|  |
| --- |
| Šis dokuments ir apstiprināta Eylea zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMA/VR/0000249440).  Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea> |

**I PIELIKUMS**

ZĀĻU APRAKSTS

1. **ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eylea 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

1. **KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

1 ml šķīduma injekcijām satur 40 mg aflibercepta (afliberceptum)\*.

Viena pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml ievelkamu tilpumu, kas atbilst vismaz 3,6 mg aflibercepta. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,05 ml devas ievadīšanai, kas satur 2 mg aflibercepta, pieaugušiem pacientiem, vai vienas 0,01 ml devas ievadīšanai, kas satur 0,4 mg aflibercepta, priekšlaikus dzimušiem bērniem.

\*Aflibercepts ir sapludināts proteīns, kas sastāv no cilvēka VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* – vaskulārā endoteliālā augšanas faktora) 1. un 2. receptora ekstracelulārajiem domēniem, kas sapludināti ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Aflibercepts ir iegūts no Ķīnas kāmju olnīcu (ĶKO) K1 šūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma injekcijām ml satur 0,3 mg polisorbāta 20 (E432).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

1. **ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz iedzeltens, izoosmotisks šķīdums.

1. **KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**
   1. **Terapeitiskās indikācijas**

Eylea ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

* + - neovaskulāras (eksudatīvas jeb mitrās) senilās (vecuma) makulas deģenerācijas (SMD) ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
    - redzes traucējumi makulas tūskas dēļ pēc tīklenes vēnas oklūzijas (tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO) vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
    - redzes traucējumi diabētiskās makulas tūskas dēļ (DMT) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
    - ar miopiju saistītas dzīslenes neovaskularizācijas (miopiskās DNV) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Eylea ir paredzēts lietošanai priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem:

* priekšlaikus dzimušo bērnu retinopātijas (*retinopathy of prematurity* — ROP) ar I zonas (1.+, 2.+, 3. vai 3.+ stadija), II zonas (2.+ vai 3.+ stadija) vai AP‑ROP (agresīva mugurējā ROP) ārstēšanai.
  1. **Devas un lietošanas veids**

Eylea ir paredzēta tikai intravitreālai injekcijai.

Eylea drīkst ievadīt tikai kvalificēts ārsts ar pieredzi intravitreālu injekciju veikšanā.

Devas

*Eksudatīvā (mitrā) SMD*

Ieteicamā Eylea deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

Eylea terapiju uzsāk ar vienu injekciju mēnesī, tā trīs devas pēc kārtas. Tad intervālu starp zāļu ievadīšanu pagarina līdz diviem mēnešiem.

Pamatojoties uz ārsta spriedumu par redzes un/vai anatomisko iznākumu, var saglabāt divu mēnešu intervālu starp zāļu ievadīšanu vai turpināt to palielināt, izmantojot “ārstēt un pagarināt” (*treat-and- extend*) lietošanas shēmu, kad intervāli starp injekcijām tiek pagarināti par 2 vai 4 nedēļām, lai uzturētu stabilu redzes un/vai anatomisko iznākumu.

Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

Nav prasību veikt novērošanu starp injekcijām. Pamatojoties uz ārsta spriedumu, novērošanas vizītes var būt biežākas kā injekciju vizītes.

Intervāli starp zāļu ievadīšanas injekcijām, kas ir lielāki par četriem mēnešiem vai īsāki par četrām nedēļām, nav pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Makulas tūska pēc tīklenes vēnas oklūzijas (vēnas zara oklūzijas vai centrālās vēnas oklūzijas)*

Ieteicamā Eylea deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

Pēc terapijas uzsākšanas injekcijas jāturpina reizi mēnesī. Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks kā viens mēnesis.

Ja redzes un anatomiskie iznākumi norāda, ka pacientam nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas, Eylea lietošana jāpārtrauc.

Ārstēšana katru mēnesi jāturpina, kamēr ir sasniegts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmes. Var būt nepieciešamas trīs vai vairākas secīgas ikmēneša injekcijas.

Ārstēšanu var turpināt pēc „ārstēt un pagarināt” (*treat-and-extend*) shēmas, kad pakāpeniski tiek pagarināti ārstēšanas intervāli, lai uzturētu stabilu redzes un/vai anatomisko iznākumu, kaut gan pieejamie dati ir nepietiekami, lai lemtu par šo intervālu garumu. Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

Ārstējošais ārsts veic uzraudzību un nosaka ārstēšanas grafiku atbilstoši pacienta individuālai atbildes reakcijai.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālu testu vai attēldiagnostikas metodes (piemēram, optiskās koherences tomogrāfiju vai fluorescento angiogrāfiju).

*Diabētiskā makulas tūska*

Ieteicamā Eylea deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

Eylea terapiju uzsāk ar vienu injekciju mēnesī, tā piecas devas pēc kārtas, pēc tam tiek veikta viena injekcija reizi 2 mēnešos.

Pamatojoties uz ārstējošā ārsta slēdzienu par redzes un/vai anatomisko iznākumu, var turpināt 2 mēnešu intervālu starp zāļu ievadīšanu vai pāriet uz individuālu intervālu, piemēram, atbilstoši “ārstēt un pagarināt” (*treat-and- extend*) lietošanas shēmai, kad ārstēšanas intervāli parasti tiek pagarināti par 2 nedēļām, lai uzturētu stabilu redzes un/vai anatomisko iznākumu. Ir ierobežoti dati par ārstēšanas intervāliem, kas pārsniedz 4 mēnešus. Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina. Ārstēšanas intervāli, kas mazāki par 4 nedēļām starp injekcijām, nav pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Novērošanas vizīšu biežumu nosaka ārsts, un to intervāls var būt mazāks nekā injekciju vizītēm.

Ja redzes un anatomiskie iznākumi norāda, ka pacientam nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas, Eylea lietošana jāpārtrauc.

*Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija*

Ieteicamā Eylea deva ir viena 2 mg aflibercepta intravitreāla injekcija, kas atbilst 0,05 ml.

Ja redzes un/vai anatomiskie iznākumi norāda, ka slimība turpinās, var ievadīt papildu devas. Recidīvi jāuzskata par jaunām slimības izpausmēm.

Uzraudzības grafiks jānosaka ārstējošam ārstam.

Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks kā viens mēnesis.

*Priekšlaikus dzimušo bērnu retinopātija (ROP)*

Ieteicamā Eylea deva ir viena 0,4 mg aflibercepta intravitreāla injekcija, kas atbilst 0,01 ml.

ROP terapiju uzsāk ar vienu injekciju acī, un injekciju var veikt bilaterāli tajā pašā dienā. Kopumā 6 ārstēšanas mēnešu laikā kopš ārstēšanas uzsākšanas acī var ievadīt līdz 2 injekcijām, ja pastāv slimības aktivitātes pazīmes. Intervālam starp 2 devām, kas injicētas vienā acī, jābūt vismaz 4 nedēļām.

Īpašas pacientu grupas

*Aknu un/vai nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem nav veikti īpaši pētījumi ar Eylea.

Pieejamie dati neliecina, ka šiem pacientiem nepieciešama Eylea devas pielāgošana (skatīt

* 1. apakšpunktu).

*Gados vecāki pacienti*

Nav nepieciešama īpašu noteikumu ievērošana. Pieredze, ārstējot pacientus ar DMT vecumā no 75 gadiem, ir ierobežota.

*Pediatriskā populācija*

Eylea drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam citām indikācijām, nevis ROP, nav pierādīta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Eylea lietošana pediatriskai populācijai eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV ārstēšanai nav paredzēta.

Lietošanas veids

Intravitreālās injekcijas jāveic kvalificētam ārstam ar pieredzi intravitreālo injekciju veikšanā, ievērojot medicīniskos standartus un attiecīgās vadlīnijas. Kopumā jānodrošina pietiekama atsāpināšana un aseptika, tai skaitā lokāla plaša spektra baktericīda līdzekļa lietošana (piemēram, povidona jodīda uzklāšana uz ādas periokulāri, uz plakstiņa un acs virsmas). Ieteicama ķirurģiska roku dezinfekcija, sterilu cimdu, sterila paladziņa un sterila acs plakstiņa spoguļa (vai līdzvērtīga instrumenta) lietošana.

Tūlīt pēc intravitreālas injekcijas pacients jāuzrauga, vai nepaaugstinās intraokulārais spiediens. Atbilstoša uzraudzība var sastāvēt no redzes nerva diska perfūzijas pārbaudes vai tonometrijas. Nepieciešamības gadījumā jābūt pieejamam sterilam paracentēzes aprīkojumam.

Pēc intravitreālas injekcijas pieaugušie pacienti jāapmāca, ka viņiem nekavējoties jāziņo par jebkādiem iespējamiem endoftalmīta simptomiem (piem., sāpēm acī, acs apsārtumu, fotofobiju, neskaidru redzi).

Veselības aprūpes speciālistiem jāuzrauga pacienti ar ROP, vai viņiem neparādās pazīmes, kas liecina par endoftalmītu (piemēram, acs apsārtums/kairinājums, izdalījumi no acs, plakstiņa tūska, fotofobija).

Vecāki un aprūpētāji arī jāapmāca, ka viņiem jānovēro, vai neparādās pazīmes, kas liecina par endoftalmītu, un par tām nekavējoties jāziņo.

Katru pilnšļirci drīkst izmantot tikai vienas acs terapijai. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

*Pieaugušie*

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml šķīduma injekcijām). Šļirces iegūstamais tilpums ir viss šķīduma daudzums, kas var tikt izvadīts no šļirces, un tas nav paredzēts izmantošanai pilnā apjomā. Eylea pilnšļirces iegūstamais tilpums ir vismaz 0,09 ml. **Pirms ieteicamās devas injekcijas liekais tilpums jāizvada** (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Injicējot visu pilnšļirces tilpumu, var notikt pārdozēšana. Lai izspiestu gaisa burbuļus kopā ar lieko zāļu tilpumu, lēnām nospiediet virzuli, **līdz virzuļa izliekuma malas pamatne (nevis tās augšējais gals) atrodas uz vienas līnijas ar dozēšanas līniju uz šļirces** (atbilst 0,05 ml, t.i., 2 mg aflibercepta) (skatīt 4.9. un 6.6. apakšpunktu).

Injekcijas adata jāievada 3,5 – 4,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot uz acs ābola centru. Tad ievada 0,05 ml injekciju šķīduma; turpmākajām injekcijām jāizmanto cita sklēras vieta.

Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāizmet.

*Pediatriskā populācija*

Vienas 0,4 mg aflibercepta devas (atbilst 0,01 ml šķīduma injekcijām) ievadīšanai priekšlaikus dzimušo zīdaiņu ārstēšanai jāizmanto PICLEO pediatriskā dozēšanas ierīce kombinācijā ar pilnšļirci (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Injekcijas adata jāievada no 1,0 līdz 2,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, ar adatu mērķējot redzes nerva virzienā.

Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāizmet.

Informāciju par rīkošanos ar zālēm pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

* 1. **Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu afliberceptu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva okulāra vai periokulāra infekcija vai aizdomas par to. Aktīvs, smags intraokulārs iekaisums.

* 1. **Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

Intravitreālas injekcijas, tai skaitā Eylea injekcijas, bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, traumatisku tīklenes atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot Eylea, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānovēro nedēļu pēc injekcijas, lai infekcijas rašanās gadījumā to varētu uzreiz ārstēt.

Pieaugušie pacienti jāapmāca, ka viņiem nekavējoties jāziņo par jebkādiem iespējamiem endoftalmīta simptomiem vai iepriekš minētajiem traucējumiem.

Veselības aprūpes speciālistiem jāuzrauga pacienti ar ROP, vai viņiem neparādās jebkādas pazīmes, kas liecina par endoftalmītu (piemēram, acs apsārtums/kairinājums, izdalījumi no acs, plakstiņa tūska, fotofobija).

Vecāki un aprūpētāji arī jāapmāca, ka viņiem jānovēro, vai neparādās pazīmes, kas liecina par endoftalmītu, un par tām nekavējoties jāziņo.

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml) pieaugušiem pacientiem. Pirms injekcijas liekais tilpums ir jāizvada (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu).

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 0,4 mg aflibercepta devu (atbilst 0,01 ml) priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem (skatīt 6.6. apakšpunktu). Pilnšļirce jāizmanto kombinācijā ar PICLEO pediatrisko dozēšanas ierīci, lai neievadītu lielāku tilpumu nekā ieteicams, kas varētu izraisīt intraokulārā spiediena paaugstināšanos (skatīt 4.9. un 6.6. apakšpunktu).

Intraokulārā spiediena paaugstināšanās novērota 60 minūšu laikā pēc intravitreālām injekcijām, tai skaitā Eylea injekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar nepietiekami kontrolētu glaukomu (neinjicējiet Eylea, ja intraokulārais spiediens ir ≥ 30 mmHg). Visos gadījumos atbilstoši jāuzrauga un jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva diska perfūzija.

Imunogenitāte

Tā kā šis ir terapeitisks proteīns, pastāv imunogenitātes iespējamība, lietojot Eylea (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāapmāca, ka viņiem jāziņo par jebkādām intraokulāra iekaisuma pazīmēm vai simptomiem, piemēram, sāpēm, nepatiku pret gaismu vai apsārtumu, kas var būt paaugstinātas jutības klīniska pazīme.

Sistēmiska iedarbība

Ziņots par sistēmiskām blakusparādībām, tai skaitā neokulāru asiņošanu un arteriālās trombembolijas notikumiem pēc intravitreālas VEGF inhibitoru injekcijas, un pastāv teorētisks risks, ka šie notikumi ir saistīti ar VEGF inhibīciju. Dati par drošumu pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT vai ar miopiju saistītas DNV, kuriem anamnēzē pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, pārejoša išēmiska lēkme vai miokarda infarkts, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Cita informācija

Tāpat kā lietojot citu intravitreālu anti-VEGF terapiju SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV ārstēšanai, jāņem vērā arī šādi nosacījumi:

* Eylea terapijas drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav sistemātiski pētīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi tiek veikta bilaterāla terapija, var palielināties sistēmiskā iedarbība, kas savukārt var paaugstināt sistēmisku blakusparādību risku.
* Vienlaikus lietošana kopā ar citiem anti-VEGF (asinsvadu endoteliālais augšanas faktors).
* Nav pieejami dati par Eylea lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām).
* Riska faktori, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsumu pēc anti-VEGF terapijas eksudatīvas SMD ārstēšanai, ietver plašu un/vai izteiktu tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanos. Uzsākot Eylea terapiju, pacientiem ar šiem tīklenes pigmentepitēlija plīsumu riska faktoriem jāievēro piesardzība.
* Ārstēšana jāpārtrauc pacientiem ar tīklenes plaisveida atslāņošanos vai 3. vai 4. stadijas makulas caurumiem.
* Tīklenes plīsuma gadījumā devas ievadīšana jāatliek un terapiju drīkst atsākt tikai pēc plīsuma pienācīgas izārstēšanas.
* Devas ievadīšana jāatliek un terapiju nedrīkst atsākt ātrāk kā nākamajā paredzētajā terapijas reizē sekojošos gadījumos:
  + labākā koriģētā redzes asuma (LKRA) samazināšanās par ≥30 burtiem, salīdzinot ar iepriekšējo redzes asuma novērtējumu;
  + subretināls asinsizplūdums, kas skāris centrālo bedrīti *(fovea)*, vai, ja asinsizplūduma lielums ir ≥50% no kopējā bojājuma laukuma.
* Deva jāatliek 28 dienas pirms vai pēc veiktas vai plānotas intraokulāras ķirurģiskas iejaukšanās.
* Eylea grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu).
* Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
* Pieredze, ārstējot pacientus ar išēmisku TCVO un TVZO, ir ierobežota. Pacientiem, kuriem novēro neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zudumu, terapija nav ieteicama.

Pediatriskā populācija

Brīdinājumi un piesardzības pasākumi pieaugušajiem attiecas arī uz priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem ar ROP. Ilgstošas lietošanas drošuma profils priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem nav noteikts.

Populācijas ar ierobežotu ārstēšanas pieredzi

Pieejami ierobežoti dati par zāļu lietošanu pacientiem ar 1. tipa diabēta izraisītu DMT un pacientiem ar HbA1c rādītāju virs 12% vai proliferatīvu diabētisko retinopātiju.

Eylea lietošana nav pētīta pacientiem ar aktīvām sistēmiskām infekcijām vai tādām vienlaicīgām acu slimībām kā tīklenes atslāņošanās vai makulas caurums. Tāpat nav pieredzes par Eylea lietošanu diabēta slimniekiem ar nekontrolētu hipertensiju. Ārstējot šādus pacientus, ārstam ir jāņem vērā šīs informācijas trūkums.

Nav pieredzes Eylea lietošanā ar miopiju saistītas DNV ārstēšanā neaziātu pacientiem, pacientiem, kuriem iepriekš veikta ar miopiju saistītas DNV ārstēšana, un pacientiem ar ekstrafoveāliem bojājumiem.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur

* mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”;
* 0,003 mg polisorbāta 20 katrā 0,01 ml devā vai 0,015 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.
  1. **Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nav pētīta verteporfīna fotodinamiskās terapijas (FDT) pievienošana Eylea terapijai, tādēļ drošuma profils nav noteikts.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

* 1. **Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās aflibercepta intravitreālās injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda embriofetālo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lai gan sistēmiskā iedarbība pēc okulāras ievadīšanas ir ļoti maza, Eylea grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz ļoti ierobežotiem datiem par cilvēkiem, aflibercepts var izdalīties cilvēka pienā nelielā daudzumā. Aflibercepts ir liela olbaltumvielu molekula, un paredzams, ka zīdaiņa organismā absorbēto zāļu daudzums būs minimāls. Aflibercepta ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kas tiek barots ar krūti, nav zināma.

Piesardzības nolūkos Eylea lietošanas laikā barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Rezultāti, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem ar lielu sistēmisko iedarbību, liecina, ka aflibercepts var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šāda iedarbība nav paredzama pēc okulāras ievadīšanas ar ļoti mazu sistēmisko iedarbību.

* 1. **Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Eylea injekcijas nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo iespējami pārejoši redzes traucējumi, kas saistīti vai nu ar injekciju, vai acs izmeklēšanu. Pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr redzes funkcija nav pietiekami uzlabojusies.

* 1. **Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Astoņos III fāzes pētījumos kopumā 3 102 pacienti veidoja drošuma populāciju. No tiem 2 501 pacients ārstēšanā saņēma ieteicamo 2 mg devu.

Nopietnas nevēlamas okulāras blakusparādības pētītajā acī, kas saistītas ar injekcijas procedūru, novēroja retāk nekā 1 gadījumā no 1 900 intravitreālām injekcijām ar Eylea, un tās ietvēra aklumu, endoftalmītu, tīklenes atslāņošanos, traumatisku kataraktu, kataraktu, asinsizplūdumu stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa atslāņošanos un intraokulārā spiediena paaugstināšanos (skatīt

4.4. apakšpunktu).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (vismaz 5% pacientu, kas saņēma Eylea terapiju) bija asinsizplūdums konjunktīvā (25%), asinsizplūdums tīklenē (11%), redzes asuma samazināšanās (11%), sāpes acī (10%), katarakta (8%), paaugstināts intraokulārais spiediens (8%), stiklveida ķermeņa atslāņošanās (7%) un stiklveida ķermeņa apduļķojumi (7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētajos drošuma datos iekļautas visas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas astoņos eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV III fāzes pētījumos un kurām konstatēta pamatota iespējama cēloņsakarība ar injekcijas procedūru vai zālēm.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu:

ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula:** Visas ārstēšanas izraisītas nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas par pacientiem III fāzes pētījumos (datu apkopojums no III fāzes pētījumiem pacientiem ar SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV) vai pēcreģistrācijas laikā

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Biežums** | **Nevēlamā blakusparādība** |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | Retāk | Paaugstināta jutība\*\*\* |
| **Acu bojājumi** | Ļoti bieži | Redzes asuma samazināšanās, asinsizplūdums tīklenē, asinsizplūdums konjunktīvā, sāpes acī |
| Bieži | Tīklenes pigmentepitēlija plīsums\*, tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās, tīklenes deģenerācija, asinsizplūdums stiklveida ķermenī, katarakta, kortikāla katarakta, nukleāra katarakta, subkapsulāra katarakta, radzenes erozija, radzenes abrāzija, intraokulārā spiediena paaugstināšanās, neskaidra redze, stiklveida ķermeņa apduļķojumi, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, sāpes injekcijas vietā, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, plakstiņa tūska, asinsizplūdums injekcijas vietā, punktveida keratīts, konjunktīvas hiperēmija, acs hiperēmija |
| Retāk | Endoftalmīts\*\*, tīklenes atslāņošanās, tīklenes plīsums, irīts, uveīts, iridociklīts, lēcas apduļķošanās, radzenes epitēlija defekts, kairinājums injekcijas vietā, jušanas traucējumi acī, plakstiņa kairinājums, priekšējās kameras paplašināšanās, radzenes tūska. |
|  | Reti | Aklums, traumatiska katarakta, vitrīts, strutu uzkrāšanās acs priekšējā kamerā |
|  | Nav zināms | Sklerīts\*\*\*\* |

\* Stāvokļi, kuru rašanos saista tikai ar eksudatīvo SMD. Novēroti tikai eksudatīvās SMD pacientiem.

\*\* Kultūru pozitīvs un kultūru negatīvs endoftalmīts.

\*\*\* Ziņojumi pēcreģistrācijas laikā par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā izsitumiem, niezi, nātreni un atsevišķiem smagu anafilaktisku/anafilaktoīdu reakciju gadījumiem.

\*\*\*\* No pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem.

*Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*

Eksudatīvās SMD III fāzes pētījumos novēroja palielinātu konjunktīvas hemorāģijas biežumu pacientiem, kas lietoja antitrombotiskos līdzekļus. Šis palielinātais biežums bija salīdzināms starp pacientiem, kuri lietoja ranibizumabu un pacientiem, kuri lietoja Eylea.

Arteriālas trombembolijas (ATE) ir nevēlamas blakusparādības, kas var būt saistītas ar sistēmisku VEGF inhibīciju. Pastāv teorētisks arteriālas trombembolijas, tajā skaitā insulta un miokarda infarkta, risks pēc VEGF inhibitoru intravitreālas lietošanas.

Eylea klīniskajos pētījumos tika novērots zems arteriālas trombembolijas sastopamības biežums pacientiem ar SMD, DMT, CVO, miopiju saistītu DNV un ROP. Ņemot vērā indikācijas, būtiskas atšķirības starp pacientu grupām, kas tika ārstēti ar afliberceptu un attiecīgām salīdzinošām pacientu grupām, netika novērotas.

Tāpat kā lietojot citus terapeitiskus proteīnus, lietojot Eylea, pastāv imunogenitātes iespējamība.

Pediatriskā populācija

Eylea drošums ROP ārstēšanai tika izvērtēts 6 mēnešus ilgā III fāzes pētījumā, kurā piedalījās 75 priekšlaikus dzimuši zīdaiņi, kas sākuma stāvoklī ārstēšanā saņēma 0,4 mg aflibercepta. Ilgstošas lietošanas drošuma profils priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem nav pierādīts.

Nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņoja vairāk nekā vienam pacientiem, kas ārstēšanā saņēma 0,4 mg aflibercepta, bija tīklenes atslāņošanās, asinsizplūdums tīklenē, asinsizplūdums konjunktīvā, asinsizplūdums injekcijas vietā, intraokulārā spiediena paaugstināšanās un acs plakstiņa tūska.

Uzskata, ka uz priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem ar ROP attiecas pieaugušo indikāciju gadījumā konstatētās nevēlamās blakusparādības, lai gan III fāzes pētījumā ne visas blakusparādības tika novērotas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

* 1. **Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos tika izmantotas devas līdz 4 mg ar mēneša intervāliem, un novēroti atsevišķi pārdozēšanas gadījumi ar 8 mg.

Pārdozēšana ar palielinātu injekcijas tilpumu var izraisīt intraokulārā spiediena paaugstināšanos. Tādēļ pārdozēšanas gadījumā jākontrolē intraokulārais spiediens un, ja ārstējošais ārsts uzskata to par nepieciešamu, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 6.6. apakšpunktu).

1. **FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**
   1. **Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiski līdzekļi / līdzekļi pret neovaskularizāciju ATĶ kods: S01LA05

Aflibercepts ir rekombinants sapludināts proteīns, kas sastāv no cilvēka VEGF 1 un 2 receptora ekstracelulāro domēnu daļas, kas sapludināta ar cilvēka IgG1 Fc daļu.

Aflibercepts ir iegūts no Ķīnas kāmju olnīcu (ĶKO) K1 šūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Aflibercepts darbojas kā šķīstošs receptors-slazds, kas piesaista VEGF-A un PlGF ar lielāku afinitāti nekā to dabiskie receptori un tādējādi var inhibēt šo radniecīgo VEGF receptoru piesaistīšanās spēju un aktivāciju.

Darbības mehānisms

Vaskulārais endoteliālais augšanas faktors-A (VEGF-A) un placentas augšanas faktors (*placental growth factor* – PlGF) ir VEGF angioģenētisko faktoru grupas locekļi, kas var darboties kā spēcīgi endoteliālo šūnu mitoģenēzes, hemotakses un asinsvadu caurlaidības faktori. VEGF iedarbojas, saistoties ar diviem tirozīna kināzes receptoriem – VEGFR-1 un VEGFR-2, kas atrodas uz endoteliālo šūnu virsmas. PlGF piesaistās tikai VEGFR-1, kas atrodas arī uz leikocītu virsmas. VEGF-A izraisot pārmērīgu šo receptoru aktivāciju, var veidoties patoloģiska neovaskularizācija un pārmērīga asinsvadu caurlaidība. Šo procesu laikā PlGF var sinerģiski mijiedarboties ar VEGF-A, un ir zināms, ka tas arī veicina leikocītu infiltrāciju un asinsvadu iekaisumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

*Eksudatīvā SMD*

SMD eksudatīvai formai ir raksturīga patoloģiska dzīslenes neovaskularizācija (DNV). Asins un šķidruma eksudācija no DNV var izraisīt tīklenes sabiezēšanos vai tūsku un/vai asinsizplūdumus zem tīklenes/tīklenē, izraisot redzes asuma samazināšanos.

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma Eylea (viena injekcija mēnesī trīs mēnešus pēc kārtas, pēc tam – viena injekcija reizi 2 mēnešos), tīklenes centrālais biezums (TCB) samazinājās neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas, kā arī samazinājās vidējais DNV bojājumu izmērs, līdzīgi rezultātiem, kas tika iegūti, ievadot 0,5 mg ranibizumaba reizi mēnesī.

VIEW1 pētījumā tika noteikts vidējais TCB samazinājums optiskās koherences tomogrāfijā (OKT) (- 130 un -129 mikroni 52. nedēļā attiecīgi pētījuma grupām 2 mg Eylea reizi divos mēnešos un 0,5 mg ranibizumaba reizi mēnesī). Arī VIEW2 pētījuma 52. nedēļā tika noteikts vidējais TCB samazinājums OKT (-149 un -139 mikroni attiecīgi pētījuma grupām 2 mg Eylea reizi divos mēnešos un 0,5 mg ranibizumaba reizi mēnesī). DNV izmēru samazināšanās un TCB samazināšanās kopumā saglabājās otrajā pētījumu gadā.

Japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, tika veikts ALTAIR pētījums, kas uzrādīja līdzīgus rezultātus VIEW pētījumam, izmatojot 3 sākotnējās ikmēneša Eylea

2 mg injekcijas, kurām sekoja viena injekcija pēc turpmākajiem 2 mēnešiem un tad ārstēšanu turpinot ar “ārstēt un pagarināt” shēmu, lietojot dažādus intervālus starp zāļu ievadīšanu (2 -nedēļu vai 4 ‑nedēļu pielāgojumi) līdz maksimāli 16 nedēļu intervālam atbilstoši iepriekš precizētiem kritērijiem.

52. nedēļā bija vidējs samazinājums tīklenes centrālajā biezumā (TCB) OKT -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 -nedēļu pielāgojuma grupai un 4 -nedēļu pielāgojuma grupai. Pacientu proporcija bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija attiecīgi 68,3% un 69,1% 2 - un 4 -nedēļu pielāgojumu grupās. TCB samazināšanās abās grupās saglabājās ALTAIR pētījuma otrajā gadā.

ARIES pētījums tika veikts, lai izpētītu, vai “ārstēt un pagarināt” shēma, kas tiek uzsākta uzreiz pēc 3 sākotnējām ikmēneša Eylea 2 mg injekcijām un vienas papildu injekcijas veikšanas pēc 2 mēnešiem, ir līdzvērtīga “ārstēt un pagarināt” shēmai, kas tiek uzsākta vienu gadu pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacientiem, kuriem pētījuma gaitā bija nepieciešamas biežākas injekcijas nekā Q8 vismaz vienu reizi, TCB saglabājās augstāks, bet vidējais TCB samazinājums no sākumstāvokļa līdz 104. nedēļai bija ‑160,4 mikroni, kas bija līdzīgi pacientiem, kuri tika ārstēti Q8 vai retākos intervālos.

*Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas un vēnas zara oklūzijas*

TCVO un TVZO gadījumā sākas tīklenes išēmija un pastiprināta VEGF izdale, kas savukārt destabilizē ciešos savienojumus un veicina endoteliālo šūnu proliferāciju. VEGF aktivācija ir saistīta ar tīklenes asins barjeras pavājināšanos, pārmērīgu asinsvadu caurlaidību, tīklenes tūsku un neovaskularizācijas komplikācijām.

Pacientiem, kuri saņēma 6 secīgas ikmēneša Eylea injekcijas, novēroja konsistentu, ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (noteikts pēc vidējā TCB uzlabošanās). 24. nedēļā TCB samazināšanās bija ievērojami pārāka salīdzinājumā ar kontroles grupām visos trīs pētījumos (COPERNICUS pētījumā (TCVO): -457 vs. -145 mikroni; GALILEO pētījumā (TCVO): -449 vs. -169 mikroni; VIBRANT pētījumā (TVZO): -280 vs. -128 mikroni). Šī TCB samazināšanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli saglabājās līdz katra pētījuma beigām - 100. nedēļai COPERNICUS pētījumā, 76. nedēļai GALILEO pētījumā un 52. nedēļai VIBRANT pētījumā.

*Diabētiskā makulas tūska*

Diabētiskā makulas tūska ir sekas diabētiskai retinopātijai, un tai ir raksturīga pastiprināta asinsvadu caurlaidība un tīklenes kapilāru bojājums, kas var izraisīt redzes asuma samazināšanos.

Pacientiem, kuri saņēma Eylea, no kuriem lielākā daļa tika klasificēta kā tādi, kuriem ir II tipa cukura diabēts, novēroja ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (TCB, DRS līmenis)

VIVIDDME un VISTADME pētījumos 52. nedēļā noteiktais vidējais TCB samazinājums bija statistiski ievērojami augstāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar Eylea, nekā lāzera kontroles grupā, attiecīgi -192,4 un -183,1 mikroni Eylea 2Q8 grupās un -66,2 un -73,3 mikroni kontroles grupās. 100. nedēļā samazinājums saglabājās, un bija -195,8 un -191,1 mikroni 2Q8 Eylea grupās un -85,7 un

-83,9 mikroni kontroles grupās, attiecīgi VIVIDDME un VISTADME pētījumos.

VIVIDDME un VISTADME pētījumos tika izvērtēts ≥ 2 posmu uzlabojums digitālās retinopātijas skrīningā (DRS) iepriekš noteiktā veidā. DRS rezultāts bija novērtējams 73,7% pacientu VIVID DME pētījumā un 98,3% pacientu VISTA DME pētījumā. 52. nedēļā ≥ 2 posmu uzlabojumu DRS konstatēja 27,7% un 29,1% Eylea 2Q8 grupās un 7,5% un 14,3% kontroles grupās. 100. nedēļā procentuālie rādītāji bija attiecīgi 32,6% un 37,1% Eylea 2Q8 grupās un 8,2% un 15,6% kontroles grupās.

VIOLET pētījumā tika salīdzinātas trīs dažādas Eylea 2 mg lietošanas shēmas DMT ārstēšanai pēc vismaz vienu gadu ilgas ārstēšanas ar noteiktiem intervāliem, kad ārstēšana tika uzsākta ar 5 secīgām ikmēneša devām, kam sekoja devas lietošana ik pēc 2 mēnešiem. Pētījuma 52. un 100. nedēļā, t.i., otrajā un trešajā ārstēšanas gadā, vidējās TCB izmaiņas bija klīniski līdzīgas “ārstēt un pagarināt” (2T&E), *pro re nata* (2PRN) un 2Q8 grupās, attiecīgi -2,1; 2,2 un -18,8 mikronu 52. nedēļā un 2,3; ‑13,9 un -15,5 mikronu 100. nedēļā.

*Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija*

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija (ar miopiju saistīta DNV) ir biežs redzes zuduma cēlonis pieaugušajiem ar patoloģisku miopiju. Tā attīstās kā brūces dzīšanas mehānisms Bruha membrānas plīsuma rezultātā un ir redzi visapdraudošākais notikums patoloģiskas miopijas apstākļos.

Pacientiem, kuri saņēma Eylea MYRROR pētījumā (viena injekcija terapijas sākumā un papildu injekcijas slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā), TCB samazinājās neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas, lietojot Eylea 24. nedēļā (-79 mikroni un -4 mikroni attiecīgi 2 mg Eylea ārstēšanas grupā un kontroles grupā), kas saglabājās līdz 48. nedēļai. Turklāt vidējais DNV bojājumu izmērs samazinājās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Eksudatīvā SMD*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar SMD eksudatīvo formu (VIEW 1 un VIEW 2) ar kopumā

2 412 ārstētiem pacientiem un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (1 817 saņēma Eylea). Pacientu vecums bija diapazonā no 49 līdz 99 gadiem, vidējais vecums – 76 gadi. Šajos klīniskajos pētījumos apmēram 89 % (1616/1817) pacientu randomizēti ārstēšanai ar Eylea bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 63 % (1139/1817) bija 75 gadus veci vai vecāki. Katrā pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1:1:1, tika iedalīti 1 no 4 devas lietošanas režīmiem:

1. 2 mg Eylea ievadīšana reizi 8 nedēļās pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām (Eylea 2Q8);
2. 2 mg Eylea ievadīšana reizi 4 nedēļās (Eylea 2Q4);
3. 0,5 mg Eylea ievadīšana reizi 4 nedēļās (Eylea 0,5Q4) un
4. 0,5 mg ranibizumaba ievadīšana reizi 4 nedēļās (ranibizumabs 0,5Q4).

Pētījumu otrajā gadā pacienti turpināja saņemt sākotnēji randomizēto devu, bet tika izmantots modificēts devas ievadīšanas režīms, ko noteica redzes un anatomiskie iznākumi, izmantojot protokolā definēto maksimālo intervālu starp devām – 12 nedēļas.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to protokolā noteikto pacientu procentuālā attiecība, kuri saglabāja redzi, piemēram, mazāk nekā 15 burtu redzes asuma zudums 52. nedēļā no sākuma stāvokļa.

VIEW1 pētījumā 52. nedēļā 95,1% pacientu Eylea 2Q8 grupā saglabāja redzi salīdzinājumā ar 94,4% pacientu ranibizumaba 0,5Q4 grupā. VIEW2 pētījumā 52. nedēļā 95,6% pacientu Eylea 2Q8 grupā saglabāja redzi salīdzinājumā ar 94,4% pacientu ranibizumaba 0,5Q4 grupā. Abos pētījumos tika pierādīta Eylea līdzvērtība un klīniskā ekvivalence ranibizumaba 0,5Q4 grupai.

Detalizēti abu pētījumu kombinētā analīzē iegūtie rezultāti attēloti zemāk esošajā 2. tabulā un 1. attēlā.

1. **tabula:** Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā (primārā analīze) un 96. nedēļā; kombinēti dati no VIEW1 un VIEW2 pētījumiemB)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākums** | **Eylea 2Q8 E)**  (2 mg Eylea reizi 8 nedēļās pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām) **(N = 607)** | | **Ranibizumabs 0,5Q4**  0,5 mg ranibizumaba reizi 4 nedēļās)  **(N = 595)** | |
|  | 52. nedēļa | 96. nedēļa | 52. nedēļa | 96. nedēļa |
| Vidējais injekciju skaits | 7,6 | 11,2 | 12,3 | 16,5 |
| Vidējais injekciju skaits (no  52. līdz 96. nedēļai) |  | 4,2 |  | 4,7 |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar < 15 burtu zudumu no sākuma stāvokļa (PPSA)) | 95,33%B) | 92,42% | 94,42% B) | 91,60% |
| Starpība C)  (95% TI)D) | 0,9%  (-1,7; 3,5)F) | 0,8%  (-2,3; 3,8)F) |  |  |
| Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRSA) noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 8,40 | 7,62 | 8,74 | 7,89 |
| Vidējā starpība LS A)  (ETDRS burti) C)  (95% TI)D) | -0,32  (-1,87; 1,23) | -0,25  (-1,98; 1,49) |  |  |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem no sākuma stāvokļa | 30,97% | 33,44% | 32,44% | 31,60% |
| Starpība C)  (95% TI)D) | -1,5%  (-6,8; 3,8) | 1,8%  (-3,5; 7,1) |  |  |

1. BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes

PPS: *Per Protocol Set*- protokolā noteiktā grupa

B) *Full Analysis Set* (FAS – pilnas analīzes komplekts), *Last Observation Carried Forward* (LOCF – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu) visām analīzēm, izņemot pacientu proporcionālajai attiecībai, kurai saglabājās redzes asums 52. nedēļā, kas ir protokolā noteiktā grupa (PPS – *Per Protocol Set*)

C) Starpība ir Eylea grupas vērtība, no kuras atņemta ranibizumaba grupas vērtība. Pozitīva vērtība liecina par ieguvumu Eylea grupai.

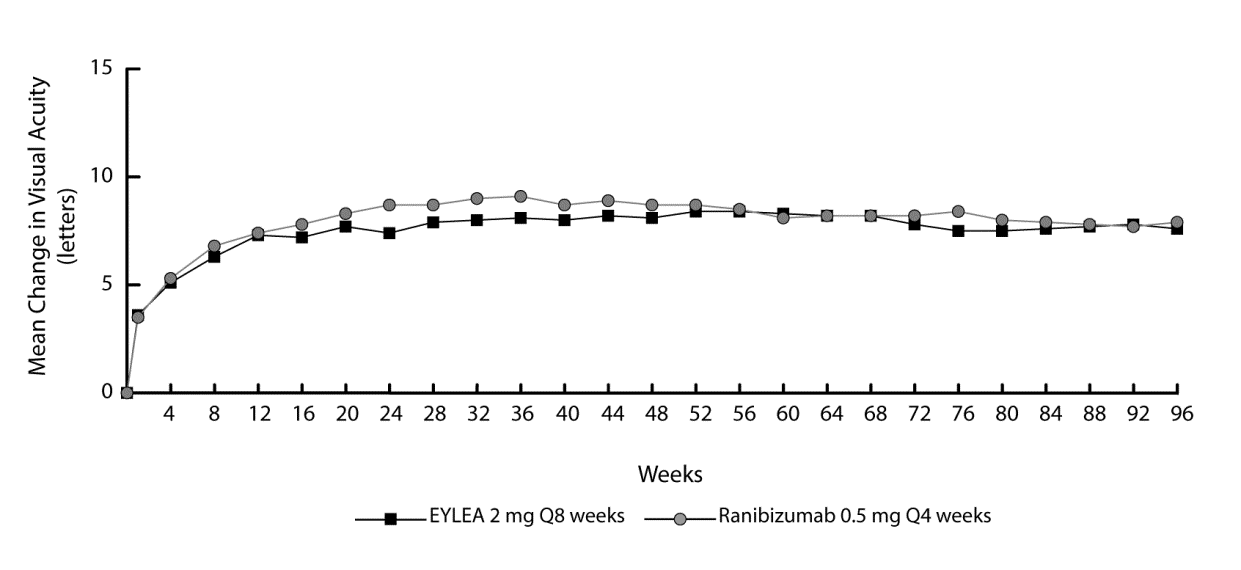
D) Ticamības intervāls (TI), kas aprēķināts pēc standarta aproksimācijas

E) Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar trīs ikmēneša devām

F) Ticamības intervāls, kas atrodas pilnībā virs -10%, liecina par Eylea līdzvērtību ranibizumabam

* 1. **attēls.** Vidējās redzes asuma izmaiņas,   
     salīdzinot sākuma stāvokli un 96. nedēļu kombinētiem

datiem no View1 un View2 pētījuma



Nedēļas

2 mg EYLEA reizi 8 nedēļas

0,5 mg ranibizumaba reizi 4 nedēļas\*

Vidējās redzes asuma izmaiņas

(burti)

Analizējot kombinētos datus no VIEW1 un VIEW2, Eylea uzrādīja klīniski pamatotas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta vizuālo funkciju anketā (National Eye Institute Visual Function Questionnaire

NEI VFQ-25) bez klīniski pamatotas atšķirības no ranibizumaba. Šo izmaiņu apjoms bija līdzīgs apjomam, ko novēroja publicētajos pētījumos, kas atbilda 15 burtu redzes asuma ieguvumam Labākā koriģētā redzes asuma skalā (BCVA).

Otrajā pētījuma gadā efektivitāte kopumā saglabājās līdz pēdējam novērtējumam 96. nedēļā, un 2-4 % pacientu visas injekcijas bija nepieciešamas ar mēneša intervālu, un trešdaļai pacientu bija nepieciešama vismaz viena injekcija ar tikai viena mēneša intervālu.

Vidējais DNV samazinājums bija acīmredzams visās devu grupās abos pētījumos.

Efektivitātes rezultāti visās izvērtējamās apakšgrupās (piem., vecums, dzimums, rase, sākotnējais redzes asums, bojājuma tips, bojājuma lielums) katrā pētījumā un kombinētajā analīzē atbilda rezultātiem visā populācijā.

ALTAIR bija 96 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts pētījums, kas tika veikts 247 japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, ar mērķi noskaidrot Eylea efektivitāti un drošumu divos atšķirīgos pielāgošanas intervālos (2 - nedēļas un 4 -nedēļas) “ārstēt un pagarināt” shēmā.

Visi pacienti 3 mēnešus saņēma Eylea 2 mg ikmēneša devas, kam sekoja viena injekcija pēc turpmākajiem 2 mēnešiem. 16. nedēļā pacienti tika randomizēti 1:1 divās ārstēšanas grupās: 1) Eylea “ārstēt un pagarināt” ar 2 -nedēļu pielāgojumu un 2) Eylea “ārstēt un pagarināt” ar 4 – nedēļu pielāgojumu. Par intervālu starp zāļu ievadīšanu, pagarināšanu vai saīsināšanu tika lemts atbilstoši vizuāliem un/vai anatomiskiem kritērijiem, kas norādīti protokolā, ar 16 nedēļu maksimālo intervālu starp zāļu ievadīšanu abām grupām.

Primārās efektivitātes mērķa kritērijs bija vidējas izmaiņas BCVA no sākotnējām vērtībām līdz 52. nedēļai. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pacientu daļa, kas nezaudēja ≥15 burtus, un pacientu daļa, kas ieguva vismaz 15 burtus BCVA no sākotnējās vērtības līdz 52. nedēļai.

