis põhjustab valgusesähvatuste ja hõljumite nägemist);
- tunne, et midagi on silmas;
- suurenenud pisaravool;
- silmalau turse;
- süstekoha veritsus;
- silma punetus.

* seisund, mis teadaolevalt kaasneb märja AMD-ga; täheldatud ainult märja AMD-ga patsientidel.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)**;
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endofthalmiit);
- põletik iirises või teistes silma osades (iriit, uveit, iridotsükliit, eeskambri põletik);
- ebaharilik tunne silmas;
- silmalau ärritus;
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse.

****** Esinenud on allergilisi reaktsioone nagu lööve, sügelus (pruritus), nõgestõbi (urtikaaria) ja üksikutel juhtudel raskeid allergilisi (anafülaktilisi/anafülaktoidseid) reaktsioone.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- pimesus;
- vigastusest tingitud läätse hägusus (traumaatiline katarakt);
- silmasisese geelitaolise aine põletik;
- mäda silmas.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silma valge osa põletik, millega kaasneb punetus ja valu (skleriit).

Märja AMD-ga patsientidel, kellele manustati verd vedeldavaid ravimeid, esines kliinilistes uuringutes sagedamini verejooksu silma välimiste kihtide väikestest veresoontest (konjunktiivi hemorraagia). Eylea ja ranibizumabiga ravitud patsientidel oli see esinemissageduse suurenemine sarnane.

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka Eylea's) süsteemne kasutamine võib olla seotud veresooni ummistavate trombide (arteriaalsed trombembooliad) tekkeriskiga, mis võib põhjustada südameinfarkti või insulti. Eylea silma süstimisel on teoreetiline oht selliste tüsistuste tekkeks.

Nagu kõigi ravivalkude puhul, esineb ka Eylea kasutamisel võimalus immuunreaktsiooni (antikehade moodustumine) tekkeks.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eylea'd säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eylea sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Ühes viaalis sisalduva lahuse väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml, mis vastab vähemalt 4 mg aflibertseptile. Ühe viaaliga saab manustada aflibertsepti 2 mg annuse (0,05 ml).
- Teised koostisosad on polüsorbaat 20 (E 432), naatriumdiveinikfosfaat monohüdraat (pH reguleerimiseks), dinaatriumvesinikfosfaat heptahüdraat (pH reguleerimiseks), naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi.

Lisateavet vt lõik 2 alalõigust „Eylea sisaldab“.

Kuidas Eylea välja näeb ja pakendi sisu

Eylea on süstelahus (süst) viaalis. Lahus on värvitu kuni helekollane.

Pakendis on 1 viaal + 1 filternõel.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Lietuva

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

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Kohalik teave on veebilehel <https://www.pi.bayer.com/eylea2>, lugemiseks skaneeri koodi.
Lisatud on QR-kood, mis sisaldab linki pakendi infolehele.

<-----

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Viaali võib kasutada vaid **ühe silma ravimiseks**.

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlast välja suruda.

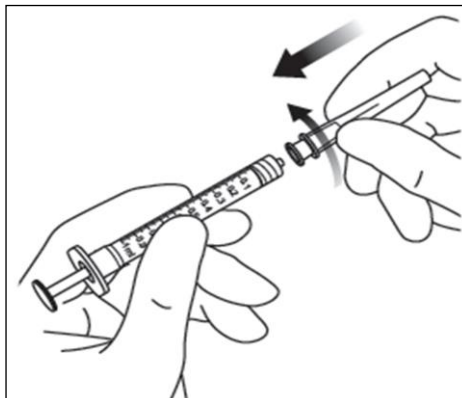
Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast viaali avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.

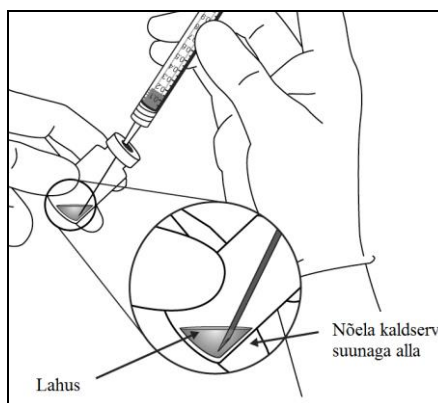
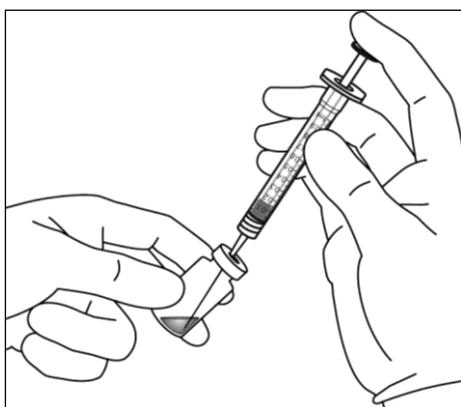
Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

Viaali kasutusjuhend

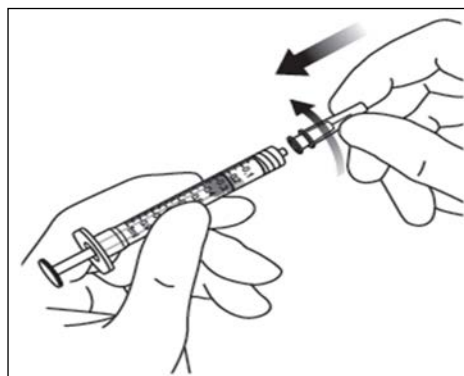
1. Eemaldage plastikust kork ja desinfitseerige viaali kummist korki välimine pind.
2. Kinnitage karbis sisalduv 18 G 5-mikroniline filternõel 1 ml steriilsele Luer-lukuga süstlale.