52. nedēļā pacienti “ārstēt un pagarināt” grupā ar 2 nedēļu pielāgojumu ieguva vidēji 9,0 burtus no sākotnējās vērtības, salīdzinot ar 8,4 burtiem 4 nedēļu pielāgojuma grupā [LS vidēja atšķirība burtos (95% TI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Pacientu daļa, kas nezaudēja ≥15 burtus, divās ārstēšanas grupās bija līdzīga (96,7 % 2 nedēļu un 95,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupās). Pacientu daļa, kas ieguva ≥15 burtus, 52. nedēļā bija 32,5% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 30,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Pacientu daļa, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām vai vairāk, bija 42,3%

2 nedēļu pielāgojuma grupā un 49,6% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Turklāt 4 nedēļu pielāgojuma grupā 40,7% pacientu zāļu ievadīšanas intervāls tika pagarināts līdz 16 nedēļām. Pēdējā vizītē līdz

52. nedēļai attiecīgi 56,8% un 57,8% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu pielāgojuma grupās bija ieplānota nākošā injekcija ar intervālu 12 nedēļas vai vairāk.

Pētījuma otrajā gadā efektivitāte kopumā saglabājās līdz pēdējam novērtējumam 96. nedēļā, ieskaitot vidējo pieaugumu, salīdzinot ar sākumstāvokli, par 7,6 burtiem 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 6,1 burtu 4 nedēļu pielāgojuma grupā. To pacientu īpatsvars, kuri pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām vai ilgāk, bija 56,9% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 60,2% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Pēdējā vizītē pirms 96. nedēļas 64,9% un 61,2% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu ilgā pielāgojuma grupā attiecīgi ieplānoja nākamo injekciju 12 nedēļu laikā vai vēlāk. Otrajā ārstēšanas gadā pacienti gan 2 nedēļu, gan 4 nedēļu ilgā pielāgojuma grupā saņēma attiecīgi 3,6 un 3,7 injekcijas. 2 gadu ārstēšanas laikā pacienti saņēma vidēji 10,4 injekcijas.

Acu un sistēmiskā drošuma profili bija līdzīgi pivotālos VIEW1 un VIEW2 pētījumos novērotajam drošumam.

ARIES bija 104 nedēļas ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts pētījums, kas tika veikts 269 pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, ar mērķi novērtēt, vai “ārstēt un pagarināt” shēma, kas tika uzsākta pēc 3 secīgām ikmēneša devām, kam sekoja lietošanas pagarināšana līdz 2 mēnešu ārstēšanas intervālam, ir līdzvērtīga “ārstēt-un-pagarināt” shēmai, kas tika uzsākta pēc pirmā ārstēšanas gada, efektivitātes un drošuma ziņā.

ARIES pētījumā tika noteikts arī to pacientu īpatsvars, kuriem, pamatojoties uz pētnieka lēmumu, bija nepieciešama biežāka ārstēšana, nekā ik pēc 8 nedēļām. Pētījuma laikā 62 pacienti no 269 pacientiem saņēma biežākas devas vismaz vienu reizi. Šādi pacienti palika pētījumā un saņēma ārstēšanu atbilstoši pētnieka labākajam klīniskajam vērtējumam, bet ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām, un šo pacientu ārstēšanas intervāli pēc tam varēja tikt pagarināti. Vidējais ārstēšanas intervāls pēc lēmuma par biežāku injekciju bija 6,1 nedēļa. Pacientiem, kuriem bija nepieciešama biežāka ārstēšana vismaz vienu reizi pētījuma gaitā, 104. nedēļā BCVA bija zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tā nebija nepieciešama, un vidējās BCVA izmaiņas no pētījuma sākuma līdz beigām bija +2,3 ± 15,6 burti. 85,5% no biežāk ārstētajiem pacientiem saglabājās redze, t. i., tika zaudēti mazāk nekā 15 burti, bet 19,4% pacientu ieguva 15 burtus vai vairāk. To pacientu drošuma profils, kuri tika ārstēti biežāk nekā ik pēc 8 nedēļām, bija salīdzināms ar VIEW1 un VIEW2 pētījuma drošuma datiem.

*Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar makulas tūsku pēc TCVO (COPERNICUS un GALILEO) ar kopumā 358 ārstētiem pacientiem un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (217 saņēma Eylea). Pacientu vecums bija diapazonā no 22 līdz 89 gadiem, vidējais vecums – 64 gadi. TCVO pētījumos apmēram 52% (112/217) ārstēšanai ar Eylea randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 18% (38/217) pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 3:2, tika iedalīti grupā, kas saņēma 2 mg Eylea ik pēc

4 nedēļām (2Q4), vai kontroles grupā, kas saņēma placebo injekcijas ik pēc 4 nedēļām - kopumā 6 injekcijas.

Pēc 6 secīgām ikmēneša injekcijām pacienti saņēma atkārtotu ārstēšanas kursu, ja vien atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem, izņemot pacientus GALILEO pētījuma kontroles grupā, kuri turpināja saņemt placebo (kontrole kontrolei) līdz 52. nedēļai. No šī brīža visi pacienti tika ārstēti, ja atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu procentuālā attiecība, kuriem novēroja BCVA uzlabošanos par vismaz 15 burtiem pētījuma 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Sekundārais efektivitātes rādītājs bija redzes asuma pārmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Abos pētījumos rezultātu starpība ārstēšanas grupās norādīja uz statistiski nozīmīgu Eylea pārākumu. Redzes asuma maksimālā uzlabošanās bija sasniegta 3. mēnesī ar turpmākā redzes asuma un TCD stabilizēšanos līdz 6. mēnesim.Statistiski nozīmīga starpība tika saglabāta līdz 52. nedēļai.

Sīkāki abu pētījumu analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 3. tabulā un 2. attēlā.

**3. tabula:** Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā, 52. nedēļā un 76./100. nedēļā (pilnas analīzes komplekts ar LOCFC)) COPERNICUS un GALILEO pētījumos

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **COPERNICUS** | | | | | | | | **GALILEO** | | | | | | | | |
| **24 nedēļas** | | **52 nedēļas** | | | | **100 nedēļas** | | **24 nedēļas** | | | | **52 nedēļas** | | | **76 nedēļas** | |
| **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 114)** | **Kontroles**  **grupa**  **(N = 73)** | | **Eylea 2 mg**  **(N = 114)** | **Kontroles grupa**E)  **(N = 73)** | **Eylea F)**  **2 mg**  **(N = 114)** | | **Kontroles grupaE,F)**  **(N = 73)** | | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 103)** | **Kontroles**  **Grupa**  **(N = 68)** | **Eylea 2 mg**  **(N = 103)** | | **Kontroles grupa**  **(N = 68)** | **Eylea G)**  **2 mg**  **(N = 103)** | | **Kontroles**  **grupa G)**  **(N = 68)** | |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 56% | 12% | | 55% | 30% | 49,1% | | 23,3% | | 60% | 22% | 60% | | 32% | 57,3% | | 29,4% | |
| Svērtā starpībaA,B,E) (95% TI)  p-vērtība | 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 | |  | |
| Vidējās BCVAC) izmaiņas atbilstoši ETDRSC) noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 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) | |
| Vidējā starpība LSA,C,D,E) (95% TI)  p-vērtība | 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) Starpība ir Eylea 2 mg Q4 grupas vērtība mīnus kontroles vērtība

B) Starpība un ticamības intervāls (TI) ir aprēķināti, izmantojot Kohrana-Mantela-Henzela (KMH) testu, pielāgotu reģionam (Amerika pret pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa pret Āzijas/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī (> 20/200 un ≤ 20/200)

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu

SD: Standarta deviācija

LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes

D) Mazāko kvadrātu metode un ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, reģions (Amerika pret pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa pret Āziju/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un sākuma stāvokļa BCVA kategorija (> 20/200 un ≤ 20/200)

E) COPERNICUS pētījumā kontroles grupas pacienti varēja pēc vajadzības saņemt Eylea, sākot ar katru 4. nedēļu laika periodā no 24. līdz 52. nedēļai; pacientiem bija vizītes katru 4. nedēļu.

F) COPERNICUS pētījumā gan kontroles grupas, gan Eylea 2 mg lietotāju grupas pacienti pēc vajadzības saņēma Eylea 2 mg, sākot ar katru 4. nedēļu laika periodā no 52. līdz 96. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru ceturksni, bet, ja nepieciešams, varēja ierasties katru 4. nedēļu.

G) GALILEO pētījumā gan kontroles grupas, gan Eylea 2 mg lietotāju grupas pacienti pēc vajadzības saņēma Eylea 2 mg, sākot ar katru 8. nedēļu laika periodā no 52. līdz 68. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru 8. nedēļu.

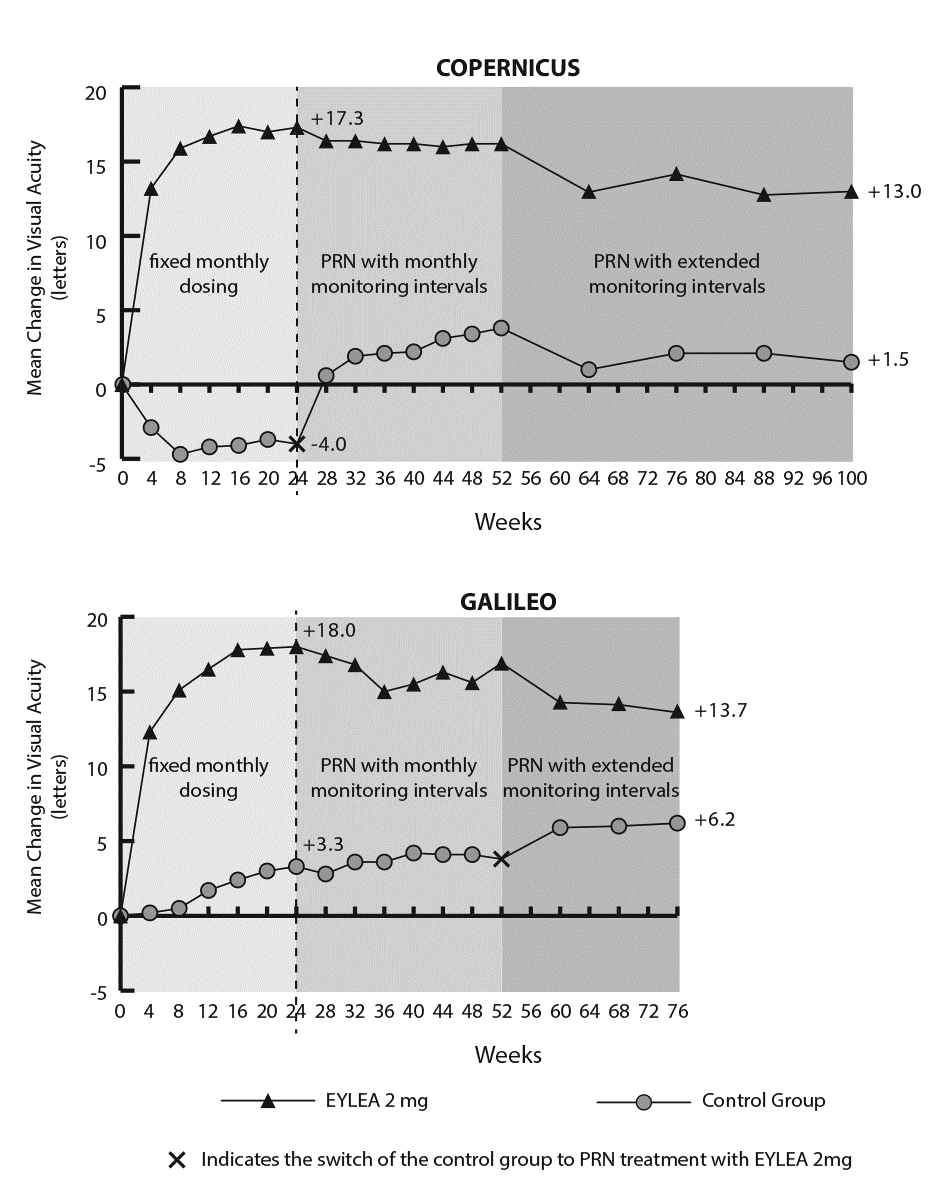
**2. attēls**: Vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 76./100. nedēļai redzes asumā pēc ārstēšanas grupas COPERNICUS un GALILEO pētījumos (pilnas analīzes komplekts)

**Vidējās redzes asuma izmaiņas**

**(burti)**

**Vidējās redzes asuma izmaiņas**

**(burti)**



**noteikta**

**mēneša deva**

**PRN ar ikmēneša**

**uzraudzības intervāliem**

**PRN ar pagarinātiem**

**uzraudzības intervāliem**

**Nedēļas**

**noteikta**

**mēneša deva**

**PRN ar ikmēneša**

**uzraudzības intervāliem**

**PRN ar pagarinātiem**

**uzraudzības ntervāliem**

**Nedēļas**

**Kontroles grupa**

**Norāda kontroles grupas pāreju uz PRN ar EYLEA 2 mg**

GALILEO pētījumā 86,4 % (n=89) pacientu Eylea grupā un 79,4 % (n=54) pacientu placebo grupā bija perfūzija TCVO sākuma stāvoklī. 24. nedēļā tā bija 91,8 % (n=89) pacientu Eylea grupā un 85,5

% (n=47) pacientu placebo grupā. Pacienti saglabāja šīs attiecības līdz 76. nedēļai, 84,3 % (n=75) pacientu Eylea grupā un 84,0 % (n=42) pacientu placebo grupā.

COPERNICUS pētījumā 67,5 % (n=77) pacientu Eylea grupā un 68,5 % (n=50) pacientu placebo grupā bija perfūzija TCVO sākuma stāvoklī. 24. nedēļā tā bija 87,4 % (n=90) pacientu Eylea grupā un 58,6 % (n=34) pacientu placebo grupā. Pacienti saglabāja šīs attiecības līdz 100. nedēļai, 76,8 % (n=76) pacientu Eylea grupā un 78 % (n=39) pacientu placebo grupā. Pacienti placebo grupā bija tiesīgi saņemt Eylea no 24. nedēļas.

Eylea terapijas ietekme uz redzes funkciju bija līdzīga kā pacientiem ar perfūziju un bez perfūzijas sākuma stāvoklī. Ārstēšanas efekts visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, vecums, dzimums, rase, sākotnējais redzes asums, TCVO ilgums) katrā pētījumā kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

Analizējot kombinētos datus no GALILEO un COPERNICUS, Eylea uzrādīja klīniski pamatotas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta vizuālo funkciju anketā (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25). Šo izmaiņu apjoms bija līdzīgs apjomam, ko novēroja publicētajos pētījumos, kas atbilda 15 burtu redzes asuma ieguvumam Labākā koriģētā redzes asuma skalā (BCVA).

*Sekundāra makulas tūska sakarā ar TVZO*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā pacientiem ar sekundāru makulas tūsku sakarā ar TVZO (VIBRANT), kas ietver semiretinālu vēnas oklūziju. Kopumā tika ārstēti un izvērtēta efektivitāte 181 pacientam (91 ar Eylea). Pacientu vecums bija diapazonā no 42 līdz 94 gadiem, vidējais vecums – 65 gadi. TVZO pētījumā apmēram 58 % (53/91) pacientu, kas tika randomizēti Eylea grupā, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 23 % (21/91) pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1, tika iedalīti grupā, kam tika veikta 2 mg Eylea ievadīšana reizi 8 nedēļās pēc 6 sākotnējām ikmēneša injekcijām vai grupā, kas saņēma lāzerfotokoagulāciju (lāzera kontroles grupa). 12. nedēļas sākumā pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu lāzerfotokoagulāciju (sauktu par „glābējlāzerterapiju”) ar minimālo intervālu 12 nedēļas. Pamatojoties uz iepriekš noteiktiem kritērijiem, pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu glābējterapiju ar Eylea 2 mg no 24. nedēļas, ievadot reizi 4 nedēļās 3 mēnešus ik pēc 8 nedēļām.

VIBRANT pētījumā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu proporcija, kas 24. nedēļā BCVA sasniedza vismaz 15 burtus salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, un Eylea grupā konstatēja pārākumu salīdzinājumā ar lāzera kontroles grupu.

VIBRANT pētījumā 24. nedēļā bija izmaiņas redzes asuma sekundārajā efektivitātes mērķa kritērijā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, kas bija statistiski nozīmīgs, lietojot Eylea. Redzes uzlabošanās bija strauja un sasniedza tās stabilizēšanos 3. mēnesī ar sekojošu efekta saglabāšanos līdz 12. mēnesim.

24. nedēļas sākumā lāzera grupā 67 pacienti saņēma glābējterapiju ar Eylea (Aktīvā kontrole/Eylea 2 mg grupa), kas izraisīja redzes asuma uzlabošanos par apmēram 5 burtiem no 24. līdz 52. nedēļai.

Sīkāki abu pētījumu analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 4. tabulā un 3. attēlā.

**4.tabula:** Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā un 52. nedēļā (pilnas analīzes komplekts ar LOCF) VIBRANT pētījumā

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **VIBRANT** | | | |
| **24. nedēļa** | | **52. nedēļa** | |
|  | **Eylea 2mg Q4**  **(N = 91)** | **Aktīvā kontrole (lāzeris)**  **(N = 90)** | **Eylea 2mg Q8**  **(N = 91) D)** | **Aktīvā kontrole (lāzeris)/Eylea 2mgE)**  **(N = 90)** |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (%) | 52,7% | 26,7% | 57,1% | 41,1% |
| Svērtā starpība A,B (%)  (95% TI)  p-vērtība | 26,6%  (13,0, 40,1)  p=0.0003 |  | 16,2%  (2,0, 30,5)  p=0,0296 |  |
| Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD) | 17,0  (11,9) | 6,9  (12,9) | 17,1  (13,1) | 12,2 (11,9) |
| Vidējā starpība LS A,C)  (95% TI)  p-vērtība | 10,5  (7,1, 14,0)  p< 0.0001 |  | 5,2  (1,7, 8,7)  p=0,0035F) |  |

A) Starpība ir Eylea 2 mg Q4 nedēļas vērtība mīnus lāzera kontroles vērtība

B) Starpība un ticamības intervāls (TI) 95% ir aprēķināti, izmantojot Mantela-Henzela vērtēšanas testu, pielāgotu reģionam (Ziemeļamerika pret Japānu) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī (> 20/200 un ≤ 20/200)

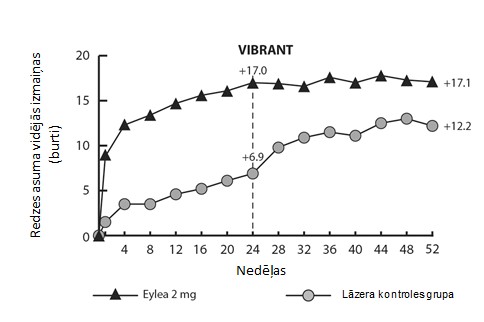
C) Mazāko kvadrātu metode un 95% ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija (> 20/200 un ≤ 20/200) un reģions (Ziemeļamerika pret Japānu) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariācija

D) No 24. nedēļas terapijas intervāli Eylea grupā tika pagarināti no 4 nedēļām līdz 8 nedēļām līdz 48. nedēļai

E) 24. nedēļas sākumā lāzera grupā iesaistītie varēja saņemt glābējterapiju ar Eylea, ja viņi atbilda vismaz vienam iepriekš noteiktam kritērijam. Kopumā šajā grupā 67 pacienti saņēma Eylea glābējterapiju. Eylea glābējterapijas fiksētā deva bija trīs reizes Eylea 2 mg katru 4. nedēļu pēc injekcijām katru 8. nedēļu.

F) Nominālā p-vērtība

**3.attēls:** Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam no sākuma stāvokļa līdz 52. nedēļai VIBRANT pētījumā



Sākuma stāvoklī proporcionāli perfuzētie pacienti Eylea un lāzera grupā bija attiecīgi 60% un 68%. 24. nedēlā šī proporcija bija attiecīgi 80% un 67%. Eylea grupā perfuzēto pacientu proporcija saglabājas līdz 52. nedēļai. Lāzera grupā, kurā no 24. nedēļas pacienti bija piemēroti Eylea glābējterapijai, perfuzēto pacientu skaits palielinājās līdz 78% 52. nedēļā.

*Diabētiskā makulas tūska*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar DMT (VIVIDDME un VISTADME). Kopumā tika ārstēti un efektivitāti varēja izvērtēt 862 pacientiem, 576 ar Eylea. Pacienti bija vecumā no 23 līdz 87 gadiem, vidējais vecums – 63 gadi. DMT pētījumos apmēram 47% (268/576) pacientu, kuri tika randomizēti Eylea terapijai, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 9% (52/576) bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos lielākajai daļai pacientu bija II tipa cukura diabēts.

Abos pētījumos pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1:1, tika iedalīti 1 no 3 devas lietošanas režīmiem:

1. 2 mg Eylea ievadīšana reizi 8 nedēļās pēc 5 sākotnējām ikmēneša injekcijām (Eylea 2Q8);
2. 2 mg Eylea ievadīšana reizi 4 nedēļās (Eylea 2Q4); un
3. makulas lāzerfotokoagulācija (aktīvā kontrole).

Sākot no 24. nedēļas, pacienti, kuri atbilda iepriekš noteiktiem redzes pasliktināšanās kritērijiem, varēja saņemt papildu ārstēšanu: pacienti Eylea grupās varēja saņemt lāzerterapiju un pacienti kontroles grupās varēja lietot Eylea.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vidējās BCVA izmaiņas 52. nedēļā, un abas Eylea 2Q8 un Eylea 2Q4 grupas pierādīja statistiski nozīmīgāku un pārāku efektivitāti salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šis ieguvums saglabājās līdz 100. nedēļai.

Sīkāki VIVIDDME un VISTADME pētījumu analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 5. tabulā un

4. attēlā.

**5. tabula:** Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā un 100. nedēļā (pilnas analīzes komplekts ar LOCF) VIVIDDME un VISTADME pētījumos

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **VIVIDDME** | | | | | | **VISTADME** | | | | | | | |
| **52 nedēļas** | | | **100 nedēļas** | | | **52 nedēļas** | | | | **100 nedēļas** | | | |
| **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 135)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 132)** | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 135)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 132)** | | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 151)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 154)** | | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 151)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 154)** | |
| Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS E noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 10,7 | 10,5 | 1,2 | 9,4 | 11,4 | 0,7 | | 10,7 | 12,5 | 0,2 | | 11,1 | 11,5 | 0,9 | |
| Vidējā starpība LS B,C,E  (97,5% TI) | 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) |  | |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar > 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 33% | 32% | 9% | 31,1% | 38,2% | 12,1% | | 31% | 42% | 8% | | 33,1% | 38,3% | 13,0% | |
| Pielāgotā starpība D,C,E  (97,5% TI) | 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 Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 5 ikmēneša injekcijām

B LS vidējais un TI, pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur sākuma stāvokļa BCVA vērtība ir neatkarīgais mainīgais lielums un faktors ir ārstēšanas grupa. VIVIDDME pētījumā kā papildu faktoru iekļāva reģionu (Eiropa/Austrālija pret Japānu pētījumā), bet VISTADME pētījumā kā faktoru iekļāva anamnēzē esošu MI un/vai cerebrovaskulāru notikumu (CVN).

C Starpība ir Eylea grupas vērtība, no kuras atņemta aktīvās kontroles grupas (lāzerterapijas) vērtība.

D Starpība starp ticamības intervālu (TI) un statistikas testu ir aprēķināta, izmantojot Mantela-Henzela (MH) svērto sistēmu, pielāgotu reģionam (Eiropa/Austrālija pret Japānu pētījumā) VIVIDDME pētījumā un anamnēzē esošu MI vai CVN VISTADME pētījumā

E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu

LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes

TI: Ticamības intervāls

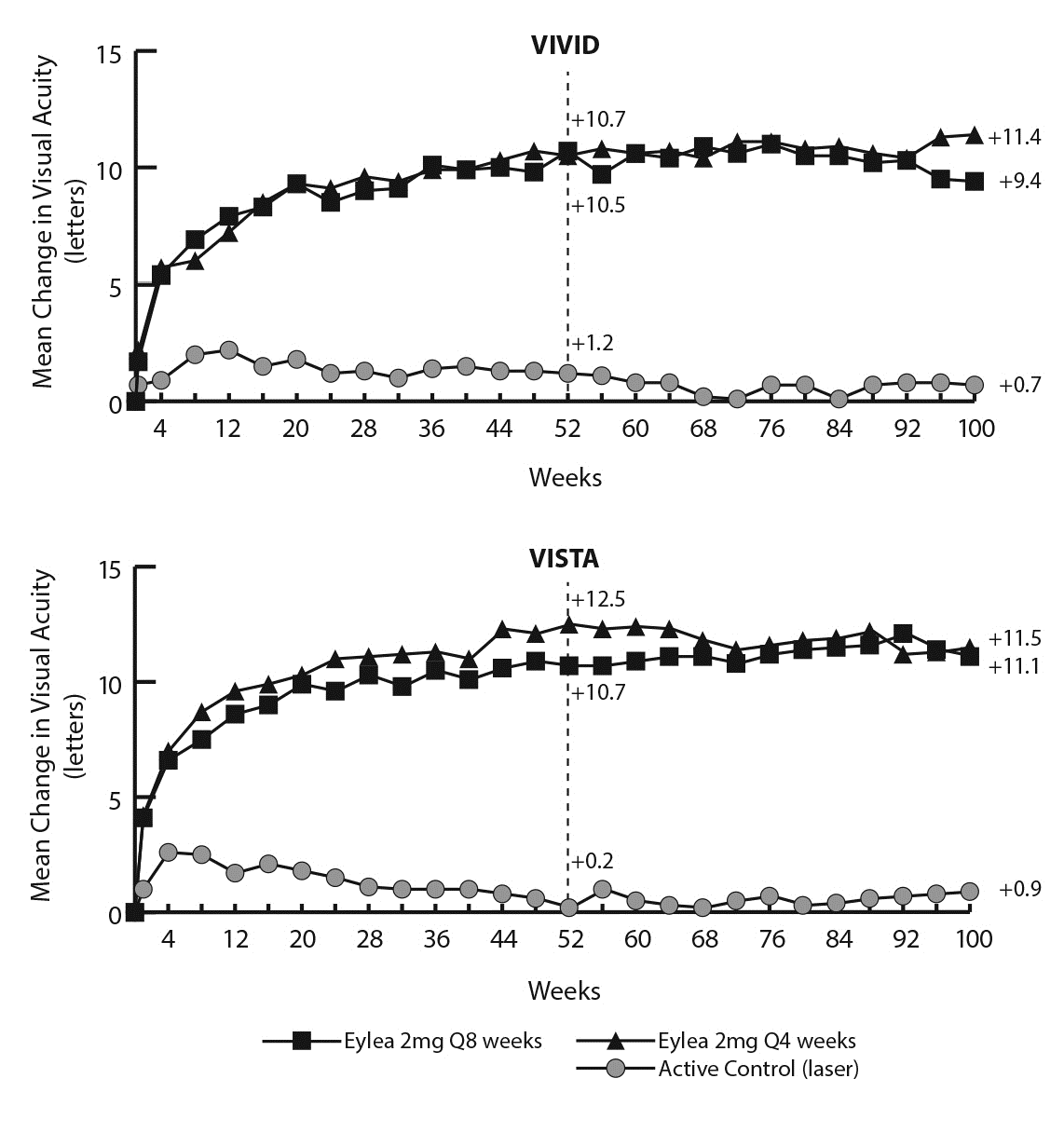
1. **attēls:** Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam no sākuma stāvokļa līdz 100. nedēļai VIVIDDME un VISTADME pētījumos

Vidējās redzes asuma izmaiņas

(burti)

Vidējās redzes asuma izmaiņas

(burti)



Nedēļas

Nedēļas

Eylea 2 mg reizi 8 nedēļās Eylea 2 mg reizi 4 nedēļās Aktīvā kontrole (lāzers)

Ārstēšanas efekts visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, vecums, dzimums, rase, sākotnējais HbA1c, sākotnējais redzes asums, iepriekšēja anti-VEGF terapija) katrā pētījumā un kombinētā analīzē kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

VIVIDDME un VISTADME pētījumos attiecīgi 36 (9%) un 197 (43%) pacienti iepriekš saņēma anti- VEGF terapiju ar 3 mēnešu vai ilgāku zāļu izdalīšanās periodu. Ārstēšanas efekts pacientu apakšgrupā, kas pirms pētījuma saņēma VEGF inhibitoru, bija līdzīgs pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši VEGF inhibitorus.

Pacienti ar abpusēju slimību varēja saņemt anti-VEGF terapiju otrā acī, ja ārsts to noteica par nepieciešamu. VISTADME pētījumā 217 (70,7%) no Eylea pacientiem saņēma abpusējas Eylea injekcijas līdz 100. nedēļai; VIVIDDME pētījumā 97 (35,8%) no Eylea pacientiem saņēma atšķirīgu anti-VEGF terapiju otrā acī.

Neatkarīgs salīdzinošs pētījums (*DRCR.net Protocol T*) izmantoja noteiktu lietošanas režīmu, pamatojoties uz noteiktu TCB un atkārtotu redzes ārstēšanas kritēriju. Ievērojot šādu ārstēšanas režīmu, 52. nedēļā aflibercepta ārstēšanas grupā (n=224) pacienti saņēma vidēji 9,2 injekcijas, kas ir vienāds ar saņemto injekciju skaitu Eylea 2Q8 lietotāju grupā VIVIDDME un VISTADME, bet neatkarīgā salīdzinošā pētījuma (*Protocol T*) kopējā efektivitāte aflibercepta terapijas grupā tika salīdzināta ar Eylea 2Q8 grupu VIVIDDME un VISTADME. Neatkarīgajā salīdzinošajā pētījumā (*Protocol T*) tika novēroti vidēji 13,3 papildu burti 42 % pacientu, iegūstot vismaz 15 burtus no sākuma stāvokļa. Drošuma rezultāti parādīja, ka kopējā acu un ar acīm nesaistītu blakusparādību (tajā skaitā ATE) sastopamība bija salīdzināma visās ārstēšanas grupās katrā no pētījumiem un starp pētījumiem.

VIOLET bija 100 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atvērts, aktīvi kontrolēts pētījums, kas tika veikts DMT pacientiem, un tajā tika salīdzinātas trīs dažādas Eylea 2 mg lietošanas shēmas DMT ārstēšanai pēc vismaz vienu gadu ilgas ārstēšanas ar noteiktiem intervāliem, kad ārstēšana tika uzsākta ar 5 secīgām ikmēneša devām, kam sekoja devas lietošana ik pēc 2 mēnešiem. Pētījuma mērķis bija novērtēt, vai Eylea 2 mg “ārstēt un pagarināt” shēma (2TE&E, kur intervāli starp injekcijām bija vismaz 8 nedēļas un tika pakāpeniski pagarināti atbilstoši klīniskiem un anatomiskiem iznākumiem), ir līdzvērtīga Eylea 2 mg lietošanas shēmai pēc nepieciešamības (2PRN, kad pacienti tika novēroti ik pēc 4 nedēļām un injekcija tika veikta nepieciešamības gadījumā atbilstoši klīniskiem un anatomiskiem iznākumiem), un Eylea 2 mg devas lietošanai ik pēc 8 nedēļām (2Q8) otrajā un trešajā ārstēšanas gadā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs (BCVA izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli 52. nedēļā) bija 0,5 ± 6,7 burti 2T&E grupā un 1,7 ± 6,8 burti 2PRN grupā salīdzinājumā ar 0,4 ± 6,7 burtiem 2Q8 grupā, sasniedzot statistisko līdzvērtību (p < 0,0001 abiem salīdzinājumiem; NI starpība 4 burti). BCVA izmaiņas no sākotnējā stāvokļa uz 100. nedēļu atbilda 52. nedēļas rezultātiem: -0,1 ± 9,1 burts 2T&E grupā un 1,8 ± 9,0 burti 2PRN grupā salīdzinājumā ar 0,1 ± 7,2 burtiem 2Q8 grupā. Vidējais injekciju skaits 100 nedēļu laikā 2Q8fix, 2T&E un 2PRN grupās bija attiecīgi 12,3; 10,0 un 11,5.

Acu un sistēmiskais drošums visās 3 ārstēšanas grupās bija līdzīgs tam, kāds novērots VIVID un VISTA galvenajos pētījumos.

2T&E grupā intervālu starp injekcijām pieaugums un samazinājums notika pēc pētnieka ieskatiem; pētījumā tika rekomendēts pielietot intervālu pieaugumu par 2 nedēļām.

*Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā iepriekš neārstētiem aziātu pacientiem, kuriem bija ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija. Kopumā tika ārstēti un izvērtēta efektivitāte 121 pacientam (90 ar Eylea). Pacientu vecums bija diapazonā no 27 līdz 83 gadiem, vidējais vecums – 58 gadi. Ar miopiju saistītā dzīslenes neovaskularizācijas pētījumā apmēram 36 % (33/91) ārstēšanai ar Eylea randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 10 % (9/91) bija 75 gadus veci vai vecāki.

Pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 3:1, tika iedalīti grupā, kas saņēma 2 mg Eylea intravitreāli, vai placebo grupā, kas saņēma placebo injekcijas reizi pētījuma sākumā un papildu injekcijas reizi mēnesī slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā līdz 24. nedēļai, kad tika novērtēts primārais mērķa kritērijs. 24. nedēļā pacienti, kuri sākotnējā randomizācijā tika iedalīti placebo grupā, varēja saņemt pirmo Eylea devu. Pēc tam pacienti abās grupās joprojām varēja saņemt papildu injekcijas slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā.

Atšķirība starp ārstēšanas grupām liecināja par statistiski nozīmīgu Eylea pārākumu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju (BCVA izmaiņas) un apstiprināja sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (pacientu proporcionālā attiecība, kurai BCVA uzlabojās par vismaz 15 burtiem) 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Atšķirības abos mērķa kritērijos saglabājās līdz 48. nedēļai.

Sīkāki MYRROR pētījuma analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 6. tabulā un 5. attēlā.

**6. tabula:** Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā (primārā analīze) un 48. nedēļā MYRROR pētījumā (pilnas analīzes komplekts ar LOCFA))

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **MYRROR** | | | |
| **24 nedēļas** | | **48 nedēļas** | |
| **Eylea 2 mg)**  **(N = 90)** | **Placebo (N = 31)** | **Eylea 2 mg)**  **(N = 90)** | **Placebo/ Eylea 2 mg**  **(N = 31)** |
| Vidējās BCVAB) izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam  salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD) B) | 12,1  (8,3) | -2,0  (9,7) | 13,5  (8,8) | 3,9  (14,3) |
| Vidējā starpība LS C,D,E) | 14,1 |  | 9,5 |  |
| (95% TI) | 10,8 (17,4) | 5,4 (13,7) |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 38,9% | 9,7% | 50,0% | 29,0% |
| Svērtā starpība D,F) | 29,2% |  | 21,0% |  |
| (95% TI) | 14,4 (44,0) | 1,9 (40,1) |

A) LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu

B) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

SD: Standarta deviācija

C) LS vidējais: mazāko kvadrātu metode atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa

D) TI: Ticamības intervāls

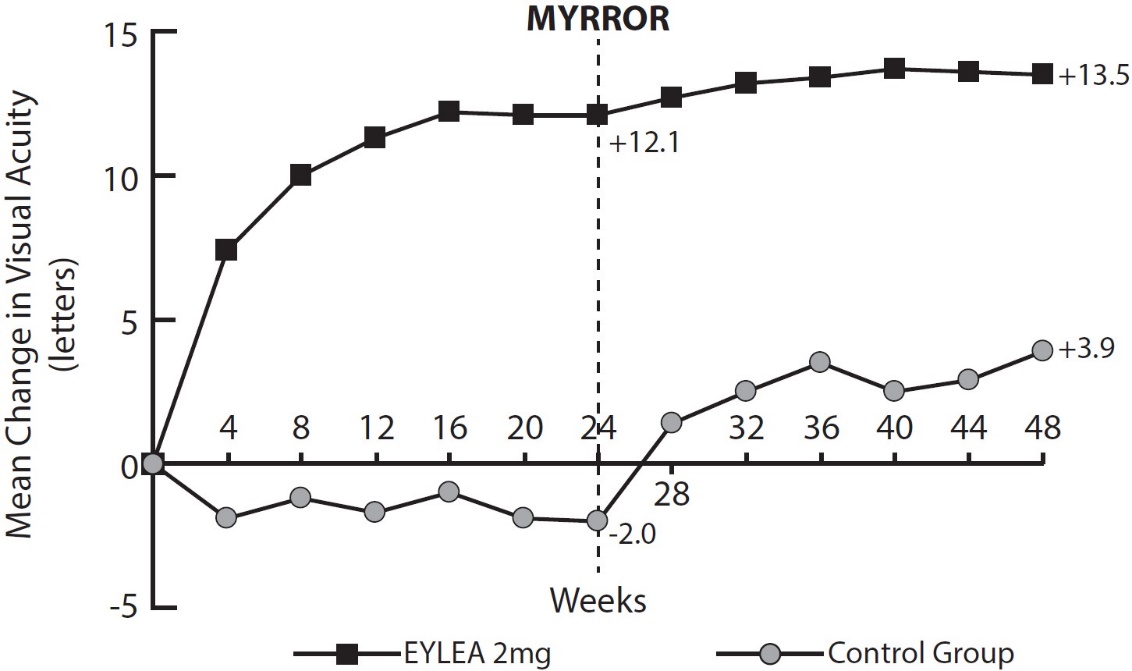
E) Mazāko kvadrātu metode un TI 95%, pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa un valsts (valstu nosaukumi) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariācija.

F) Starpība un ticamības intervāls (TI) 95% ir aprēķināti, izmantojot Kokrāna-Mantela-Henzela testu, pielāgotu valstij (valstu nosaukumi).

1. **attēls**: Izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai redzes asumā pēc ārstēšanas grupas MYRROR pētījumā (pilnas analīzes komplekts, LOCF)

**Vidējās redzes asuma izmaiņas**

**(burti)**



Nedēļas

**Kontroles grupa**

Pediatriskā populācija

*Priekšlaikus dzimušo bērnu retinopātija (ROP)*

Eylea 0,4 mg efektivitāte, drošums un panesamība ROP ārstēšanai priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem tika novērtēta, pamatojoties uz 6 mēnešu datiem no daudzcentru, randomizēta, 2 paralēlu grupu, atklāta pētījuma FIREFLEYE, kurš bija izstrādāts, lai novērtētu Eylea 0,4 mg intravitreālo injekciju salīdzinājumā ar lāzerfotokoagulācijas terapiju (lāzeri). Piemērotie pacienti bija ārstēšanu iepriekš nesaņēmuši pacienti, kuriem ROP vismaz vienā acī atbilda šādiem kritērijiem saskaņā ar Starptautisko priekšlaikus dzimušo bērnu retinopātijas klasifikāciju (*International Classification for Retinopathy of Prematurity*):

• ROP I zona 1.+, 2.+, 3. vai 3.+ stadija vai

• ROP II zona 2.+ vai 3.+ stadija, vai

• AP-ROP (agresīva mugurējā ROP).

Piemērotiem pacientiem maksimālais gestācijas laiks dzimšanas brīdī bija 32 nedēļas vai maksimālā dzimšanas ķermeņa masa — 1500 g. Ārstēšanas dienā pacientu ķermeņa masa bija > 800 g.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu Eylea 0,4 mg intravitreāli vai lāzerterapiju. Visiem 113 pacientiem, kas sākuma stāvoklī saņēma ārstēšanu (Eylea 0,4 mg n=75, lāzers n=38), tika veikta primārās efektivitātes analīze.

Veiksmīga ārstēšana tika definēta kā aktīvas ROP un nevēlamu strukturālu iznākumu neesamība abās acīs 24 nedēļas pēc pētījuma ārstēšanas uzsākšanas. Veiksmīgas ārstēšanas kritērijs (ārstēšanas ar Eylea 0,4 mg līdzvērtība, salīdzinot ar standarta lāzerterapiju) statistiski netika sasniegts, lai gan pēc 24 nedēļām skaitliski nedaudz biežāk veiksmīga ārstēšana tika novērota pacientiem, kas , lietoja Eylea 0,4 mg (85,5) salīdzinājumā ar 82,1% , ārstējot ar lāzeru.

Tomēr pieejamie dati par 2 gadus veciem bērniem (54 zīdaiņi, no kuriem 36 bija Eylea 0,4 mg grupā un 18 lāzera grupā) no pagarinājuma pētījuma FIREFLEYE NEXT uzrādīja tendenci apstiprināt Eylea 0,4 mg ilgtermiņa efektivitāti.

Vairums ar Eylea 0,4 mg ārstēto pacientu saņēma vienu injekciju acī (78,7%), un ārstēšana bija bilaterāla (94,7%). Neviens no pacientiem nesaņēma vairāk kā 2 injekcijas vienā acī.

**7. tabula: Iznākumi 24. nedēļā (FIREFLEYE)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Veiksmīga ārstēšana | |  | | |
| Ārstēšana | Aprēķinātā atbildes reakcijas iespējamība1 | 90% TI2 | Salīdzinājums | Ārstēšanas atšķirība1 | 90% TI2, 3 |
| Eylea 0,4 mg (N=75) | 85,5% | (78,0%, 91,3%) | Eylea 0,4 mg salīdzinājumā ar lāzeri | 3,4% | (-8%, 16,2%) |
| Lāzers  (N=38) | 82,1% | (70,5%, 90,8%) |  |  |  |

Rezultātu aprēķināšanai izmantota Beijesa analīze ar neinformatīvo aprioro sadalījumu.

1 Posteriorā sadalījuma mediāna

2 TI: ticamības intervāls

3 Veiksmīgas ārstēšanas kritērijs: 90%TI apakšējā robežvērtība lielāka par -5%

Pētījuma 24 nedēļu laikā Eylea 0,4 mg grupā ārstēšanas veidu atbildes reakcijas iztrūkuma dēļ mainīja mazāk pacientu salīdzinājumā ar lāzera grupu (10,7% salīdzinājumā ar 13,2%).

Nevēlami strukturālie iznākumi Eylea 0,4 mg grupā (6 pacienti, 8%) un lāzera grupā (2 pacienti, 7,9%) novēroti līdzīgai daļai pacientu.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Eylea visās pediatriskās populācijas apakšgrupās eksudatīvai SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītām DNV populācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā). Turklāt Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Eylea šādās pediatriskās populācijas ar ROP apakšgrupās: laikā dzimuši jaundzimušie, zīdaiņi, bērni un pusaudži.

* 1. **Farmakokinētiskās īpašības**

Eylea ievada tieši stiklveida ķermenī, lai iegūtu lokālu iedarbību acī.

Uzsūkšanās / izkliede

Pēc intravitreālas ievadīšanas aflibercepts lēnām uzsūcas no acs sistēmiskā cirkulācijā, un sistēmiskajā

cirkulācijā tas galvenokārt sastopams neaktīva, stabila kompleksa ar VEGF veidā, tomēr ar endogēno VEGF spēj saistīties tikai „brīvais aflibercepts”.