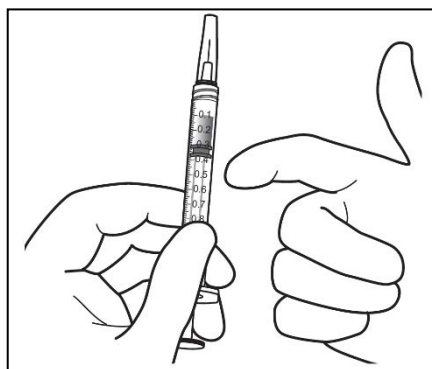
3. Suruge filternõel viaali korgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogu pikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.
4. Kasutades aseptilisi töövõtteid tõmmake kogu Eylea-viaali sisu süstlasse, hoides viaali püstises, kergelt kallutatud asendis, lihtsustamaks kogu lahuse väljatõmbamist. Vältimaks õhu süstlasse tõmbamist veenduge, et filternõela avaus on täielikult vedeliku sees. Sisul väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, veendudes, et filternõela avaus on üleni vedelikus.



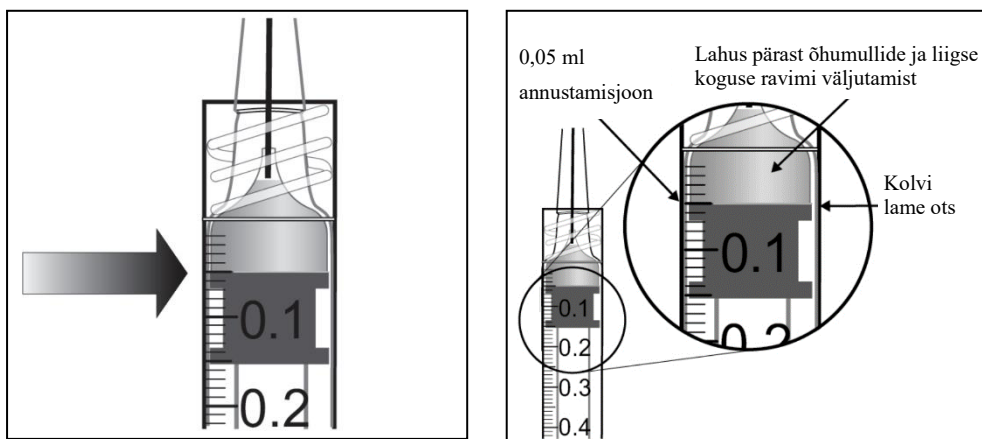
5. Tagamaks filternõela täielikku tühjenemist, veenduge, et kolb on viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud.
6. Eemaldage filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära.
Märkus: filternõela ei tohi kasutada intravitreaalseks süstimiseks.
7. Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake 30 G x ½-tolline süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsikule.



8. Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.



9. Eemaldage mullid ja liigne ravim, surudes kolvivart aeglaselt nii, et kolvi lame ots jääb kohakuti joonega, mis märgistab süstlal näitu 0,05 ml.



10. Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus aflibertsept (*afliberceptum*)

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eylea kasutamist
3. Kuidas Eylea'd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eylea'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Eylea

Eylea toimeaine on aflibertsept, mis kuulub neovaskularisatsioonivastasteks aineteks nimetatavate ravimite rühma.

Arst süstib Eylea'd silma järgmiste täiskasvanute silmahaiguste raviks:

- ealine märg maakuli degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD);
- diabeetilisest maakuli tursed (*diabetic macular oedema*, DME) tingitud nägemise halvenemine.

Need haigused kahjustavad maakulit. Maakul (kollatähn) on silma tagaosas oleva valgustundliku kihi keskosa, millest oleneb nägemisteravus.

Märga AMD-d põhjustavad maakuli alla tekkivad ja seal arenevad ebanormaalsed veresooned, millest võib silma lekkida vedelikku või verd. DME-d põhjustavad lekkivad veresooned, mille tagajärjel tekib maakuli turse. Mõlemad haigused võivad kahjustada teie nägemist.

Kuidas Eylea toimib

Eylea peatab silmas uute ebanormaalsete veresoonte kasvu. Eylea aitab stabiliseerida ja sageli ka parandada nägemist.

2. Mida on vaja teada enne Eylea kasutamist

Teile ei manustata Eylea'd, kui

- olete aflibertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- teil on silma- või silmaümbruse põletik;
- teie silm on valulik või punetab (raske silmapõletik).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse Eylea'd, rääkige oma arstiga, kui:

- teil on glaukoom – silmahaigus, mida põhjustab kõrge silmasisene rõhk;
- te olete kunagi näinud valgusesähvatusi või tumedaid hõljuvaid täppe ja kui nende suurus või arv ootamatult suurenevad;
- teile on viimase nelja nädala jooksul tehtud silmaoperatsioon või teile plaanitakse järgmise nelja nädala jooksul teha silmaoperatsioon.

Teatage **kohe** oma arstile, **kui** teil tekib:

- silmapunetus;
- silmavalu;
- suurenenud ebamugavustunne;
- nägemise hägustumine või halvenemine;
- suurenenud valgustundlikkus.

Need võivad olla põletiku või infektsiooni sümptomid ja arst võib teil lõpetada Eylea kasutamise.

Lisaks on oluline teada järgmist:

- Eylea ohutust ja efektiivsust manustamisel samaaegselt mõlemasse silma ei ole uuritud. Sellise kasutamise korral võib suurenedä kõrvaltoimete tekkerisk;
- mõnedel patsientidel võib Eylea süstimine põhjustada 60 minuti jooksul pärast süsti silmasisese rõhu tõusu. Teie arst jälgib seda pärast iga süstimist;
- arst kontrollib, kas teil on teisi riskitegureid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi rebenemist või irdumist. Sellistel juhtudel manustab arst teile Eylea'd ettevaatusega;
- fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Eylea süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Eylea'ga sarnaste ainete kasutamisel esineb risk veresooni ummistavate verehüüvete tekkeks, mis võivad põhjustada südameinfarkti või insulti. Seda võib teoreetiliselt juhtuda ka pärast Eylea süstimist. Kui teil on viimase 6 kuu jooksul olnud insult või miniinsult või südameinfarkt, manustab arst teile Eylea'd ettevaatusega.