Farmakokinētikas apakšpētījumā, kurā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD bieži tika ņemti paraugi, tika konstatētas zemas maksimālās brīvā aflibercepta koncentrācijas (sistēmiskais Cmax), vidējais rādītājs – aptuveni 0,02 mikrogrami/ml (diapazons no 0 līdz 0,054) tika konstatēts 1 līdz

3 dienu laikā pēc 2 mg intravitreālas injekcijas, un gandrīz visiem pacientiem koncentrācija nebija nosakāma divas nedēļas pēc devas ievadīšanas. Aflibercepts neuzkrājas plazmā, ja tas tiek ievadīts intravitreāli reizi 4 nedēļās.

Vidējā maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā ir aptuveni no 50 līdz 500 reizēm zemāka nekā aflibercepta koncentrācija, kas nepieciešama sistēmiskā VEGF bioloģiskās aktivitātes inhibīcijai par 50% dzīvnieka modeļos, kuros tika novērotas izmaiņas asinsspiedienā pēc tam, kad brīvā aflibercepta koncentrācija cirkulācijā sasniedza apmēram 10 mikrogramus/ml, un asinsspiediens normalizējās, tiklīdz koncentrācija bija mazāka nekā apmēram 1 mikrograms/ml. Ir aprēķināts, ka pēc 2 mg intravitreālas ievadīšanas pacientiem vidējā maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā ir vairāk nekā 100 reizes zemāka nekā aflibercepta koncentrācija, kas bija nepieciešama, lai saistītu pusi no maksimālā sistēmiskā VEGF (2,91 mikrogrami/ml) veselu brīvprātīgo pētījumā. Tādējādi sistēmiska farmakodinamiskā iedarbība, piemēram, asinsspiediena izmaiņas, ir maz ticama.

Farmakokinētikas apakšpētījumā pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV vidējā brīvā aflibercepta Cmax vērtība plazmā bija līdzīga vērtībai diapazonā no 0,03 līdz 0,05 mikrogramiem/ml un individuālās vērtības nepārsniedza 0,14 mikrogramus/ml. Tāpēc parasti vienas nedēļas laikā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā samazinājās līdz vērtībai, kas ir mazāka vai tuva zemākajam kvantitatīvajam līmenim; visiem pacientiem pirms nākošās lietošanas pēc 4 nedēļām koncentrācijas nebija nosakāmas.

Eliminācija

Eylea ir zāles, kas izveidotas uz proteīnu bāzes; metabolisma pētījumi nav veikti.

Brīvais aflibercepts saistās ar VEGF un veido stabilu, inertu kompleksu. Tāpat kā citu liela izmēra proteīnu gadījumā, paredzams, ka gan brīvā, gan saistītā aflibercepta izvadīšanu nodrošinās proteolītiskais katabolisms.

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti īpaši Eylea pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Veicot farmakokinētikas analīzi VIEW2 pētījuma pacientiem, no kuriem 40% bija nieru darbības traucējumi (24% viegli, 15% vidēji smagi un 1% smagi), netika konstatētas atšķirības attiecībā uz aktīvās zāļu vielas koncentrāciju pēc intravitreālas ievadīšanas reizi 4 vai 8 nedēļās.

Līdzīgus rezultātus novēroja pacientiem ar TCVO GALILEO pētījumā, pacientiem ar DMT VIVIDDME pētījumā un pacientiem ar miopiju saistītu DNV MYRROR pētījumā.

Pediatriskā populācija

Aflibercepta farmakokinētiskās īpašības tika izvērtētas priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem ar ROP, lietojot afliberceptu 0,4 mg devā (acī). Pēc intravitreālas injekcijas brīvā un saistītā aflibercepta koncentrācija bija lielāka nekā koncentrācija, kas konstatēta pieaugušiem pacientiem ar mitro AMD, kas lietoja 2 mg (vienā acī), bet zemāka nekā pēc maksimālās panesamās i.v. devas 1 mg/kg lietošanas pieaugušiem pacientiem. Brīvā aflibercepta vidējā koncentrācija samazinājās līdz aptuveni 0,13 mikrogramiem/ml 4. nedēļā pēc devas lietošanas. Brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā aptuveni 8 nedēļu laikā samazinājās līdz vērtībām, kas mazākas vai līdzīgas kvantitatīvi nosakāmai apakšējai robežvērtībai. Saistītā koriģētā aflibercepta vidējā koncentrācija palielinājās līdz 1,34 mikrogramiem/ml 4. nedēļā un pēc tam samazinājās.

Pētnieciskā FK/FD analīzē netika konstatēta saistība starp sistēmisko aflibercepta koncentrāciju un farmakodinamisko iedarbību, piemēram, asinsspiediena izmaiņām.

* 1. **Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja sistēmiskā iedarbība pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamo iedarbību pēc paredzētās klīniskās devas intravitreālas ievadīšanas. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Pērtiķiem, kuriem intravitreāli tika ievadīts aflibercepts, attīstījās elpošanas trakta epitēlija erozijas un čūlas uz deguna konhām, ja sistēmiskā iedarbība pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkam. 0,5 mg deva/acī pērtiķiem atbilda koncentrācijai, pie kuras nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*), un šajā gadījumā brīvā aflibercepta sistēmiskā iedarbība bija 42 un 56 reizes lielāka, pamatojoties uz Cmax un AUC salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām pieaugušiem pacientiem, un 2 reizes lielāka, pamatojoties uz Cmax salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem.

Nav veikti pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti.

Aflibercepta ietekme uz intrauterīno attīstību tika novērtēta embriofetālās attīstības pētījumos grūsniem trušiem, intravenozi ievadot afliberceptu (no 3 līdz 60 mg/kg) un zemādā (0,1 līdz 1 mg/kg). Zāļu koncentrācija, pie kuras nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL), mātītēm bija attiecīgi

3 mg/kg un 1 mg/kg. Attīstības NOAEL netika konstatētas. Deva 0,1 mg/kg izraisīja brīvā aflibercepta sistēmisku iedarbību, kas bija aptuveni 17 un 10 reizes lielāka, pamatojoties uz attiecīgi Cmax un kumulatīvo AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām, kas konstatētas cilvēkiem pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas.

Ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti tika novērtēta 6 mēnešu pētījuma ietvaros, kas tika veikts pērtiķiem, intravenozi ievadot afliberceptu devu diapazonā no 3 līdz 30 mg/kg. Pēc visu devu lietošanas tika novērota mēnešreižu izzušana vai neregulāras mēnešreizes kombinācijā ar izmaiņām sieviešu dzimumhormonu koncentrācijā un izmaiņas spermas morfoloģijā un kustīgumā.

Pamatojoties uz brīvā aflibercepta Cmax un AUC, ko konstatēja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4 900 reizes un 1 500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko konstatēja cilvēkam pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

1. **FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**
   1. **Palīgvielu saraksts**

Polisorbāts 20 (E 432)

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH korekcijai) Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (pH korekcijai) Nātrija hlorīds

Saharoze

Ūdens injekcijām

* 1. **Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

* 1. **Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

* 1. **Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu blistera iepakojumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām. Pēc blistera atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

* 1. **Iepakojuma veids un saturs**

Šķīdums pilnšļircē (I klases stikls); uz pilnšļirces ir atzīmēta dozēšanas līnija, pilnšļircei ir virzulis-aizbāznis (elastomēra gumija) un *Luer-lock* adapteris ar gala vāciņu (elastomēra gumija). Katra pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml ievelkamu tilpumu. Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

* 1. **Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai vienā acī. Vairāku devu ievilkšana no pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

Neatveriet sterilo pilnšļirces blisteri ārpus tīras zāļu ievadīšanas telpas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml) pieaugušiem pacientiem un 0,4 mg aflibercepta (atbilst 0,01 ml) priekšlaicīgi dzimušiem bērniem. Skatīt turpmākos apakšpunktus “Lietošana pieaugušo populācijai” un “Lietošana pediatriskai populācijai”.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu injekcijām. Nelietojiet pilnšļirci, ja redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas.

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

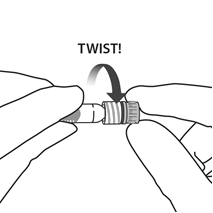
***Norādījumi pilnšļirces lietošanai:***

***Lietošana pediatriskajā populācijā***

Lai sagatavotu pilnšļirci zāļu ievadīšanai priekšlaikus dzimušiem bērniem, izpildiet turpmāk minēto 1. un 2. darbību un pēc tam ievērojiet PICLEO pediatriskās dozēšanas ierīces iepakojumam pievienotās lietošanas instrukcijas norādījumus.

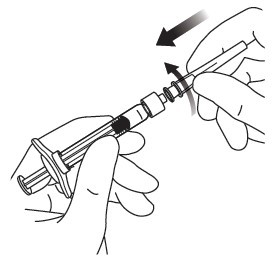
***Lietošana pieaugušo populācijā***

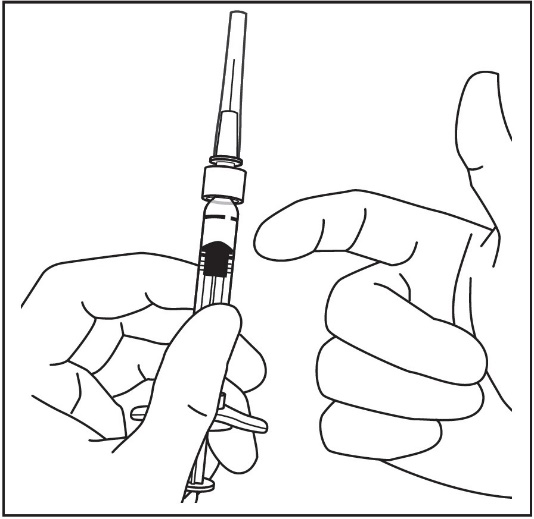
Lai sagatavotu pilnšļirci zāļu ievadīšanai pieaugušajiem, izpildiet visas turpmāk minētās darbības.

1. Tiklīdz esat gatavs Eylea ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Noplēšot uzmanīgi atveriet blistera iepakojumu, nodrošinot, ka tiek saglabāta satura sterilitāte. Atstājiet šļirci sterilajā paplātē, līdz esat gatavs salikšanai.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, izņemiet šļirci no sterilā blistera iepakojuma.
3. Lai noņemtu šļirces vāciņu, turiet šļirci vienā rokā un vienlaicīgi ar otras rokas īkšķi un rādītājpirkstu satveriet šļirces vāciņu. Lūdzu, ievērojiet: Jums ir jānoskrūvē (nelauziet) šļirces vāciņš.

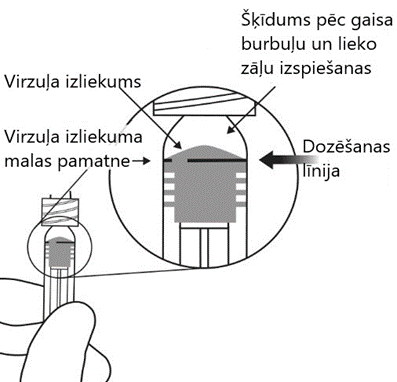
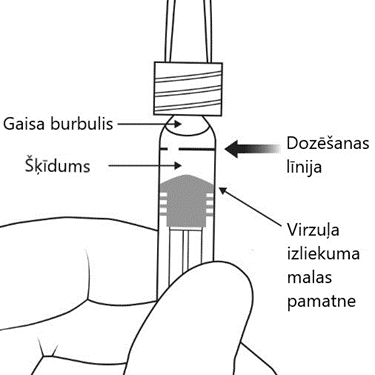
NOSKRŪVĒT!

1. Lai neietekmētu zāļu sterilitāti, neatvelciet virzuli.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz šļirces *Luer-lock* gala.



1. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.
2. Pirms lietošanas jāizvada liekais tilpums. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un **lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa izliekuma malas pamatne (nevis tās augšējais gals) atrodas uz vienas līnijas ar dozēšanas līniju uz šļirces** (atbilst 0,05 ml, t.i., 2 mg aflibercepta).

**Piezīme**: Šī precīzā virzuļa novietošana ir ļoti svarīga, jo nepareiza virzuļa novietošana var izraisīt tādas devas ievadīšanu, kas ir lielāka vai mazāka par ieteicamo devu.



1. Veiciet injekciju, uzmanīgi un ar nemainīgu spiedienu nospiežot virzuli. Nepielieciet papildu spēku, kad virzulis sasniedzis šļirces dibenu. **Neinjicējiet pilnšļircē atlikušo šķīdumu**.
2. Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vācija

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/797/001

1. **PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 22. novembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017.gada 13. jūlijs.

1. **TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

1. **ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eylea 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā

1. **KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

1 ml šķīduma injekcijām satur 40 mg aflibercepta (*afliberceptum*)\*.

Viens flakons satur vismaz 0,1 ml ievelkamu tilpumu, kas atbilst vismaz 4 mg aflibercepta. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,05 ml devas ievadīšanai, kas satur 2 mg aflibercepta.

\*Aflibercepts ir sapludināts proteīns, kas sastāv no cilvēka VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* – vaskulārā endoteliālā augšanas faktora) 1. un 2. receptora ekstracelulārajiem domēniem, kas sapludināti ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Aflibercepts ir iegūts no Ķīnas kāmju olnīcu (ĶKO) K1 šūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma injekcijām ml satur 0,3 mg polisorbāta 20 (E 432).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

1. **ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz iedzeltens, izoosmotisks šķīdums.

1. **KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**
   1. **Terapeitiskās indikācijas**

Eylea ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

* + - neovaskulāras (eksudatīvas jeb mitrās) senilās (vecuma) makulas deģenerācijas (SMD) ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
    - redzes traucējumi makulas tūskas dēļ pēc tīklenes vēnas oklūzijas (tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO) vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
    - redzes traucējumi diabētiskās makulas tūskas dēļ (DMT) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
    - ar miopiju saistītas dzīslenes neovaskularizācijas (miopiskās DNV) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).
  1. **Devas un lietošanas veids**

Eylea ir paredzēta tikai intravitreālai injekcijai.

Eylea drīkst ievadīt tikai kvalificēts ārsts ar pieredzi intravitreālu injekciju veikšanā.

Devas

*Eksudatīvā (mitrā) SMD*

Ieteicamā Eylea deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

Eylea terapiju uzsāk ar vienu injekciju mēnesī, tā trīs devas pēc kārtas. Tad intervālu starp zāļu ievadīšanu pagarina līdz diviem mēnešiem.

Pamatojoties uz ārsta spriedumu par redzes un/vai anatomisko iznākumu, var saglabāt divu mēnešu intervālu starp zāļu ievadīšanu vai turpināt to palielināt, izmantojot “ārstēt un pagarināt” (*treat-and- extend*) lietošanas shēmu, kad intervāli starp injekcijām tiek pagarināti par 2 vai 4 nedēļām, lai uzturētu stabilu redzes un/vai anatomisko iznākumu.

Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

Nav prasību veikt novērošanu starp injekcijām. Pamatojoties uz ārsta spriedumu, novērošanas vizītes var būt biežākas kā injekciju vizītes.

Intervāli starp zāļu ievadīšanas injekcijām, kas ir lielāki par četriem mēnešiem vai īsāki par četrām nedēļām, nav pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

*Makulas tūska pēc tīklenes vēnas oklūzijas (vēnas zara oklūzijas vai centrālās vēnas oklūzijas)*

Ieteicamā Eylea deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

Pēc terapijas uzsākšanas injekcijas jāturpina reizi mēnesī. Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks kā viens mēnesis.

Ja redzes un anatomiskie iznākumi norāda, ka pacientam nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas, Eylea lietošana jāpārtrauc.

Ārstēšana katru mēnesi jāturpina, kamēr ir sasniegts maksimālais redzes asums un/vai nav slimības aktivitātes pazīmes. Var būt nepieciešamas trīs vai vairākas secīgas ikmēneša injekcijas

Ārstēšanu var turpināt pēc „ārstēt un pagarināt” (*treat-and-extend*) shēmas, kad pakāpeniski tiek pagarināti ārstēšanas intervāli, lai uzturētu stabilu redzes un/vai anatomisko iznākumu, kaut gan pieejamie dati ir nepietiekami, lai lemtu par šo intervālu garumu. Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

Ārstējošais ārsts veic uzraudzību un nosaka ārstēšanas grafiku atbilstoši pacienta individuālai atbildes reakcijai.

Slimības aktivitātes uzraudzība var ietvert klīnisku izmeklēšanu, funkcionālu testu vai attēldiagnostikas metodes (piemēram, optiskās koherences tomogrāfiju vai fluorescento angiogrāfiju).

*Diabētiskā makulas tūska*

Ieteicamā Eylea deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

Eylea terapiju uzsāk ar vienu injekciju mēnesī, tā piecas devas pēc kārtas, pēc tam tiek veikta viena injekcija reizi 2 mēnešos.

Pamatojoties uz ārstējošā ārsta slēdzienu par redzes un/vai anatomisko iznākumu, var saglabāt 2 mēnešu intervālu starp zāļu ievadīšanu vai pāriet uz individuālu intervālu, piemēram, atbilstoši “ārstēt un pagarināt” lietošanas shēmai, kad ārstēšanas intervāli parasti tiek pagarināti par 2 nedēļām, lai uzturētu stabilu redzes un/vai anatomisko iznākumu. Ir ierobežoti dati par ārstēšanas intervāliem, kas pārsniedz 4 mēnešus. Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina. Ārstēšanas intervāli, kas mazāki par 4 nedēļām starp injekcijām, nav pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Novērošanas vizīšu biežumu nosaka ārsts, un to intervāls var būt mazāks nekā injekciju vizītēm. Ja redzes un anatomiskie iznākumi norāda, ka pacientam nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas, Eylea lietošana jāpārtrauc.

*Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija*

Ieteicamā Eylea deva ir viena 2 mg aflibercepta intravitreāla injekcija, kas atbilst 0,05 ml.

Ja redzes un/vai anatomiskie iznākumi norāda, ka slimība turpinās, var ievadīt papildu devas. Recidīvi jāuzskata par jaunām slimības izpausmēm.

Uzraudzības grafiks jānosaka ārstējošam ārstam.

Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks kā viens mēnesis.

Īpašas pacientu grupas

*Aknu un/vai nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem nav veikti īpaši pētījumi ar Eylea.

Pieejamie dati neliecina, ka šiem pacientiem nepieciešama Eylea devas pielāgošana (skatīt

5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki pacienti*

Nav nepieciešama īpašu noteikumu ievērošana. Pieredze, ārstējot pacientus ar DMT vecumā no 75 gadiem, ir ierobežota.

*Pediatriskā populācija*

Eylea drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta. Eylea lietošana pediatriskai populācijai eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV ārstēšanai nav paredzēta.

Lietošanas veids

Intravitreālās injekcijas jāveic kvalificētam ārstam ar pieredzi intravitreālo injekciju veikšanā, ievērojot medicīniskos standartus un attiecīgās vadlīnijas. Kopumā jānodrošina pietiekama atsāpināšana un aseptika, tai skaitā lokāla plaša spektra baktericīda līdzekļa lietošana (piemēram, povidona jodīda uzklāšana uz ādas periokulāri, uz plakstiņa un acs virsmas). Ieteicama ķirurģiska roku dezinfekcija, sterilu cimdu, sterila paladziņa un sterila acs plakstiņa spoguļa (vai līdzvērtīga instrumenta) lietošana.

Injekcijas adata jāievada 3,5 – 4,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot uz acs ābola centru. Tad ievada 0,05 ml injekciju šķīduma; turpmākajām injekcijām jāizmanto cita sklēras vieta.

Tūlīt pēc intravitreālas injekcijas pacients jāuzrauga, vai nepaaugstinās intraokulārais spiediens. Atbilstoša uzraudzība var sastāvēt no redzes nerva diska perfūzijas pārbaudes vai tonometrijas. Nepieciešamības gadījumā jābūt pieejamam sterilam paracentēzes aprīkojumam.

Pēc intravitreālas injekcijas pacienti jāapmāca, ka viņiem nekavējoties jāziņo par jebkādiem iespējamiem endoftalmīta simptomiem (piem., sāpēm acī, acs apsārtumu, fotofobiju, neskaidru redzi).

Katru flakonu drīkst izmantot tikai vienas acs terapijai. Vairāku devu lietošana no viena flakona var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

Flakona tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml šķīduma injekcijām). Flakona ievelkamais tilpums ir viss šķīduma daudzums, ko var ievilkt no flakona, un tas nav paredzēts izmantošanai pilnā apjomā. Eylea flakona ievelkamais tilpums ir vismaz 0,1 ml. **Pirms ieteicamās devas injekcijas liekais tilpums jāizvada** (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Injicējot visu flakona tilpumu, var notikt pārdozēšana. Lai izspiestu gaisa burbuļus kopā ar lieko zāļu tilpumu, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa plakanā mala atrodas uz vienas līnijas ar līniju uz šļirces, kas apzīmē 0,05 ml (atbilst 0,05 ml, t.i., 2 mg aflibercepta) (skatīt 4.9. un 6.6. apakšpunktu).

Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāizmet.

Informāciju par rīkošanos ar zālēm pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

* 1. **Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu afliberceptu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Aktīva okulāra vai periokulāra infekcija vai aizdomas par to. Aktīvs, smags intraokulārs iekaisums.

* 1. **Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

Intravitreālas injekcijas, tai skaitā Eylea injekcijas, bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, traumatisku tīklenes atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot Eylea, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānovēro nedēļu pēc injekcijas, lai infekcijas rašanās gadījumā to varētu uzreiz ārstēt. Pacientiem jānorāda nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem, kas liecina par endoftalmītu vai kādu citu no iepriekš minētajiem traucējumiem.

Flakona tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml). Pirms injekcijas liekais tilpums jāizvada (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu).

Intraokulārā spiediena paaugstināšanās novērota 60 minūšu laikā pēc intravitreālām injekcijām, tai skaitā Eylea injekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar nepietiekami kontrolētu glaukomu (neinjicējiet Eylea, ja intraokulārais spiediens ir ≥ 30 mmHg). Visos gadījumos atbilstoši jāuzrauga un jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva diska perfūzija.

Imunogenitāte

Tā kā šis ir terapeitisks proteīns, pastāv imunogenitātes iespējamība, lietojot Eylea (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāapmāca, ka viņiem jāziņo par jebkādām intraokulāra iekaisuma pazīmēm vai simptomiem, piemēram, sāpēm, nepatiku pret gaismu vai apsārtumu, kas var būt paaugstinātas jutības klīniska pazīme.

Sistēmiska iedarbība

Ziņots par sistēmiskām blakusparādībām, tai skaitā neokulāru asiņošanu un arteriālās trombembolijas notikumiem pēc intravitreālas VEGF inhibitoru injekcijas, un pastāv teorētisks risks, ka šie notikumi ir saistīti ar VEGF inhibīciju. Dati par drošumu pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT vai ar miopiju saistītas DNV, kuriem anamnēzē pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, pārejoša išēmiska lēkme vai miokarda infarkts, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Cita informācija

Tāpat kā lietojot citu intravitreālu anti-VEGF terapiju SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV ārstēšanai, jāņem vērā arī šādi nosacījumi:

* Eylea terapijas drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav sistemātiski pētīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi tiek veikta bilaterāla terapija, var palielināties sistēmiskā iedarbība, kas savukārt var paaugstināt sistēmisku blakusparādību risku.
* Vienlaikus lietošana kopā ar citiem anti-VEGF (asinsvadu endoteliālais augšanas faktors)
* Nav pieejami dati par Eylea lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām).
* Riska faktori, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsumu pēc anti-VEGF terapijas eksudatīvas SMD ārstēšanai, ietver plašu un/vai izteiktu tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanos. Uzsākot Eylea terapiju, pacientiem ar šiem tīklenes pigmentepitēlija plīsumu riska faktoriem jāievēro piesardzība.
* Ārstēšana jāpārtrauc pacientiem ar tīklenes plaisveida atslāņošanos vai 3. vai 4. stadijas makulas caurumiem.
* Tīklenes plīsuma gadījumā devas ievadīšana jāatliek un terapiju drīkst atsākt tikai pēc plīsuma pienācīgas izārstēšanas.
* Devas ievadīšana jāatliek un terapiju nedrīkst atsākt ātrāk kā nākamajā paredzētajā terapijas reizē sekojošos gadījumos:
* labākā koriģētā redzes asuma (LKRA) samazināšanās par ≥30 burtiem, salīdzinot ar iepriekšējo redzes asuma novērtējumu;
* subretināls asinsizplūdums, kas skāris centrālo bedrīti *(fovea)* centru, vai, ja asinsizplūduma lielums ir ≥50% no kopējā bojājuma laukuma.
* Deva jāatliek 28 dienas pirms vai pēc veiktas vai plānotas intraokulāras ķirurģiskas iejaukšanās.
* Eylea grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu).
* Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
* Pieredze, ārstējot pacientus ar išēmiskuTCVO un TVZO, ir ierobežota. Pacientiem, kuriem novēro neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zudumu, terapija nav ieteicama.

Populācijas ar ierobežotu ārstēšanas pieredzi

Pieejami ierobežoti dati par zāļu lietošanu pacientiem ar 1. tipa diabēta izraisītu DMT un pacientiem ar HbA1c rādītāju virs 12% vai proliferatīvu diabētisko retinopātiju.

Eylea lietošana nav pētīta pacientiem ar aktīvām sistēmiskām infekcijām vai tādām vienlaicīgām acu slimībām kā tīklenes atslāņošanās vai makulas caurums. Tāpat nav pieredzes par Eylea lietošanu diabēta slimniekiem ar nekontrolētu hipertensiju. Ārstējot šādus pacientus, ārstam ir jāņem vērā šīs informācijas trūkums.

Nav pieredzes Eylea lietošanā ar miopiju saistītas DNV ārstēšanā neaziātu pacientiem, pacientiem, kuriem iepriekš veikta ar miopiju saistītas DNV ārstēšana, un pacientiem ar ekstrafoveāliem bojājumiem.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur

* mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā, t.i. būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”;
* 0,015 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.
  1. **Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Nav pētīta verteporfīna fotodinamiskās terapijas (FDT) pievienošana Eylea terapijai, tādēļ drošuma profils nav noteikts.

* 1. **Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās aflibercepta intravitreālās injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda embriofetālo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lai gan sistēmiskā iedarbība pēc okulāras ievadīšanas ir ļoti maza, Eylea grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums atsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz ļoti ierobežotiem datiem par cilvēkiem, aflibercepts var izdalīties cilvēka pienā nelielā daudzumā. Aflibercepts ir liela olbaltumvielu molekula, un paredzams, ka zīdaiņa organismā absorbēto zāļu daudzums būs minimāls. Aflibercepta ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kas tiek barots ar krūti, nav zināma.

Piesardzības nolūkos Eylea lietošanas laikā barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Rezultāti, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem ar lielu sistēmisko iedarbību, liecina, ka aflibercepts var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šāda iedarbība nav paredzama pēc okulāras ievadīšanas ar ļoti mazu sistēmisko iedarbību.

* 1. **Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Eylea injekcijas nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo iespējami pārejoši redzes traucējumi, kas saistīti vai nu ar injekciju, vai acs izmeklēšanu. Pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr redzes funkcija nav pietiekami uzlabojusies.

* 1. **Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Astoņos III fāzes pētījumos kopumā 3 102 pacienti veidoja drošuma populāciju. No tiem 2 501 pacients ārstēšanā saņēma ieteicamo 2 mg devu.

Nopietnas nevēlamas okulāras blakusparādības pētītajā acī, kas saistītas ar injekcijas procedūru, novēroja retāk nekā 1 gadījumā no 1 900 intravitreālām injekcijām ar Eylea, un tās ietvēra aklumu, endoftalmītu, tīklenes atslāņošanos, traumatisku kataraktu, kataraktu, asinsizplūdumu stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa atslāņošanos un intraokulārā spiediena paaugstināšanos (skatīt

4.4. apakšpunktu).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (vismaz 5% pacientu, kas saņēma Eylea terapiju) bija asinsizplūdums konjunktīvā (25%), asinsizplūdums tīklenē (11%), redzes asuma samazināšanās (11%), sāpes acī (10%), katarakta (8%), paaugstināts intraokulārais spiediens (8%), stiklveida ķermeņa atslāņošanās (7%) un stiklveida ķermeņa apduļķojumi (7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētajos drošuma datos iekļautas visas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas astoņos eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV III fāzes pētījumos un kurām konstatēta pamatota iespējama cēloņsakarība ar injekcijas procedūru vai zālēm.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu:

ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula:** Visas ārstēšanas izraisītas nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas par pacientiem III fāzes pētījumos (datu apkopojums no III fāzes pētījumiem pacientiem ar SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV) vai pēcreģistrācijas laikā

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Biežums** | **Nevēlamā blakusparādība** |
| **Imūnās sistēmas traucējumi** | Retāk | Paaugstināta jutība\*\*\* |
| **Acu bojājumi** | Ļoti bieži | Redzes asuma samazināšanās, asinsizplūdums tīklenē, asinsizplūdums konjunktīvā, sāpes acī |
| Bieži | Tīklenes pigmentepitēlija plīsums\*, tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās, tīklenes deģenerācija, asinsizplūdums stiklveida ķermenī, katarakta, kortikāla katarakta, nukleāra katarakta, subkapsulāra katarakta, radzenes erozija, radzenes abrāzija, intraokulārā spiediena paaugstināšanās, neskaidra redze, stiklveida ķermeņa apduļķojumi, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, sāpes injekcijas vietā, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, plakstiņa tūska, asinsizplūdums injekcijas vietā, punktveida keratīts, konjunktīvas hiperēmija, acs hiperēmija |
| Retāk | Endoftalmīts\*\*, tīklenes atslāņošanās, tīklenes plīsums, irīts, uveīts, iridociklīts, lēcas apduļķošanās, radzenes epitēlija defekts, kairinājums injekcijas vietā, jušanas traucējumi acī, plakstiņa kairinājums, priekšējās kameras paplašināšanās, radzenes tūska. |
|  | Reti | Aklums, traumatiska katarakta, vitrīts, strutu uzkrāšanās acs priekšējā kamerā |
|  | Nav zināms | Sklerīts\*\*\*\* |

\* Stāvokļi, kuru rašanos saista tikai ar eksudatīvo SMD. Novēroti tikai eksudatīvās SMD pacientiem.

\*\* Kultūru pozitīvs un kultūru negatīvs endoftalmīts.

\*\*\* Ziņojumi pēcreģistrācijas laikā par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā izsitumiem, niezi, nātreni un atsevišķiem smagu anafilaktisku/anafilaktoīdu reakciju gadījumiem.

\*\*\*\* No pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem.

*Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*

Eksudatīvās SMD III fāzes pētījumos novēroja palielinātu konjunktīvas hemorāģijas biežumu pacientiem, kas lietoja antitrombotiskos līdzekļus. Šis palielinātais biežums bija salīdzināms starp pacientiem, kuri lietoja ranibizumabu un pacientiem, kuri lietoja Eylea.

Arteriālas trombembolijas (ATE) ir nevēlamas blakusparādības, kas var būt saistītas ar sistēmisku VEGF inhibīciju. Pastāv teorētisks arteriālas trombembolijas, tajā skaitā insulta un miokarda infarkta, risks pēc VEGF inhibitoru intravitreālas lietošanas.

Eylea klīniskajos pētījumos tika novērots zems arteriālas trombembolijas sastopamības biežums pacientiem ar SMD, DMT, CVO un miopiju saistītu DNV. Ņemot vērā indikācijas, būtiskas atšķirības starp pacientu grupām, kas tika ārstēti ar afliberceptu un attiecīgām salīdzinošām pacientu grupām, netika novērotas.

Tāpat kā lietojot citus terapeitiskus proteīnus, lietojot Eylea, pastāv imunogenitātes iespējamība.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

* 1. **Pārdozēšana**

Klīniskajos pētījumos tika izmantotas devas līdz 4 mg ar mēneša intervāliem, un novēroti atsevišķi pārdozēšanas gadījumi ar 8 mg.

Pārdozēšana ar palielinātu injekcijas tilpumu var izraisīt intraokulārā spiediena paaugstināšanos. Tādēļ pārdozēšanas gadījumā jākontrolē intraokulārais spiediens un, ja ārstējošais ārsts uzskata to par nepieciešamu, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 6.6. apakšpunktu).

1. **FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**
   1. **Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiski līdzekļi / līdzekļi pret neovaskularizāciju ATĶ kods: S01LA05

Aflibercepts ir rekombinants sapludināts proteīns, kas sastāv no cilvēka VEGF 1 un 2 receptora ekstracelulāro domēnu daļas, kas sapludināta ar cilvēka IgG1 Fc daļu.

Aflibercepts ir iegūts no Ķīnas kāmju olnīcu (ĶKO) K1 šūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Aflibercepts darbojas kā šķīstošs receptors-slazds, kas piesaista VEGF-A un PlGF ar lielāku afinitāti nekā to dabiskie receptori un tādējādi var inhibēt šo radniecīgo VEGF receptoru piesaistīšanās spēju un aktivāciju.

Darbības mehānisms

Vaskulārais endoteliālais augšanas faktors-A (VEGF-A) un placentas augšanas faktors (*placental growth factor* – PlGF) ir VEGF angioģenētisko faktoru grupas locekļi, kas var darboties kā spēcīgi endoteliālo šūnu mitoģenēzes, hemotakses un asinsvadu caurlaidības faktori. VEGF iedarbojas, saistoties ar diviem tirozīna kināzes receptoriem – VEGFR-1 un VEGFR-2, kas atrodas uz endoteliālo šūnu virsmas. PlGF piesaistās tikai VEGFR-1, kas atrodas arī uz leikocītu virsmas. VEGF-A izraisot pārmērīgu šo receptoru aktivāciju, var veidoties patoloģiska neovaskularizācija un pārmērīga asinsvadu caurlaidība. Šo procesu laikā PlGF var sinerģiski mijiedarboties ar VEGF-A, un ir zināms, ka tas arī veicina leikocītu infiltrāciju un asinsvadu iekaisumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

*Eksudatīvā SMD*

SMD eksudatīvai formai ir raksturīga patoloģiska dzīslenes neovaskularizācija (DNV). Asins un šķidruma eksudācija no DNV var izraisīt tīklenes sabiezēšanos vai tūsku un/vai asinsizplūdumus zem tīklenes/tīklenē, izraisot redzes asuma samazināšanos.

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma Eylea (viena injekcija mēnesī trīs mēnešus pēc kārtas, pēc tam – viena injekcija reizi 2 mēnešos), tīklenes centrālais biezums (TCB) samazinājās neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas, kā arī samazinājās vidējais DNV bojājumu izmērs, līdzīgi rezultātiem, kas tika iegūti, ievadot 0,5 mg ranibizumaba reizi mēnesī.

VIEW1 pētījumā tika noteikts vidējais TCB samazinājums optiskās koherences tomogrāfijā (OKT) (- 130 un -129 mikroni 52. nedēļā attiecīgi pētījuma grupām 2 mg Eylea reizi divos mēnešos un 0,5 mg ranibizumaba reizi mēnesī). Arī VIEW2 pētījuma 52. nedēļā tika noteikts vidējais TCB samazinājums OKT (-149 un -139 mikroni attiecīgi pētījuma grupām 2 mg Eylea reizi divos mēnešos un 0,5 mg ranibizumaba reizi mēnesī). DNV izmēru samazināšanās un TCB samazināšanās kopumā saglabājās otrajā pētījumu gadā.

Japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, tika veikts ALTAIR pētījums, kas uzrādīja līdzīgus rezultātus VIEW pētījumam, izmatojot 3 sākotnējās ikmēneša Eylea

2 mg injekcijas, kurām sekoja viena injekcija pēc turpmākajiem 2 mēnešiem, un tad ārstēšanu turpinot ar “ārstēt un pagarināt” shēmu, lietojot dažādus intervālus starp zāļu ievadīšanu (2 -nedēļu vai 4 - nedēļu pielāgojumi) līdz maksimāli 16 nedēļu intervālam atbilstoši iepriekš precizētiem kritērijiem.

52. nedēļā bija vidējs samazinājums tīklenes centrālajā biezumā (TCB) OKT -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 -nedēļu pielāgojuma grupai un 4 -nedēļu pielāgojuma grupi. Pacientu proporcija bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija attiecīgi 68,3% un 69,1% 2 - un 4 -nedēļu pielāgojumu grupās. TCB samazināšanās abās grupās saglabājās ALTAIR pētījuma otrajā gadā.

ARIES pētījums tika veikts, lai izpētītu, vai “ārstēt un pagarināt” shēma, kas tiek uzsākta uzreiz pēc 3 sākotnējām ikmēneša Eylea 2 mg injekcijām un vienas papildu injekcijas veikšanas pēc 2 mēnešiem, ir līdzvērtīga “ārstēt un pagarināt” shēmai, kas tiek uzsākta vienu gadu pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacientiem, kuriem pētījuma gaitā bija nepieciešamas biežākas injekcijas nekā Q8 (vienu reizi 8 nedēļās) vismaz vienu reizi, TCB saglabājās augstāks, bet vidējais TCB samazinājums no sākumstāvokļa līdz 104. nedēļai bija ‑160,4 mikroni, kas bija līdzīgi pacientiem, kuri tika ārstēti Q8 (vienu reizi 8 nedēļās) vai retākos intervālos.

*Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas un vēnas zara oklūzijas*

TCVO un TVZO gadījumā sākas tīklenes išēmija un pastiprināta VEGF izdale, kas savukārt destabilizē ciešos savienojumus un veicina endoteliālo šūnu proliferāciju. VEGF aktivācija ir saistīta ar tīklenes asins barjeras pavājināšanos, pārmērīgu asinsvadu caurlaidību, tīklenes tūsku un neovaskularizācijas komplikācijām.

Pacientiem, kuri saņēma 6 secīgas ikmēneša Eylea injekcijas, novēroja konsistentu, ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (noteikts pēc vidējā TCB uzlabošanās). 24. nedēļā TCB samazināšanās bija ievērojami pārāka salīdzinājumā ar kontroles grupām visos trīs pētījumos (COPERNICUS pētījumā (TCVO): -457 vs. -145 mikroni; GALILEO pētījumā (TCVO): -449 vs. -169 mikroni; VIBRANT pētījumā (TVZO): -280 vs. -128 mikroni).

Šī TCB samazināšanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli saglabājās līdz katra pētījuma beigām - 100. nedēļai COPERNICUS pētījumā, 76. nedēļai GALILEO pētījumā un 52. nedēļai VIBRANT pētījumā.

*Diabētiskā makulas tūska*

Diabētiskā makulas tūska ir sekas diabētiskai retinopātijai un ir raksturīga pastiprināta asinsvadu caurlaidība un tīklenes kapilāru bojājums, kas var izraisīt redzes asuma samazināšanos.

Pacientiem, kuri saņēma Eylea, no kuriem lielākā daļa tika klasificēta kā tādi, kuriem ir II tipa cukura diabēts, novēroja ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (TCB, DRS līmenis)

VIVIDDME un VISTADME pētījumos 52. nedēļā noteiktais vidējais TCB samazinājums bija statistiski ievērojami augstāks pacientiem, kuri tika ārstēti ar Eylea, nekā lāzera kontroles grupā, attiecīgi -192,4 un -183,1 mikroni Eylea 2Q8 grupās un -66,2 un -73,3 mikroni kontroles grupās. 100. nedēļā samazinājums saglabājās, un bija -195,8 un -191,1 mikroni 2Q8 Eylea grupās un -85,7 un -83,9 mikroni kontroles grupās, attiecīgi VIVIDDME un VISTADME pētījumos.

VIVIDDME un VISTADME pētījumos tika izvērtēts ≥ 2 posmu uzlabojums digitālās retinopātijas skrīningā (DRS) iepriekš noteiktā veidā. DRS rezultāts bija novērtējams 73,7% pacientu VIVID DME pētījumā un 98,3% pacientu VISTA DME pētījumā. 52. nedēļā ≥ 2 posmu uzlabojumu DRS konstatēja 27,7% un 29,1% Eylea 2Q8 grupās un 7,5% un 14,3% kontroles grupās. 100. nedēļā procentuālie rādītāji bija attiecīgi 32,6% un 37,1% Eylea 2Q8 grupās un 8,2% un 15,6% kontroles grupās.

VIOLET pētījumā tika salīdzinātas trīs dažādas Eylea 2 mg lietošanas shēmas DMT ārstēšanai pēc vismaz vienu gadu ilgas ārstēšanas ar noteiktiem intervāliem, kad ārstēšana tika uzsākta ar 5 secīgām ikmēneša devām, kam sekoja devas lietošana ik pēc 2 mēnešiem. Pētījuma 52. un 100. nedēļā, t.i., otrajā un trešajā ārstēšanas gadā, vidējās TCB izmaiņas bija klīniski līdzīgas “ārstēt un pagarināt” (2T&E), *pro re nata* (2PRN) un 2Q8 grupās, attiecīgi -2,1; 2,2 un -18,8 mikronu 52. nedēļā un 2,3; -13,9 un -15,5 mikronu 100. nedēļā.

*Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija*

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija (ar miopiju saistīta DNV) ir biežs redzes zuduma cēlonis pieaugušajiem ar patoloģisku miopiju. Tā attīstās kā brūces dzīšanas mehānisms Bruha membrānas plīsuma rezultātā un ir redzi visapdraudošākais notikums patoloģiskas miopijas apstākļos.

Pacientiem, kuri saņēma Eylea MYRROR pētījumā (viena injekcija terapijas sākumā un papildu injekcijas slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā), TCB samazinājās neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas, dodot Eylea 24. nedēļā (-79 mikroni un -4 mikroni attiecīgi 2 mg Eylea ārstēšanas grupā un kontroles grupā), kas saglabājās līdz 48. nedēļai. Turklāt vidējais DNV bojājumu izmērs samazinājās.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Eksudatīvā SMD*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar SMD eksudatīvo formu (VIEW 1 un VIEW 2) ar kopumā

2 412 ārstētiem pacientiem, un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (1 817 saņēma Eylea). Pacientu vecums bija diapazonā no 49 līdz 99 gadiem, vidējais vecums – 76 gadi. Šajos klīniskajos pētījumos apmēram 89 % (1616/1817) ārstēšanai ar Eylea randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 63 % (1139/1817) bija 75 gadus veci vai vecāki. Katrā pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1:1:1, tika iedalīti 1 no 4 devas lietošanas režīmiem:

1. 2 mg Eylea ievadīšana reizi 8 nedēļās pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām (Eylea 2Q8);
2. 2 mg Eylea ievadīšana reizi 4 nedēļās (Eylea 2Q4);
3. 0,5 mg Eylea ievadīšana reizi 4 nedēļās (Eylea 0,5Q4) un
4. 0,5 mg ranibizumaba ievadīšana reizi 4 nedēļās (ranibizumabs 0,5Q4).

Pētījumu otrajā gadā pacienti turpināja saņemt sākotnēji randomizēto devu, bet tika izmantots modificēts devas ievadīšanas režīms, ko noteica redzes un anatomiskie iznākumi, izmantojot protokolā definēto maksimālo intervālu starp devām – 12 nedēļas.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija to protokolā noteikto pacientu procentuālā attiecība, kuri saglabāja redzi, piemēram, mazāk nekā 15 burtu redzes asuma zudums 52. nedēļā no sākuma stāvokļa.

VIEW1 pētījumā 52. nedēļā 95,1% pacientu Eylea 2Q8 grupā saglabāja redzi salīdzinājumā ar 94,4% pacientu ranibizumaba 0,5Q4 grupā.

VIEW2 pētījumā 52. nedēļā 95,6% pacientu Eylea 2Q8 grupā saglabāja redzi salīdzinājumā ar 94,4% pacientu ranibizumaba 0,5Q4 grupā. Abos pētījumos tika pierādīta Eylea līdzvērtība un klīniskā ekvivalence ranibizumaba 0,5Q4 grupai.

Detalizēti abu pētījumu kombinētā analīzē iegūtie rezultāti attēloti zemāk esošajā 2. tabulā un 1. attēlā.

1. **tabula:** Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā (primārā analīze) un 96. nedēļā; kombinēti dati no VIEW1 un VIEW2 pētījumiemB)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākums** | **Eylea 2Q8 E)**  (2 mg Eylea reizi 8 nedēļās pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām) **(N = 607)** | | **Ranibizumabs 0,5Q4**  0,5 mg ranibizumaba reizi 4 nedēļās)  **(N = 595)** | |
|  | 52. nedēļa | 96. nedēļa | 52. nedēļa | 96. nedēļa |
| Vidējais injekciju skaits | 7,6 | 11,2 | 12,3 | 16,5 |
| Vidējais injekciju skaits (no  52. līdz 96. nedēļai) |  | 4,2 |  | 4,7 |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar < 15 burtu zudumu no sākuma stāvokļa (PPSA)) | 95,33%B) | 92,42% | 94,42% B) | 91,60% |
| Starpība C)  (95% TI)D) | 0,9%  (-1,7; 3,5)F) | 0,8%  (-2,3; 3,8)F) |  |  |
| Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRSA) noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 8,40 | 7,62 | 8,74 | 7,89 |
| Vidējā starpība LS A)  (ETDRS burti) C)  (95% TI)D) | -0,32  (-1,87; 1,23) | -0,25  (-1,98; 1,49) |  |  |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem no sākuma stāvokļa | 30,97% | 33,44% | 32,44% | 31,60% |
| Starpība C)  (95% TI)D) | -1,5%  (-6,8; 3,8) | 1,8%  (-3,5; 7,1) |  |  |

1. BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes

PPS: *Per Protocol Set*- protokolā noteiktā grupa

B) *Full Analysis Set* (FAS – pilnas analīzes komplekts), *Last Observation Carried Forward* (LOCF – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu) visām analīzēm, izņemot pacientu proporcionālajai attiecībai, kurai saglabājās redzes asums 52. nedēļā, kas ir protokolā noteiktā grupa (PPS – *Per Protocol Set*)

C) Starpība ir Eylea grupas vērtība, no kuras atņemta ranibizumaba grupas vērtība. Pozitīva vērtība liecina par ieguvumu Eylea grupai.

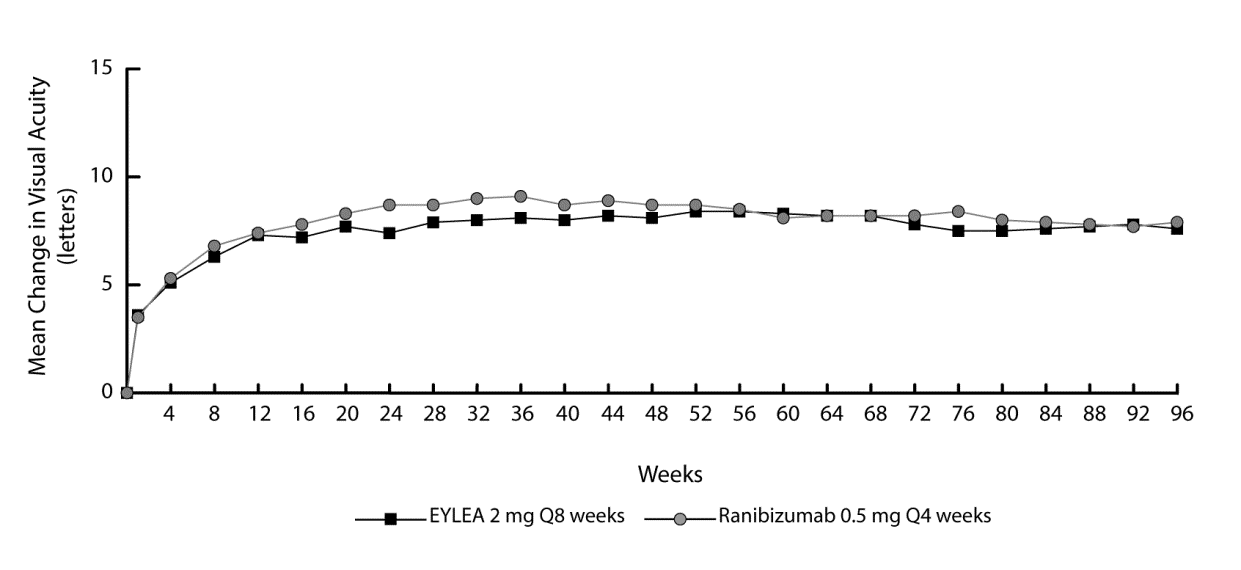
D) Ticamības intervāls (TI), kas aprēķināts pēc standarta aproksimācijas

E) Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar trīs ikmēneša devām

F) Ticamības intervāls, kas atrodas pilnībā virs -10%, liecina par Eylea līdzvērtību ranibizumabam

* 1. **attēls.** Vidējās redzes asuma izmaiņas, salīdzinot sākuma stāvokli un 96. nedēļu kombinētiem

datiem no View1 un View2 pētījuma



Nedēļas

2 mg EYLEA reizi 8 nedēļas

0,5 mg ranibizumaba reizi 4 nedēļas\*

Vidējās redzes asuma izmaiņas

(burti)

Analizējot kombinētos datus no VIEW1 un VIEW2, Eylea uzrādīja klīniski pamatotas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta vizuālo funkciju anketā (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*

* NEI VFQ-25) bez klīniski pamatotas atšķirības no ranibizumaba. Šo izmaiņu apjoms bija līdzīgs apjomam, ko novēroja publicētajos pētījumos, kas atbilda 15 burtu redzes asuma ieguvumam Labākā koriģētā redzes asuma skalā (BCVA).

Otrajā pētījuma gadā efektivitāte kopumā saglabājās līdz pēdējam novērtējumam 96. nedēļā, un 2-4 % pacientu visas injekcijas bija nepieciešamas ar mēneša intervālu un trešdaļai pacientu bija nepieciešama vismaz viena injekcija ar tikai viena mēneša intervālu.

Vidējais DNV samazinājums bija acīmredzams visās devu grupās abos pētījumos.

Efektivitātes rezultāti visās izvērtējamās apakšgrupās (piem., vecums, dzimums, rase, sākotnējais redzes asums, bojājuma tips, bojājuma lielums) katrā pētījumā un kombinētajā analīzē atbilda rezultātiem visā populācijā.

ALTAIR ir 96 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts pētījums, kas tika veikts 247 japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepiekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, ar mērķi noskaidrot Eylea efektivitāti un drošumu divos atšķirīgos pielāgošanas intervālos (2 - nedēļas un 4 -nedēļas) “ārstēt un pagarināt” shēmā.

Visi pacienti 3 mēnešus saņēma Eylea 2 mg ikmēneša devas, kam sekoja viena injekcija pēc turpmākajiem 2 mēnešiem. 16. nedēļā pacienti tika randomizēti 1:1 divās ārstēšanas grupās: 1) Eylea “ārstēt un pagarināt” ar 2 -nedēļu pielāgojumu un 2) Eylea “ārstēt un pagarināt” ar 4 – nedēļu pielāgojumu. Par intervālu starp zāļu ievadīšanu, pagarināšanu vai saīsināšanu tika lemts atbilstoši vizuāliem un/vai anatomiskiem kritērijiem, kas norādīti protokolā, ar 16 nedēļu maksimālo intervālu starp zāļu ievadīšanu abām grupām.

Primārās efektivitātes mērķa kritērijs bija vidējas izmaiņas BCVA no sākotnējām vērtībām līdz

52. nedēļai. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pacientu daļa, kas nezaudēja ≥15 burtus un pacientu daļa, kas ieguva vismaz 15 burtus BCVA no sākotnējās vērtības līdz 52. nedēļai.

52. nedēļā pacienti “ārstēt un pagarināt” grupā ar 2 nedēļu pielāgojumu ieguva vidēji 9,0 burtus no sākotnējās vērtības, salīdzinot ar 8,4 burtiem 4 nedēļu pielāgojuma grupā [LS vidēja atšķirība burtos (95% TI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Pacientu daļa, kas nezaudēja ≥15 burtus, divās ārstēšanas grupās bija līdzīga (96,7 % 2 nedēļu un 95,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupās). Pacientu daļa, kas ieguva ≥15 burtus, 52. nedēļā bija 32,5% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 30,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Pacientu daļa, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām un vairāk, bija 42,3%

2 nedēļu pielāgojuma grupā un 49,6% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Turklāt 4 nedēļu pielāgojuma grupā 40,7% pacientu zāļu ievadīšanu intervāls tika pagarināts līdz 16 nedēļām. Pēdējā vizītē līdz

52. nedēļai attiecīgi 56,8% un 57,8% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu pielāgojuma grupās bija ieplānota nākošā injekcija ar intervālu 12 nedēļas vai vairāk.

Pētījuma otrajā gadā efektivitāte kopumā saglabājās līdz pēdējam novērtējumam 96. nedēļā, ieskaitot vidējo pieaugumu, salīdzinot ar sākumstāvokli, par 7,6 burtiem 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 6,1 burtu 4 nedēļu pielāgojuma grupā. To pacientu īpatsvars, kuri pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām vai ilgāk, bija 56,9% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 60,2% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Pēdējā vizītē pirms 96. nedēļas 64,9% un 61,2% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu ilgā pielāgojuma grupā attiecīgi ieplānoja nākamo injekciju 12 nedēļu laikā vai vēlāk. Otrajā ārstēšanas gadā pacienti gan 2 nedēļu, gan 4 nedēļu ilgā pielāgojuma grupā saņēma attiecīgi 3,6 un 3,7 injekcijas. 2 gadu ārstēšanas laikā pacienti saņēma vidēji 10,4 injekcijas.

Acu un sistēmiskā drošuma profili bija līdzīgi pivotālos VIEW1 un VIEW2 pētījumos novērotajam drošumam.

ARIES bija 104 nedēļas ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts, aktīvi kontrolēts pētījums, kas tika veikts 269 pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, ar mērķi novērtēt, vai “ārstēt un pagarināt” shēma, kas tika uzsākta pēc 3 secīgām ikmēneša devām, kam sekoja lietošanas pagarināšana līdz 2 mēnešu ārstēšanas intervālam, ir līdzvērtīga “ārstēt-un-pagarināt” shēmai, kas tika uzsākta pēc pirmā ārstēšanas gada, efektivitātes un drošuma ziņā.

ARIES pētījumā tika noteikts arī to pacientu īpatsvars, kuriem, pamatojoties uz pētnieka lēmumu, bija nepieciešama biežāka ārstēšana, nekā ik pēc 8 nedēļām. Pētījuma laikā 62 pacienti no 269 pacientiem saņēma biežākas devas vismaz vienu reizi. Šādi pacienti palika pētījumā un saņēma ārstēšanu atbilstoši pētnieka labākajam klīniskajam vērtējumam, bet ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām, un šo pacientu ārstēšanas intervāli pēc tam varēja tikt pagarināti. Vidējais ārstēšanas intervāls pēc lēmuma par biežāku injekciju bija 6,1 nedēļa. Pacientiem, kuriem bija nepieciešama biežāka ārstēšana vismaz vienu reizi pētījuma gaitā, 104. nedēļā BCVA bija zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tā nebija nepieciešama, un vidējās BCVA izmaiņas no pētījuma sākuma līdz beigām bija +2,3 ± 15,6 burti. 85,5 % pacientu no biežāk ārstētajiem pacientiem saglabājās redze, t. i., tika zaudēti mazāk nekā 15 burti, bet 19,4% pacientu ieguva 15 burtus vai vairāk. To pacientu drošuma profils, kuri tika ārstēti biežāk nekā ik pēc 8 nedēļām, bija salīdzināms ar VIEW1 un VIEW2 pētījuma drošuma datiem.

*Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar makulas tūsku pēc TCVO (COPERNICUS un GALILEO) ar kopumā 358 ārstētiem pacientiem un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (217 saņēma Eylea). Pacientu vecums bija diapazonā no 22 līdz 89 gadiem, vidējais vecums – 64 gadi. TCVO pētījumos apmēram 52 % (112/217) ārstēšanai ar Eylea randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 18 % (38/217) pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 3:2, tika iedalīti grupā, kas saņēma 2 mg Eylea ik pēc

4 nedēļām (2Q4), vai kontroles grupā, kas saņēma placebo injekcijas ik pēc 4 nedēļām - kopumā 6 injekcijas.

Pēc 6 secīgām ikmēneša injekcijām pacienti saņēma atkārtotu ārstēšanas kursu, ja vien atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem, izņemot pacientus GALILEO pētījuma kontroles grupā, kuri turpināja saņemt placebo (kontrole kontrolei) līdz 52. nedēļai. No šī brīža visi pacienti tika ārstēti, ja atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu procentuālā attiecība, kuriem novēroja BCVA uzlabošanos par vismaz 15 burtiem pētījuma 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Sekundārais efektivitātes rādītājs bija redzes asuma pārmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

Abos pētījumos rezultātu starpība ārstēšanas grupās norādīja uz statistiski nozīmīgu Eylea pārākumu. Redzes asuma maksimālā uzlabošanās bija sasniegta 3.mēnesī ar turpmākā redzes asuma un TCD stabilizēšanos līdz 6.mēnesim. Statistiski nozīmīga starpība tika saglabāta līdz 52. nedēļai.

Sīkāki abu pētījumu analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 3. tabulā un 2. attēlā.

**3. tabula:** Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā, 52. nedēļā un 76./100. nedēļā (pilnas analīzes komplekts ar LOCFC)) COPERNICUS un GALILEO pētījumos

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **COPERNICUS** | | | | | | | | **GALILEO** | | | | | | | | |
| **24 nedēļas** | | **52 nedēļas** | | | | **100 nedēļas** | | **24 nedēļas** | | | | **52 nedēļas** | | | **76 nedēļas** | |
| **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 114)** | **Kontroles**  **grupa**  **(N = 73)** | | **Eylea 2 mg**  **(N = 114)** | **Kontroles grupa**E)  **(N = 73)** | **Eylea F)**  **2 mg**  **(N = 114)** | | **Kontroles grupaE,F)**  **(N = 73)** | | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 103)** | **Kontroles**  **Grupa**  **(N = 68)** | **Eylea 2 mg**  **(N = 103)** | | **Kontroles grupa**  **(N = 68)** | **Eylea G)**  **2 mg**  **(N = 103)** | | **Kontroles**  **grupa G)**  **(N = 68)** | |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 56% | 12% | | 55% | 30% | 49,1% | | 23,3% | | 60% | 22% | 60% | | 32% | 57,3% | | 29,4% | |
| Svērtā starpībaA,B,E) (95% TI)  p-vērtība | 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 | |  | |
| Vidējās BCVAC) izmaiņas atbilstoši ETDRSC) noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 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) | |
| Vidējā starpība LSA,C,D,E) (95% TI)  p-vērtība | 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) Starpība ir Eylea 2 mg Q4 grupas vērtība mīnus kontroles vērtība

B) Starpība un ticamības intervāls (TI) ir aprēķināti, izmantojot Kohrana-Mantela-Henzela (KMH) testu, pielāgotu reģionam (Amerika pret pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa pret Āzijas/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī (> 20/200 un ≤ 20/200)

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu

SD: Standarta deviācija

LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes

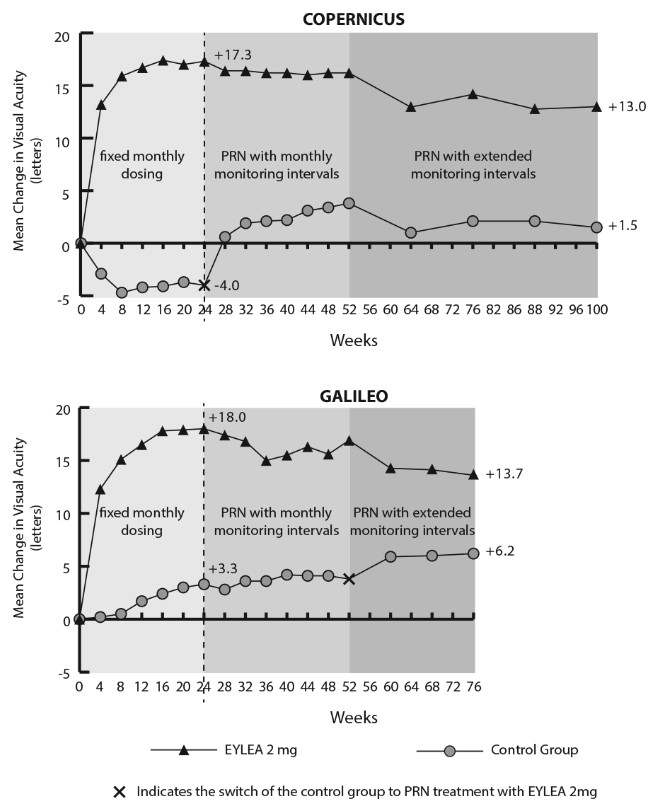
D) Mazāko kvadrātu metode un ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, reģions (Amerika pret pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa pret Āziju/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un sākuma stāvokļa BCVA kategorija (> 20/200 un ≤ 20/200)

E) COPERNICUS pētījumā kontroles grupas pacienti varēja pēc vajadzības saņemt Eylea, sākot ar katru 4. nedēļu laika periodā no 24. līdz 52. nedēļai; pacientiem bija vizītes katru 4. nedēļu.

F) COPERNICUS pētījumā gan kontroles grupas, gan Eylea 2 mg lietotāju grupas pacienti pēc vajadzības saņēma Eylea 2 mg, sākot ar katru 4. nedēļu laika periodā no 52. līdz 96. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru ceturksni, bet, ja nepieciešams, varēja ierasties katru 4. nedēļu.

G) GALILEO pētījumā gan kontroles grupas, gan Eylea 2 mg lietotāju grupas pacienti pēc vajadzības saņēma Eylea 2 mg, sākot ar katru 8. nedēļu laika periodā no 52. līdz 68. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru 8. nedēļu.

**2. attēls**: Vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 76./100. nedēļai redzes asumā pēc ārstēšanas grupas COPERNICUS un GALILEO pētījumos (pilnas analīzes komplekts)



**noteikta**

**mēneša deva**

**PRN ar ikmēneša**

**uzraudzības intervāliem**

**PRN ar pagarinātiem**

**uzraudzības intervāliem**

**Nedēļas**

**noteikta**

**mēneša deva**

**PRN ar ikmēneša**

**uzraudzības intervāliem**

**PRN ar pagarinātiem**

**uzraudzības ntervāliem**

**Nedēļas**

**Kontroles grupa**

**Norāda kontroles grupas pāreju uz PRN ar EYLEA 2 mg**

**Vidējās redzes asuma izmaiņas**

**(burti)**

**Vidējās redzes asuma izmaiņas**

**(burti)**

GALILEO pētījumā 86,4 % (n=89) pacientu Eylea grupā un 79,4 % (n=54) pacientu placebo grupā bija perfūzija TCVO sākuma stāvoklī. 24. nedēļā tā bija 91,8 % (n=89) pacientu Eylea grupā un 85,5

% (n=47) pacientu placebo grupā. Pacienti saglabāja šīs attiecības līdz 76. nedēļai, 84,3 % (n=75) pacientu Eylea grupā un 84,0 % (n=42) pacientu placebo grupā.

COPERNICUS pētījumā 67,5 % (n=77) pacientu Eylea grupā un 68,5 % (n=50) pacientu placebo grupā bija perfūzija TCVO sākuma stāvoklī. 24. nedēļā tā bija 87,4 % (n=90) pacientu Eylea grupā un 58,6 % (n=34) pacientu placebo grupā. Pacienti saglabāja šīs attiecības līdz 100. nedēļai, 76,8 % (n=76) pacientu Eylea grupā un 78 % (n=39) pacientu placebo grupā. Pacienti placebo grupā bija tiesīgi saņemt Eylea no 24. nedēļas.

Eylea terapijas ietekme uz redzes funkciju bija līdzīga kā pacientiem ar perfūziju un bez perfūzijas sākuma stāvoklī. Ārstēšanas efekts visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, vecums, dzimums, rase, sākotnējais redzes asums, TCVO ilgums) katrā pētījumā kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

Analizējot kombinētos datus no GALILEO un COPERNICUS pētījuma, Eylea uzrādīja klīniski pamatotas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta vizuālo funkciju anketā (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25). Šo izmaiņu apjoms bija līdzīgs apjomam, ko novēroja publicētajos pētījumos, kas atbilda 15 burtu redzes asuma ieguvumam Labākā koriģētā redzes asuma skalā (BCVA).

*Sekundāra makulas tūska sakarā ar TVZO*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā pacientiem ar sekundāru makulas tūsku sakarā ar TVZO (VIBRANT), kas ietver semiretinālu vēnas oklūziju. Kopumā tika ārstēti un izvērtēta efektivitāte 181 pacientam (91 ar Eylea). Pacientu vecums bija diapazonā no 42 līdz 94 gadiem, vidējais vecums - 65 gadi. TVZO pētījumā apmēram 58 % (53/91) pacientu, kas tika randomizēti Eylea grupā, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 23 % (21/91) pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1, tika iedalīti grupā, kam tika veikta 2 mg Eylea ievadīšana reizi 8 nedēļās pēc 6 sākotnējām ikmēneša injekcijām vai grupā, kas saņēma lāzerfotokoagulāciju (lāzera kontroles grupa). 12. nedēļas sākumā pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu lāzerfotokoagulāciju (sauktu par „glābējlāzerterapiju”) ar minimālo intervālu 12 nedēļas. Pamatojoties uz iepriekš noteiktiem kritērijiem, pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu glābējterapiju ar Eylea 2 mg no 24. nedēļas, ievadot reizi 4 nedēļās 3 mēnešus ik pēc 8 nedēļām.

VIBRANT pētījumā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu proporcija, kas 24. nedēļā BCVA sasniedza vismaz 15 burtus salīdzinājumā ar sākuma stāvokli un Eylea grupā konstatēja pārākumu salīdzinājumā ar lāzera kontroles grupu.

VIBRANT pētījumā 24. nedēļā bija izmaiņas redzes asuma sekundārajā efektivitātes mērķa kritērijā, salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, kas bija statistiski nozīmīgs lietojot Eylea. Redzes uzlabošanās bija strauja un sasniedza tās stabilizēšanos 3. mēnesī ar sekojošu efekta saglabāšanos līdz 12. mēnesim.

24. nedēļas sākumā lāzera grupā 67 pacienti saņēma glābējterapiju ar Eylea (Aktīvā kontrole/Eylea 2 mg grupa), kas izraisīja redzes asuma uzlabošanos par apmēram 5 burtiem no 24. līdz 52. nedēļai.

Sīkāki abu pētījumu analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 4. tabulā un 3. attēlā.

**4.tabula:** Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā un 52. nedēļā (pilnas analīzes komplekts ar LOCF) VIBRANT pētījumā

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **VIBRANT** | | | |
| **24. nedēļa** | | **52. nedēļa** | |
|  | **Eylea 2mg Q4**  **(N = 91)** | **Aktīvā kontrole (lāzeris)**  **(N = 90)** | **Eylea 2mg Q8**  **(N = 91) D)** | **Aktīvā kontrole (lāzeris)/Eylea 2mgE)**  **(N = 90)** |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (%) | 52,7% | 26,7% | 57,1% | 41,1% |
| Svērtā starpība A,B (%)  (95% TI)  p-vērtība | 26,6%  (13,0, 40,1)  p=0.0003 |  | 16,2%  (2,0, 30,5)  p=0,0296 |  |
| Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD) | 17,0  (11,9) | 6,9  (12,9) | 17,1  (13,1) | 12,2 (11,9) |
| Vidējā starpība LS A,C)  (95% TI)  p-vērtība | 10,5  (7,1, 14,0)  p< 0.0001 |  | 5,2  (1,7, 8,7)  p=0,0035F) |  |

A) Starpība ir Eylea 2 mg Q4 nedēļas vērtība mīnus lāzera kontroles vērtība

B) Starpība un ticamības intervāls (TI) 95% ir aprēķināti, izmantojot Mantela-Henzela vērtēšanas testu, pielāgotu reģionam (Ziemeļamerika pret Japānu) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī (> 20/200 un ≤ 20/200)

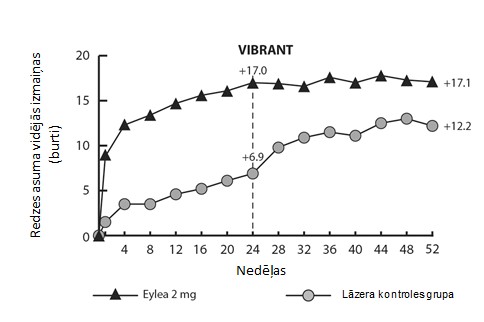
C) Mazāko kvadrātu metode un 95% ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija (> 20/200 un ≤ 20/200) un reģions (Ziemeļamerika pret Japānu) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariācija

D) No 24. nedēļas terapijas intervāli Eylea grupā tika pagarināti no 4 nedēļām līdz 8 nedēļām līdz 48. nedēļai

E) 24. nedēļas sākumā lāzera grupā iesaistītie varēja saņemt glābējterapiju ar Eylea, ja viņi atbilda vismaz vienam iepriekš noteiktam kritērijam. Kopumā šajā grupā 67 pacienti saņēma Eylea glābējterapiju. Eylea glābējterapijas fiksētā deva bija trīs reizes Eylea 2 mg katru 4. nedēļu pēc injekcijām katru 8. nedēļu.

F) Nominālā p-vērtība

**3.attēls:** Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam no sākuma stāvokļa līdz 52. nedēļai VIBRANT pētījumā



Sākuma stāvoklī proporcionāli perfuzētie pacienti Eylea un lāzera grupā bija attiecīgi 60% un 68%. 24. nedēļā šī proporcija bija attiecīgi 80% un 67%. Eylea grupā perfuzēto pacientu proporcija saglabājas līdz 52. nedēļai. Lāzera grupā, kur no 24. nedēļas pacienti bija piemēroti Eylea glābējterapijai, perfuzēto pacientu skaits palielinājās līdz 78% 52. nedēļā.

*Diabētiskā makulas tūska*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar DMT (VIVIDDME un VISTADME). Kopumā tika ārstēti un efektivitāti varēja izvērtēt 862 pacientiem, 576 ar Eylea. Pacienti bija vecumā no 23 līdz 87 gadiem, vidējais vecums – 63 gadi.DMT pētījumos apmēram 47% (268/576) pacientu, kuri tika randomizēti Eylea terapijai, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 9% (52/576) bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos lielākajai daļai pacientu bija II tipa cukura diabēts. Abos pētījumos pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1:1, tika iedalīti 1 no 3 devas lietošanas režīmiem:

1. 2 mg Eylea ievadīšana reizi 8 nedēļās pēc 5 sākotnējām ikmēneša injekcijām (Eylea 2Q8);
2. 2 mg Eylea ievadīšana reizi 4 nedēļās (Eylea 2Q4); un
3. makulas lāzerfotokoagulācija (aktīvā kontrole).

Sākot no 24. nedēļas, pacienti, kuri atbilda iepriekš noteiktiem redzes pasliktināšanās kritērijiem, varēja saņemt papildu ārstēšanu: pacienti Eylea grupās varēja saņemt lāzerterapiju un pacienti kontroles grupā varēja lietot Eylea.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vidējās BCVA izmaiņas 52. nedēļā un abas Eylea 2Q8 un Eylea 2Q4 grupas pierādīja statistiski nozīmīgāku un pārāku efektivitāti salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šis ieguvums saglabājās līdz 100. nedēļai.

Sīkāki VIVIDDME un VISTADME pētījumu analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 5. tabulā un

4. attēlā.

**5. tabula:** Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā un 100. nedēļā (pilnas analīzes komplekts ar LOCF) VIVIDDME un VISTADME pētījumos

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **VIVIDDME** | | | | | | **VISTADME** | | | | | | | |
| **52 nedēļas** | | | **100 nedēļas** | | | **52 nedēļas** | | | | **100 nedēļas** | | | |
| **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 135)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 132)** | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 135)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 132)** | | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 151)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 154)** | | **Eylea**  **2 mg Q8** A  **(N = 151)** | **Eylea**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 154)** | |
| Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS E noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 10,7 | 10,5 | 1,2 | 9,4 | 11,4 | 0,7 | | 10,7 | 12,5 | 0,2 | | 11,1 | 11,5 | 0,9 | |
| Vidējā starpība LS B,C,E  (97,5% TI) | 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) |  | |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar > 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 33% | 32% | 9% | 31,1% | 38,2% | 12,1% | | 31% | 42% | 8% | | 33,1% | 38,3% | 13,0% | |
| Pielāgotā starpība D,C,E  (97,5% TI) | 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 Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 5 ikmēneša injekcijām

B LS vidējais un TI, pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur sākuma stāvokļa BCVA vērtība ir neatkarīgais mainīgais lielums un faktors ir ārstēšanas grupa. VIVIDDME pētījumā kā papildu faktoru iekļāva reģionu (Eiropa/Austrālija pret Japānu pētījumā), bet VISTADME pētījumā kā faktoru iekļāva anamnēzē esošu MI un/vai cerebrovaskulāru notikumu (CVN).

C Starpība ir Eylea grupas vērtība, no kuras atņemta aktīvās kontroles grupas (lāzerterapijas) vērtība.

D Starpība starp ticamības intervālu (TI) un statistikas testu ir aprēķināta, izmantojot Mantela-Henzela (MH) svērto sistēmu, pielāgotu reģionam (Eiropa/Austrālija pret Japānu pētījumā) VIVIDDME pētījumā un anamnēzē esošu MI vai CVN VISTADME pētījumā

E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu

LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes

TI: Ticamības intervāls

1. **attēls:** Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam no sākuma stāvokļa līdz 100. nedēļai VIVIDDME un VISTADME pētījumos

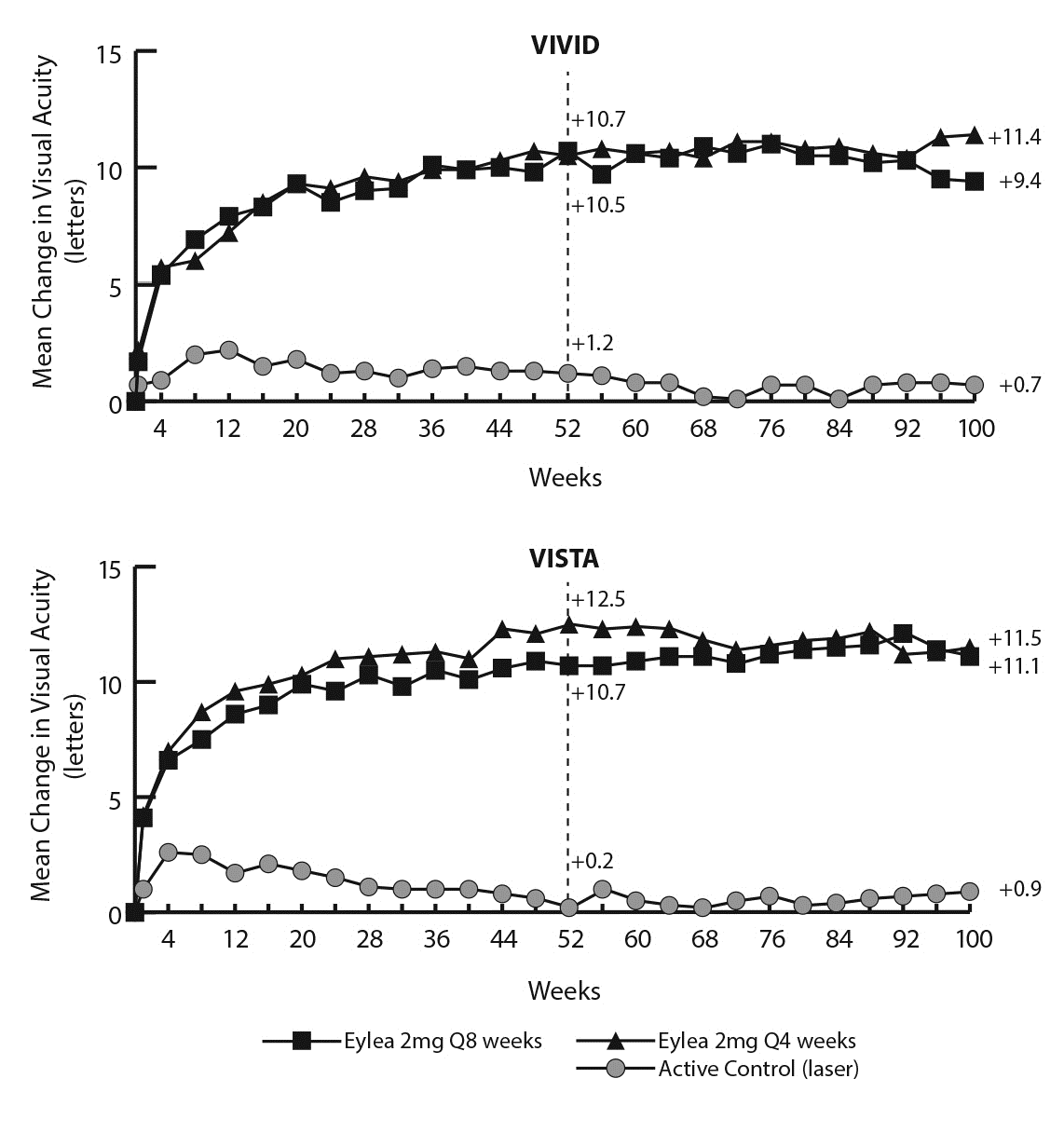
Vidējās redzes asuma izmaiņas

(burti)

Vidējās redzes asuma izmaiņas

(burti)

Ārstēšanas efekts visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, vecums, dzimums, rase, sākotnējais HbA1c, sākotnējais redzes asums, iepriekšēja anti-VEGF terapija) katrā pētījumā un kombinētā analīzē kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.



Nedēļas

Nedēļas

Eylea 2 mg reizi 8 nedēļās Eylea 2 mg reizi 4 nedēļās Aktīvā kontrole (lāzers)

VIVIDDME un VISTADME pētījumos attiecīgi 36 (9%) un 197 (43%) pacienti iepriekš saņēma anti- VEGF terapiju ar 3 mēnešu vai ilgāku zāļu izdalīšanās periodu. Ārstēšanas efekts pacientu apakšgrupā, kas pirms pētījuma saņēma VEGF inhibitoru, bija līdzīgs pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši VEGF inhibitorus.

Pacienti ar abpusēju slimību varēja saņemt anti-VEGF terapiju otrā acī, ja ārsts to noteica par nepieciešamu. VISTADME pētījumā 217 (70,7%) no Eylea pacientiem saņēma abpusējas Eylea injekcijas līdz 100. nedēļai; VIVIDDME pētījumā 97 (35,8%) no Eylea pacientiem saņēma atšķirīgu anti-VEGF terapiju otrā acī.

Neatkarīgs salīdzinošs pētījums (*DRCR.net Protocol T*) izmantoja noteiktu lietošanas režīmu, pamatojoties uz noteiktu TCB un atkārtotu redzes ārstēšanas kritēriju. Ievērojot šādu ārstēšanas režīmu, 52. nedēļā aflibercepta ārstēšanas grupā (n=224) pacienti saņēma vidēji 9,2 injekcijas, kas ir vienāds ar saņemto injekciju skaitu Eylea 2Q8 lietotāju grupā VIVIDDME un VISTADME, bet neatkarīgā salīdzinošā pētījuma (*Protocol T*) kopējā efektivitāte aflibercepta terapijas grupā tika salīdzināta ar

Eylea 2Q8 grupu VIVIDDME un VISTADME. Neatkarīgajā salīdzinošajā pētījumā (*Protocol T*) tika novēroti vidēji 13,3 papildu burti 42 % pacientu, iegūstot vismaz 15 burtus no sākuma stāvokļa. Drošuma rezultāti parādīja, ka kopējā acu un ar acīm nesaistītu blakusparādību (tostarp ATE) sastopamība bija salīdzināma visās ārstēšanas grupās katrā no pētījumiem un starp pētījumiem.

VIOLET bija 100 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atvērts, aktīvi kontrolēts pētījums, kas tika veikts DMT pacientiem, un tajā tika salīdzinātas trīs dažādas Eylea 2 mg lietošanas shēmas DMT ārstēšanai pēc vismaz vienu gadu ilgas ārstēšanas ar noteiktiem intervāliem, kad ārstēšana tika uzsāktua ar 5 secīgām ikmēneša devām, kam sekoja devas lietošana ik pēc 2 mēnešiem. Pētījuma mērķis bija novērtēt, vai Eylea 2 mg “ārstēt un pagarināt” shēma (2TE&E, kur intervāli starp injekcijām bija vismaz 8 nedēļas un tika pakāpeniski pagarināti atbilstoši klīniskiem un anatomiskiem iznākumiem) ir līdzvērtīga Eylea 2 mg lietošanas shēmai pēc nepieciešamības (2PRN, kad pacienti tika novēroti ik pēc 4 nedēļām un injekcija tika veikta nepieciešamības gadījumā atbilstoši klīniskiem un anatomiskiem iznākumiem) un Eylea 2 mg devas lietošanai ik pēc 8 nedēļām (2Q8) otrajā un trešajā ārstēšanas gadā.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs (BCVA izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli 52. nedēļā) bija 0,5 ± 6,7 burti 2T&E grupā un 1,7 ± 6,8 burti 2PRN grupā salīdzinājumā ar 0,4 ± 6,7 burtiem 2Q8 grupā, sasniedzot statistisko līdzvērtību (p < 0,0001 abiem salīdzinājumiem; NI starpība 4 burti). BCVA izmaiņas no sākotnējā stāvokļa uz 100. nedēļu atbilda 52. nedēļas rezultātiem: -0,1 ± 9,1 burts 2T&E grupā un 1,8 ± 9,0 burti 2PRN grupā salīdzinājumā ar 0,1 ± 7,2 burtiem 2Q8 grupā. Vidējais injekciju skaits 100 nedēļu laikā 2Q8fix, 2T&E un 2PRN grupās bija attiecīgi 12,3; 10,0 un 11,5.

Acu un sistēmiskais drošums visās 3 ārstēšanas grupās bija līdzīgs tam, kāds novērots VIVID un VISTA galvenajos pētījumos.

2T&E grupā intervālu starp injekcijām pieaugums un samazinājums notika pēc pētnieka ieskatiem; pētījumā tika rekomendēts pielietot intervālu pieaugumu par 2 nedēļām.

*Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija*

Eylea drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā iepriekš neārstētiem aziātu pacientiem, kuriem bija ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija. Kopumā tika ārstēti un izvērtēta efektivitāte 121 pacientam (90 ar Eylea). Pacientu vecums bija diapazonā no 27 līdz 83 gadiem, vidējais vecums - 58 gadi. Ar miopiju saistītā dzīslenes neovaskularizācijas pētījumā apmēram 36 % (33/91) ārstēšanai ar Eylea randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 10 % (9/91) bija 75 gadus veci vai vecāki.

Pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 3:1, tika iedalīti grupā, kas saņēma 2 mg Eylea intravitreāli, vai placebo grupā, kas saņēma placebo injekcijas reizi pētījuma sākumā un papildu injekcijas reizi mēnesī slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā līdz 24. nedēļai, kad tika novērtēts primārais mērķa kritērijs. 24. nedēļā pacienti, kuri sākotnējā randomizācijā tika iedalīti placebo grupā, varēja saņemt pirmo Eylea devu. Pēc tam, pacienti abās grupās joprojām varēja saņemt papildu injekcijas slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā.

Atšķirība starp ārstēšanas grupām liecināja par statistiski nozīmīgu Eylea pārākumu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju (BCVA izmaiņas) un apstiprināja sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (pacientu proporcionālā attiecība, kurai BCVA uzlabojās par vismaz 15 burtiem) 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Atšķirības abos mērķa kritērijos saglabājās līdz 48. nedēļai.

Sīkāki MYRROR pētījuma analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 6. tabulā un 5. attēlā.

**6. tabula:** Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā (primārā analīze) un 48. nedēļā MYRROR pētījumā (pilnas analīzes komplekts ar LOCFA))

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **MYRROR** | | | |
| **24 nedēļas** | | **48 nedēļas** | |
| **Eylea 2 mg)**  **(N = 90)** | **Placebo (N = 31)** | **Eylea 2 mg)**  **(N = 90)** | **Placebo/ Eylea 2 mg**  **(N = 31)** |
| Vidējās BCVAB) izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam  salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD) B) | 12,1  (8,3) | -2,0  (9,7) | 13,5  (8,8) | 3,9  (14,3) |
| Vidējā starpība LS C,D,E) | 14,1 |  | 9,5 |  |
| (95% TI) | 10,8 (17,4) | 5,4 (13,7) |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 38,9% | 9,7% | 50,0% | 29,0% |
| Svērtā starpība D,F) | 29,2% |  | 21,0% |  |
| (95% TI) | 14,4 (44,0) | 1,9 (40,1) |

A) LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu

B) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

SD: Standarta deviācija

C) LS vidējais: mazāko kvadrātu metode atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa

D) TI: Ticamības intervāls

E) Mazāko kvadrātu metode un TI 95%, pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa un valsts (valstu nosaukumi) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariācija.

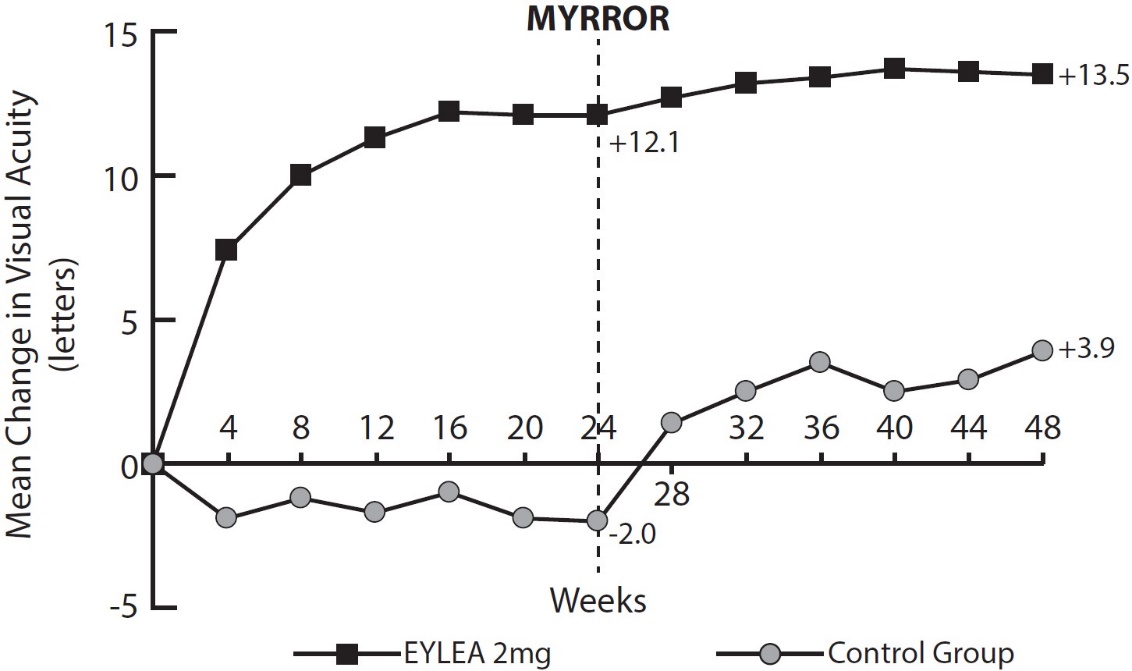
F) Starpība un ticamības intervāls (TI) 95% ir aprēķināti, izmantojot Kokrāna-Mantela-Henzela testu, pielāgotu valstij (valstu nosaukumi).