Lapsed ja noorukid

Eylea kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud, kuna näidustatud haigused esinevad peamiselt täiskasvanutel. Seetõttu ei ole Eylea kasutamine selles vanuserühmas asjakohane.

Muud ravimid ja Eylea

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

- Naised, kes võivad rasestuda peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Eylea süsti kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Eylea kasutamise kogemus rasedatel on piiratud. Eylea'd ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu naisele kaalub üles võimaliku ohu lootele.
- Eylea võib erituda väheses koguses rinnapiima. Toimed rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada. Eylea'd ei soovitata kasutada imetamise ajal.

Seetõttu, kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Eylea süstimist võib teil esineda ajutisi nägemisprobleeme, nende esinemise ajal ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Eylea sisaldab polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,021 mg polüsorbaat 20 ühes 0,07 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Eylea'd manustatakse

Soovitav annus on 8 mg aflibertsepti ühe süstina.

- Esimesel kolmel kuul tehakse teile iga kuu 1 süst.

- Seejärel võidakse teile teha süst kuni iga 6 kuu järel. Arst otsustab süstimise sageduse teie silma seisundi põhjal.
- Kui arst otsustab minna üle ravile Eylea 114,3 mg/ml-ga, määrab ta süstimise sageduse pärast esimest süsti.

Manustamisviis

Arst süstib Eylea'd teile silma (intravitreaalne süste).

Enne süstimist kasutab arst põletiku tekkimise vältimiseks silma hoolikaks puhastamiseks desinfitseerivat silmaloputusvahendit. Süstimisega kaasneva valu vähendamiseks või ärahoidmiseks manustab arst teile tuimestavaid silmatilku (lokaalanesteetikum).

Kui teil jääb Eylea annus vahele

Leppige esimesel võimalusel arstiga kokku uus aeg.

Enne Eylea'ga ravi lõpetamist

Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga. Ravi lõpetamine võib suurendada nägemiskaotuse riski ja teie nägemine võib halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Eylea süstiga seotud kõrvaltoimed on põhjustatud kas ravimist või süstimisprotseduurist ja esinevad peamiselt silmas.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

- Sagedad kõrvaltoimed, mis võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st:
 - läätse hägusus (katarakt);
 - verejooks silma tagaosas (võrkkesta hemorraagia);
 - silmasisese rõhu tõus;
 - silmasisene verejooks (klaaskeha hemorraagia).
- Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st:
 - läätse hägususe teatud vormid (subkapsulaarne/nukleaarne katarakt);
 - silma tagaosas paikneva valgustundliku kihi irdumine, rebend või veritsus, mis võib põhjustada valgusesälvatuste ja hõljumite nägemist. Vahel võib sellele järgneda nägemiskaotus (võrkkesta irdumine või rebend).

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- allergilised reaktsioonid;
- liikuvad kogumid nägemisväljas (klaaskeha hõljumid);
- silmasisese geelitaolise aine irdumine (klaaskeha irdumine);
- nägemisteravuse vähenemine;
- silmavalu;
- silmasisene verejooks (konjunktivi hemorraagia);
- iirise ees paikneva läbipaistva kihi kahjustus (punktkeratiit, sarvkesta abrasioon).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- silma tagaosas paikneva kihi irdumine või rebend, mis võib põhjustada valgusesälvatuste ja hõljumite nägemist. Vahel võib sellele järgneda nägemiskaotus (võrkkesta pigmentepiteeli rebend/irdumine);
- iirise, silma teiste osade või silmasisese geelitaolise aine põletik (uveiit, iriit, iridotsükliit, vitriit);

- läätse hägususe teatud vormid (kortikaalne katarakt);
- silmamuna eesmise kihi kahjustus (sarvkesta erosioon);
- hägustunud nägemine;
- silmavalu süstekohas;
- tunne, et midagi on silmas;
- suurenenud pisaravool;
- süstekoha veritsus;
- silma punetus;
- silmalau turse;
- silma punetus (okulaarne hüperemia);
- ärritus süstekohas.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse;
- läätse hägustumine (läätse läbipaistmatus);
- silma tagaosas paikneva valgustundliku kihi (võrkkest) degeneratsioon;
- silmalau ärritus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silma valge osa põletik, millega kaasneb punetus ja valu (skleriit).

Lisaks eespool loetletutele võivad ravimi kasutamisel esineda järgmised kõrvaltoimed:

- ebaharilik tunne silmas;
- silmamuna eesmise läbipaistva kihi (sarvkesta epiteeli) kahjustus;
- põletik silma teistes osades (eeskambri põletik);
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endofalmit);
- pimesus;
- vigastusest tingitud läätse hägustumine (traumaatiline katarakt);
- mäda silmas (hüpopüon);
- rasked allergilised reaktsioonid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eylea'd säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eylea sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. 1 ml lahust sisaldab 114,3 mg aflibertsepti. Üks viaal sisaldab 0,263 ml lahust. See tagab ühekordse annuse manustamiseks vajaliku koguse 0,07 ml, mis sisaldab 8 mg aflibertsepti.
- Teised koostisosad on sahharoos, arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, süstevesi.

Lisateavet vt lõik 2 alalõigust „Eylea sisaldab polüsorbaat 20“.

Kuidas Eylea välja näeb ja pakendi sisu

Eylea on süstelahus (süstevedelik). Lahus on värvitu kuni helekollane.
Pakendis suurus: 1 viaal + 1 filternõel.

Müügiloo hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

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 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

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 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kohalik teave on veebilehel <https://www.pi.bayer.com/eylea3>, lugemiseks skaneeri koodi.

Lisatud on QR-kood, mis sisaldab linki pakendi infolehele.

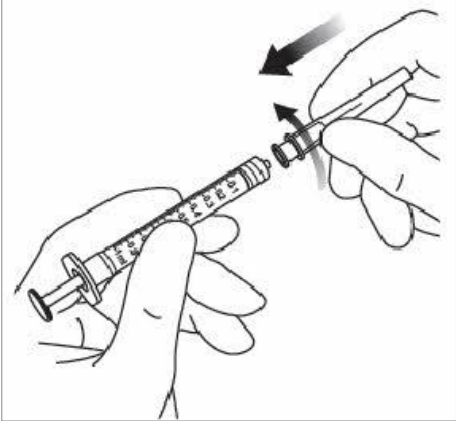
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

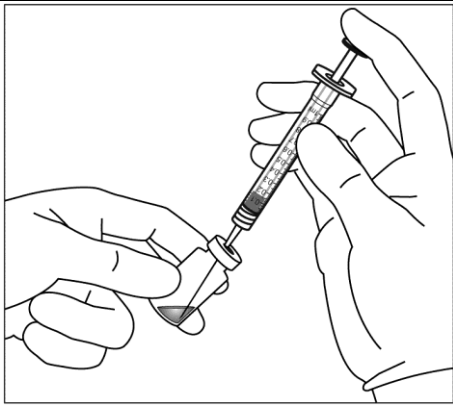
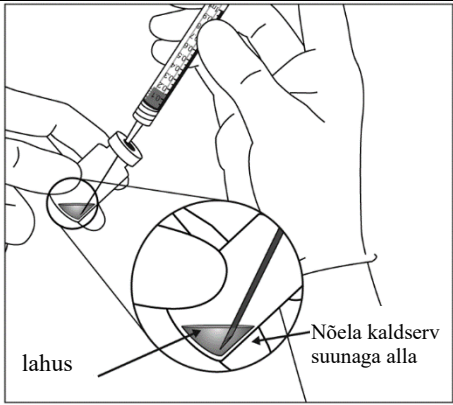
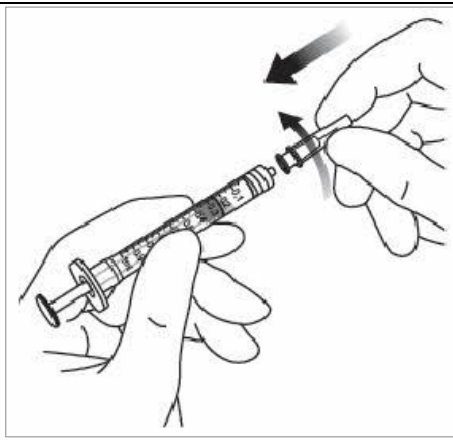
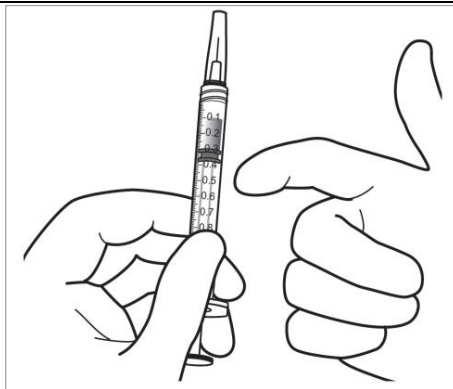
Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.

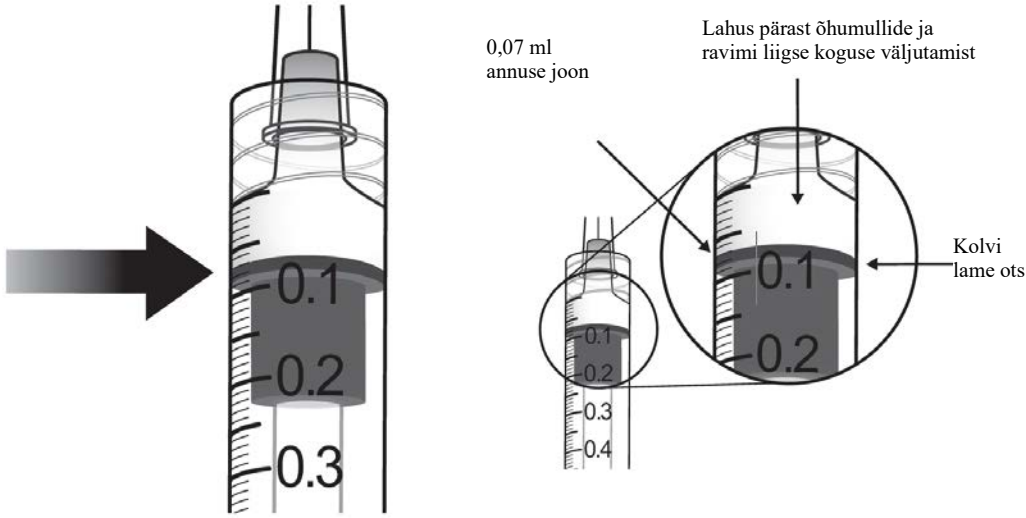
Mitte kasutada, kui pakendi või selle komponentide kõlblikkusaeg on möödunud, need on kahjustunud või rikutud.

Kontrollige viaali silti, veendumaks, et teil on selle tugevusega Eylea, mida kavatsete kasutada. 8 mg annuse jaoks on vaja kasutada Eylea viaali tugevusega 114,3 mg/ml.

Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G × ½ tolli (ei kuulu komplekti). Soovitavast (30 G × ½ tolli) väiksema läbimõõduga (> 30 G) süstenõela kasutamise tagajärjel võib süstejõud suurened.