1. **attēls**: Izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai redzes asumā pēc ārstēšanas grupas MYRROR pētījumā (pilnas analīzes komplekts, LOCF)

**Vidējās redzes asuma izmaiņas**

**(burti)**

Pediatriskā populācija



Nedēļas

**Kontroles grupa**

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Eylea visās pediatriskās populācijas apakšgrupās eksudatīvai SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītām DNV populācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

* 1. **Farmakokinētiskās īpašības**

Eylea ievada tieši stiklveida ķermenī, lai iegūtu lokālu iedarbību acī.

Uzsūkšanās / izkliede

Pēc intravitreālas ievadīšanas aflibercepts lēnām uzsūcas no acs sistēmiskā cirkulācijā, un sistēmiskajā

cirkulācijā tas galvenokārt sastopams neaktīva, stabila kompleksa ar VEGF veidā, tomēr ar endogēno VEGF spēj saistīties tikai „brīvais aflibercepts”.

Farmakokinētikas apakšpētījumā, kurā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD bieži tika ņemti paraugi, tika konstatētas zemas maksimālās brīvā aflibercepta koncentrācijas (sistēmiskais Cmax), vidējais rādītājs – aptuveni 0,02 mikrogrami/ml (diapazons no 0 līdz 0,054) tika konstatēts 1 līdz

3 dienu laikā pēc 2 mg intravitreālas injekcijas, un gandrīz visiem pacientiem koncentrācija nebija nosakāma divas nedēļas pēc devas ievadīšanas. Aflibercepts neuzkrājas plazmā, ja tas tiek ievadīts intravitreāli reizi 4 nedēļās.

Vidējā maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā ir aptuveni no 50 līdz 500 reizēm zemāka nekā aflibercepta koncentrācija, kas nepieciešama sistēmiskā VEGF bioloģiskās aktivitātes inhibīcijai par 50% dzīvnieka modeļos, kuros tika novērotas izmaiņas asinsspiedienā pēc tam, kad brīvā aflibercepta koncentrācija cirkulācijā sasniedza apmēram 10 mikrogramus/ml, un asinsspiediens normalizējās, tiklīdz koncentrācija bija mazāka nekā apmēram 1 mikrograms/ml. Ir aprēķināts, ka pēc 2 mg intravitreālas ievadīšanas pacientiem vidējā maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā ir vairāk nekā 100 reizes zemāka nekā aflibercepta koncentrācija, kas bija nepieciešama, lai saistītu pusi no maksimālā sistēmiskā VEGF (2,91 mikrogrami/ml) veselu brīvprātīgo pētījumā. Tādējādi sistēmiska farmakodinamiskā iedarbība, piemēram, asinsspiediena izmaiņas, ir maz ticama.

Farmakokinētikas apakšpētījumā pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV vidējā brīvā aflibercepta Cmax vērtība plazmā bija līdzīga vērtībai diapazonā no 0,03 līdz 0,05

mikrogramiem/ml un individuālās vērtības nepārsniedza 0,14 mikrogramus/ml. Tāpēc parasti vienas nedēļas laikā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā samazinājās līdz vērtībai, kas ir mazāka vai tuva zemākajam kvantitatīvajam līmenim; visiem pacientiem pirms nākošās lietošanas pēc 4 nedēļām koncentrācijas nebija nosakāmas.

Eliminācija

Eylea ir zāles, kas izveidotas uz proteīnu bāzes; metabolisma pētījumi nav veikti.

Brīvais aflibercepts saistās ar VEGF un veido stabilu, inertu kompleksu. Tāpat kā citu liela izmēra proteīnu gadījumā, paredzams, ka gan brīvā, gan saistītā aflibercepta izvadīšanu nodrošinās proteolītiskais katabolisms.

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti īpaši Eylea pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Veicot farmakokinētikas analīzi VIEW2 pētījuma pacientiem, no kuriem 40% bija nieru darbības traucējumi (24% viegli, 15% vidēji smagi un 1% smagi), netika konstatētas atšķirības attiecībā uz aktīvās zāļu vielas koncentrāciju pēc intravitreālas ievadīšanas reizi 4 vai 8 nedēļās.

Līdzīgus rezultātus novēroja pacientiem ar TCVO GALILEO pētījumā, pacientiem ar DMT VIVIDDME pētījumā un pacientiem ar miopiju saistītu DNV MYRROR pētījumā.

* 1. **Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja sistēmiskā iedarbība pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamo iedarbību pēc paredzētās klīniskās devas intravitreālas ievadīšanas. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Pērtiķiem, kuriem intravitreāli tika ievadīts aflibercepts, attīstījās elpošanas trakta epitēlija erozijas un čūlas uz deguna konhām, ja sistēmiskā iedarbība pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkam. Brīvā aflibercepta sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 200 un 700 reizes lielāka, pamatojoties uz attiecīgi Cmax un AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām, kas konstatētas cilvēkiem pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. 0,5 mg deva/acī pērtiķiem atbilda koncentrācijai, pie kuras nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*), un šajā gadījumā sistēmiskā iedarbība bija 42 un 56 reizes lielāka, pamatojoties attiecīgi uz Cmax un AUC.

Nav veikti pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti.

Aflibercepta ietekme uz intrauterīno attīstību tika novērtēta embriofetālās attīstības pētījumos, grūsniem trušiem intravenozi ievadot afliberceptu (no 3 līdz 60 mg/kg) un zemādā (0,1 līdz 1 mg/kg). Zāļu koncentrācija, pie kuras nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL), mātītēm bija attiecīgi

3 mg/kg un 1 mg/kg. Attīstības NOAEL netika konstatētas. Deva (0,1 mg/kg) izraisīja brīvā aflibercepta sistēmisku iedarbību, kas bija aptuveni 17 un 10 reizes lielāka, pamatojoties uz attiecīgi Cmax un AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām, kas konstatētas cilvēkiem pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas.

Ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti tika novērtēta 6 mēnešu pētījuma ietvaros, kas tika veikts pērtiķiem, intravenozi ievadot afliberceptu devu diapazonā no 3 līdz 30 mg/kg. Pēc visu devu lietošanas tika novērota mēnešreižu izzušana vai neregulāras mēnešreizes kombinācijā ar izmaiņām sieviešu dzimumhormonu koncentrācijā un izmaiņas spermas morfoloģijā un kustīgumā.

Pamatojoties uz brīvā aflibercepta Cmax un kumulatīvo AUC, ko konstatēja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4 900 reizes un 1 500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko konstatēja cilvēkam pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

1. **FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**
   1. **Palīgvielu saraksts**

Polisorbāts 20 (E 432)

Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH korekcijai) Nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (pH korekcijai)

Nātrija hlorīds

Saharoze

Ūdens injekcijām

* 1. **Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

* 1. **Uzglabāšanas laiks**

2 gadi

* 1. **Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu flakonu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām. Pēc flakona atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

* 1. **Iepakojuma veids un saturs**

Šķīdums flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (elastomēra gumija) un 18 G adatu ar filtru. Katrs flakons satur vismaz 0,1 ml izvelkamu tilpumu. Iepakojumā ir 1 flakons + 1 adata ar filtru.

* 1. **Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai vienā acī.

Flakona tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml). Pirms injekcijas liekais tilpums ir jāizvada.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu injekcijām. Nelietojiet flakonu, ja redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas.

Adata ar filtru:

*Blunt Filter (Fill)* adata, nav paredzēta injicēšanai ādā.

Neapstrādājiet *Blunt Filter (Fill)* adatu autoklāvā.

Adata ar filtru ir nepirogēniska. Nelietojiet to, ja individuālais iepakojums ir bojāts.

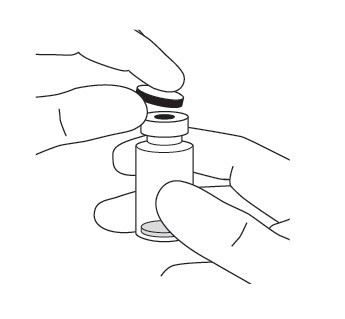
Izlietoto *Blunt Filter (Fill)* adatu izmetiet atbilstošā asu priekšmetu savākšanas konteinerā.

Uzmanību: adatas ar filtru atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/ievainojumu.

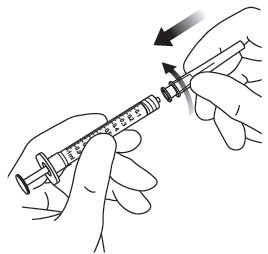
Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

***Norādījumi flakona lietošanai:***

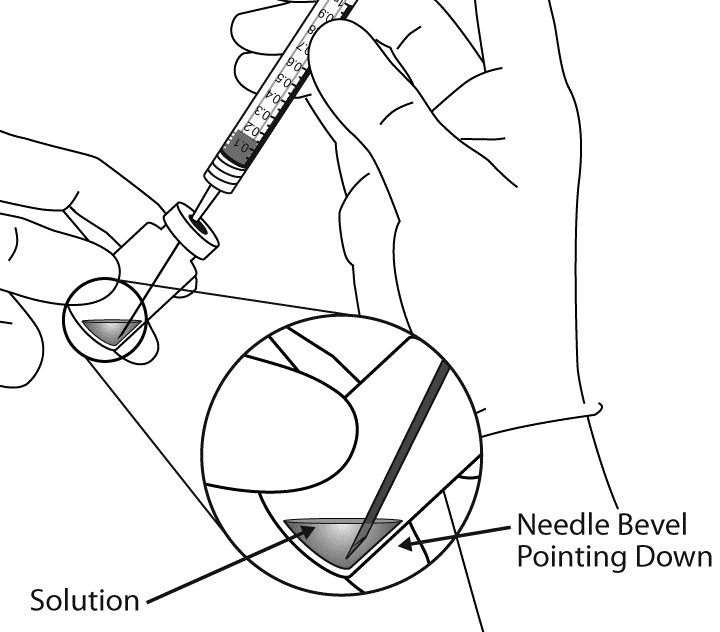
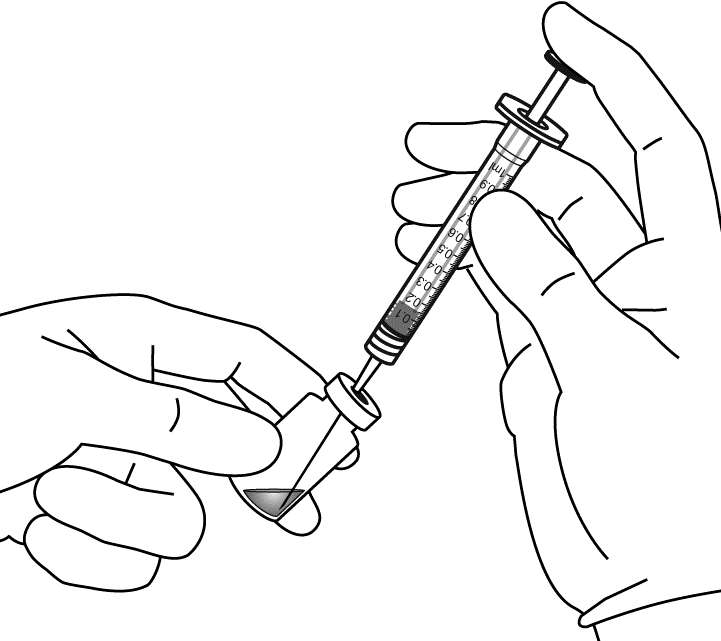
1. Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.



1. Pievienojiet sterilajai 1 ml *Luer-lock* šļircei iepakojumam pievienoto 18 G adatu ar 5 mikronu filtru.



1. Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, ievelciet visu Eylea flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu satura ievilkšanu. Lai izvairītos no gaisa ievilkšanas, pārliecinieties, ka filtra adatas slīpais gals ir iegremdēts šķīdumā. Satura ievilkšanas laikā sagāziet flakonu, lai filtra adatas slīpais gals turpinātu atrasties šķīdumā.



Adatas slīpnim jābūt

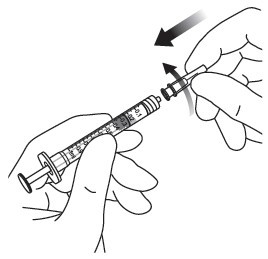
vērstam uz leju

šķīdums

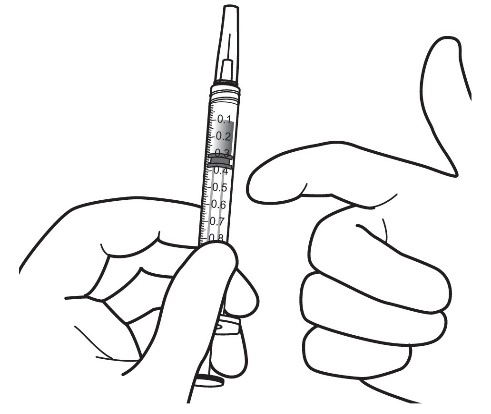
1. Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru.
2. Noņemiet adatu ar filtru un piemērotā veidā izmetiet to.

Piezīme: adatu ar filtru nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.

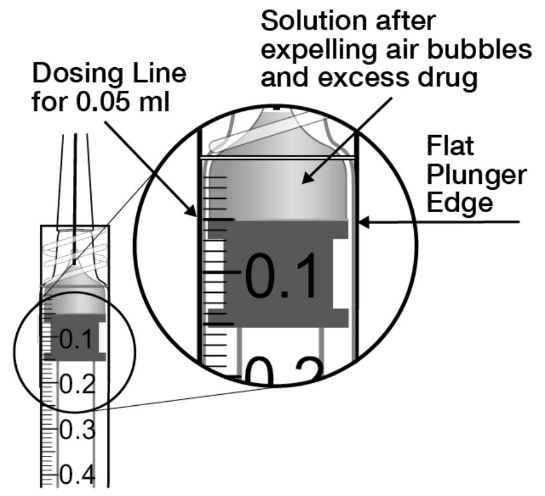
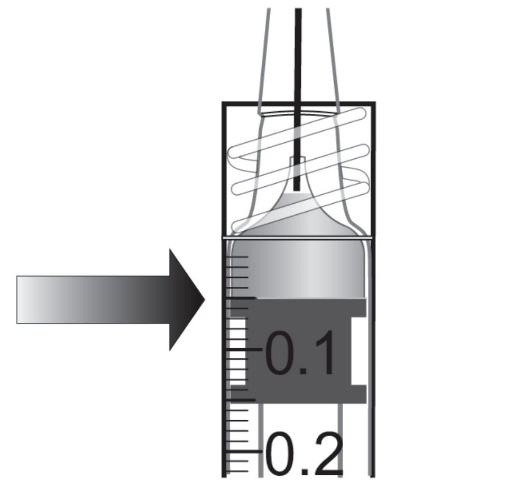
1. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet 30 G x ½ collas injekciju adatu *Luer-lock* šļirces galam.



1. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.



1. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa augšējā plakanā mala atrodas uz vienas līnijas ar līniju uz šļirces, kas apzīmē 0,05 ml.



Šķīdums pēc gaisa burbuļu un lieko zāļu izspiešanas

Dozēšanas līnija 0,05 ml

Virzuļa augšējā plakanā mala

1. Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no viena flakona var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bayer AG

51368 Leverkusen Vācija

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/797/002

1. **PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012.gada 22. novembris.

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017.gada 13. jūlijs.

1. **TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu/.](http://www.ema.europa.eu/)

1. **ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

1 ml šķīduma injekcijām satur 114,3 mg aflibercepta (*afliberceptum*)\*.

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām

Katrs flakons satur 30,1 mg aflibercepta 0,263 ml šķīduma. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,07 ml devas ievadīšanai, kas satur 8 mg aflibercepta.

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

Katra pilnšļirce satur 21 mg aflibercepta 0,184 ml šķīduma. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,07 ml devas ievadīšanai, kas satur 8 mg aflibercepta.

\*Aflibercepts ir sapludināts proteīns, kas sastāv no cilvēka VEGF (v*ascular endothelial growth factor* – vaskulārā endoteliālā augšanas faktora) 1. un 2. ekstracelulārā receptora domēna, kas sapludināti ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Aflibercepts ir iegūts no Ķīnas kāmju olnīcu (ĶKO) K1 šūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma injekcijām ml satur 0,3 mg polisorbāta 20 (E 432).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Caurspīdīgs līdz viegli opalescējošs, bezkrāsains līdz iedzeltens, izoosmotisks šķīdums, pH 5,8.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Eylea ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

* + - neovaskulāras (eksudatīvas jeb mitrās) senilās (vecuma) makulas deģenerācijas (nSMD) ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
    - diabētiskās makulas tūskas (DMT) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Eylea drīkst ievadīt tikai kvalificēts ārsts ar pieredzi intravitreālu injekciju veikšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 8 mg aflibercepta, kas atbilst 0,07 ml šķīduma. Devas nSMD un DMT indikācijām ir vienādas. 8 mg devai nepieciešams izmantot Eylea 114,3 mg/ml.

Uzsākot terapiju, pacientiem Eylea ievada kā 1 injekciju mēnesī, lietojot 3 devas pēc kārtas. Pēc tam intervālus starp injekcijām var pagarināt līdz 4 mēnešiem, pamatojoties uz ārsta slēdzienu par redzes un/vai anatomiskajiem iznākumiem. Vēlāk ārstēšanas intervālus var pagarināt vēl līdz 6 mēnešiem, piemēram, izmantojot “ārstēt un pagarināt” dozēšanas shēmu, vienlaikus saglabājot stabilus redzes un/vai anatomiskos iznākumus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar Eylea 40 mg/ml vai kādiem citiem anti-VEGF līdzekļiem un pāriet uz Eylea 114,3 mg/ml, ārstēšanas shēma var atšķirties no tās, ko izmanto iepriekš neārstētiem pacientiem. Ārstēšanas intervāli jānosaka saskaņā ar redzes un/vai anatomiskajiem iznākumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu):

* pacientiem ar stabiliem redzes un anatomiskajiem rezultātiem pēc pirmās Eylea 114,3 mg/ml injekcijas iepriekšējos ārstēšanas intervālus var saglabāt vai pagarināt, piemēram, izmantojot ārstēšanas un dozēšanas pagarināšanas shēmu;
* pacientiem ar suboptimāliem redzes un/vai anatomiskiem rezultātiem ārstēšanu ar Eylea 114,3 mg/ml var sākt ar 1 injekciju mēnesī līdz 3 secīgām devām, kam seko injekciju intervālu pielāgošana, piemēram, izmantojot ārstēšanas un dozēšanas pagarināšanas shēmu.

Ja redzes un/vai anatomiskie iznākumi pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina, pamatojoties uz ārsta slēdzienu. Īsākais intervāls starp 2 injekcijām ir 2 mēneši uzturošajā fāzē.

Eylea ievadīšana 8 mg mēneša devās nav pētītas vairāk kā 3 devas pēc kārtas.

Novērošanas vizīšu biežums jānosaka atbilstoši pacienta stāvoklim un, pamatojoties uz ārsta slēdzienu. Par gadījumiem, kad ārstēšana ir jāpārtrauc, skatīt 4.4. apakšpunktu.

Īpašas pacientu grupas

*Nieru vai aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem nav veikti īpaši pētījumi.

Pieejamie dati neliecina, ka šiem pacientiem nepieciešama Eylea devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Gados vecāki cilvēki*

Pieejamie dati neliecina, ka šiem pacientiem nepieciešama Eylea devas pielāgošana.

*Pediatriskā populācija*

Eylea 114,3 mg/ml drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Eylea 114,3 mg/ml nav piemērots lietošanai pediatriskajā populācijā nSMD un DMT indikācijas gadījumā.

Lietošanas veids

Eylea ir paredzēta tikai intravitreālai injekcijai.

Intravitreālās injekcijas jāveic kvalificētam ārstam ar pieredzi intravitreālo injekciju veikšanā, ievērojot medicīniskos standartus un attiecīgās vadlīnijas. Kopumā jānodrošina pietiekama atsāpināšana un aseptika, tai skaitā lokāla plaša spektra baktericīda līdzekļa lietošana (piemēram, povidona jodīda uzklāšana uz ādas periokulāri, uz plakstiņa un acs virsmas). Ieteicama ķirurģiska roku dezinfekcija, sterilu cimdu, sterila paladziņa un sterila acs plakstiņa spoguļa (vai līdzvērtīga instrumenta) lietošana.

Injekcijas adata jāievada 3,5 līdz 4,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot uz acs ābola centru. Tad ievada 0,07 ml injekciju šķīduma. Turpmākajām injekcijām jāizmanto cita sklēras vieta.

Tūlīt pēc intravitreālas injekcijas pacients jāuzrauga, vai nepaaugstinās intraokulārais spiediens. Atbilstoša uzraudzība var sastāvēt no redzes nerva diska perfūzijas pārbaudes vai tonometrijas. Nepieciešamības gadījumā jābūt pieejamam sterilam paracentēzes aprīkojumam.

Pēc intravitreālas injekcijas pacienti jāapmāca, ka viņiem nekavējoties jāziņo par jebkādiem iespējamiem endoftalmīta simptomiem (piemēram, sāpēm acī, acs apsārtumu, fotofobiju, neskaidru redzi).

Katru flakonu vai pilnšļirci drīkst izmantot tikai vienas acs terapijai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli pēc injekcijas jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām

Ieteikumus par rīkošanos ar zālēm pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

- Okulāra vai periokulāra infekcija.

- Aktīvs, smags intraokulārs iekaisums.

**4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

Intravitreālas injekcijas, tai skaitā Eylea injekcijas, bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, tīklenes atslāņošanos, tīklenes plīsumu un traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot Eylea, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Pacienti jāapmāca, ka viņiem nekavējoties jāziņo par jebkādiem iespējamiem endoftalmīta simptomiem vai iepriekš minētajiem traucējumiem un tos ir atbilstoši jāārstē.

Paaugstināts intraokulārais spiediens

Pārejoša intraokulārā spiediena paaugstināšanās novērota 60 minūšu laikā pēc intravitreālas injekcijas, tai skaitā Eylea injekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Atbilstoši jāuzrauga un jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva diska perfūzija. Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar nepietiekami kontrolētu glaukomu (neinjicējiet Eylea, ja intraokulārais spiediens ir ≥ 30 mmHg).

Imūngenitāte

Tā kā šis ir terapeitisks proteīns, pastāv imūngenitātes iespējamība, lietojot afliberceptu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacienti jāapmāca, ka viņiem jāziņo par jebkādām intraokulāra iekaisuma pazīmēm vai simptomiem, piemēram, sāpēm, nepatiku pret gaismu vai apsārtumu, kas var būt paaugstinātas jutības klīniska pazīme.

Sistēmiska iedarbība

Ziņots par sistēmiskām blakusparādībām, tai skaitā neokulāru asiņošanu un arteriāliem trombemboliskiem notikumiem pēc intravitreālas VEGF inhibitoru injekcijas, un pastāv teorētisks risks, ka šie notikumi ir saistīti ar VEGF inhibīciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dati par drošumu pacientiem ar nSMD un DMT, kuriem anamnēzē pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, transitoras išēmiskas lēkmes vai miokarda infarkts, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Bilaterāla terapija

Bilaterālas terapijas ar Eylea 114.3 mg/ml acī drošums un efektivitāte nav pētīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi tiek veikta bilaterāla terapija, var palielināties sistēmiskā iedarbība, kas savukārt var paaugstināt sistēmisku blakusparādību risku.

Vienlaikus lietošana kopā ar citām anti-VEGF zālēm

Dati par Eylea lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām) ir ierobežoti.

Ārstēšanas pārtraukšana

Ārstēšana jāpārtrauc šādos gadījumos:

* labākā koriģētā redzes asuma (LKRA) samazināšanās par ≥30 burtiem, salīdzinot ar iepriekšējo redzes asuma novērtējumu;
* tīklenes plaisveida atslāņošanās vai 3. vai 4. stadijas makulas caurumi;
* tīklenes plīsums;
* subretināls asinsizplūdums, kas skāris centrālās bedrītes *(fovea)* centru, vai, ja asinsizplūduma lielums ir ≥50% no kopējā bojājuma laukuma;
* 28 dienas pēc intraokulāras ķirurģiskas iejaukšanās vai 28 dienas pirms plānotas intraokulāras ķirurģiskas iejaukšanās.

Tīklenes pigmentepitēlija plīsums

Riska faktori, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsumu pēc anti-VEGF terapijas nSMD ārstēšanai, ietver plašu un/vai izteiktu tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanos. Uzsākot aflibercepta terapiju, pacientiem ar šiem tīklenes pigmentepitēlija plīsumu riska faktoriem jāievēro piesardzība.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās Eylea injekcijas ar Eylea 114,3 mg/ml jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Populācijas ar ierobežotu ārstēšanas pieredzi

Pieejami ierobežoti dati par Eylea lietošanu pacientiem ar diabētu un HbA1c rādītāju virs 12% vai proliferatīvu diabētisko retinopātiju.

Eylea lietošana nav pētīta pacientiem ar aktīvām sistēmiskām infekcijām vai tādām vienlaicīgām acu slimībām kā tīklenes atslāņošanās vai makulas caurums. Tāpat nav pieredzes par Eylea lietošanu diabēta slimniekiem ar nekontrolētu hipertensiju. Ārstējot šādus pacientus, ārstam ir jāņem vērā šīs informācijas trūkums.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur 0,021 mg polisorbāta 20 katrā 0,07 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Eylea 114,3 mg/ml intravitreālās injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Eylea 114,3 mg/ml grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Pamatojoties uz ļoti ierobežotiem datiem par cilvēkiem, aflibercepts nelielā daudzumā var izdalīties cilvēka pienā. Aflibercepts ir liela proteīna molekula, un ir sagaidāms, ka zāļu uzsūkšanās zīdainim būs minimāla. Aflibercepta ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, ko baro ar krūti, nav zināma.

Piesardzības nolūkos Eylea 114,3 mg/ml lietošana krūts barošanas laikā nav ieteicama.

Fertilitāte

Dati par fertilitāti cilvēkiem nav pieejami. Rezultāti, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem ar lielu sistēmisko iedarbību, liecina, ka aflibercepts var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Eylea injekcija maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo iespējami pārejoši redzes traucējumi, kas saistīti vai nu ar injekciju, vai acs izmeklēšanu. Pacienti nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, kamēr redzes funkcija nav pietiekami uzlabojusies.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Nopietnas nevēlamas blakusparādības bija katarakta (8,2%), tīklenes asiņošana (3,6%), intraokulārā spiediena paaugstināšanās (2,8%), asinsizplūdums stiklveida ķermenī (1,2%), subkapsulāra katarakta (0,9%), nukleāra katarakta (0,6%), tīklenes atslāņošanās (0,6%) un tīklenes plīsums (0,5%).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas saņēma Eylea 114,3 mg/ml terapiju, bija katarakta (8,2%), samazināts redzes asums (4,4%), peldoši objekti stiklveida ķermenī (4,0%), asinsizplūdums konjunktīvā (3,8%), stiklveida ķermeņa atslāņošanās (3,7%), asinsizplūdums tīklenē (3,6%) un paaugstināts intraokulārais spiediens (2,8%) un acu sāpes (2,0%).

Trīs klīniskajos pētījumos novērotais drošuma profils pacientiem, kuri tika ārstēti ar Eylea 114,3 mg/ml (N = 1 217) un Eylea 40 mg/ml (N = 556), kā arī pacientiem ar nSMD un DMT bija līdzīgs.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Trīs II/III fāzes klīniskajos pētījumos (CANDELA, PULSAR, PHOTON) kopumā 1 217 pacienti, kurus ārstēja ar Eylea 114,3 mg/ml līdz 96 nedēļām, veidoja drošuma populāciju.

Turpmāk minētajos drošuma datos iekļautas visas nevēlamās blakusparādības, kurām konstatēta pamatota iespējama cēloņsakarība ar injekcijas procedūru vai zālēm, par kurām ziņots.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1 000 līdz <1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1 000), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula: Visas ārstēšanas izraisītas nevēlamās blakusparādības, kas ziņotas pacientiem ar nSMD vai DMT, kuri tika ārstēti ar Eylea 114,3 mg/ml II/III fāzes pētījumos vai pēcreģistrācijas laikā**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Orgānu sistēmu klasifikācija** | **Biežums** | **Nevēlamā blakusparādība** |
| Imūnās sistēmas traucējumi | Bieži | Paaugstināta jutība\* |
| Acu bojājumi | Bieži | Katarakta, intraokulārā spiediena paaugstināšanās, peldoši objekti stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, asinsizplūdums stiklveida ķermenī, asinsizplūdums tīklenē,  redzes asuma samazināšanās, sāpes acī, asinsizplūdums konjunktīvā, punktveida keratīts, radzenes abrāzija |
| Retāk | Tīklenes pigmentepitēlija plīsums\*, tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās, tīklenes deģenerācija, asinsizplūdums stiklveida ķermenī, katarakta, kortikāla katarakta, nukleāra katarakta, subkapsulāra katarakta, radzenes erozija, radzenes abrāzija, intraokulārā spiediena paaugstināšanās, neskaidra redze, stiklveida ķermeņa apduļķojumi, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, sāpes injekcijas vietā, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, plakstiņa tūska, asinsizplūdums injekcijas vietā, punktveida keratīts, konjunktīvas hiperēmija, acs hiperēmija |
|  | Reti | Radzenes tūska, lēcas apduļķošanās, tīklenes deģenerācija, plakstiņa kairinājums |
|  | Nav zināms | Sklerīts\*\* |

\* Ziņojumi par paaugstinātu jutību ietvēra izsitumus, niezi un nātreni.

\*\* No pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem.

Tiek uzskatīts, ka, lietojot Eylea 114,3 mg/ml, ir sagaidāmas arī šādas Eylea 40 mg/ml nevēlamās blakusparādības: jušanas traucējumi acī, radzenes epitēlija defekts, opalescence priekšējā kamerā, endoftalmīts, aklums, traumatiska katarakta, strutu uzkrāšanās acs priekšējā kamerā, smagas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Ar zāļu grupu saistītās nevēlamās blakusparādības*

Arteriāli trombemboliski notikumi (ATE) ir nevēlamas blakusparādības, kas var būt saistītas ar sistēmisku VEGF inhibīciju. Pastāv teorētisks ATE, tajā skaitā insulta un miokarda infarkta, risks pēc VEGF inhibitoru intravitreālas lietošanas. Aflibercepta klīniskajos pētījumos tika novērots mazs ATE sastopamības biežums pacientiem ar nSMD un DMT. Ņemot vērā indikācijas, būtiskas atšķirības starp pacientu grupām, kas tika ārstētas ar Eylea 114,3 mg/ml, un salīdzinošām pacientu grupām, kas ārstētas ar Eylea 40 mg/ml, netika novērotas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšana ar palielinātu injekcijas tilpumu var izraisīt intraokulārā spiediena paaugstināšanos. Tādēļ pārdozēšanas gadījumā jākontrolē intraokulārais spiediens un, ja ārstējošais ārsts uzskata to par nepieciešamu, jāuzsāk atbilstoša ārstēšana (skatīt 4.4. un 6.6. apakšpunktu).

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiski līdzekļi / antineovaskularizācijas līdzekļi, ATĶ kods: S01LA05

Aflibercepts ir rekombinants sapludināts proteīns, kas sastāv no cilvēka VEGF 1 un 2 receptora ekstracelulāro domēnu daļas, kas sapludināta ar cilvēka IgG1 Fc daļu.

Aflibercepts ir iegūts no Ķīnas kāmju olnīcu (ĶKO) K1 šūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Darbības mehānisms

Vaskulārais endoteliālais augšanas faktors-A (VEGF-A) un placentas augšanas faktors (*placental growth factor* – PlGF) ir VEGF angioģenētisko faktoru grupas locekļi, kas var darboties kā spēcīgi endoteliālo šūnu mitoģenēzes, hemotakses un asinsvadu caurlaidības faktori. VEGF iedarbojas, saistoties ar diviem tirozīnkināzes receptoriem – VEGFR‑1 un VEGFR‑2, kas atrodas uz endoteliālo šūnu virsmas. PlGF piesaistās tikai VEGFR-1, kas atrodas arī uz leikocītu virsmas. VEGF‑A izraisot pārmērīgu šo receptoru aktivāciju, var veidoties patoloģiska neovaskularizācija un pārmērīga asinsvadu caurlaidība. PlGF var darboties neatkarīgi un aktivizēt VEGFR‑1 un tādējādi veicināt iekaisuma reakciju tīklenē, un ir zināms, ka tas pastiprina tādas patoloģijas, kā, piemēram, nSMD, diabētisko retinopātiju (DR), DMT un tīklenes vēnas oklūziju (TVO).

Farmakodinamiskā iedarbība

Aflibercepts darbojas kā šķīstošs receptors-slazds, kas piesaista VEGF-A un PlGF ar lielāku afinitāti nekā to dabiskie receptori un tādējādi var inhibēt šo radniecīgo VEGF receptoru piesaistīšanās spēju un aktivāciju.

Pētījumos ar dzīvniekiem aflibercepts var novērst patoloģisku neovaskularizāciju un eksudāciju no asinsvadiem vairākos atšķirīgos acu slimību modeļos.

*nSMD*

nSMD ir raksturīga patoloģiska dzīslenes neovaskularizācija (DNV). Asins un šķidruma eksudācija no DNV var izraisīt tīklenes tūsku un/vai asinsizplūdumus zem tīklenes/tīklenē, izraisot redzes asuma samazināšanos.

Aflibercepta 114,3 mg/ml farmakodinamiskā iedarbība, ievadot to ik pēc 12 (8Q12) un ik pēc 16 (8Q16) nedēļām, ir aprakstīta, salīdzinot ar afliberceptu 40 mg/ml, ko ievada ik pēc 8 nedēļām (2Q8) nSMD indikācijai. Šī ietekme ir parādīta kā DNV izmēra izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 12. nedēļai; kopējā bojājuma laukuma izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 48., 60. un 96. nedēļai; un tīklenes centrālā biezuma (TCB) izmaiņas, salīdzinot ar sākumstāvokli.

Apvienotajā pacientu grupā, kas tika ārstēta ar 8Q12 vai 8Q16, DNV lieluma samazinājums (LS vidējais, pamatojoties uz jauktu atkārtotu mērījumu modeli *[mixed model for repeated measurements,* MMRM]) 12. nedēļā bija ‑1,63 mm2, salīdzinot ar ‑1,17 mm2 pacientiem, kuri tika ārstēti ar 2Q8.

Farmakodinamiskā iedarbība parasti saglabājas visas 156 nedēļas.

**2. tabula: Farmakodinamiskie parametri (pilnas analīzes komplekts) pētījumā PULSAR**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **Nedēļa** | **Eylea 8Q12**  **(N = 335)** | **Eylea 8Q16**  **(N = 338)** | **Eylea 2Q8**  **(N = 336)** |
| **Kopējā bojājuma laukuma izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli [mm2]** | | | | |
| LS vidējais A | 12 | -0.55 | | ‑0.30 |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 48 | ‑0,4 (2,9) | ‑0,2 (3,1) | 0,1 (3,6) |
| LS vidējais (SE) A | -0,46 (0,19) | -0,35 (0,20) | 0,09 (0,22) |
| LS vidējā atšķirība  (95% TI)A,B | -0,55  (‑1,04; ‑0,06) | -0,44  (‑0,94; ‑0,06) |  |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 60 | ‑0,5 (2,8) | ‑0,4 (3,2) | ‑0,3 (3,2) |
| LS vidējais (SE) A | -0,48 (0,20) | -0,54 (0,21) | ‑0,24 (0,20) |
| LS vidējā atšķirība  (95% TI) A,B | -0,24  (‑0,72; 0,24) | -0,29  (‑0,79; 0,20) |  |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 96 | ‑0,3 (3,3) | ‑0,3 (3,2) | ‑0,2 (3,4) |
| LS vidējais (SE) A | -0,43 (0,20) | -0,42 (0,20) | ‑0,18 (0,20) |
| LS vidējā atšķirība  (95% TI) A,B | -0,25  (‑0.72; 0,21) | -0,24  (‑0,71; 0,22) |  |

A LS vidējais, TI un p vērtība, kas pamatojas uz MMRM ar sākuma stāvokļa mērījumu kā kovariātu, terapijas grupu kā faktoru, vizīti un randomizācijai izmantotajiem stratifikācijas mainīgajiem (ģeogrāfiskais reģions, kategoriskais sākuma stāvokļa BCVA) kā fiksētajiem faktoriem, kā arī nosacījumiem mijiedarbībai starp sākuma stāvokļa mērījumu un vizīti un mijiedarbībai starp terapiju un vizīti.

B Absolūtā atšķirība ir attiecīgi Eylea 8Q12 vai 8Q16 grupas mīnus 2Q8 grupas.

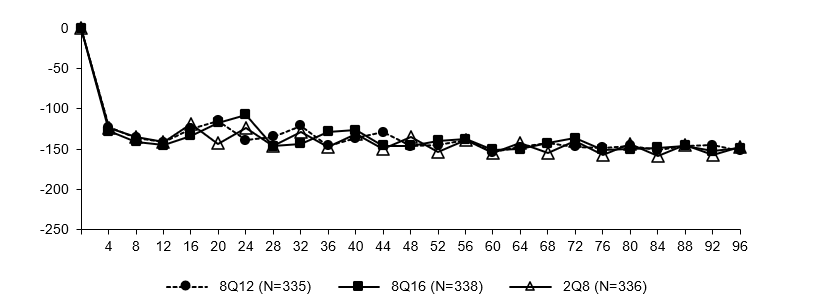
TI: ticamības intervāls

LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode

SN: standarta novirze

SE: standarta kļūda

**1.  attēls. LS vidējās izmaiņas tīklenes centrālajā biezumā (TCB) no sākuma stāvokļa līdz 60. nedēļai (pilnas analīzes komplekts) pētījumā PULSAR**

****

LS vidējā izmaiņas TCB (mikroni)

‑146,82

‑148,75

‑151,97

nedēļas

*DMT*

Diabētiskajai makulas tūskai ir raksturīga pastiprināta asinsvadu caurlaidība un tīklenes kapilāru bojājums, kas var izraisīt redzes asuma samazināšanos.

Aflibercepta 114,3 mg/ml farmakodinamiskā iedarbība, ievadot to ik pēc 12 (8Q12) un ik pēc 16 (8Q16) nedēļām, ir aprakstīta, salīdzinot ar afliberceptu 40 mg/ml, ko ievada ik pēc 8 nedēļām (2Q8) DMT indikācijai. Šī ietekme parādās eksudācijas laukuma izmaiņās no sākuma stāvokļa līdz 48., 60 un 96. nedēļām.

Farmakodinamiskā iedarbība parasti saglabājas visas 156 nedēļas.

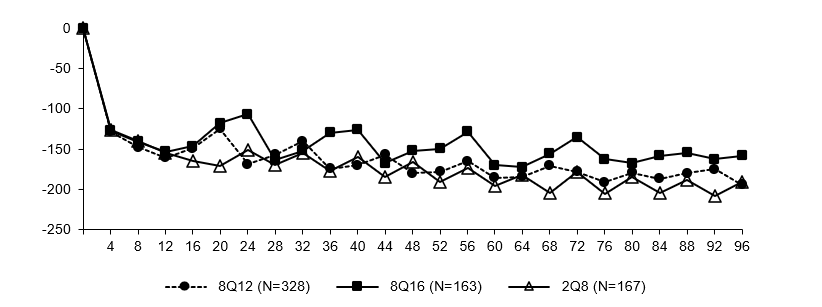
**3. tabula: Farmakodinamiskie parametri (pilnas analīzes komplekts) pētījumā PHOTON**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **Nedēļa** | **Eylea 8Q12**  **(N = 328)** | **Eylea 8Q16**  **(N = 163)** | **Eylea 2Q8**  **(N = 167)** |
| **Eksudācijas laukuma izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli [mm2]** | | | | |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 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 pamatojoties uz fluoresceīna angiogrāfijas rādījumu

SN: standarta novirze

**2. attēls: LS vidējās izmaiņas tīklenes centrālajā biezumā (TCB) no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai (pilnas analīzes komplekts) pētījumā PHOTON**



LS vidējā izmaiņas TCB (mikroni)

‑158,39

‑191,26

‑193,99

nedēļas

Imūngenitāte

Pēc Eylea 114,3 mg/ml lietošanas līdz 96 nedēļām ārstēšanas laikā tika konstatētas jaunas antivielas pret Eylea 114,3 mg/ml 2,5% līdz 4,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar DMT un nSMD. Netika novēroti pierādījumi par antivielu ietekmi uz farmakokinētiku, efektivitāti vai drošumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

*nSMD*

*Pētījuma mērķi*

Eylea 114,3 mg/ml drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā (PULSAR) pacientiem ar iepriekš neārstētu nSMD.

Primārais mērķis bija noteikt, vai pacientiem ar nSMD ārstēšana ar Eylea 114,3 mg/ml ar intervālu 12 (8Q12) vai 16 (8Q16) nedēļas nodrošina līdzvērtīgas labākā koriģētā redzes asuma izmaiņas (BCVA), salīdzinot ar Eylea 40 mg/ml ik pēc 8 nedēļām.

Sekundārie mērķi bija noteikt Eylea 114,3 mg/ml un Eylea 40 mg/ml ietekmi uz atbildes reakcijas anatomiskajiem un citiem redzes rādītājiem, kā arī novērtēt aflibercepta drošumu, imūngenitāti un farmakokinētiku.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija izmaiņas labākajā koriģētajā redzes asumā (BCVA), salīdzinot ar sākuma stāvokli, ko noteica ar diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījuma (*early treatment diabetic retinopathy study*, ETDRS) burtu punktu skaitu 48. nedēļā.

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija izmaiņas BCVA 60. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli, un to pacientu proporcija, kuriem centrālajā apakšlaukā 16. nedēļā nebija intraretināla šķidruma (*intraretinal fluid,* IRF) un subretināla šķidruma (*subretinal fluid,* SRF).