1.	Enne manustamist kontrollige süstelahust visuaalselt. Viaali ei tohi kasutada, kui selles on näha osakesi, hägusust või värvimuutust.		
2.	Eemaldage plastist kaas ja desinfitseerige viaali kummist punnkorgi välimine pind.		
3.	3.–10. toimingu teostamisel kasutage aseptilisi töövõtteid. Kinnitage karbis sisalduv filternõel 1 ml steriilsele Luer-lukuga süstlale.		
4.	Suruge filternõel viaali korgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogupikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.		
5.	Tõmmake kogu Eylea viaali sisu süstlasse (seda on kergem teha, kui viaal on püstises, kergelt kallutatud asendis). Vältimaks õhu süstlasse tõmbamist veenduge, et filternõela avaus on täielikult vedeliku sees. Sisu väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, hoides filternõela avaust üleni vedelikus.		

		
6.	Tagamaks filternõela täieliku tühjenemist, veenduge, et süstla kolb on viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud. Pärast süstimist tuleb kasutamata ravim hävitada.	
7.	Eemaldage filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära. Märkus: filternõela ei tohi kasutada intravitreaalseks süstimiseks.	
8.	Keerake 30 G × ½-tolline süstenõel tugevasti Luer-lukuga süstlaotsikule.	
9.	Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.	

10.	Mullide ja liigse ravimi eemaldamiseks suruge kolvivart aeglaselt nii, et kolvi lame ots jääb kohakuti joonega, mis märgistab süstlal näitu 0,07 ml .
	 0,07 ml annuse joon Lahus pärast õhumullide ja ravimi liigse koguse väljutamist Kolvi lame ots

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis aflibertsept (*afliberceptum*)

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eylea kasutamist
3. Kuidas Eylea'd manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eylea'd säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eylea ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Eylea

Eylea toimeaine on aflibertsept, mis kuulub neovaskularisatsioonivastasteks aineteks nimetatavate ravimite rühma.

Arst süstib Eylea'd silma järgmiste täiskasvanute silmahaiguste raviks:

- ealine märg maakuli degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD);
- diabeetilisest maakuli tursest (*diabetic macular oedema*, DME) tingitud nägemise halvenemine.

Need haigused kahjustavad maakulit. Maakul (kollatähn) on silma tagaosas oleva valgustundliku kihi keskosa, millest oleneb nägemisteravus.

Märga AMD-d põhjustavad maakuli alla tekkivad ja seal arenevad ebanormaalsed veresooned, millest võib silma lekkida vedelikku või verd. DME-d põhjustavad lekkivad veresooned, mille tagajärjel tekib maakuli turse. Mõlemad haigused võivad kahjustada teie nägemist.

Kuidas Eylea toimib

Eylea peatab silmas uute ebanormaalsete veresoonte kasvu. Eylea aitab stabiliseerida ja sageli ka parandada nägemist.

2. Mida on vaja teada enne Eylea kasutamist

Teile ei manustata Eylea'd, kui

- olete aflibertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- teil on silma- või silmaümbruse põletik;
- teie silm on valulik või punetab (raske silmapõletik).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse Eylea'd, rääkige oma arstiga, kui:

- teil on glaukoom – silmahaigus, mida põhjustab kõrge silmasisene rõhk;
- te olete kunagi näinud valgusesälvatusi või tumedaid hõljuvaid täppe ja kui nende suurus või arv ootamatult suurenevad;
- teile on viimase nelja nädala jooksul tehtud silmaoperatsioon või teile plaanitakse järgmise nelja nädala jooksul teha silmaoperatsioon.

Teatage **kohe** oma arstile, **kui** teil tekib:

- silmapunetus;
- silmavalu;
- suurenenud ebamugavustunne;
- nägemise hägustumine või halvenemine;
- suurenenud valgustundlikkus.

Need võivad olla põletiku või infektsiooni sümptomid ja arst võib teil lõpetada Eylea kasutamise.

Lisaks on oluline teada järgmist:

- Eylea ohutust ja efektiivsust manustamisel samaaegselt mõlemasse silma ei ole uuritud. Sellise kasutamise korral võib suurenedä kõrvaltoimete tekkerisk;
- mõnedel patsientidel võib Eylea süstimine põhjustada 60 minuti jooksul pärast süsti silmasisese rõhu tõusu. Teie arst jälgib seda pärast iga süstimist;
- arst kontrollib, kas teil on teisi riskitegureid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi rebenemist või irdumist. Sellistel juhtudel manustab arst teile Eylea'd ettevaatusega;
- fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Eylea süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Eylea'ga sarnaste ainete kasutamisel esineb risk veresooni ummistavate verehüüvete tekkeks, mis võivad põhjustada südameinfarkti või insulti. Seda võib teoreetiliselt juhtuda ka pärast Eylea süstimist. Kui teil on viimase 6 kuu jooksul olnud insult või miniinsult või südameinfarkt, manustab arst teile Eylea'd ettevaatusega.

Lapsed ja noorukid

Eylea kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud, kuna näidustatud haigused esinevad peamiselt täiskasvanutel. Seetõttu ei ole Eylea kasutamine selles vanuserühmas asjakohane.

Muud ravimid ja Eylea

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

- Naised, kes võivad rasestuda peavad ravi ajal ja vähemalt 4 kuud pärast viimast Eylea süsti kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- Eylea kasutamise kogemus rasedatel on piiratud. Eylea'd ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu naisele kaalub üles võimaliku ohu lootele.
- Eylea võib erituda väheses koguses rinnapiima. Toimed rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada. Eylea'd ei soovitata kasutada imetamise ajal.

Seetõttu, kui te olete rase või imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast Eylea süstimist võib teil esineda ajutisi nägemisprobleeme, nende esinemise ajal ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Eylea sisaldab polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,021 mg polüsorbaat 20 ühes 0,07 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Eylea'd manustatakse

Soovitav annus on 8 mg aflibertsepti ühe süstina.

- Esimesel kolmel kuul tehakse teile iga kuu 1 süst.

- Seejärel võidakse teile teha süst kuni iga 6 kuu järel. Arst otsustab süstimise sageduse teie silma seisundi põhjal.
- Kui arst otsustab minna üle ravile Eylea 114,3 mg/ml-ga, määrab ta süstimise sageduse pärast esimest süsti.

Manustamisviis

Arst süstib Eylea'd teile silma (intravitreaalne süste).

Enne süstimist kasutab arst põletiku tekkimise vältimiseks silma hoolikaks puhastamiseks desinfitseerivat silmaloputusvahendit. Süstimisega kaasneva valu vähendamiseks või ärahoidmiseks manustab arst teile tuimestavaid silmatilku (lokaalanesteetikum).

Kui teil jääb Eylea annus vahele

Leppige esimesel võimalusel arstiga kokku uus aeg.

Enne Eylea'ga ravi lõpetamist

Enne ravi lõpetamist pidage nõu oma arstiga. Ravi lõpetamine võib suurendada nägemiskaotuse riski ja teie nägemine võib halveneda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Eylea süstiga seotud kõrvaltoimed on põhjustatud kas ravimist või süstimisprotseduurist ja esinevad peamiselt silmas.

Mõned kõrvaltoimed võivad olla tõsised

Pöörduge kohe arsti poole, kui teil esineb mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

- Sagedad kõrvaltoimed, mis võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st:
 - läätse hägusus (katarakt);
 - verejooks silma tagaosas (võrkkesta hemorraagia);
 - silmasisese rõhu tõus;
 - silmasisene verejooks (klaaskeha hemorraagia).
- Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st:
 - läätse hägususe teatud vormid (subkapsulaarne/nukleaarne katarakt);
 - silma tagaosas paikneva valgustundliku kihi irdumine, rebend või veritsus, mis võib põhjustada valgusesälvatuste ja hõljumite nägemist. Vahel võib sellele järgneda nägemiskaotus (võrkkesta irdumine või rebend).

Teised võimalikud kõrvaltoimed

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- allergilised reaktsioonid;
- liikuvad kogumid nägemisväljas (klaaskeha hõljumid);
- silmasisese geelitaolise aine irdumine (klaaskeha irdumine);
- nägemisteravuse vähenemine;
- silmavalu;
- silmasisene verejooks (konjunktivi hemorraagia);
- iirise ees paikneva läbipaistva kihi kahjustus (punktkeratiit, sarvkesta abrasioon).

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- silma tagaosas paikneva kihi irdumine või rebend, mis võib põhjustada valgusesälvatuste ja hõljumite nägemist. Vahel võib sellele järgneda nägemiskaotus (võrkkesta pigmentepiteeli rebend/irdumine);
- iirise, silma teiste osade või silmasisese geelitaolise aine põletik (uveiit, iriit, iridotsükliit, vitriit);

- läätse hägususe teatud vormid (kortikaalne katarakt);
- silmamuna eesmise kihi kahjustus (sarvkesta erosioon);
- hägustunud nägemine;
- silmavalu süstekohas;
- tunne, et midagi on silmas;
- suurenenud pisaravool;
- süstekoha veritsus;
- silma punetus;
- silmalau turse;
- silma punetus (okulaarne hüperemia);
- ärritus süstekohas.

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse;
- läätse hägustumine (läätse läbipaistmatus);
- silma tagaosas paikneva valgustundliku kihi (võrkkest) degeneratsioon;
- silmalau ärritus.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silma valge osa põletik, millega kaasneb punetus ja valu (skleriit).

Lisaks eespool loetletutele võivad ravimi kasutamisel esineda järgmised kõrvaltoimed:

- ebaharilik tunne silmas;
- silmamuna eesmise läbipaistva kihi (sarvkesta epiteeli) kahjustus;
- põletik silma teistes osades (eeskambri põletik);
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endofalmit);
- pimesus;
- vigastusest tingitud läätse hägustumine (traumaatiline katarakt);
- mäda silmas (hüpopüon);
- rasked allergilised reaktsioonid.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eylea'd säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstel blistris ja välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Enne kasutamist võib avamata blistrit hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eylea sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. 1 ml lahust sisaldab 114,3 mg aflibertsepti. Üks süstel sisaldab 0,184 ml lahust. See tagab ühekordse annuse manustamiseks vajaliku koguse 0,07 ml, mis sisaldab 8 mg aflibertsepti.
- Teised koostisosad on sahharoos, arginiinvesinikkloriid, histidiinvesinikkloriid monohüdraat, histidiin, polüsorbaat 20, süstevesi.

Lisateavet vt lõik 2 alalõigust „Eylea sisaldab polüsorbaat 20“.

Kuidas Eylea välja näeb ja pakendi sisu

Eylea 114,3 mg/ml süstelahus süstlis on süstelahus (süstevedelik). Lahus on värvitu kuni helekollane. Pakendis suurus: 1 süstel.

Müügiloo hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

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 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

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 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Kohalik teave on veebilehel <https://www.pi.bayer.com/eylea4>, lugemiseks skaneeri koodi.