Citi sekundārie mērķa kritēriji ietvēra to pacientu proporciju, kurai BCVA 48. nedēļā uzlabojās par vismaz 15 burtiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli, to pacientu proporciju, kura 48. nedēļā sasniedza ETDRS burtu punktu skaitu vismaz 69 (aptuveni 20/40 Snellena tabulas ekvivalentā), un izmaiņas Nacionālā Acs institūta vizuālo funkciju anketas (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25) kopējā punktu skaitā 48. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

Pētījumā PULSAR kopumā tika ārstēti 1 009 pacienti. Pacienti tika iedalīti attiecībā 1:1:1 vienā no 3 paralēlas ārstēšanas grupām:

1. Eylea 114,3 mg/ml, ko ievada reizi 12 nedēļās (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml, ko ievada reizi 16 nedēļās (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml, ko ievada reizi 8 nedēļās (2Q8)

Visi pacienti saņēma 3 sākotnējās piešķirtās devas injekcijas ar 4 nedēļu intervālu. Saskaņā ar pētījuma protokolu intervāls 8Q12 un 8Q16 grupās bija jāsamazina, ja pacients atbilda šādiem diviem kritērijiem:

1. BCVA pasliktināšanās par > 5 burtiem no 12. nedēļas un
2. tīklenes centrālā biezuma (TCB) palielināšanās par > 25 mikroniem no 12. nedēļas, vai jauna foveāla asiņošana vai jauna foveāla neovaskularizācija.

Turklāt, sākot no 52. nedēļas, saskaņā ar pētījuma protokolu pacienti 8Q12 un 8Q16 grupās, kuri saglabāja vai samazināja savu intervālu 1. gadā, varēja pagarināt intervālu (ar 4 nedēļu pieaugumu), ja tika izpildīti šādi kritēriji:

1. BCVA pasliktināšanās par < 5 burtiem no 12. nedēļas un
2. nav šķidruma centrālajā apakšlaukā optiskās koherences tomogrāfijas (OKT) izmeklējumā, un
3. nav jaunas foveālas asiņošanas vai foveālas neovaskularizācijas.

Pacientiem, kuri neatbilda intervāla saīsināšanas vai pagarināšanas kritērijiem, dozēšanas intervāls tika saglabāts. Visās grupās minimālais intervāls starp injekcijām bija 8 nedēļas.

Pacienti ar bilaterālu slimību varēja saņemt Eylea 40 mg/ml terapiju vai citas anti‑VEGF zāles otrā acī.

*Pacientu raksturojums sākuma stāvoklī*

Pacientu vecums bija diapazonā no 50 līdz 96 gadiem, vidējais vecums – 74,5 gadi.

Aptuveni 92% (309/335) un 87% (295/338) pacientu, kuri tika randomizēti attiecīgi 8Q12 un 8Q16 grupā, bija 65 gadus veci vai vecāki, un aptuveni 51% (172/335) un 51% (171/338) pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki.

*Rezultāti*

Mediānais (vidējais) saņemto injekciju skaits pacientiem 8Q12, 8Q16 un 2Q8 grupā, kuri pabeidza 48. nedēļu, bija attiecīgi 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) un 7,0 (6,9) injekcijas.

48. nedēļā 8Q12 grupā 79,4% pacientu saglabāja Q12 intervālus, savukārt 8Q16 grupā 76,6% pacientu saglabāja Q16 intervālus.

Mediānais (vidējais) saņemto injekciju skaits pacientiem 8Q12, 8Q16 un 2Q8 grupā, kuri pabeidza 60. nedēļu, bija attiecīgi 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) un 9,0 (8,8) injekcijas. 60. nedēļā 43,1% pacientu 8Q12 grupā ārstēšanas intervāls tika pagarināts līdz 16 nedēļām un 38,5% pacientu 8Q16 grupā ārstēšanas intervāls tika pagarināts līdz 20 nedēļām.

Mediānais (vidējais) saņemto injekciju skaits pacientiem 8Q12, 8Q16 un 2Q8 grupā, kuri pabeidza 96. nedēļu, bija attiecīgi 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) un 13,0 (12,8) injekcijas.

96. nedēļā apvienotajā 8Q12 un 8Q16 grupā 71,0% pacientu sasniedza ārstēšanas intervālu ≥16 nedēļas, 46,8% pacientu sasniedza ārstēšanas intervālu ≥20 nedēļas un 27,8% pacientu sasniedza ārstēšanas intervālu 24 nedēļas, vienlaikus saglabājot vizuālos un anatomiskos rezultātus.

Tika pierādīta 8Q12 un 8Q16 ārstēšanas līdzvērtība un klīniskā ekvivalence 2Q8 ārstēšanai attiecībā uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju “vidējām BCVA izmaiņām 48. nedēļā” un galveno sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju “vidējām BCVA izmaiņām 60. nedēļā”. Ārstēšanas ar Eylea 114,3 mg/ml ietekme ar vidējām BCVA izmaiņām saglabājās līdz 96. nedēļai.

Turklāt tika pierādīts Eylea terapijas (apvienotās 8Q12 un 8Q16 grupas) pārākums, salīdzinot ar 2Q8 terapiju attiecībā uz galveno sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju “pacientu proporciju bez intraretinālā šķidruma (IRF) un subretinālā šķidruma (SRF) centrālajā apakšlaukā 16. nedēļā” (skatīt 4. tabulu).

**4. tabula: Efektivitātes iznākumi pētījumā PULSAR**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **Nedēļa** | **Eylea 8Q12**  **(N = 335)** | **Eylea 8Q16**  **(N = 338)** | **Eylea 2Q8**  **(N = 336)** |
| **BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli D** | | | | |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 48 | 6,7 (12,6) | 6,2 (11,7) | 7,6 (12,2) |
| LS vidējais (SE) A | 6,06 (0,77) | 5,89 (0,72) | 7,03 (0,74) |
| LS vidējā atšķirība  (95% TI) A,B | -0,97  (‑2,87; 0,92) | -1,14  (‑2,97; 0,69) |  |
| p vērtība (vienpusējs līdzvērtības tests pie 4 burtu robežas) A,B | 0,0009 | 0,0011 |  |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 60 | 6,6 (13,6) | 6,6 (11,7) | 7,8 (12,6) |
| LS vidējais (SE) A | 6,37 (0,74) | 6,31 (0,66) | 7,23 (0,68) |
| LS vidējā atšķirība  (95% TI) A,B | -0,86  (‑2,57; 0,84) | -0,92  (‑2,51; 0,66) |  |
| p vērtība (vienpusējs līdzvērtības tests pie 4 burtu robežas) A,B | 0,0002 | < 0,0001 |  |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 96 | 5,9 (14,2) | 5,6 (13,7) | 7,4 (13,8) |
| LS vidējais (SE) A | 5,59 (0,77) | 5,52 (0,75) | 6,60 (0,73) |
| LS vidējā atšķirība  (95% TI) A,B | -1,01  (‑2,82, 0,80) | -1,08  (‑2,87; 0,71) |  |
| **Pacienti bez IRF un SRF centrālajā apakšlaukā D** | | | | |
| Proporcija (LOCF) | 16 | 63,3% | | 51,6% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | 11,7% (5,3%; 18,2%) | |  |
| p vērtība (vienpusēja pārākuma tests) B, C | 0,0002 | |  |
| Proporcija (LOCF) | 48 | 71,1% | 66,8% | 59,4% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | 11,7%  (4,5%; 18,9%) | 7,5%  (0,1%; 14,8%) |  |
| Proporcija (LOCF) | 60 | 74,6% | 72,2% | 74,6% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | 0,0%  (‑6,6%; 6,7%) | ‑2,2%  (‑8,9%; 4,4%) |  |
| Proporcija (LOCF) | 96 | 69,6% | 63,6% | 66,5% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | 3,0%  (‑4,1%; 10,1%) | ‑3,0%  (‑10,2%; 4,2%) |  |
| **Pacienti, kuri sasniedza ETDRS burtu punktu skaitu vismaz 69 (aptuveni 20/40 Snellena tabulas ekvivalentā) D** | | | | |
| Proporcija (LOCF) | 48 | 56,9% | 54,3% | 57,9% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | ‑0,2%  (‑6,6%; 6,2%) | ‑2,2%  (‑8,4%; 4,0%) |  |
| Proporcija (LOCF) | 60 | 56,3% | 54,6% | 58,2% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | ‑1,1%  (‑7,5%; 5,3%) | ‑2,3%  (‑8,7%; 4,1%) |  |
| Proporcija (LOCF) | 96 | 53,3% | 53,1% | 56,7% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | ‑2,7%  (‑9,4%; 4,0%) | ‑2,4%  (‑9,1%; 4,2%) |  |
| **Pacienti, kuriem novēroja BCVA uzlabošanos par vismaz 15 burtiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli D** | | | | |
| Proporcija (LOCF) | 48 | 20,7% | 21,7% | 22,1% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | ‑1,7%  (‑7,8%; 4,3%) | ‑0,9%  (‑7,0%; 5,1%) |  |
| Proporcija (LOCF) | 60 | 23,7% | 23,1% | 23,3% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | 0,1%  (‑6,2%; 6,3%) | ‑0,7%  (‑6,9%; 5,5%) |  |
| Proporcija (LOCF) | 96 | 22,2% | 22,8% | 24,2% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | ‑2,4%  (‑8,4%; 3,6%) | ‑2,0%  (‑8,0%; 4,1%) |  |
| ***Pēdējie paredzētie ārstēšanas intervāli*** | | | | |
| **Pacienti ar ≥Q12 ārstēšanas intervālu** | | | | |
| Proporcija (apvienotās 8Q12 un 8Q16 grupas) | 96 | 87,8% | | neattiecas |
| Proporcija | 86,6% | 89,0% | neattiecas |
| **Pacienti ar ≥Q16 ārstēšanas intervālu** | | | | |
| Proporcija (apvienotās 8Q12 un 8Q16 grupas) | 96 | 71,0% | | neattiecas |
| Proporcija |  | 63,6% | 78,4% | neattiecas |
| **Pacienti ar ≥Q20 ārstēšanas intervālu** | | | | |
| Proporcija (apvienotās 8Q12 un 8Q16 grupas) | 96 | 46,8% | | neattiecas |
| Proporcija | 40,5% | 53,1% | neattiecas |
| **Pacienti ar ≥Q24 ārstēšanas intervālu** | | | | |
| Proporcija (apvienotās 8Q12 un 8Q16 grupas) | 96 | 27,8% | | neattiecas |
| Proporcija | 24,7% | 30,8% | neattiecas |

A LS vidējais, TI un p vērtība, kas pamatojas uz MMRM ar sākuma stāvokļa labāko koriģēto redzes asuma skalas (BCVA) mērījumu kā kovariātu, terapijas grupu kā faktoru, vizīti un randomizācijai izmantotajiem stratifikācijas mainīgajiem (ģeogrāfiskais reģions, kategoriskais sākuma stāvokļa BCVA) kā fiksētajiem faktoriem, kā arī nosacījumiem mijiedarbībai starp sākuma stāvokļa BCVA un vizīti un mijiedarbībai starp terapiju un vizīti.

B Absolūtā atšķirība ir attiecīgi Eylea 8Q12 vai 8Q16 grupas mīnus 2Q8 grupas.

C Mantela-Henzela svērtā ārstēšanas atšķirība ar randomizācijai izmantotajiem stratifikācijas mainīgajiem (ģeogrāfiskais reģions, kategoriskais sākuma stāvokļa BCVA) un TI, kas aprēķināts pēc standarta aproksimācijas.

D Pilna analīzes kopa

E Drošuma analīzes kopa; tika uzskatīts, ka pacienti ir pabeiguši pētījumu attiecīgajā laika punktā

TI: ticamības intervāls

LOCF: *Last Observation Carried Forward – p*ēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu

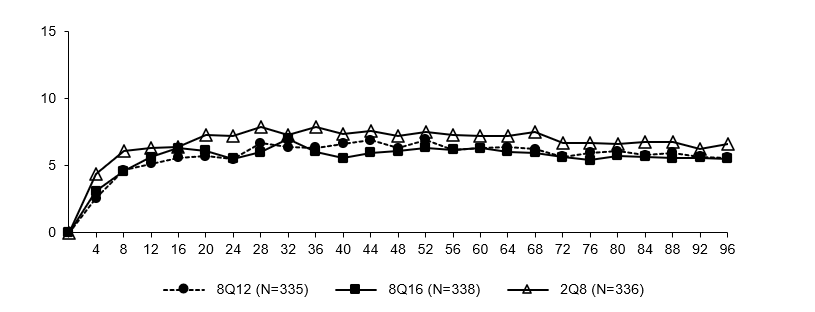
LS: mazāko kvadrātu metode

SN: standarta novirze

SE: standarta kļūda

Ārstēšanas intervāli tika analizēti iepriekš noteiktā izpētes veidā.

**3. attēls: LS vidējās izmaiņas BCVA atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam** **no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai (pilnas analīzes komplekts) pētījumā PULSAR**



nedēļas

LS vidējā izmaiņas redzes asumā

(burti)

+6.60

+5.59

+5.52

**4. attēls. Pēdējais paredzētais ārstēšanas intervāls 96. nedēļā**

Ein Bild, das Screenshot, Quadrat, Design enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Apvienotās 8Q12‑ un 8Q16‑grupas

87,8%

≥Q12

27,8% Q24

19,0% Q20

24,2% Q16

16,8% Q12

12,2% Q8

71,0%

≥Q16

46,8%

≥Q20

Visas aflibercepta devas (8Q12, 8Q16, 2Q8) uzrādīja iepriekš noteiktā sekundārā efektivitātes mērķa kritērija Nacionālā Acs institūta vizuālo funkciju anketas (NEI VFQ-25) būtisku uzlabojumu, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības starp 8Q12, 8Q16 un 2Q8 grupām attiecībā uz NEI VFQ-25 kopējā punktu skaitā izmaiņām 48. un 96. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

Efektivitātes rezultāti izvērtējamajās apakšgrupās pēc vecuma, dzimuma, ģeogrāfiskā reģiona, etniskās piederības, rases, BCVA sākuma stāvoklī un bojājuma veida saskanēja ar rezultātiem visā populācijā.

Efektivitāte kopumā saglabājās līdz 96. nedēļai.

*Rezultāti — pētījuma PULSAR pagarinājuma posmā*

Pētījuma galvenā posma beigās, 96. nedēļā, pacienti varēja iesaistīties 60 nedēļu ilgā, atklātā pagarinājuma posmā. 417 pacienti, kuri sākotnēji bija iekļauti 8Q12 un 8Q16 grupā, turpināja lietot Eylea 114,3 mg/ml, saglabājot pēdējos intervālus. 208 pacienti, kuri sākotnēji pētījuma sākumā tika iedalīti 2Q8 grupā, pārgāja uz Eylea 114,3 mg/ml, sākot ar 12 nedēļu intervāliem. Ārstēšanas intervālus varēja turpmāk pielāgot, pamatojoties uz ārsta vērtējumu par redzes un/vai anatomiskajiem iznākumiem. Pacientiem, kuri sākotnēji tika iedalīti 8Q12 un 8Q16 grupā, ārstēšanas ar Eylea 114,3 mg/ml iedarbība kopumā saglabājās visu 3 gadu laikā (156. nedēļa). LS vidējā izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli 156. nedēļā 8Q12 un 8Q16 grupu apvienotajos BCVA datos bija +3,41 burti un CRT ‑148,05 mikroni.

Tiem pacientiem, kuri sākotnēji tika iedalīti 2Q8 grupā, ārstēšanas efekts ar Eylea 114,3 mg/ml bija līdzīga. Vidējās LS BCVA izmaiņas no sākuma stāvokļa 156. nedēļā bija +4,58 burti un CRT ‑145,21 mikrons.

Pacienti 8Q12 un 8Q16 grupā, kuri pabeidza pētījuma 156. nedēļu, saņēma mediāno (vidējo) injekciju skaitu attiecīgi 13,0 (13,5) un 11,0 (12,2).

Pacienti, kuri pārgāja uz Eylea 114,3 mg/ml un pabeidza pētījuma 156. nedēļu, kopumā saņēma mediāno (vidējo) injekciju skaitu 18,0 (17,7), no kurām 5,0 (4,9) injekcijas tika ievadītas pēc pārejas uz Eylea 114,3 mg/ml 60 nedēļu ilgajā pētījuma pagarinājuma posmā.

Kopējais drošuma profils pagarinājuma posmā bija līdzīgs tam, kas tika novērots galvenajā posmā.

**5. tabula. Efektivitātes iznākumi pētījuma PULSAR pagarinājuma posmā 156. nedēļā**

| **Efektivitātes iznākumi** | **8Q12 grupa, kas turpināja Eylea 114,3 mg/ml lietošanu**  **(N = 185)** | **8Q16 grupa, kas turpināja Eylea 114,3 mg/ml lietošanu**  **(N = 190)** | **2Q8 grupa, kas pārgāja uz Eylea 114,3 mg/ml lietošanu**  **(N = 208)** |
| --- | --- | --- | --- |
| BCVA izmaiņas no sākuma stāvokļa (LS vidējais) | +3,57 burti | +3,23 burti | +4,58 burti |
| CRT izmaiņas no sākuma stāvokļa (LS vidējais) | ‑148,42 mikroni | ‑147,54 mikroni | ‑145,21 mikroni |
| **Pēdējais paredzētais ārstēšanas intervāls** A | | | |
| ≥12 nedēļas | 76,2% | 78,4% | 78,5% |
| ≥16 nedēļas | 53,5% | 62,1% | 42,5% |
| ≥20 nedēļas | 37,8% | 42,6% | 16,1% |
| 24 nedēļas | 23,8% | 24,2% | neattiecas B |

A saskaņā ar to pacientu datiem, kuri pabeidza pētījuma 156. nedēļu

B neattiecas uz pacientiem, kuri sākotnēji tika randomizēti 2Q8 grupā pētījuma plāna/garuma dēļ

*DMT*

*Pētījuma mērķi*

Eylea 114,3 mg/ml drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā (PHOTON) pacientiem ar DMT.

Primārais mērķis bija noteikt, vai ārstēšana ar Eylea 114,3 mg/ml ar intervālu 12 (8Q12) vai 16 (8Q16) nedēļas nodrošina līdzvērtīgas izmaiņas BCVA, salīdzinot ar Eylea 40 mg/ml ik pēc 8 nedēļām.

Sekundārie mērķi bija noteikt Eylea 114,3 mg/ml un Eylea 40 mg/ml ietekmi uz atbildes reakcijas anatomiskajiem un citiem redzes rādītājiem, kā arī novērtēt aflibercepta drošumu, imunogenitāti un farmakokinētiku.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija izmaiņas labākajā koriģētajā redzes asumā (BCVA), salīdzinot ar sākuma stāvokli, ko noteica ar diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījuma (*early treatment diabetic retinopathy study*, ETDRS) burtu punktu skaitu 48. nedēļā.

Viens no galvenajiem sekundārajiem efektivitātes mērķa kritērijiem bija izmaiņas BCVA 60. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

Citi sekundārie mērķa kritēriji ietvēra to pacientu proporciju, kurai BCVA 48. nedēļā uzlabojās par vismaz 15 burtiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli, to pacientu proporciju, kura 48. nedēļā sasniedza ETDRS burtu punktu skaitu vismaz 69 (aptuveni 20/40 Snellena tabulas ekvivalentā), un izmaiņas Nacionālā Acs institūta vizuālo funkciju anketas (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire –* NEI VFQ-25) kopējā punktu skaitā 48. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

Pētījumā PHOTON kopumā tika ārstēti 658 pacienti. Pacienti tika iedalīti attiecībā 2:1:1 vienā no 3 paralēlas ārstēšanas grupām:

1. Eylea 114,3 mg/ml, ko ievada reizi 12 nedēļās (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml, ko ievada reizi 16 nedēļās (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml, ko ievada reizi 8 nedēļās (2Q8)

Pacienti, kuri no citiem anti-VEGF līdzekļiem pārgāja uz Eylea 114,3 mg/ml, iepriekšējās terapijas pēdējo injekciju saņēma vismaz 12 nedēļas pirms Eylea 114,3 mg/ml terapijas uzsākšanas.

Visi pacienti 8Q12 un 8Q16 grupās saņēma 3 sākotnējās injekcijas, un visi pacienti 2Q8 grupā saņēma 5 sākotnējās injekcijas ar 4 nedēļu intervālu. Saskaņā ar pētījuma protokolu intervāls 8Q12 un 8Q16 grupās bija jāsamazina, ja tika izpildīti abi šie kritēriji:

1. BCVA pasliktināšanās par > 10 burtiem no 12. nedēļas kombinācijā ar pastāvīgu DMT vai tās pasliktināšanos un
2. TCB palielināšanās par > 50 mikroniem no 12. nedēļas.

Turklāt, sākot no 52. nedēļas, saskaņā ar pētījuma protokolu pacienti 8Q12 un 8Q16 grupās, kuri saglabāja vai saīsināja savu intervālu 1. gadā, varēja pagarināt intervālu (par 4 nedēļu pieaugumu), ja tika izpildīti šādi kritēriji:

1. BCVA pasliktināšanās par < 5 burtiem no 12. nedēļas un
2. TCB bija < 300 mikroni SN‑OKT (vai < 320 mikroni, ja mēra, ieskaitot RPE).

Pacientiem, kuri neatbilda intervāla saīsināšanas vai pagarināšanas kritērijiem, dozēšanas intervāls tika saglabāts. Visās grupās minimālais intervāls starp injekcijām bija 8 nedēļas.

Pacienti ar bilaterālu slimību varēja saņemt Eylea 40 mg/ml terapiju otrā acī.

*Pacientu raksturojums sākuma stāvoklī*

Pacientu vecums bija diapazonā no 24 līdz 90 gadiem, vidējais vecums – 62,3 gadi.

Aptuveni 44% (143/328) un 44% (71/163) pacientu, kuri tika randomizēti attiecīgi 8Q12 un 8Q16 grupā, bija 65 gadus veci vai vecāki, un aptuveni 11% (36/328) un 14% (14/163) pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki.

Pacientu īpatsvars, kuri iepriekš tika ārstēti ar DMT, ārstēšanas grupās bija līdzsvarots (43,6% 8Q12, 43,6% 8Q16, 44,3% 2Q8 grupā).

*Rezultāti*

Mediānais (vidējais) saņemto injekciju skaits pacientiem 8Q12, 8Q16 un 2Q8 grupā, kuri pabeidza 48. nedēļu, bija attiecīgi 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) un 8,0 (7,9) injekcijas.

48. nedēļā 8Q12 grupā 91,0% pacientu saglabājās Q12 intervāli, savukārt 8Q16 grupā 89,1% pacientu saglabājās Q16 intervāli.

Mediānais (vidējais) saņemto injekciju skaits pacientiem 8Q12, 8Q16 un 2Q8 grupā, kuri pabeidza 60. nedēļu, bija attiecīgi 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) un 10,0 (9,8) injekcijas. 60. nedēļā 42,6% pacientu 8Q12 grupā ārstēšanas intervāls tika pagarināts līdz 16 nedēļām un 34,2% pacientu 8Q16 grupā ārstēšanasintervāls tika pagarināts līdz 20 nedēļām.

Mediānais (vidējais) saņemto injekciju skaits pacientiem 8Q12, 8Q16 un 2Q8 grupā, kuri pabeidza 96. nedēļu, bija attiecīgi 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) un 14,0 (13,8) injekcijas.

96. nedēļā apvienotajā 8Q12 un 8Q16 grupā 72,4% pacientu sasniedza ārstēšanas intervālu ≥16 nedēļas, 44,3% pacientu sasniedza ārstēšanas intervālu ≥20 nedēļas un 26,8% pacientu sasniedza ārstēšanas intervālu 24 nedēļas, vienlaikus saglabājot vizuālos un anatomiskos rezultātus.

Tika pierādīta Eylea (abas 8Q12 un 8Q16 grupas) ārstēšanas līdzvērtība un klīniskā ekvivalence 2Q8 ārstēšanai attiecībā uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju “vidējām BCVA izmaiņām 48. nedēļā” un galveno sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju “vidējām BCVA izmaiņām 60. nedēļā”. Ārstēšanas ar Eylea 114,3 mg/ml ietekme ar vidējām BCVA izmaiņām saglabājās līdz 96. nedēļai.

**6. tabula: Efektivitātes iznākumi pētījumā PHOTON**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **Nedēļa** | **Eylea 8Q12**  **(N = 328)** | **Eylea 8Q16**  **(N = 163)** | **Eylea 2Q8**  **(N = 167)** |
| **BCVAC izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli D** | | | | |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 48 | 8,77 (8,95) | 7,86 (8,38) | 9,21 (8,99) |
| LS vidējais (SE) A | 8,10 (0,61) | 7,23 (0,71) | 8,67 (0,73) |
| LS vidējā atšķirība  (95% TI) A,B | ‑0,57  (‑2,26; 1,13) | ‑1,44  (‑3,27; 0,39) |  |
| p vērtība (vienpusējs līdzvērtības tests pie 4 burtu robežas) A,B | < 0,0001 | 0,0031 |  |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 60 | 9,05 (9,27) | 7,96 (9,14) | 9,62 (9,58) |
| LS vidējais (SE) A | 8,52 (0,63) | 7,64 (0,75) | 9,40 (0,77) |
| LS vidējā atšķirība  (95% TI) A,B | ‑0,88  (‑2,67; 0,91) | ‑1,76  (‑3,71; 0,19) |  |
| p vērtība (vienpusējs līdzvērtības tests pie 4 burtu robežas) A,B | 0,0003 | 0,0122 |  |
| Aritmētiskais vidējais (SN), novērots | 96 | 8,82 (9,93) | 7,50 (9,86) | 8,41 (11,10) |
| LS vidējais (SE) A | 8,15 (0,63) | 6,59 (0,77) | 7,70 (0,89) |
| LS vidējā atšķirība  (95% TI) A,B | 0,45  (‑1,55; 2,45) | ‑1,11  (‑3,27; 1,05) |  |
| **Pacienti, kuri sasniedza ETDRS burtu punktu skaitu vismaz 69 (aptuveni 20/40 Snellena tabulas ekvivalentā) D** | | | | |
| Proporcija (LOCF) | 48 | 65,3% | 62,6% | 63,0% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | 2,45%  (‑6,47%; 11,36%) | ‑0,67%  (‑11,16%; 9,82%) |  |
| Proporcija (LOCF)  Nedēļas  Nedēļa | 60 | 64,7% | 62,0% | 60,6% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | 4,34%  (‑4,72%; 13,40%) | 1,63%  (‑8,91%; 12,17%) |  |
| Proporcija (LOCF) | 96 | 66,9% | 61,3% | 63,0% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | 4,01%  (‑4,99%; 13,01%) | ‑1,51%  (‑11,91%; 8,89%) |  |
| **Pacienti, kuriem novēroja BCVA uzlabošanos par vismaz 15 burtiem, salīdzinot ar sākuma stāvokli D** | | | | |
| Proporcija (LOCF) | 48 | 18,7% | 16,6% | 23,0% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | ‑4,64%  (‑12,30%; 3,02%) | ‑7,14%  (‑15,45%; 1,17%) |  |
| Proporcija (LOCF) | 60 | 21,5% | 16,0% | 26,1% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | ‑5,01%  (‑13,04%; 3,02%) | ‑10,78%  (‑19,27%; ‑2,29%) |  |
| Proporcija (LOCF) | 96 | 24,5% | 19,6% | 26,1% |
| Pielāgota proporciju atšķirība  (95% TI) B,C | ‑1,88%  (‑10,03%; 6,28%) | ‑7,07%  (‑15,94%; 1,80%) |  |
| ***Pēdējie paredzētie ārstēšanas intervāli*** | | | | |
| **Pacienti ar ≥Q12 ārstēšanas intervālu** | | | | |
| Proporcija (apvienotās 8Q12 un 8Q16 grupas) | 96 | 92,9% | | neattiecas |
| Proporcija | 91,8% | 95,0% | neattiecas |
| **Pacienti ar ≥Q16 ārstēšanas intervālu** | | | | |
| Proporcija (apvienotās 8Q12 un 8Q16 grupas) | 96 | 72,4% | | neattiecas |
| Proporcija | 64,1% | 87,8% | neattiecas |
| **Pacienti ar ≥Q20 ārstēšanas intervālu** | | | | |
| Proporcija (apvienotās 8Q12 un 8Q16 grupas) | 96 | 44,3% | | neattiecas |
| Proporcija | 43,0% | 46,8% | neattiecas |
| **Pacienti ar ≥Q24 ārstēšanas intervālu** | | | | |
| Proporcija (apvienotās 8Q12 un 8Q16 grupas) | 96 | 26,8% | | neattiecas |
| Proporcija | 23,8% | 32,4% | neattiecas |

A LS vidējais, TI un p vērtība, kas pamatojas uz MMRM ar sākuma stāvokļa labāko koriģēto redzes asuma skalas (BCVA) mērījumu kā kovariātu, terapijas grupu kā faktoru, vizīti un randomizācijai izmantotajiem stratifikācijas mainīgajiem (ģeogrāfiskais reģions, kategoriskais sākuma stāvokļa BCVA) kā fiksētajiem faktoriem, kā arī nosacījumiem mijiedarbībai starp sākuma stāvokļa BCVA un vizīti un mijiedarbībai starp terapiju un vizīti.

B Absolūtā atšķirība ir attiecīgi Eylea 8Q12 vai 8Q16 grupas mīnus 2Q8 grupas.

C Mantela-Henzela svērtā ārstēšanas atšķirība ar randomizācijai izmantotajiem stratifikācijas mainīgajiem (ģeogrāfiskais reģions, kategoriskais sākuma stāvokļa BCVA) un TI, kas aprēķināts pēc standarta aproksimācijas.

D Pilna analīzes kopa

E Drošuma analīzes kopa; tika uzskatīts, ka pacienti ir pabeiguši pētījumu attiecīgajā laika punktā

TI: ticamības intervāls

LOCF: *Last Observation Carried Forward –* pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu

LS: mazāko kvadrātu metode

SN: standarta novirze

SE: standarta kļūda

Ārstēšanas intervāli tika analizēti iepriekš noteiktā izpētes veidā.

**5. attēls: LS vidējās izmaiņas BVCA atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam** **no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai (pilnas analīzes komplekts) pētījumā PHOTON**

nedēļas

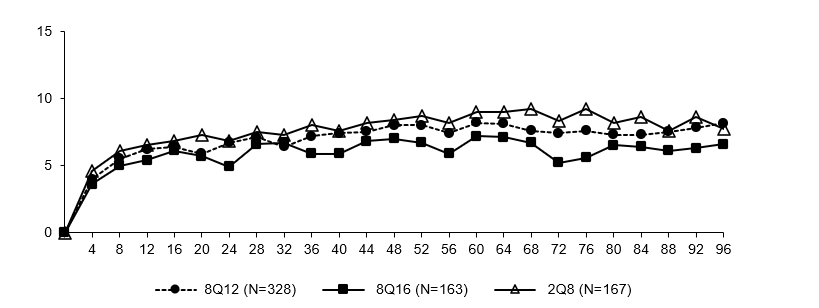
LS vidējā izmaiņas redzes asumā

(burti)

+8.15

+7.70

+6.59



**6. attēls. Pēdējais paredzētais ārstēšanas intervāls 96. nedēļā**

Ein Bild, das Screenshot, Quadrat, Reihe, Schwarz enthält.

Automatisch generierte Beschreibung

Apvienotās 8Q12‑ un 8Q16‑grupas

92,9%

≥Q12

26,8% Q24

17,5% Q20

28,1% Q16

20,5% Q12

7,1% Q8

72,4%

≥Q16

44,3%

≥Q20

Visas Eylea devas (8Q12, 8Q16, 2Q8) uzrādīja iepriekš noteiktā sekundārā efektivitātes mērķa kritērija Nacionālā Acs institūta vizuālo funkciju anketas (NEI VFQ-25) būtisku uzlabojumu, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

Netika konstatētas klīniski nozīmīgas atšķirības starp 8Q12, 8Q16 un 2Q8 grupām attiecībā uz NEI VFQ-25 kopējā punktu skaitā izmaiņām 48. un 96. nedēļā, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

Efektivitātes rezultāti izvērtējamajās apakšgrupās pēc vecuma, dzimuma, ģeogrāfiskā reģiona, etniskās piederības, rases, BCVA sākuma stāvoklī, TCB sākuma stāvoklī un iepriekšējas DMT ārstēšanu saskanēja ar rezultātiem visā populācijā.

Efektivitāte kopumā saglabājās līdz 96. nedēļai.

Ārstēšanas efekts iepriekš ārstēto pacientu apakšgrupā bija līdzīga ietekmei iepriekš neārstētiem pacientiem.

*Rezultāti — pētījuma PHOTON pagarinājuma posmā*

Pētījuma galvenā posma beigās, 96. nedēļā, pacienti varēja iesaistīties 60 nedēļu ilgā, atklātā pagarinājuma posmā. 195 pacienti, kuri sākotnēji bija iekļauti 8Q12 un 8Q16 grupā, turpināja lietot Eylea 114,3 mg/ml, saglabājot pēdējos intervālus. 70 pacienti, kuri sākotnēji pētījuma sākumā tika iedalīti 2Q8 grupā, pārgāja uz Eylea 114,3 mg/ml, sākot ar 12 nedēļu intervāliem. Ārstēšanas intervālus varēja turpmāk pielāgot, pamatojoties uz ārsta vērtējumu par redzes un/vai anatomiskajiem iznākumiem. Pacientiem, kuri sākotnēji tika iedalīti 8Q12 un 8Q16 grupā, ārstēšanas ar Eylea 114,3 mg/ml iedarbība kopumā saglabājās visu 3 gadu laikā (156. nedēļa). LS vidējā izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli 156. nedēļā 8Q12 un 8Q16 grupu apvienotajos BCVA datos bija +7,2 burti un CRT ‑192,4 mikroni.

Tiem pacientiem, kuri sākotnēji tika iedalīti 2Q8 grupā, ārstēšanas efekts ar Eylea 114,3 mg/ml bija līdzīga. Vidējās LS BCVA izmaiņas no sākuma stāvokļa 156. nedēļā bija +6,5 burti un CRT ‑197,4 mikroni.

Pacienti 8Q12 un 8Q16 grupā, kuri pabeidza pētījuma 156. nedēļu, saņēma mediāno (vidējo) injekciju skaitu attiecīgi 13,0 (13,2) un 11,0 (11,4).

Pacienti, kuri pārgāja uz Eylea 114,3 mg/ml un pabeidza pētījuma 156. nedēļu, kopumā saņēma mediāno (vidējo) injekciju skaitu 19,0 (18,6), no kurām 5,0 (4,8) injekcijas tika ievadītas pēc pārejas uz Eylea 114,3 mg/ml 60 nedēļu ilgajā pētījuma pagarinājuma posmā.

Kopējais drošuma profils pagarinājuma posmā bija līdzīgs tam, kas tika novērots galvenajā posmā.

**7. tabula. Efektivitātes iznākumi pētījuma PHOTON pagarinājuma posmā 156. nedēļā**

| **Efektivitātes iznākumi** | **8Q12 grupa, kas turpināja Eylea 114,3 mg/ml lietošanu**  **(N = 103)** | **8Q16 grupa, kas turpināja Eylea 114,3 mg/ml lietošanu**  **(N = 49)** | **2Q8 grupa, kas pārgāja uz Eylea 114,3 mg/ml lietošanu**  **(N = 70)** |
| --- | --- | --- | --- |
| BCVA izmaiņas no sākuma stāvokļa (LS vidējais) | +6,8 burti | +8,1 burti | +6,5 burti |
| CRT izmaiņas no sākuma stāvokļa (LS vidējais) | ‑190,3 mikroni | ‑198,1 mikroni | ‑197,4 mikroni |
| **Pēdējais paredzētais ārstēšanas intervāls** A | | | |
| ≥12 nedēļas | 85,4% | 91,8% | 82,8% |
| ≥16 nedēļas | 62,1% | 81,6% | 50,0% |
| ≥20 nedēļas | 40,8% | 63,3% | 19,0% |
| 24 nedēļas | 20,4% | 42,9% | neattiecas B |

A saskaņā ar to pacientu datiem, kuri pabeidza pētījuma 156. nedēļu

B neattiecas uz pacientiem, kuri sākotnēji tika randomizēti 2Q8 grupā pētījuma plāna/garuma dēļ

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus afliberceptam visās pediatriskās populācijas apakšgrupās nSMD un DMT (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās/izkliede

Pēc intravitreālas ievadīšanas aflibercepts lēnām uzsūcas no acs sistēmiskā cirkulācijā, un sistēmiskajā cirkulācijā tas galvenokārt sastopams neaktīva, stabila kompleksa ar VEGF veidā, tomēr ar endogēno VEGF spēj saistīties tikai „brīvais aflibercepts”.

Pēc vienpusējas 8 mg aflibercepta intravitreālas ievadīšanas brīvā aflibercepta vidējā (SD) Cmax plazmā bija 0,25 (0,21) mg/l, un laika mediāna līdz maksimālajai koncentrācijai bija 1 diena, pamatojoties uz populācijas farmakokinētisko analīzi kombinētai nSMD un DMT populācijai. Brīvā aflibercepta uzkrāšanās plazmā pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām bija minimāla. Vēlāk turpmāka uzkrāšanās netika konstatēta. Šos datus apstiprina arī populācijas farmakokinētikas analīze.

Eliminācija

Aflibercepts ir ārstniecisks līdzeklis uz olbaltumvielu bāzes un metabolisma pētījumi nav veikti.

Paredzams, ka aflibercepts tiks eliminēts gan ar mērķa mediētu zāļu izkliedi (target-mediated drug disposition — TMDD), saistoties ar brīvo endogēno VEGF, gan metabolizējoties proteolīzes ceļā. Laika mediāna, lai sasniegtu pēdējo nosakāmo brīvā aflibercepta koncentrāciju plazmā, lietojot 8 mg intravitreāli, bija 3 nedēļas.

Nieru vai aknu darbības traucējumi

Nav veikti īpaši Eylea 114,3 mg/ml pētījumi pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem.

Aflibercepta sistēmiskā iedarbība pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem bija līdzīga kā personām ar normālu nieru darbību. Ierobežotie pieejamie dati par pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem neliecina par ietekmi uz aflibercepta sistēmisko iedarbību, salīdzinot ar pacientiem ar normālu aknu darbību.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Pērtiķiem, kuriem intravitreāli tika ievadīts aflibercepts, attīstījās elpošanas trakta epitēlija erozijas un čūlas uz deguna konhām, ja sistēmiskā iedarbība pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkam. Brīvā aflibercepta sistēmiskā iedarbība bija aptuveni 26 un 33 reizes lielāka, pamatojoties uz attiecīgi Cmax un AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām pieaugušajiem pacientiem pēc intravitreālas 8 mg devas ievadīšanas. 0,5 mg deva/acī pērtiķiem atbilda koncentrācijai, pie kuras nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*), un šajā gadījumā sistēmiskā iedarbība bija 3,2 un 3,8 reizes lielāka, pamatojoties uz Cmax un AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām pieaugušajiem pacientiem.

Nav veikti pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti.

Aflibercepta ietekme uz intrauterīno attīstību tika novērtēta embriofetālās attīstības pētījumos, grūsniem trušiem intravenozi ievadot afliberceptu (no 3 līdz 60 mg/kg) un zemādā (0,1 līdz 1 mg/kg). Zāļu koncentrācija, pie kuras nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL), mātītēm bija attiecīgi 3 mg/kg un 1 mg/kg. Attīstības NOAEL netika konstatētas. Deva (0,1 mg/kg) izraisīja brīvā aflibercepta sistēmisku iedarbību, kas bija aptuveni 1,0 un 1,0 reizes lielāka, pamatojoties uz Cmax un kumulatīvo AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām pieaugušajiem pacientiem pēc intravitreālas 8 mg devas ievadīšanas.

Ietekme uz tēviņu un mātīšu fertilitāti tika novērtēta 6 mēnešu pētījuma ietvaros, kas tika veikts pērtiķiem, intravenozi ievadot afliberceptu devu diapazonā no 3 līdz 30 mg/kg. Pēc visu devu lietošanas tika novērota menstruāciju izzušana vai neregulāras menstruācijas kombinācijā ar izmaiņām sieviešu dzimumhormonu koncentrācijā un izmaiņas spermas morfoloģijā un kustīgumā. Pamatojoties uz brīvā aflibercepta Cmax un kumulatīvo AUC, ko konstatēja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 377 reizes un 104 reizi lielāka salīdzinājumā ar iedarbību cilvēkam pēc intravitreālas 8 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Saharoze

Arginīna hidrohlorīds

Histidīna hidrohlorīda monohidrāts

Histidīns

Polisorbāts 20

Ūdens injekcijām

**6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

**6.3 Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

**6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms lietošanas, neatvērtu flakonu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām.

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci blisterī un ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms lietošanas, neatvērtu blisteri var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām

Flakons (I klases stikls) ar pelēku gumijas aizbāzni (hlorbutila), kas noslēgts ar alumīnija vāciņu un baltu vāciņu, un 18 G adatu ar 5 mikronu filtru.

Katrs flakons satur 0,263 ml šķīduma.

Iepakojumā ir 1 flakons un 1 adata ar filtru.

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

Pilnšļirce (I klases stikls) ar pelēku virzuļa aizbāzni (elastomēra gumija), baltu *Luer-lock* adapteri ar pelēku uzgaļa vāciņu (elastomēra gumija) un zilu OcuClick dozēšanas sistēmu (PC/ABS plastmasa).

Katra pilnšļirce satur 0,184 ml šķīduma.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

**6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai vienā acī. Vairāku devu lietošana no viena flakona var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

Nelietot, ja iepakojumam vai tā sastāvdaļām ir beidzies derīguma termiņš, tas ir bojāts vai atvērts.

Pārbaudiet marķējumu uz flakona, lai pārliecinātos, ka Jums ir Eylea stiprums, ko plānojāt lietot. 8 mg devai nepieciešams izmantot Eylea 114,3 mg/ml flakonu.

18 G adata ar 5 mikronu filtru:

* *Blunt filter (fill)* adata, nav paredzēta injicēšanai ādā.
* Neapstrādājiet *blunt filter (fill)* adatu autoklāvā.
* Adata ar filtru ir nepirogēniska. Nelietojiet to, ja individuālais iepakojums ir bojāts.
* Izlietoto *blunt filter (fill)* adatu izmetiet atbilstošā asu priekšmetu savākšanas konteinerā.
* Uzmanību: adatas ar filtru atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/ievainojumu.