Lisatud on QR-kood, mis sisaldab linki pakendi infolehele.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

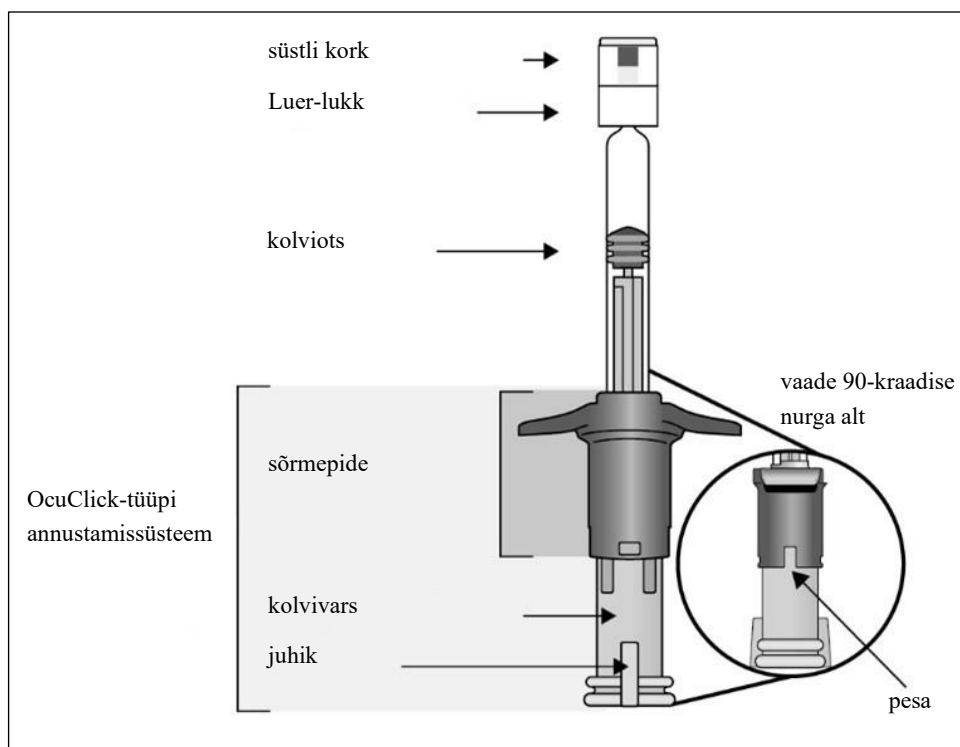
OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas. Mitme annuse manustamine OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstlist võib suurendada saastumise ja sellest tuleneva infektsiooni tekke riski.

Mitte kasutada, kui pakendi või selle komponentide kõlblikkusaeg on möödunud, need on kahjustunud või rikutud.

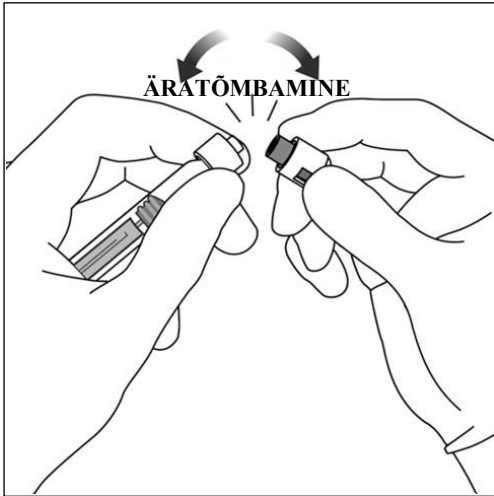
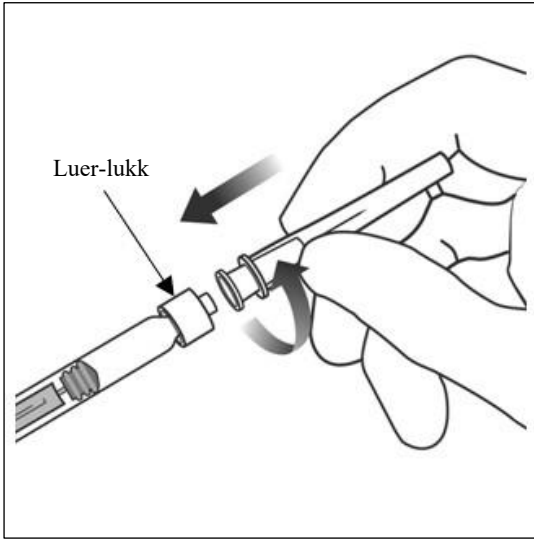
Kontrollige OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstli silti veendumaks, et teil on selle tugevusega Eylea, mida kavatsete kasutada. 8 mg annuse jaoks on vaja kasutada Eylea süstlit tugevusega 114,3 mg/ml.

Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G × ½ tolli (ei kuulu komplekti). Soovitatavast (30 G × ½ tolli) väiksema läbimõõduga (> 30 G) süstenõela kasutamise tagajärjel võib süstejõud suurened.

OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstli kirjeldus

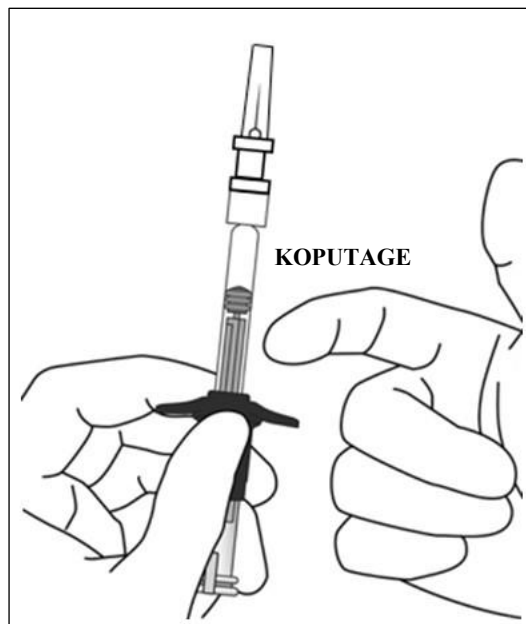


1.	Ettevalmistamine Kui olete Eylea 114,3 mg/ml manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Sisu steriilsuse tagamiseks tõmmake blister ettevaatlikult lahti. Hoidke süstlit kuni süstenõela kinnitamiseni steriilsel alusel. 2.–9. toimingu tegemisel kasutage aseptilisi töövõtteid.
2.	Süstli välja võtmine Võtke süstel steriilsest blistrist välja.
3.	Süstli ja süstelahuse kontrollimine Ärge kasutage süstlit, kui:

	- lahuses on näha osakesi, hägusust või värvimuutust; - OcuClick-tüüpi annustamissüsteemiga süstli mis tahes osa on kahjustatud või lahti tulnud; - süstli kork on Luer-luku küljest lahti tulnud.
4.	Süstli korgi äratõmbamine Süstli korgi ära tõmbamiseks (mitte keerata) hoidke ühe käega süstlist ja teise käe pöidla ning nimetissõrmega süstli korgist. Märkus: ärge tõmmake kolvivart tagasi. 
5.	Nõela kinnitamine Keerake 30 G × ½-tolline süstenõel tugevalt Luer-lukuga süstliotsale. 