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G × ½ collas injekciju adata *(nav iekļauta).*

Mazāka izmēra (mazāka diametra) adatas nekā ieteicamās 30 G × ½ collu injekcijas adatas izmantošana var palielināt injekcijas spēku.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu injekcijām.  Nelietojietflakonu, ja ir redzamas daļiņas, duļķainība vai krāsas izmaiņas. | |
| 2. | Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu. | C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/jpg/584125579__Web.jpg |
| 3. | Izmantojiet aseptisku tehniku, lai veiktu 3.‑10. darbību.  Pievienojiet sterilajai 1 ml *Luer-lock* šļircei iepakojumam pievienoto adatu ar filtru. | C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/jpg/584127243__Web.jpg |
| 4. | Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei. | |
| 5. | Ievelciet visu Eylea flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu satura ievilkšanu. Lai izvairītos no gaisa ievilkšanas, pārliecinieties, ka filtra adatas slīpais gals ir iegremdēts šķīdumā. Satura ievilkšanas laikā sagāziet flakonu, lai filtra adatas slīpais gals turpinātu atrasties šķīdumā. | |
| C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/png/584128907__Web.png | adatas slīpējums ir vērsts uz leju  šķīdums |
| 6. | Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru. Pēc injekcijas neizlietotās zāles jāizmet. | |
| 7. | Noņemiet adatu ar filtru un piemērotā veidā izmetiet to.  **Piezīme:** adatu ar filtru **nedrīkst** izmantot intravitreālai injekcijai. | |
| 8. | Stingri uzskrūvējiet 30 G × ½ collas injekciju adatu *Luer-lock* šļirces galam. | C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/jpg/584132235__Web.jpg |
| 9. | Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu. | C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/png/584133899__Web.png |
| 10. | Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa augšējā plakanā mala atrodas uz vienas līnijas ar līniju uz šļirces, kas apzīmē **0,07 ml**. | |
| šķīdums pēc gaisa burbuļu un lieko zāļu izspiešanas  dozēšanas līnija 0,07 ml  virzuļa plakanā mala | |

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

Pilnšļirce ar dozēšanas sistēmu OcuClick ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai vienā acī. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces ar dozēšanas sistēmu OcuClick var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

Nelietot, ja iepakojumam vai tā sastāvdaļām ir beidzies derīguma termiņš, tas ir bojāts vai atvērts.

Pārbaudiet etiķeti uz pilnšļirces ar OcuClick dozēšanas sistēmu, lai pārliecinātos, ka Jums ir Eylea stiprums, ko plānojāt lietot. 8 mg devai nepieciešams izmantot Eylea 114,3 mg/ml pilnšļirci.

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G × ½ collas injekciju adata (nav iekļauta).

Izmantojot mazāka izmēra (mazāka diametra) adatu nekā ieteikto 30 G × ½ collu injekcijas adatu, var tikt piemērots lielāks injicēšanas spēks.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pilnšļirces ar integrētu dozēšanas sistēmu OcuClick apraksts** | | | |
| **Ein Bild, das Antenne, Messgerät, Design enthält.  Automatisch generierte Beschreibung**  šļirces vāciņš  Luera-lock  virzulis  dozēšanas sistēma OcuClick  rokturis  virzuļa stienis  vadotne  90° skats  ierobs | | | |
| 1. | Sagatavošana | | |
| Kad var ievadīt Eylea 114,3 mg/ml, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Uzmanīgi atplēsiet blistera iepakojumu, nodrošinot tā satura sterilitātes saglabāšanu.  Izņemiet šļirci no sterilās paplātes tikai tad, kad varat pievienot injekcijas adatu.  Izmantojiet aseptisku tehniku, lai veiktu 2.–9. darbību. | | |
| 2. | Šļirces izņemšana | | |
| Izņemiet šļirci no sterilā blistera iepakojuma. | | |
| 3. | Šļirces un šķīduma injekcijām pārbaude | | |
| **Nelietojiet** pilnšļirci, ja:   * redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas; * kāda pilnšļirces ar dozēšanas sistēmu OcuClick daļa ir bojāta vai vaļīga; * šļirces vāciņš ir atvienojies no Luer-lock savienojuma. | | |
| 4. | Šļirces vāciņa nolaušana |  | |
| Lai **nolauztu** šļirces vāciņu (nepagriežot), turiet šļirci vienā rokā un ar otras rokas īkšķi un rādītājpirkstu satveriet šļirces vāciņu.  **Piezīme.** Nevelciet atpakaļ virzuļa stieni. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Lineart, Malbuch enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  **NOŅEMIET!** | |
| 5. | Adatas pievienošana |  | |
| Stingri uzskrūvējiet 30 G x ½ collu injekciju adatu šļirces *Luer-lock* šļirces galam. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Design, Kunst enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  Luer- lock | |
| 6. | Gaisa burbuļu izvadīšana |  | |
| Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Lineart, Darstellung enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  **PIESITIET!** | |
| 7. | Gaisa un liekā tilpuma izvadīšana uzpildei | | |
| Uz šļirces nav atzīmētas devas līnijas, jo tā ir paredzēta devas mehāniskai iestatīšanai, kā paskaidrots tālāk aprakstītajās darbībās.  Devas iepildīšana un iestatīšana jāveic, veicot tālāk norādītās darbības.  Lai izvadītu visus burbuļus un lieko zāļu daudzumu, lēnām nospiediet virzuļa stieni (attēls pa kreisi), līdz tas atduras, t.i., kad virzuļa stieņa vadotne sasniedz rokturi (attēls labajā pusē). | | |
| Ein Bild, das Entwurf, Lineart, Zeichnung, Kunst enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  virzuļa stienis  vadotne  **Pārliecinieties, vai burbuļi atrodas augšpusē, lai tos varētu izvadīt.**  rokturis  gaisa burbulis  šķīdums | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Kunst, Darstellung enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  rokturis  virzuļa stienis  vadotne  pilnībā nospiests virzulis | |
| 8. | Devas iestatīšana | |  |
| Pagrieziet virzuļa stieņa galu par 90 grādiem pulksteņrādītāja kustības virzienā vai pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam, līdz virzuļa stieņa vadotne sakrīt ar ierobu. Var atskanēt klikšķis.  **Piezīme.** Tagad ierīci var izmantot dozēšanai. Nespiediet virzuļa stieni pirms ievietošanas acī. | | Ein Bild, das Entwurf, Lineart, Zeichnung, Clipart enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  vadotne  virzuļa stienis  ierobs  **KLIKŠĶIS!** |
| 9. | Injekcijas ievadīšana | |  |
| Ieduriet adatu injekcijas ievadīšanas vietā acī. Injicējiet šķīdumu, iespiežot virzuļa stieni, līdz tas atduras, t.i., līdz vadotne pilnībā atrodas ierobā.  Kad vadotne atrodas ierobā, pārtrauciet spiest. Tas ir normāli, ka šļircē paliek neliels atlikušā šķīduma daudzums. | | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Leuchtturm, Lineart enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  vadotne  virzuļa stienis  ierobs |
| 10. | Pilnšļirce ir paredzēta vienas devas ievadīšanai un tikai vienreizējai lietošanai.  Pēc injekcijas izmetiet izlietoto šļirci asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē. | | |

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vācija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām

EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 22. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2017. gada 13. jūlijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/.>

**II PIELIKUMS**

* 1. **BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
  2. **IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
  3. **CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
  4. **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

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

vai

Regeneron Ireland Designated Activity Company

Raheen Business Park Ballycummin

Limerick

Ireland

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bayer AG Müllerstraße 178

13353 Berlin Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

* pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma*;*
* ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā*.*

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi*.*

Farmakovigilances sistēma

Reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jānodrošina, lai pirms zāļu nonākšanas tirgū un zāļu tirdzniecības laikā būtu ieviesta un darbotos farmakovigilances sistēma, kas uzrādīta reģistrācijas pieteikuma 1.8.1. modulī.

* **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

RAĪ ir piekritis nodrošināt Eylea izglītojošos materiālus ES. RAĪ pirms zāļu laišanas apgrozībā un zāļu dzīves cikla laikā konkrētā dalībvalstī vienosies ar valsts kompetento iestādi par izglītojošiem materiāliem.

RAĪ nodrošina, lai katrā dalībvalstī, kur Eylea tiks izplatīts, pēc diskusijām un vienošanās ar valsts kompetento iestādi, oftalmoloģijas klīnikās, kur paredzēts lietot Eylea, tiktu saņemta atjaunota ārsta informācijas pakete, kura satur sekojošus elementus:

* Informāciju ārstam
* Intravitreālās injekcijas procedūras video
* Intravitreālās injekcijas procedūras piktogrammu
* Informācijas paketi pacientam (tikai pieaugušo populācijai)

Izglītojošajos materiālos informācijai ārstam jāsatur sekojoši pamatelementi:

* Intravitreālas injekcijas tehnika, tai skaitā 30 G adatas lietošana un injekcijas veikšanas leņķis
* Flakons un pilnšļirce ir paredzēti vienreizējai lietošanai
* Nepieciešamība izvadīt lieko šķīdumu no šļirces pirms Eylea lietošanas, lai izvairītos no pārdozēšanas (tikai pieaugušo populācijai)
* Pacienta novērošana pēc intravitreālas injekcijas, tai skaitā redzes asuma un pēcinjekcijas intraokulārā spiediena noteikšana
* Ar intravitreālu injekciju saistītu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi, tai skaitā endoftalmīts, intraokulārs iekaisums, paaugstināts intraokulārais spiediens, tīklenes pigmentepitēlija plīsums un katarakta.
* Pacientēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija un grūtnieces nedrīkst lietot Eylea (tikai pieaugušo populācijai).

Tālāk minētie galvenie elementi ir specifiski ROP (*retinopathy of prematurity* - priekšlaikus dzimušo bērnu retinopātija) indikācijai:

* Pediatriskās dozēšanas ierīces lietošana ir obligāta
* Nepieciešamība pediatrisko dozēšanas ierīci pareizi uzpildīt pirms injekcijas
* Pediatriskā dozēšanas ierīce ir paredzēta vienreizējai lietošanai

Izglītojošo materiālu pacienta informācijas pakete tikai pieaugušo populācijai jānodrošina gan pacienta informācijas ceļveža, gan tā audioversijas veidā. Pacienta informācijas ceļvedim jāsatur sekojoši elementi:

* Lietošanas instrukcija
* Kas tiks ārstēti ar Eylea
* Kā sagatavoties terapijai ar Eylea
* Kas jādara pēc Eylea terapijas
* Blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi, tai skaitā endoftalmīts, intraokulārs iekaisums, paaugstināts intraokulārais spiediens, tīklenes pigmentepitēlija plīsums un katarakta.
* Kādos gadījumos nekavējoties jākonsultējas ar ārstu.
* Pacientēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija un grūtnieces nedrīkst lietot Eylea.

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**Pilnšļirce**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eylea 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē afliberceptum

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

1 pilnšļirce satur 3,6 mg aflibercepta 0,09 ml šķīduma (40 mg/ml)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

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

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijai

1 pilnšļirce satur 3,6 mg aflibercepta 0,09 ml šķīduma (40 mg/ml).

Pieejama 1 vienreizēja deva 2 mg/0,05 ml.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravitreālai lietošanai. Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju. Sterilo blisteri atvērt tikai tīrā zāļu ievadīšanas telpā.

Pārpalikuma tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

**6.**

**ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN**

**NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG

51368 Leverkusen Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/797/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Skenējiet šeit, lai piekļūtu tīmekļa vietnei ar vietējo informāciju: <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.

Iekļauts QR kods ar saiti uz lietošanas instrukciju.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA FOLIJAS**

**Pilnšļirce**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eylea 40 mg/ml šķīdums injekcijām afliberceptum

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

1 pilnšļirce satur 3,6 mg aflibercepta 0,09 ml šķīduma (40 mg/ml).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

1 pilnšļirce satur 3,6 mg aflibercepta 0,09 ml šķīduma (40 mg/ml).

Pieejama 1 vienreizēja deva 2 mg/ 0,05 ml.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravitreālai lietošanai. Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Sterilo blisteri atveriet tikai tīrā zāļu ievadīšanas telpā.

Liekais tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

**6.**

**ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN**

**NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG

51368 Leverkusen Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/797/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARĶĒJUMS**

**Pilnšļirce**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Eylea 40 mg/ml injekcijām

afliberceptum

Intravitreālai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

Ievelkamais tilpums 0,09 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**Flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eylea 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā afliberceptum

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

1 flakons satur 4 mg aflibercepta 0,1 ml šķīduma (40 mg/ml)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

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

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 flakons satur 4 mg aflibercepta 0,1 ml šķīduma (40 mg/ml).

18G adata ar filtru

Lietošanai pieejama 1 vienreizēja deva 2 mg/0,05 ml.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravitreālai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pārpalikuma tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

**6.**

**ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN**

**NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG

51368 Leverkusen Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/12/797/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Skenējiet šeit, lai piekļūtu tīmekļa vietnei ar vietējo informāciju: <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.

Iekļauts QR kods ar saiti uz lietošanas instrukciju.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA MARĶĒJUMS**

**Flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Eylea 40 mg/ml injekcijām

afliberceptum

Intravitreālai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

Ievelkamais tilpums 0,1 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS - FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām

afliberceptum

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

1 flakons satur 30,1 mg aflibercepta 0,263 ml šķīduma (114,3 mg/ml)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

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

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 flakons satur 30,1 mg aflibercepta 0,263 ml šķīduma (114,3 mg/ml)

18 G adata ar filtru

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravitreālai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

30,1 mg/0,263 ml

Vienreizēja deva: 8 mg/0,07 ml

Pārpalikuma tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/12/797/003

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Skenējiet šeit, lai piekļūtu tīmekļa vietnei ar vietējo informāciju: https://www.pi.bayer.com/eylea3.

Iekļauts QR kods ar saiti uz lietošanas instrukciju.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT CILVĒKS**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**MARĶĒJUMS - FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Eylea 114,3 mg/ml injekcija

afliberceptum

Intravitreālai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

30,1 mg/0,263 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS - PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

afliberceptum

**2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

1 pilnšļirce satur 21 mg aflibercepta 0,184 ml šķīduma (114,3 mg/ml)

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

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

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce ar OcuClick dozēšanas sistēmu

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravitreālai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

21 mg/0,184 ml

Vienreizēja deva: 8 mg/0,07 ml

Pārpalikuma tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

Izlasiet visus norādījumus, lai piemērotu pareizo devu.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/12/797/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

Skenējiet šeit, lai piekļūtu tīmekļa vietnei ar vietējo informāciju: https://www.pi.bayer.com/eylea4.

Iekļauts QR kods ar saiti uz lietošanas instrukciju.

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT CILVĒKS**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**NOPLĒŠAMS MARĶĒJUMS UZ KARTONA KASTĪTES IEKŠĒJĀ VĀCIŅA— PILNŠĻIRCE**

**1 ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Eylea 114,3 mg/ml

**2 DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**3 SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTER FOLIJA – PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

afliberceptum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Bayer

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

21 mg/0,184 ml

Vienreizēja deva: 8 mg/0,07 ml

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**MARĶĒJUMS – PILNŠĻIRCE**

**1 ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Eylea 114,3 mg/ml injekcija

afliberceptum

Intravitreālai lietošanai

**2 LIETOŠANAS VEIDS**

**3 DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4 SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5 SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

21 mg/0,184 ml

**6 CITA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pieaugušam lietotājam**

**Eylea 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē**

*afliberceptum*

**PIEAUGUŠIE**

Informāciju priekšlaikus dzimušu zīdaiņu aprūpētājiem, lūdzu, skatīt šīs instrukcijas otrā pusē [piemērojams 1 valodai].

Informāciju priekšlaikus dzimušu zīdaiņu aprūpētājiem, lūdzu, skatīt zemāk [piemērojams 2 vai vairāk valodām].

**Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Eylea un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eylea ievadīšanas
3. Kā ievadīs Eylea
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eylea
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. **Kas ir Eylea un kādam nolūkam tās/to lieto**

Eylea ir šķīdums, ko injicē acī, lai pieaugušajiem ārstētu acs slimības, kuras sauc par

* neovaskulāru (mitro jeb eksudatīvo) senīlu (vecuma) makulas deģenerāciju (mitro SMD);
* redzes traucējumiem sakarā ar makulas tūsku pēc tīklenes vēnas oklūzijas (tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO) vai centrālās vēnas oklūzijas (TCVO));
* redzes traucējumiem sakarā ar diabētisko makulas tūsku (DMT);
* redzes traucējumiem sakarā ar miopiju saistītu dzīslenes neovaskularizāciju (miopisko DNV).

Aflibercepts – Eylea aktīvā viela, bloķē aktivitāti grupai faktoru, ko sauc par VEGF-A (vaskulārais endoteliālais augšanas faktors A) un PlGF (placentas augšanas faktors).

Pacientiem ar mitro SMD un miopisko DNV, ja šie faktori ir pārāk daudz, tie ierosina patoloģisku jaunu asinsvadu veidošanos acī. Caur šiem jaunajiem asinsvadiem acī var izsūkties asins sastāvdaļas un bojāt acs audus, kas nodrošina redzi.

TCVO gadījumā tiek aizsprostots galvenais asinsvads, kas nes asinis no tīklenes. Tā rezultātā paaugstinās VEGF līmenis, izraisot šķidruma izplūšanu tīklenē un līdz ar to makulas (tīklenes daļa, kas nodrošina labu redzi) pietūkumu, ko sauc par makulas tūsku. Kad makulā ieplūst šķidrums, centrālā redze kļūst neskaidra.

Pacientiem ar TVZO viens vai vairāki galvenā asinsvada zari, kas transportē asinis no tīklenes, ir bloķēti. VEGF līmenis paaugstinās kā atbildes reakcija šķidruma noplūdei tīklenē, kas tādējādi izraisa makulas tūsku.

Diabētiskā makulas tūska ir tīklenes tūska diabēta slimniekiem, ko izraisa šķidruma izplūšana no makulas asinsvadiem. Makula ir tīklenes daļa, kas nodrošina labu redzes asumu. Šķidruma uzkrāšanās makulā izraisa centrālās redzes pasliktināšanos.

Ir pierādīts, ka Eylea aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī, no kuriem bieži izplūst šķidrums vai asinis. Eylea var palīdzēt stabilizēt un daudzos gadījumos – uzlabot redzes pasliktināšanos, kas saistīta ar mitro SMD, TCVO, TVZO, DMT un miopisko DNV.

1. **Kas Jums jāzina pirms Eylea ievadīšanas**

**Jums neievadīs Eylea:**

* ja Jums ir **alerģija** pret afliberceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
* ja Jums ir aktīva acs vai apkārtējo audu infekcija vai aizdomas par šādu infekciju (okulāra vai periokulāra infekcija);
* ja Jums ir nopietns acs iekaisums (par kuru liecina sāpes vai apsārtums).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Eylea lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

* ja Jums ir glaukoma;
* ja kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai peldošas „mušiņas” un ja pēkšņi palielinājies

„mušiņu” izmērs vai to parādīšanās biežums;

* ja Jums veikta acs operācija iepriekšējo četru nedēļu laikā vai paredzēts veikt operāciju nākamajās četrās nedēļās;
* ja Jums ir smaga TCVO vai TVZO (išēmiska TCVO vai TVZO), ārstēšana ar Eylea nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

* Eylea drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav pētīta un šāda ievadīšana var palielināt blakusparādību risku;
* Eylea injekcija dažiem pacientiem var izraisīt acs spiediena (intraokulārā spiediena) paaugstināšanos 60 minūšu laikā pēc injekcijas. Ārsts to uzraudzīs pēc katras injekcijas;
* ja Jums attīstās infekcija vai iekaisums acs iekšpusē (endoftalmīts) vai citas komplikācijas, Jums var rasties sāpes acīs vai pieaugošs diskomforts, pieaugošs acs apsārtums, neskaidra redze vai redzes pasliktināšanās, paaugstināta jutība pret gaismu. Ļoti svarīgi ir pēc iespējas ātrāk diagnosticēt un ārstēt jebkādus simptomus;
* ārsts pārbaudīs, vai Jums nav citi riska faktori, kas var paaugstināt plīsuma vai atslāņošanās iespēju kādā no acs aizmugurējiem slāņiem, kuru gadījumā Eylea ievadīs, ievērojot piesardzību;
* Eylea nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku nedzimušajam bērnam;
* sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Eylea injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Eylea līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas) risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu notikumu risks pēc Eyela injekcijas acī. Dati par drošumu pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT un miopisko DNV, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, mini insults (pārejoša išēmiska lēkme) vai sirdslēkme, ir ierobežoti. Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, Eylea tiks lietots ar piesardzību.

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

* pacienti ar 1. tipa diabēta izraisītu DMT;
* diabēta slimnieki ar ļoti augstu vidējo cukura līmeni asinīs (HbA1c virs 12%);
* diabēta slimnieki ar diabēta izraisītu acu slimību, ko sauc par proliferatīvo diabētisko retinopātiju.

Nav pieejama pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

* pacienti ar akūtām infekcijām;
* pacienti ar citām acu slimībām, piemēram, tīklenes atslāņošanās vai makulas caurums;
* cukura diabēta pacienti ar nekontrolētu augstu asinsspiedienu;
* neaziātu pacienti, kuriem ir ar miopiju saistīta DNV;
* pacienti, kuriem iepriekš veikta ar miopiju saistītas DNV ārstēšana;
* pacienti ar bojājumiem, kas neatrodas makulas centrālajā daļā (ekstrafoveāliem bojājumiem) ar miopiju saistītai DNV.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, ārsts ņems vērā šo informācijas trūkumu, ārstējot Jūs ar Eylea.

**Bērni un pusaudži**

Eylea lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam citām indikācijām, izņemot priekšlaikus dzimušo bērnu retinopātijai (ROP), nav pētīta.

**Citas zāles un Eylea**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

**-** Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Eylea injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

* Nav pieredzes par Eylea lietošanu grūtniecības laikā. Eylea grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku vēl nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, pirms Eylea terapijas lietošanas pārrunājiet to ar ārstu.
* Neliels Eylea daudzums var izdalīties cilvēka pienā. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, nav zināma. Eylea nav ieteicams lietot barošanas ar krūti laikā. Ja barojat bērnu ar krūti, pirms ārstēšanas ar Eylea pārrunājiet to ar savu ārstu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Eylea injekcijas Jums var rasties pārejoši redzes traucējumi. Šo traucējumu laikā nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

**Eylea satur**

* mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”;
* 0,015 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

1. **Kā ievadīs Eylea**

Eylea Jums acī ievadīs ārsts, kuram ir pieredze acs injekciju veikšanā, aseptiskos (tīros un sterilos) apstākļos.

Ieteicamā deva ir 2 mg aflibercepta (0,05 ml).

Eylea Jūs saņemsiet kā injekciju acī (intravitreāla injekcija).

Pirms injekcijas ārsts izmantos dezinficējošu acs šķīdumu, lai rūpīgi notīrītu aci un pasargātu no infekcijas attīstības. Ārsts Jums nozīmēs arī vietējas iedarbības pretsāpju līdzekli, lai novērstu sāpes, kas var rasties injekcijas laikā.

**Mitrā SMD**

Pacienti ar mitro SMD saņems vienu injekciju vienu reizi mēnesī pirmos trīs mēnešus pēc kārtas un pēc tam vēl vienu injekciju pēc turpmākajiem diviem mēnešiem.

Jūsu ārsts izlems, vai intervāls starp zāļu ievadīšanas injekcijām tiks saglabāts ik pēc diviem mēnešiem, vai tas tiks pakāpeniski palielināts ar 2 vai 4 nedēļu intervālu, ja Jūsu rādītāji būs stabili.

Ja Jūsu rādītāji pasliktinās, intervāli starp injekcijām var tikt samazināti.

Ja vien Jūs nenovērojat kādas problēmas vai to nav ieteicis ārsts, ārsta apmeklējumi starp injekciju izdarīšanas reizēm nav nepieciešami.

**Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)**

Jūsu ārsts noteikts vispiemērotāko ārstēšanas grafiku Jums. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Eylea injekciju, kas tiks veikta vienu reizi mēnesī.

Intervāls starp divu devu ievadīšanu nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Ja Jūsu stāvoklis neuzlabojas no nepārtrauktas terapijas, Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt ārstēšanu ar Eylea.

Jūsu ārstēšanu turpinās ar ikmēneša injekcijām, kamēr Jūsu stāvoklis būs stabils. Var būt nepieciešamas trīs vai vairākas ikmēneša injekcijas.

Jūsu ārsts uzraudzīs Jūsu reakciju pret ārstēšanu un, lai uzturētu stabilu stāvokli, turpmākajā ārstēšanā var pakāpeniski pagarināt intervālu starp injekcijām. Ja pēc garākiem terapijas intervāliem Jūsu stāvoklis sāks pasliktināties, Jūsu ārsts attiecīgi intervālus saīsinās.

Atbilstoši Jūsu reakcijai pret ārstēšanu Jūsu ārsts pieņems lēmumu par turpmāko grafiku, lai veiktu pārbaudes un ārstēšanu.

**Diabētiskā makulas tūska (DMT)**

Pacienti ar DMT saņems vienu injekciju vienu reizi mēnesī pirmos piecus mēnešus pēc kārtas un pēc tam vienu injekciju reizi 2 mēnešos.

Intervālu starp zāļu ievadīšanu vienu reizi 2 mēnešos var turpināt vai piemērot atbilstoši Jūsu stāvoklim, pamatojoties uz ārsta izmeklējumiem. Ārsts sagatavos Jūsu turpmāko izmeklējumu grafiku.

Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt terapiju ar Eylea, ja tiks noteikts, ka Jums nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas.

**Ar miopiju saistīta DNV**

Pacienti, kuriem ir ar miopiju saistīta DNV, tiks ārstēti ar vienu injekciju. Jūs saņemsiet papildu injekcijas tikai tad, ja ārsts izmeklējumos nosaka, ka Jūsu stāvoklis nav uzlabojies.

Intervāls starp divu devu ievadīšanu nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Ja Jūs izārstējaties, bet pēc tam atkal saslimstat, ārsts var atkārtoti uzsākt ārstēšanu. Ārsts sagatavos Jūsu turpmāko izmeklējumu grafiku.

Sīkākus norādījumus par lietošanu skatīt instrukcijas beigās punktā ”Kā sagatavot un ievadīt Eylea pieaugušajiem”.

**Ja tiek izlaista Eylea deva**

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

**Eylea terapijas pārtraukšana**

Pirms terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

1. **Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Varētu attīstīties **alerģiskas reakcijas** (paaugstināta jutība). **Tās var būt nopietnas, tāpēc Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu.**

Ievadot Eylea, iespējamas dažas blakusparādības, kas skar acis un ir saistītas ar injekcijas procedūru. Dažas no tām var būt **nopietnas** un iekļaut **aklumu**, **smagu infekciju vai iekaisumu acī** (endoftalmītu), **gaismas jutīgas acs mugurējās daļas atslāņošanos, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanos vai plīsumu)**, lēcas apduļķošanos** (kataraktu), **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī), **gēlam līdzīgas vielas atslāņošanos no tīklenes acs iekšienē** (stiklveida ķermeņa atslāņošanos) un **acs iekšējā spiediena paaugstināšanos,** skatīt 2. punktu. Klīniskajos pētījumos šīs nopietnās blakusparādības, kas skar acis, novēroja retāk kā 1 gadījumā no 1 900 injekcijām.

Ja pēc injekcijas Jums pēkšņi pasliktinās redze vai pastiprinās sāpes vai apsārtums acī, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu**.

**Ziņoto blakusparādību saraksts**

Zemāk norādītas ziņotās blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar injekcijas procedūru vai zāļu iedarbību. Lūdzu, neuztraucieties, jo iespējams, ka neviena no tām neradīsies. Vienmēr konsultējieties ar ārstu, ja parādās aizdomas par blakusparādībām.

**Ļoti bieži sastopamas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* redzes pasliktināšanās;
* asiņošana acs aizmugurējā daļā (asinsizplūdums tīklenē);
* asinīm pieplūdusi acs, ko izraisa asinsizplūdums no mazajiem asinsvadiem acs ārējā slānī;
* sāpes acī.

**Bieži sastopamas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* acs mugurējās daļas vienas kārtas atslāņošanās vai plīsums, kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes pigmentepitēlija plīsums\*/atslāņošanās, tīklenes atslāņošanās/plīsums);

\*) Stāvokļi, kuru rašanos saista ar mitro SMD. Novēroti tikai mitrās SMD pacientiem.

* tīklenes deģenerācija, kas rada redzes traucējumus;
* asiņošana acī (asinsizplūdums stiklveida ķermenī);
* noteiktas lēcas apduļķošanās formas (katarakta);
* acs spiediena palielināšanās;
* kustīgi plankumi redzes laukā (apduļķojumi);
* acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) bojājums;
* gelam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
* sajūta, ka kaut kas ir acī (svešķermeņa sajūta acī);
* pastiprināta asarošana;
* acs plakstiņa pietūkums;
* asiņošana injekcijas vietā;
* acs apsārtums.

**Retāk sastopamas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība) \*\*;

\*\* Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagas alerģijas (anafilakstiskām/anafilaktoīdām) reakciju gadījumiem

* smags iekaisums vai infekcija acs iekšpusē (endoftalmīts);
* acs varavīksnenes vai citu daļu iekaisums (irīts, uveīts, iridociklīts, priekšējās kameras iekaisums);
* neparasta sajūta acī;
* plakstiņa kairinājums;
* acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) pietūkums.

**Reti sastopamas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

* aklums;
* lēcas apduļķošanās, ko izraisījis ievainojums (traumatiska katarakta);
* gelam līdzīgas vielas iekaisums acs iekšpusē;
* strutas acī.

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

* acs baltās daļas iekaisums, kas saistīts ar apsārtumu un sāpēm (sklerīts).

Klīniskajos pētījumos novēroja palielinātu asiņošanas biežumu no mazajiem asinsvadiem acs ārējā slānī (konjunktīvas asiņošana) pacientiem ar eksudatīvo SMD, kuri lietoja asinis šķidrinošas zāles. Šis palielinātais biežums bija salīdzināms pacientiem, kuri lietoja ranibizumabu un Eylea.

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Eylea līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas) risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu blakusparādību risks pēc Eylea injekcijas acī.

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, Eylea lietošanas laikā pastāv imūnas reakcijas (antivielu veidošanās) iespēja.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

1. **Kā uzglabāt Eylea**

* Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
* Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
* Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
* Neatvērtu blisteri var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām.
* Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
* Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

1. **Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Eylea satur**

* Aktīvā viela ir aflibercepts. Viena pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml iegūstamu tilpumu, kas atbilst vismaz 3,6 mg aflibercepta. Vienā pilnšļircē ir 2 mg aflibercepta deva 0,05 ml.
* Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 20 (E 432), nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH korekcijai), nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (pH korekcijai), nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt 2. punktā “Eylea satur”.

**Eylea ārējais izskats un iepakojums**

Eylea ir šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē. Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bayer AG

51368 Leverkusen Vācija

**Ražotājs**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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 ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

Skenējiet šeit, lai piekļūtu tīmekļa vietnei ar vietējo informāciju: https://www.pi.bayer.com/eylea1.

Iekļauts QR kods ar saiti uz lietošanas instrukciju.

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

**Kā sagatavot un ievadīt Eylea pieaugušajiem**

Pilnšļirces saturs ir paredzēts ievadīšanai **tikai vienā acī.**

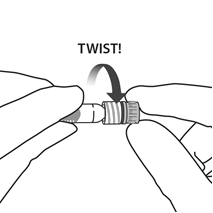
Neatveriet sterilo pilnšļirces blisteri ārpus tīras zāļu ievadīšanas telpas.

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml). Pirms injekcijas liekais tilpums ir jāizvada.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu injekcijām. Nelietojiet pilnšļirci, ja redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas.

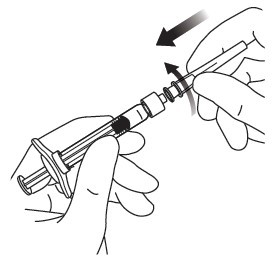
Neatvērtu blistera iepakojumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām. Pēc blistera atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos. Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

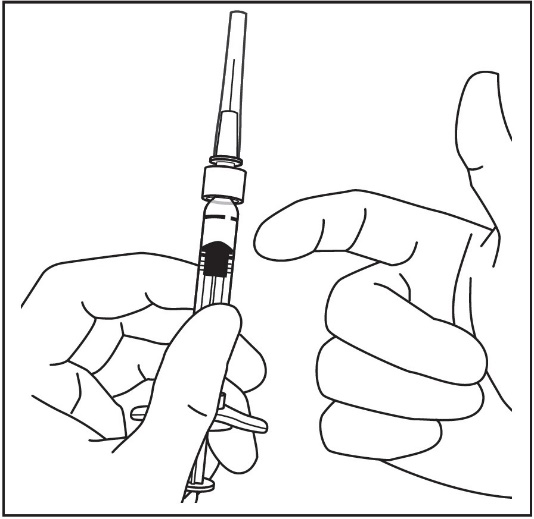
***Norādījumi pilnšļirces lietošanai:***

1. Tiklīdz esat gatavs Eylea ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Noplēšot uzmanīgi atveriet blistera iepakojumu, nodrošinot, ka tiek saglabāta satura sterilitāte. Atstājiet šļirci sterilajā paplātē, līdz esat gatavs salikšanai.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, izņemiet šļirci no sterilā blistera iepakojuma.
3. Lai noņemtu šļirces vāciņu, turiet šļirci vienā rokā un vienlaicīgi ar otras rokas īkšķi un rādītājpirkstu satveriet šļirces vāciņu. Lūdzu, ievērojiet: Jums ir jānoskrūvē (nelauziet) šļirces vāciņš.

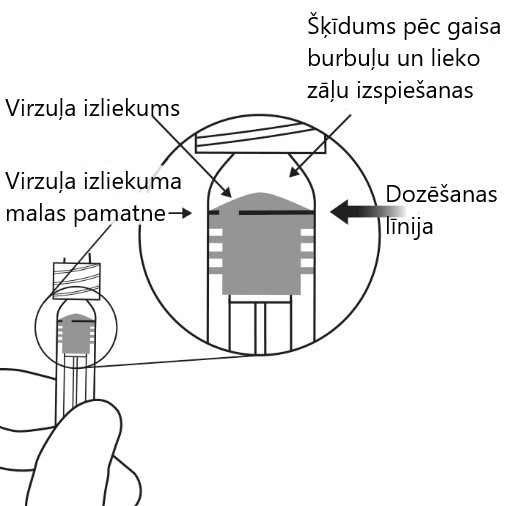
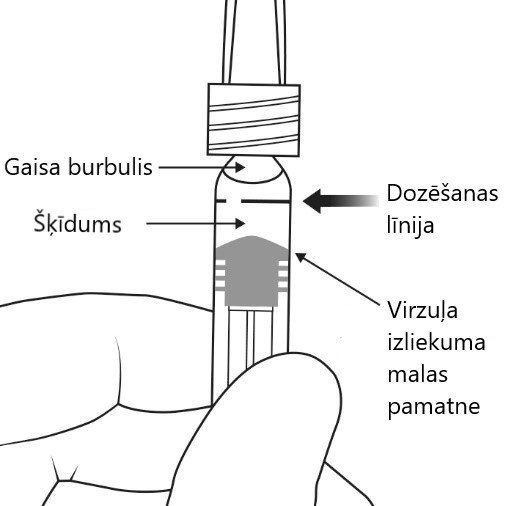
NOSKRŪVĒT!

1. Lai neietekmētu zāļu sterilitāti, neatvelciet virzuli.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz šļirces *Luer-lock* gala.



1. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.
2. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un **lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa izliekuma malas pamatne (nevis tās augšējais gals) atrodas uz vienas līnijas ar dozēšanas līniju uz šļirces** (atbilst 0,05 ml, t.i. 2 mg aflibercepta).

**Piezīme**: Šī precīzā virzuļa novietošana ir ļoti svarīga, jo nepareiza virzuļa novietošana var izraisīt tādas devas ievadīšanu, kas ir lielāka vai mazāka par ieteicamo devu.



1. Veiciet injekciju, uzmanīgi un ar nemainīgu spiedienu nospiežot virzuli. Nepielieciet papildu spēku, kad virzulis sasniedzis šļirces dibenu. **Neinjicējiet pilnšļircē atlikušo šķīdumu.**
2. Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**Lietošanas instrukcija: informācija priekšlaikus dzimušo zīdaiņu aprūpētājiem**

**Eylea 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē**

*afliberceptum*

**PRIEKŠLAIKUS DZIMUŠIE ZĪDAIŅI**

Informāciju pieaugušajiem, lūdzu, skatīt šīs instrukcijas otrā pusē [piemērojams 1 valodai].

Informāciju pieaugušajiem, lūdzu, skatīt šīs instrukcijas sākumā [piemērojams 2 vai vairāk valodām].

**Pirms zāļu ievadīšanas zīdainim uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet zīdaiņa ārstam.
* Ja Jūs pamanāt blakusparādību simptomus, konsultējieties ar zīdaiņa ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamiem simptomiem un blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Eylea un kādam nolūkam tās/to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Eylea ievadīšanas zīdainim

3. Kā zīdainim ievadīs Eylea

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Eylea

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Eylea un kādam nolūkam tās/to lieto**

Eylea ir šķīdums, ko injicē acī. Eylea pieder zāļu grupai, ko sauc par antineovaskularizācijas līdzekļiem. Tas satur aktīvo vielu afliberceptu.

Eylea izmanto priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, lai ārstētu acu slimību, ko sauc par priekšlaikus dzimušu bērnu retinopātiju (*retinopathy of prematurity* — ROP). Zīdaiņiem ar ROP acs aizmugurējā daļā (tīklenē) notiek nepareiza jauno asinsvadu augšana, ko izraisa vaskulārais endoteliālais augšanas faktors (*Vascular Endothelial Growth Factor* — VEGF). Tas var izraisīt redzes traucējumus un smagos gadījumos — neatgriezenisku aklumu.

Aflibercepts – Eylea aktīvā viela, bloķē aktivitāti grupai faktoru, ko sauc par VEGF-A (vaskulārais endoteliālais augšanas faktors A) un PlGF (placentas augšanas faktors).

Ir pierādīts, ka Eylea aptur jaunu patoloģisku asinsvadu, no kuriem bieži izplūst šķidrums vai asinis, augšanu acī. Eylea var palīdzēt stabilizēt, un daudzos gadījumos – uzlabot redzes pasliktināšanos, kas saistīta ar ROP.

**2. Kas Jums jāzina pirms Eylea ievadīšanas zīdainim**

**Zīdainim neievadīs Eylea, ja viņam vai viņai:**

* ir **alerģija** pret afliberceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
* ir aktīva acs vai apkārtējo audu infekcija vai aizdomas par šādu infekciju (okulāra vai periokulāra infekcija);
* nopietns acs iekaisums (par kuru liecina sāpes vai apsārtums).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Eylea lietošanas zīdainim konsultējieties ar zīdaiņa ārstu:

* ja zīdainim veikta acs operācija iepriekšējo četru nedēļu laikā vai paredzēts veikt operāciju nākamajās četrās nedēļās.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

* Eylea injekcija dažiem pacientiem var izraisīt acs spiediena (intraokulārā spiediena) paaugstināšanos 60 minūšu laikā pēc injekcijas. Zīdaiņa ārsts to uzraudzīs pēc katras injekcijas;
* ja zīdainim attīstās infekcija vai iekaisums acs iekšpusē (endoftalmīts) vai citas komplikācijas, zīdainim var rasties **acs** **apsārtums/kairinājums, izdalījumi no acs, plakstiņa pietūkums** un **paaugstināta jutība pret gaismu**. Ļoti svarīgi ir pēc iespējas ātrāk diagnosticēt un ārstēt jebkādus simptomus.

**Lūdzu, nekavējoties pastāstiet zīdaiņa ārstam, ja zīdainim parādās kāda no minētajām pazīmēm vai simptomiem.**

* zīdaiņa ārsts pārbaudīs, vai zīdainim nav citi riska faktori, kas var paaugstināt plīsuma vai atslāņošanās iespēju kādā no acs aizmugurējiem slāņiem, kuru gadījumā Eylea ievadīs, ievērojot piesardzību.

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Eylea līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins trombu (arteriālās trombembolijas) risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu notikumu risks pēc Eylea injekcijas acī.

Nav pieejama pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

* pacienti ar akūtām infekcijām;
* pacienti ar citām acu slimībām, piemēram, tīklenes atslāņošanās vai makulas caurums.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz zīdaini, zīdaiņa ārsts ņems vērā šo informācijas trūkumu, ārstējot zīdaini ar Eylea.

**Citas zāles un Eylea**

Pastāstiet zīdaiņa ārstam par visām zālēm, kuras zīdainis lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot.

**Eylea satur**

* mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”;
* 0,003 mg polisorbāta 20 katrā 0,01 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jūsu zīdainim ir alerģija.

1. **Kā zīdainim ievadīs Eylea**

Eylea zīdaiņa acīs ievadīs ārsts, kuram ir pieredze acs injekciju veikšanā, aseptiskos (tīros un sterilos) apstākļos.

Ieteicamā deva ir 0,4 mg aflibercepta (0,01 ml).

Eylea zīdainis saņems kā injekciju acī (intravitreāla injekcija).

Pirms injekcijas bērna zīdaiņa izmantos dezinficējošu acs šķīdumu, lai rūpīgi notīrītu zīdaiņa aci un pasargātu no infekcijas attīstības. Zīdaiņa ārsts zīdainim nozīmēs arī vietējas iedarbības pretsāpju līdzekli, lai novērstu sāpes, kas zīdainim var rasties injekcijas laikā.

Ārstēšanu uzsāk ar vienu injekciju acī, un tajā pašā dienā injekciju var ievadīt arī otrā acī. Zīdaiņa ārsts uzraudzīs zīdaiņa acs(-u) stāvokli. Atkarībā no zīdaiņa atbildes reakcijas pret ārstēšanu zīdaiņa ārsts izlems, vai ir nepieciešama turpmāka ārstēšana un kad to veikt. Intervālam starp 2 devu ievadīšanu vienā acī jābūt vismaz 4 nedēļām.

Sīkākus norādījumus par lietošanu skatīt instrukcijas beigās punktā ”Kā sagatavot un ievadīt Eylea priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem”.

**Eylea terapijas pārtraukšana**

Ja apsverat Eylea terapijas pārtraukšanu zīdainim, lūdzu, pārrunājiet to ar zīdaiņa ārstu nākamās vizītes laikā. Zīdaiņa ārsts Jums ieteiks, cik ilgi zīdaini vajadzētu ārstēt ar Eylea un palīdzēs pieņemt lēmumu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet zīdaiņa ārstam.

1. **Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Blakusparādības, par kurām ziņots vairāk nekā vienam priekšlaikus dzimušam zīdainim, ir:**

* **acs mugurējā daļā esošā slāņa atdalīšanās** (tīklenes atslāņošanās);
* **asiņošana acs mugurējā daļā** (asinsizplūdums tīklenē);
* **ar asinīm pieplūdusi acs,** ko izraisījusi asiņošana no maziem asinsvadiem acs ārējos slāņos (asinsizplūdums konjunktīvā);
* **asiņošana injekcijas vietā** (asinsizplūdums injekcijas vietā);

**- acs spiediena paaugstināšanās;**

**- acs plakstiņa pietūkums** (plakstiņa tūska).

Turpmāk minētas **papildu blakusparādības**, kas novērotas Eylea lietošanas laikā **pieaugušajiem**. Šīs blakusparādības var rasties arī priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem:

* **alerģiskas reakcijas** (paaugstināta jutība).

**Tās var būt nopietnas, tāpēc Jums nekavējoties jāsazinās ar zīdaiņa ārstu.**

Blakusparādības, kas skar acis un ir saistītas ar injekcijas procedūru, var būt **nopietnas** un iekļaut:

* **aklumu**;
* smagu **infekciju vai iekaisumu** acī(endoftalmītu);
* gaismas jutīgas acs mugurējās daļas **atslāņošanos, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanos vai plīsumu);
* **lēcas apduļķošanos** (kataraktu);
* **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī);
* gēlam līdzīgas vielas **atslāņošanos** no tīklenes acs iekšienē(stiklveida ķermeņa atslāņošanos);
* **acs iekšējā spiediena paaugstināšanos** (paaugstināts intraokulārais spiediens),skatīt 2. punktu.