6. Õhumullide eemaldamine

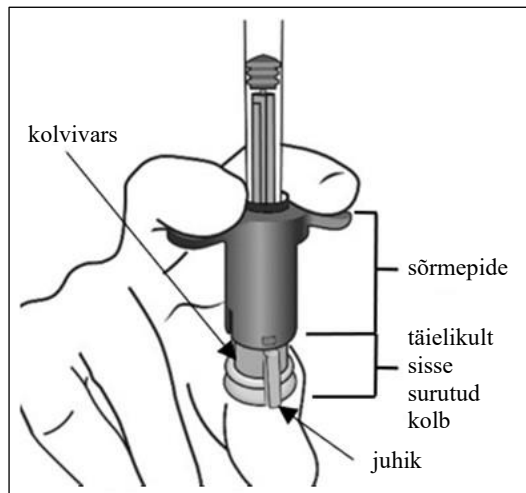
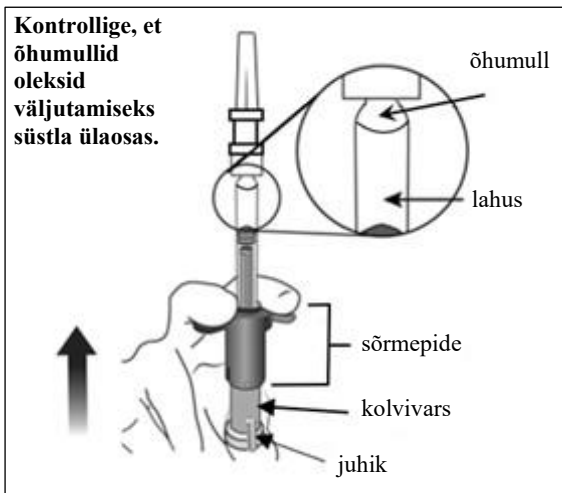
Hoides süstlit käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlis on õhumulle. Õhumullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstlit, kuni õhumullid kogunevad üles.

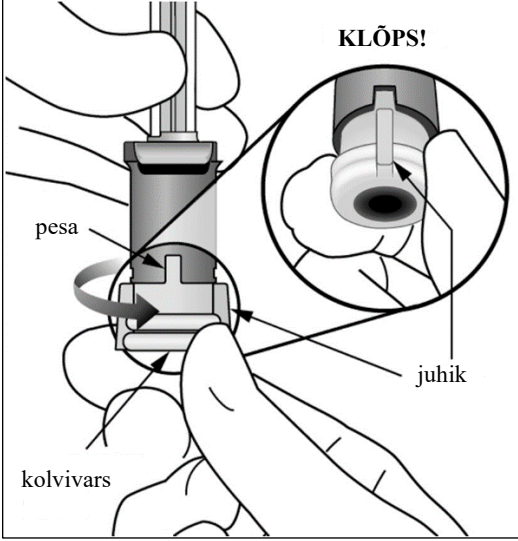
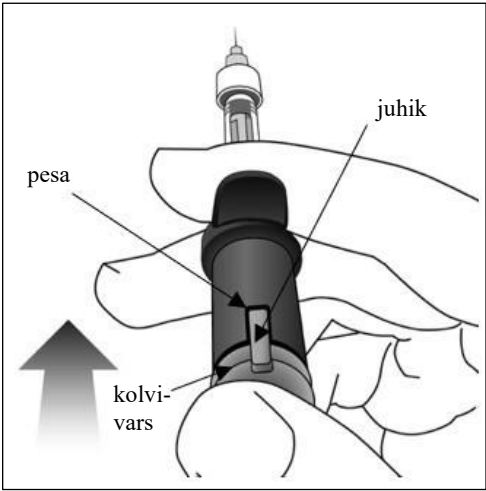


7. Õhumullide ja liigse ravimi väljutamine

Süstlil ei ole annustamisjoont, sest annus seadistatakse mehaaniliselt, nagu on kirjeldatud allpool.

Süsteks ettevalmistumiseks ja annuse seadistamiseks tuleb teha järgmised toimingud. Õhumullide ja liigse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt (vt vasakpoolne joonis), kuni see peatub, st kui kolvivarre juhik jõuab sõrmepidemeni (vt parempoolne joonis).



8.	Annuse seadistamine Keerake kolvivarre otsa 90 kraadi päripäeva või vastupäeva, kuni juhik on pesaga kohakuti. Võite kuulda klõpsatust. Märkus. Nüüd on seade annuse manustamiseks valmis. Kolvivart ei tohi alla suruda enne, kui nõel on silmas.	
9.	Süstelahuse manustamine Sisestage nõel süstekohta silmas. Süstelahuse manustamiseks suruge kolvivarrele, kuni see peatub, st kuni juhik on täielikult pesas. Kui juhik on pesas, ärge enam suruge. See on normaalne, kui süstlisse jääb veidi lahust.	
10.	Süstel on ainult ühe annuse manustamiseks ja ühekordseks kasutamiseks. Pärast süstimist visake kasutatud süstel teravate esemete kogumise konteinerisse.	

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.