Klīniskajos pētījumos šīs nopietnās blakusparādības, kas skar acis, novēroja retāk kā 1 gadījumā no 1 900 injekcijām pieaugušajiem.

Nopietnas blakusparādības, piemēram, infekcijas acs iekšienē vai tīklenes atslāņošanos, ir svarīgi pēc iespējas ātrāk atpazīt un ārstēt.

**Nekavējoties pastāstiet zīdaiņa ārstam, ja Jūs pamanāt simptomus zīdaiņa acī pēc injekcijas, piemēram:**

* **apsārtumu/kairinājumu,**
* **izdalījumus no acs;**
* **plakstiņa pietūkumu;**
* **pastiprinātu jutību pret gaismu.**

Citas pieaugušajiem novērotās blakusparādības ir aprakstītas turpmāk.

**Ziņoto blakusparādību saraksts**

Zemāk norādītas ziņotās blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar injekcijas procedūru vai zāļu iedarbību. Lūdzu, neuztraucieties, jo iespējams, ka neviena no tām zīdainim neradīsies. Vienmēr konsultējieties ar zīdaiņa ārstu, ja rodas aizdomas par blakusparādībām.

**Ļoti bieži sastopamas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

* redzes pasliktināšanās;
* asiņošana acs aizmugurējā daļā (asinsizplūdums tīklenē);
* asinīm pieplūdusi acs, ko izraisa asinsizplūdums no mazajiem asinsvadiem acs ārējā slānī;
* sāpes acī.

**Bieži sastopamas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* acs mugurējās daļas vienas kārtas atslāņošanās vai plīsums, kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes pigmentepitēlija plīsums\*/atslāņošanās, tīklenes atslāņošanās/plīsums);

\* Stāvokļi, kuru rašanos saista ar mitro SMD. Novēroti tikai mitrās SMD pacientiem.

* tīklenes deģenerācija, kas rada redzes traucējumus;
* asiņošana acī (asinsizplūdums stiklveida ķermenī);
* noteiktas lēcas apduļķošanās formas (katarakta);
* acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) bojājums;
* acs spiediena palielināšanās;
* kustīgi plankumi redzes laukā (apduļķojumi);
* gelam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
* sajūta, ka kaut kas ir acī (svešķermeņa sajūta acī);
* pastiprināta asarošana;
* acs plakstiņa pietūkums;
* asiņošana injekcijas vietā;
* acs apsārtums.

**Retāk sastopamas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība)\*\*;

\*\* Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagas alerģijas (anafilaktiskām/anafilaktoīdām) reakciju gadījumiem

* smags iekaisums vai infekcija acs iekšpusē (endoftalmīts);
* acs varavīksnenes vai citu daļu iekaisums (irīts, uveīts, iridociklīts, priekšējās kameras iekaisums);
* neparasta sajūta acī;
* plakstiņa kairinājums;
* acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) pietūkums.

**Reti sastopamas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

* aklums;
* lēcas apduļķošanās, ko izraisījis ievainojums (traumatiska katarakta);
* gelam līdzīgas vielas iekaisums acs iekšpusē;
* strutas acī.

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

* acs baltās daļas iekaisums, kas saistīts ar apsārtumu un sāpēm (sklerīts).

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Eylea līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas) risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu blakusparādību risks pēc Eylea injekcijas acī.

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, Eylea lietošanas laikā pastāv imūnas reakcijas (antivielu veidošanās) iespēja.

Ja Jums ir jebkādi jautājumi par blakusparādībām, jautājiet zīdaiņa ārstam.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jūs zīdainim novērojat jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar zīdaiņa ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Eylea**

* Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
* Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
* Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
* Neatvērtu blisteri var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām.
* Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
* Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Eylea satur**

* Aktīvā viela ir aflibercepts. Viena pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml iegūstama tilpuma, kas atbilst vismaz 3,6 mg aflibercepta. Vienā pilnšļircē ir viena 0,4 mg aflibercepta deva 0,01 ml.
* Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 20 (E 432), nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH korekcijai), nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (pH korekcijai), nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt 2. punktā “Eylea satur”.

**Eylea ārējais izskats un iepakojums**

Eylea ir šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē. Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bayer AG

51368 Leverkusen Vācija

**Ražotājs**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België / Belgique / Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel: +370-5-233 68 68 |
| **България**  Байер България ЕООД  Тел: +359-(0)2-424 72 80 | **Luxembourg / Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420-266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel: +36-1-487 4100 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45-45 235 000 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +356-21 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49-(0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31–23-799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372-655 85 65 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47-23 13 05 00 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30-210-618 75 00 | **Österreich**  Bayer Austria Ges. m. b. H.  Tel: +43-(0)1-711 460 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48-22-572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351-21-416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: + 385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40-(0)21-529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353-(0)1-216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386-(0)1-58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354-540 80 00 | **Slovenská republika**  Bayer, spol. s r.o.  Tel: +421-(0)2-59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39-02-3978 1 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358-(0)20-78521 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Τηλ: +357-22-48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46-(0)8-580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371-67 84 55 63 |  |
|  |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

Skenējiet šeit, lai piekļūtu tīmekļa vietnei ar vietējo informāciju: https://www.pi.bayer.com/eylea1.

Iekļauts QR kods ar saiti uz lietošanas instrukciju.

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

**Kā sagatavot un ievadīt Eylea priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem**

Pilnšļirces saturs ir paredzēts ievadīšanai **tikai vienā acī.** Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

Neatveriet sterilo pilnšļirces blisteri ārpus tīras zāļu ievadīšanas telpas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 0,4 mg aflibercepta devu (atbilst 0,01 ml). Vienas 0,4 mg aflibercepta devas (atbilst 0,01 ml) ievadīšanai priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem jāizmanto PICLEO pediatriskā dozēšanas ierīce kombinācijā ar pilnšļirci. Skatīt turpmāko punktu ***“Norādījumi pilnšļirces lietošanai”.***

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu injekcijām. Nelietojiet pilnšļirci, ja redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas.

Neatvērtu blistera iepakojumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām. Pēc blistera atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

***Norādījumi pilnšļirces lietošanai:***

Lai sagatavotu pilnšļirci lietošanai priekšlaikus dzimušiem zīdaiņiem, izpildiet turpmāk minēto 1. un 2. darbību un pēc tam ievērojiet PICLEO pediatriskās dozēšanas ierīces iepakojumam pievienotās lietošanas instrukcijas norādījumus.

1. Kad esat gatavs Eylea ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilizēto blisteri. Uzmanīgi atveriet blisteri, nodrošinot tā sterilitāti. Turiet šļirci sterilā paplātē, līdz esat gatavs montāžai.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, izņemiet šļirci no sterilizētā blistera.

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Eylea 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā**

*afliberceptum*

**Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Eylea un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Eylea ievadīšanas
3. Kā ievadīs Eylea
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Eylea
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. **Kas ir Eylea un kādam nolūkam tās/to lieto**

Eylea ir šķīdums, ko injicē acī, lai pieaugušajiem ārstētu acs slimības, kuras sauc par

* neovaskulāru (mitro jeb eksudatīvo) senīlu (vecuma) makulas deģenerāciju, ko bieži sauc par (mitro SMD);
* redzes traucējumiem sakarā ar makulas tūsku pēc tīklenes vēnas oklūzijas (tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO) vai centrālās vēnas oklūzijas (TCVO));
* redzes traucējumiem sakarā ar diabētisko makulas tūsku (DMT);
* redzes traucējumiem sakarā ar miopiju saistītu dzīslenes neovaskularizāciju (miopisko DNV).

Aflibercepts – Eylea aktīvā viela, bloķē aktivitāti grupai faktoru, ko sauc par VEGF-A (vaskulārais endoteliālais augšanas faktors A) un PlGF (placentas augšanas faktors).

Pacientiem ar mitro SMD un miopisko DNV, ja šie faktori ir pārāk daudz, tie ierosina patoloģisku jaunu asinsvadu veidošanos acī. Caur šiem jaunajiem asinsvadiem acī var izsūkties asins sastāvdaļas un bojāt acs audus, kas nodrošina redzi.

TCVO gadījumā tiek aizsprostots galvenais asinsvads, kas nes asinis no tīklenes. Tā rezultātā paaugstinās VEGF līmenis, izraisot šķidruma izplūšanu tīklenē un līdz ar to makulas (tīklenes daļa, kas nodrošina labu redzi) pietūkumu, ko sauc par makulas tūsku. Kad makulā ieplūst šķidrums, centrālā redze kļūst neskaidra.

Pacientiem ar TVZO viens vai vairāki galvenā asinsvada zari, kas transportē asinis no tīklenes, ir bloķēti. VEGF līmenis paaugstinās kā atbildes reakcija šķidruma noplūdei tīklenē, kas tādējādi izraisa makulas tūsku.

Diabētiskā makulas tūska ir tīklenes tūska diabēta slimniekiem, ko izraisa šķidruma izplūšana no makulas asinsvadiem. Makula ir tīklenes daļa, kas nodrošina labu redzes asumu. Šķidruma uzkrāšanās makulā izraisa centrālās redzes pasliktināšanos.

Ir pierādīts, ka Eylea aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī, no kuriem bieži izplūst šķidrums vai asinis. Eylea var palīdzēt stabilizēt un daudzos gadījumos – uzlabot redzes pasliktināšanos, kas saistīta ar mitro SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV.

1. **Kas Jums jāzina pirms Eylea ievadīšanas**

**Jums neievadīs Eylea:**

* ja Jums ir alerģija pret afliberceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
* ja Jums ir aktīva acs vai apkārtējo audu infekcija vai aizdomas par šādu infekciju (okulāra vai periokulāra infekcija);
* ja Jums ir nopietns acs iekaisums (par kuru liecina sāpes vai apsārtums).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Eylea lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

* ja Jums ir glaukoma;
* ja kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai peldošas „mušiņas” un ja pēkšņi palielinājies

„mušiņu” izmērs vai to parādīšanās biežums;

* ja Jums veikta acs operācija iepriekšējo četru nedēļu laikā vai paredzēts veikt operāciju nākamajās četrās nedēļās;
* ja Jums ir smaga TCVO vai TVZO (išēmiska TCVO vai TVZO), ārstēšana ar Eylea nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

* Eylea drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav pētīta un šāda ievadīšana var palielināt blakusparādību risku;
* Eylea injekcija dažiem pacientiem var izraisīt acs spiediena (intraokulārā spiediena) paaugstināšanos 60 minūšu laikā pēc injekcijas. Ārsts to uzraudzīs pēc katras injekcijas;
* ja Jums attīstās infekcija vai iekaisums acs iekšpusē (endoftalmīts) vai citas komplikācijas, Jums var rasties sāpes acīs vai pieaugošs diskomforts, pieaugošs acs apsārtums, neskaidra redze vai redzes pasliktināšanās, paaugstināta jutība pret gaismu. Ļoti svarīgi ir pēc iespējas ātrāk diagnosticēt un ārstēt jebkādus simptomus;
* ārsts pārbaudīs, vai Jums nav citi riska faktori, kas var paaugstināt plīsuma vai atslāņošanās iespēju kādā no acs aizmugurējiem slāņiem, kuru gadījumā Eylea ievadīs, ievērojot piesardzību;
* Eylea nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku nedzimušajam bērnam;
* sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Eylea injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Eylea līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas) risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu notikumu risks pēc Eyela injekcijas acī. Dati par drošumu pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, mini insults (pārejoša išēmiska lēkme) vai sirdslēkme, ir ierobežoti. Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, Eylea tiks lietots ar piesardzību.

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

* pacienti ar 1. tipa diabēta izraisītu DMT;
* diabēta slimnieki ar ļoti augstu vidējo cukura līmeni asinīs (HbA1c virs 12%);
* diabēta slimnieki ar diabēta izraisītu acu slimību, ko sauc par proliferatīvo diabētisko retinopātiju.

Nav pieejama pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

* pacienti ar akūtām infekcijām;
* pacienti ar citām acu slimībām, piemēram, tīklenes atslāņošanās vai makulas caurums;
* cukura diabēta pacienti ar nekontrolētu augstu asinsspiedienu.
* neaziātu pacienti, kuriem ir ar miopiju saistīta DNV;
* pacienti, kuriem iepriekš veikta ar miopiju saistītas DNV ārstēšana;
* pacienti ar bojājumiem, kas neatrodas makulas centrālajā daļā (ekstrafoveāliem bojājumiem) ar miopiju saistītai DNV.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, ārsts ņems vērā šo informācijas trūkumu, ārstējot Jūs ar Eylea.

**Bērni un pusaudži**

Eylea lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta, jo mitrā SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistīta DNV rodas galvenokārt pieaugušajiem. Tādēļ uz šo vecuma grupu Eylea lietošanas norādījumi neattiecas.

**Citas zāles un Eylea**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

**-** Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Eylea injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

* Nav pieredzes par Eylea lietošanu grūtniecības laikā. Eylea grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku vēl nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, pirms Eylea terapijas lietošanas pārrunājiet to ar ārstu.
* Neliels Eylea daudzums var izdalīties cilvēka pienā. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, nav zināma. Eylea nav ieteicams lietot barošanas ar krūti laikā. Ja barojat bērnu ar krūti, pirms ārstēšanas ar Eylea pārrunājiet to ar savu ārstu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Eylea injekcijas Jums var rasties pārejoši redzes traucējumi. Šo traucējumu laikā nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

**Eylea satur**

* mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, kas nozīmē, ka būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”;
* 0,015 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

1. **Kā ievadīs Eylea**

Eylea Jums acī ievadīs ārsts, kuram ir pieredze acs injekciju veikšanā, aseptiskos (tīros un sterilos) apstākļos.

Ieteicamā deva ir 2 mg aflibercepta (0,05 ml).

Eylea Jūs saņemsiet kā injekciju acī (intravitreāla injekcija).

Pirms injekcijas ārsts izmantos dezinficējošu acs šķīdumu, lai rūpīgi notīrītu aci un pasargātu no infekcijas attīstības. Ārsts Jums nozīmēs arī vietējas iedarbības pretsāpju līdzekli, lai novērstu sāpes, kas var rasties injekcijas laikā.

*Mitrā SMD*

Pacienti ar mitro SMD saņems vienu injekciju vienu reizi mēnesī pirmos trīs mēnešus pēc kārtas un pēc tam vēl vienu injekciju pēc turpmākajiem diviem mēnešiem.

Jūsu ārsts izlems, vai intervāls starp zāļu ievadīšanas injekcijām tiks saglabāts ik pēc diviem mēnešiem, vai tas tiks pakāpeniski palielināts ar 2 vai 4 nedēļu intervālu, ja Jūsu rādītāji būs stabili.

Ja Jūsu rādītāji pasliktinās, intervāli starp injekcijām var tikt samazināti.

Ja vien Jūs nenovērojat kādas problēmas vai to nav ieteicis ārsts, ārsta apmeklējumi starp injekciju izdarīšanas reizēm nav nepieciešami.

**Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)**

Jūsu ārsts noteikts vispiemērotāko ārstēšanas grafiku Jums. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Eylea injekciju, kas tiks veikta vienu reizi mēnesī.

Intervāls starp divu devu ievadīšanu nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Ja Jūsu stāvoklis neuzlabojas no nepārtrauktas terapijas, Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt ārstēšanu ar Eylea.

Jūsu ārstēšanu turpinās ar ikmēneša injekcijām, kamēr Jūsu stāvoklis būs stabils. Var būt nepieciešamas trīs vai vairākas ikmēneša injekcijas.

Jūsu ārsts uzraudzīs Jūsu reakciju pret ārstēšanu un, lai uzturētu stabilu stāvokli, turpmākajā ārstēšanā var pakāpeniski pagarināt intervālu starp injekcijām. Ja pēc garākiem terapijas intervāliem Jūsu stāvoklis sāks pasliktināties, Jūsu ārsts attiecīgi intervālus saīsinās.

Atbilstoši Jūsu reakcijai pret ārstēšanu Jūsu ārsts pieņems lēmumu par turpmāko grafiku, lai veiktu pārbaudes un ārstēšanu.

*Diabētiskā makulas tūska (DMT)*

Pacienti ar DMT saņems vienu injekciju vienu reizi mēnesī pirmos piecus mēnešus pēc kārtas un pēc tam vienu injekciju reizi 2 mēnešos.

Intervālu starp zāļu ievadīšanu var vienu reizi 2 mēnešos var turpināt vai piemērot atbilstoši Jūsu stāvoklim, pamatojoties uz ārsta izmeklējumiem. Ārsts sagatavos Jūsu turpmāko izmeklējumu grafiku.

Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt terapiju ar Eylea, ja tiks noteikts, ka Jums nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas.

*Ar miopiju saistīta DNV*

Pacienti, kuriem ir ar miopiju saistīta DNV, tiks ārstēti ar vienu injekciju. Jūs saņemsiet papildu injekcijas tikai tad, ja ārsts izmeklējumos nosaka, ka Jūsu stāvoklis nav uzlabojies.

Intervāls starp divu devu ievadīšanu nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Ja Jūs izārstējaties, bet pēc tam atkal saslimstat, ārsts var atkārtoti uzsākt ārstēšanu. Ārsts sagatavos Jūsu turpmāko izmeklējumu grafiku.

**Ja tiek izlaista Eylea deva**

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

**Eylea terapijas pārtraukšana**

Pirms terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

1. **Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Varētu attīstīties **alerģiskas reakcijas** (paaugstināta jutība). **Tās var būt nopietnas, tāpēc Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu**.

Ievadot Eylea, iespējamas dažas blakusparādības, kas skar acis un ir saistītas ar injekcijas procedūru. Dažas no tām var būt **nopietnas** un iekļaut **aklumu**, **smagu infekciju vai iekaisumu acī** (endoftalmītu), **gaismas jutīgas acs mugurējās daļas atslāņošanos, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanos vai plīsumu)**, lēcas apduļķošanos** (kataraktu), **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī), **gēlam līdzīgas vielas atslāņošanos no tīklenes acs iekšienē** (stiklveida ķermeņa atslāņošanos) un **acs iekšējā spiediena paaugstināšanos**, skatīt 2. punktu. Klīniskajos pētījumos šīs nopietnās blakusparādības, kas skar acis, novēroja retāk kā 1 gadījumā no 1 900 injekcijām.

Ja pēc injekcijas Jums pēkšņi pasliktinās redze vai pastiprinās sāpes vai apsārtums acī, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

**Ziņoto blakusparādību saraksts**

Zemāk norādītas ziņotās blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar injekcijas procedūru vai zāļu iedarbību. Lūdzu, neuztraucieties, jo iespējams, ka neviena no tām neradīsies. Vienmēr konsultējieties ar ārstu, ja parādās aizdomas par blakusparādībām.

**Ļoti bieži sastopamas blakusparādības** (*var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*):

* redzes pasliktināšanās;
* asiņošana acs aizmugurējā daļā (asinsizplūdums tīklenē);
* asinīm pieplūdusi acs, ko izraisa asinsizplūdums no mazajiem asinsvadiem acs ārējā slānī;
* sāpes acī.

**Bieži sastopamās blakusparādības** (*var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem*):

* acs mugurējās daļas vienas kārtas atslāņošanās vai plīsums, kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes pigmentepitēlija plīsums\*/atslāņošanās, tīklenes atslāņošanās/plīsums);
* tīklenes deģenerācija (rada redzes traucējumus);
* asiņošana acī (asinsizplūdums stiklveida ķermenī);
* noteiktas lēcas apduļķošanās formas (katarakta);
* acs ābola priekšējā (radzenes) slāņa bojājums;
* acs spiediena palielināšanās;
* kustīgi plankumi redzes laukā (apduļķojumi);
* gelam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
* sajūta, ka kaut kas ir acī (svešķermeņa sajūta acī);
* pastiprināta asarošana;
* acs plakstiņa pietūkums;
* asiņošana injekcijas vietā;
* acs apsārtums.

\*) Stāvokļi, kuru rašanos saista tikai ar mitro SMD. Novēroti tikai mitrās SMD pacientiem.

**Retāk sastopamas blakusparādības** (*var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem*):

* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība) \*\*;
* smags iekaisums vai infekcija acs iekšpusē (endoftalmīts);
* acs varavīksnenes vai citu daļu iekaisums (irīts, uveīts, iridociklīts, priekšējās kameras iekaisums);
* neparasta sajūta acī;
* plakstiņa kairinājums;
* acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) pietūkums.

\*\* Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagas alerģijas (anafilakstiskām/anafilaktoīdām) reakciju gadījumiem

**Reti sastopamas blakusparādības** *(var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):*

* aklums;
* lēcas apduļķošanās, ko izraisījis ievainojums (traumatiska katarakta);
* gelam līdzīgas vielas iekaisums acs iekšpusē;
* strutas acī.

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

* acs baltās daļas iekaisums, kas saistīts ar apsārtumu un sāpēm (sklerīts).

Klīniskajos pētījumos novēroja palielinātu asiņošanas biežumu no mazajiem asinsvadiem acs ārējā slānī (konjunktīvas asiņošana) pacientiem ar eksudatīvo SMD, kuri lietoja asinis šķidrinošas zāles. Šis palielinātais biežums bija salīdzināms pacientiem, kuri lietoja ranibizumabu un Eylea.

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Eylea līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas risku), kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu blakusparādību risks pēc Eylea injekcijas acī.

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, Eylea lietošanas laikā pastāv imūnas reakcijas (antivielu veidošanās) iespēja.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

1. **Kā uzglabāt Eylea**

* Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
* Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
* Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
* Neatvērtu flakonu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām.
* Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
* Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

1. **Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Eylea satur**

* Aktīvā viela ir aflibercepts. Viens flakons satur vismaz 0,1 ml ievelkama tilpuma, kas atbilst vismaz 4 mg aflibercepta.

Vienā flakonā ir 2 mg aflibercepta deva 0,05 ml.

* Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 20 (E 432), nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts (pH korekcijai), nātrija hidrogēnfosfāta heptahidrāts (pH korekcijai), nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt 2. punktā “Eylea satur”.

**Eylea ārējais izskats un iepakojums**

Eylea ir šķīdums injekcijām (injekcija) flakonā. Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens.

Iepakojumā ir 1 flakons + 1 adata ar filtru.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vācija

**Ražotājs**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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 ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

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

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

Skenējiet šeit, lai piekļūtu tīmekļa vietnei ar vietējo informāciju: https://www.pi.bayer.com/eylea2.

Iekļauts QR kods ar saiti uz lietošanas instrukciju.

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**

Flakona saturs ir paredzēts injicēšanai **tikai vienā acī.**

Flakona tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml). Pims injekcijas liekais tilpums jāizvada.

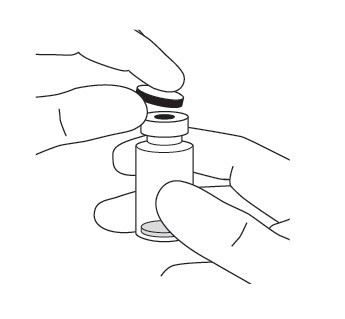
Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu injekcijām. Nelietojiet flakonu, ja redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas.

Neatvērtu flakonu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām. Pēc flakona atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

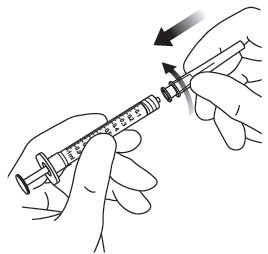
Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

***Norādījumi flakona lietošanai:***

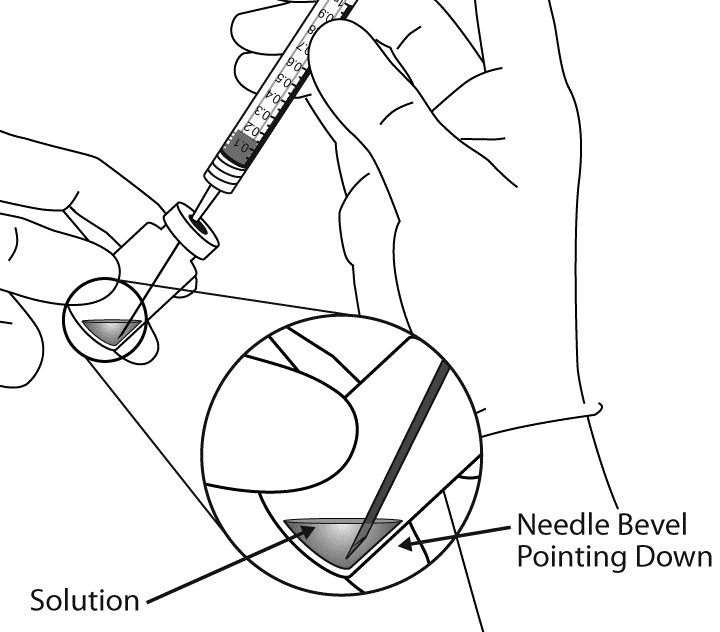
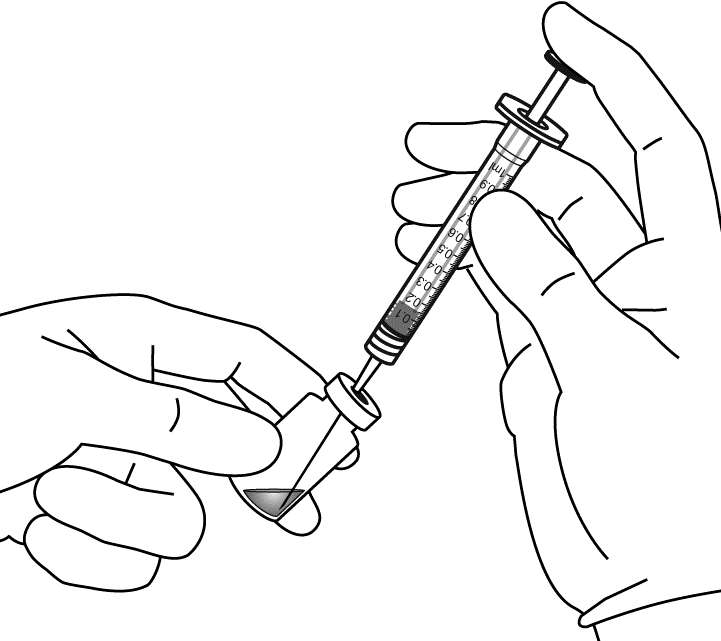
1. Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.



1. Pievienojiet sterilajai 1 ml *Luer-lock* šļircei iepakojumam pievienoto 18 G adatu ar 5 mikronu filtru.



1. Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, ievelciet visu Eylea flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu satura ievilkšanu. Lai izvairītos no gaisa ievilkšanas, pārliecinieties, ka filtra adatas slīpais gals ir iegremdēts šķīdumā. Satura ievilkšanas laikā sagāziet flakonu, lai filtra adatas slīpais gals turpinātu atrasties šķīdumā.



Adatas slīpnim jābūt

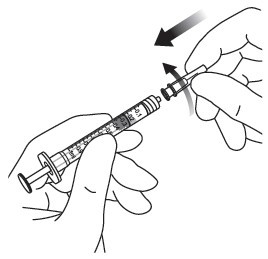
vērstam uz leju

šķīdums

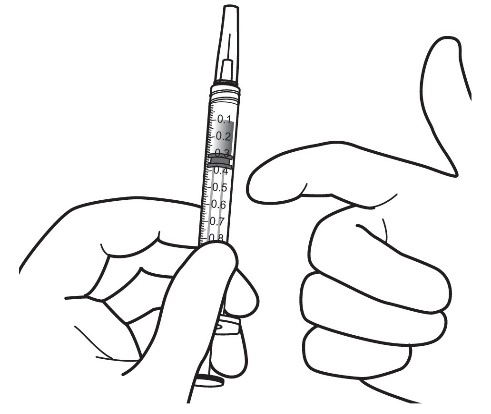
1. Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru.
2. Noņemiet adatu ar filtru un piemērotā veidā izmetiet to.

Piezīme: adatu ar filtru nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.

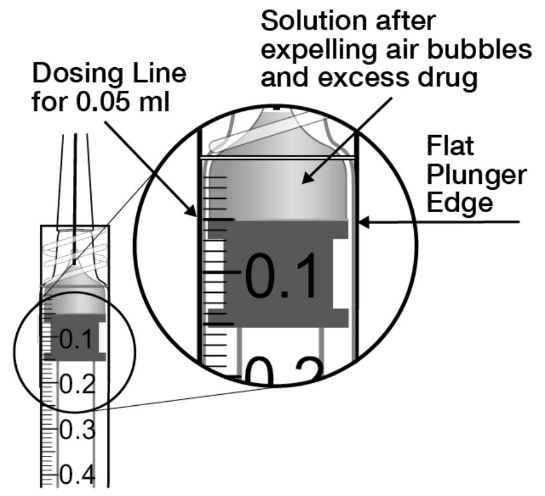
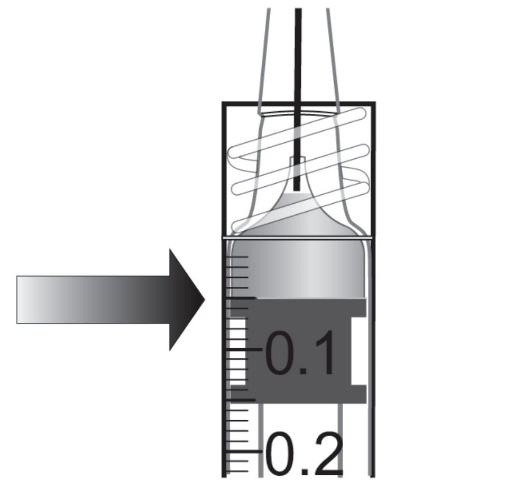
1. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet 30 G x ½ collas injekciju adatu *Luer-lock* šļirces galam.



1. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.



1. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa augšējā plakanā mala atrodas uz vienas līnijas ar līniju uz šļirces, kas apzīmē 0,05 ml.



Šķīdums pēc gaisa burbuļu un lieko zāļu izspiešanas

Dozēšanas līnija 0,05 ml

Virzuļa augšējā plakanā mala

1. Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no viena flakona var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām**

*afliberceptum*

**Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Eylea un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Eylea saņemšanas

3. Kā ievadīs Eylea

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Eylea

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Eylea un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir Eylea**

Eylea satur aktīvo vielu afliberceptu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par antineovaskularizācijas līdzekļiem.

Ārsts injicēs Eylea Jūsu acī, lai pieaugušajiem ārstētu acs slimības, kuras sauc par:

* mitro jeb eksudatīvo, senīlo (vecuma) makulas deģenerāciju (mitro SMD);
* redzes traucējumiem sakarā ar diabētisko makulas tūsku (DMT).

Šīs slimības skar makulu. Makula ir gaismas jutīgās membrānas centrālā daļa acs aizmugurē. Tā ir atbildīga par skaidru redzi.

Mitrā SMD rodas, kad zem makulas veidojas un aug patoloģiski asinsvadi. No patoloģiskiem asinsvadiem acī var noplūst šķidrums vai asinis. Asinsvadi ar sūcēm izraisa makulas pietūkumu, kas izraisa DMT. Abas slimības var ietekmēt Jūsu redzi.

**Kā Eylea darbojas**

Eylea aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī. Eylea var palīdzēt stabilizēt un bieži uzlabo redzi.

**2. Kas Jums jāzina pirms Eylea saņemšanas**

**Jums neievadīs Eylea, ja:**

* Jums ir alerģija pret afliberceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
* Jums ir acs vai apkārtējo audu infekcija;
* Jums ir sāpes vai apsārtums acī (nopietns acs iekaisums).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Pirms** Eylea **saņemšanas** konsultējieties ar ārstu, ja:

* Jums ir glaukoma – acs slimība, ko izraisa paaugstināts spiediens acī;
* kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai tumšus peldošus punktus un ja pēkšņi ir palielinājies to izmērs vai skaits;
* Jums ir veikta acs operācija iepriekšējo 4 nedēļu laikā vai ir paredzēts veikt acu operāciju nākamajās 4 nedēļās.

**Nekavējoties** pastāstiet ārstam, ja Jums rodas:

- acs apsārtums;

- sāpes acī;

- palielinās diskomforts;

- neskaidra vai pavājināta redze;

- paaugstināta jutība pret gaismu.

Tie var būt iekaisuma vai infekcijas simptomi, un ārsts var pārtraukt Jums lietot Eylea.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

* Eylea drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav pētīta un šāda lietošana var palielināt blakusparādību risku;
* Eylea injekcija dažiem pacientiem var izraisīt acs spiediena paaugstināšanos 60 minūšu laikā pēc injekcijas. Ārsts to uzraudzīs pēc katras injekcijas;
* ārsts pārbaudīs, vai Jums nav citi riska faktori, kas var paaugstināt plīsuma vai atslāņošanās iespēju kādā no acs aizmugurējiem slāņiem. Šādos gadījumos ārsts Jums ievadīs Eylea, ievērojot piesardzību;
* sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Eylea injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Tādu zāļu, kas satur Eylea līdzīgas vielas, lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins recekli risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Teorētiski tas var notikt arī pēc Eylea injekcijas acī. Ja Jums pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, mini insults vai sirdslēkme, ārsts Jums ievadīs Eylea, ievērojot piesardzību.

**Bērni un pusaudži**

Eylea lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta, jo norādītās slimības rodas galvenokārt pieaugušajiem. Tādēļ uz šo vecuma grupu Eylea lietošanas norādījumi neattiecas.

**Citas zāles un Eylea**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

**-** Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanās laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Eylea injekcijas jālieto efektīva dzimstības kontroles metode.

* Pieejama ierobežota pieredze par Eylea lietošanu grūtniecības laikā. Sievietēm grūtniecības laikā nedrīkst ievadīt Eylea, ja vien iespējamais ieguvums sievietei nepārsniedz iespējamo risku vēl nedzimušajam bērnam.
* Eylea var izdalīties cilvēka pienā nelielā daudzumā. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, nav zināma. Eylea lietošana krūts barošanas laikā nav ieteicama.

Tāpēc, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Eylea ievadīšanas Jums var rasties pārejoši redzes traucējumi. Šo traucējumu laikā nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

**Eylea satur polisorbātu 20**

Šīs zāles satur 0,021 mg polisorbāta 20 katrā 0,07 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

**3. Kā ievadīs Eylea**

Ieteicamā deva ir 8 mg aflibercepta injekcijā.

* Pirmos 3 mēnešus katru mēnesi Jūs saņemsiet 1 injekciju.
* Pēc tam Jūs varat saņemt injekcijas ik pēc 6 mēnešiem. Jūsu ārsts noteiks lietošanas biežumu, pamatojoties uz Jūsu acs stāvokli.
* Ja ārsts maina Jūsu ārstēšanu uz Eylea 114,3 mg/ml, ārsts izlems par lietošanas biežumu pēc pirmās injekcijas.

**Lietošanas veids**

Eylea Jums acī ievadīs ārsts (intravitreāla injekcija).

Pirms injekcijas ārsts izmantos dezinficējošu acs šķīdumu, lai rūpīgi notīrītu aci un pasargātu no infekcijas attīstības. Ārsts Jums acī iepilinās acu pilienus (vietējas iedarbības pretsāpju līdzekli), lai atsāpinātu aci un novērstu injekcijas sāpes.

**Ja esat izlaidis Eylea devu**

Pēc iespējas ātrāk pierakstieties uz jaunu vizīti pie ārsta.

**Pirms Eylea terapijas pārtraukšana**

Pirms terapijas pārtraukšanas pārrunājiet to ar ārstu. Ārstēšanas pārtraukšana var palielināt redzes zuduma risku un redze var pasliktināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

**4.** **Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Eylea injekcijas blakusparādības ir saistītas vai nu ar pašām zālēm, vai arī injekcijas procedūru, un tās galvenokārt skar aci.

**Dažas blakusparādības var būt nopietnas**

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- biežas blakusparādības, kas var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem:

* lēcas apduļķošanās (katarakta);
* asiņošana acs aizmugurējā daļā (asinsizplūdums tīklenē);
* paaugstināts spiediens acs iekšienē;
* asiņošana acī (asinsizplūdums stiklveida ķermenī);
* retākas blakusparādības, kas var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem:
* noteiktas lēcas apduļķošanās formas (subkapsulāra/kodola katarakta);
* gaismas jutīgās acs mugurējās daļas atslāņošanās, plīsums vai asiņošanu kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar peldošiem objektiem redzes laukā, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes atslāņošanās vai plīsums).

**Citas iespējamās blakusparādības**

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* alerģiskas reakcijas;
* kustīgs punkts redzes laukā (stiklveida ķermeņa “mušiņas”);
* gēlam līdzīgas vielas atdalīšanās acī (stiklveida ķermeņa atslāņošanās);
* samazināts redzes asums;
* sāpes acī;
* asiņošana acs iekšienē (konjunktīvas asiņošana);
* acs ābola caurspīdīgā slāņa bojājums varavīksnenes priekšpusē (punktveida keratīts, radzenes abrāzija).

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

* acs mugurējās daļas vienas kārtas atslāņošanās vai plīsums, kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar peldošiem objektiem redzes laukā, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes pigmentepitēlija plīsums/atslāņošanās);
* varavīksnenes vai citu acs daļu vai acī esošās želejveida vielas iekaisums (uveīts, irīts, iridociklīts, vitrīts);
* noteiktas lēcas apduļķošanās formas (kortikāla katarakta);
* acs ābola priekšējā slāņa bojājums (radzenes erozija);
* neskaidra redze;
* sāpes acī injekcijas vietā;
* sajūta, ka kaut kas ir iekritis acī;
* pastiprināta asaru veidošanās;
* asiņošana injekcijas vietā;
* acs apsārtums.
* plakstiņa pietūkums;
* acs apsārtums (acs hiperēmija);
* kairinājums injekcijas vietā.

**Reti** (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- acs ābola priekšējā slāņa pietūkums (radzenes tūska);

- lēcas apduļķošanās (lēcas necaurspīdīgums);

- gaismas jutīgās membrānas deģenerācija acs aizmugurē (tīklenes deģenerācija),

plakstiņa kairinājums;

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

* acs baltās daļas iekaisums, kas saistīts ar apsārtumu un sāpēm (sklerīts).

Papildus iepriekš minētajām blakusparādībām var rasties arī šādas blakusparādības:

- neparasta sajūta acī;

- acs caurspīdīgās priekšējās daļas bojājums (radzenes epitēlija defekts);

- citu acs daļu iekaisums (priekšējās kameras apduļķojums);

* nopietns iekaisums vai infekcija acs iekšienē (endoftalmīts);
* aklums;
* lēcas apduļķošanās, ko izraisījis ievainojums (traumatiska katarakta);

- strutas acī (hipopions);

- smagas alerģiskas reakcijas.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Eylea**

* Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
* Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
* Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
* Neatvērtu flakonu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām.
* Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Eylea satur**

* Aktīvā viela ir aflibercepts. 1 ml šķīduma satur 114,3 mg aflibercepta. Katrs flakons satur 0,263 ml. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu, lai ievadītu vienu 0,07 ml devu, kas satur 8 mg aflibercepta.
* Citas sastāvdaļas ir: saharoze, arginīna hidrohlorīds, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt 2. punktā “Eylea satur polisorbātu 20”.

**Eylea ārējais izskats un iepakojums**

Eylea ir šķīdums injekcijām (injekcija). Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens.

Iepakojumā ir 1 flakons + 1 adata ar filtru.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bayer AG

51368 Leverkusen Vācija

**Ražotājs**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel. +37 05 23 36 868 |
| **България**  Байер България ЕООД  Tел.: +359 (0)2 4247280 | **Luxembourg/Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420 266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel:+36 14 87-41 00 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45 45 23 50 00 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +35 621 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49 (0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31-23 – 799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372 655 8565 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47 23 13 05 00 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30-210-61 87 500 | **Österreich**  Bayer Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43-(0)1-711 46-0 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48 22 572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351 21 416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: +385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40 21 529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353 1 216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386 (0)1 58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Bayer spol. s r.o.  Tel. +421 2 59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39 02 397 8 1 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358- 20 785 21 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Tηλ: +357 22 48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46 (0) 8 580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371 67 84 55 63 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

Skenējiet šeit, lai piekļūtu tīmekļa vietnei ar vietējo informāciju: https://www.pi.bayer.com/eylea3.

Iekļauts QR kods ar saiti uz lietošanas instrukciju.

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai vienā acī. Vairāku devu lietošana no viena flakona var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju.

**Nelietot**, ja iepakojumam vai tā sastāvdaļām ir beidzies derīguma termiņš, tas ir bojāts vai atvērts.

Pārbaudiet marķējumu uz flakona, lai pārliecinātos, ka Jums ir Eylea stiprums, ko plānojāt lietot. 8 mg devai nepieciešams izmantot Eylea 114,3 mg/ml flakonu.

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G × ½ collas injekciju adata (*nav iekļauta*).

Mazāka izmēra (mazāka diametra) adatas nekā ieteicamā 30 G × ½ collu injekcijas adata izmantošana var palielināt injekcijas spēku.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 1. | Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu injekcijām.  **Nelietojiet** flakonu, ja ir redzamas daļiņas, duļķainība vai krāsas izmaiņas. | |
| 2. | Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu. | C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/jpg/584125579__Web.jpg |
| 3. | Izmantojiet aseptisku tehniku, lai veiktu 3.‑10. darbību.  Pievienojiet sterilajai 1 ml *Luer-lock* šļircei iepakojumam pievienoto adatu ar filtru. | C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/jpg/584127243__Web.jpg |
| 4. | Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei. | |
| 5. | Ievelciet visu Eylea flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu satura ievilkšanu. Lai izvairītos no gaisa ievilkšanas, pārliecinieties, ka filtra adatas slīpais gals ir iegremdēts šķīdumā. Satura ievilkšanas laikā sagāziet flakonu, lai filtra adatas slīpais gals turpinātu atrasties šķīdumā. | |
| C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/png/584128907__Web.png | adatas slīpējums ir vērsts uz leju  šķīdums |
| 6. | Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru. Pēc injekcijas neizlietotās zāles jāizmet. | |
| 7. | Noņemiet adatu ar filtru un piemērotā veidā izmetiet to.  **Piezīme:** adatu ar filtru **nedrīkst** izmantot intravitreālai injekcijai. | |
| 8. | Stingri uzskrūvējiet 30 G × ½ collas injekciju adatu *Luer-lock* šļirces galam. | C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/jpg/584132235__Web.jpg |
| 9. | Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu. | C:\Users\GBHPS\AppData\Local\Temp\4\ST4\Production\97e2f9dd-f077-40fb-a38e-7a2ad4836b7d\Images/png/584133899__Web.png |
| 10. | Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa augšējā plakanā mala atrodas uz vienas līnijas ar līniju uz šļirces, kas apzīmē **0,07 ml**. | |
| šķīdums pēc gaisa burbuļu un lieko zāļu izspiešanas  dozēšanas līnija 0,07 ml  virzuļa augšējā plakanā mala | |

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē**

*afliberceptum*

**Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Eylea un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Eylea saņemšanas

3. Kā ievadīs Eylea

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Eylea

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**1. Kas ir Eylea un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir Eylea**

Eylea satur aktīvo vielu afliberceptu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par antineovaskularizācijas līdzekļiem.

Ārsts injicēs Eylea Jūsu acī, lai pieaugušajiem ārstētu acs slimības, kuras sauc par:

* mitro jeb eksudatīvo, senīlo (vecuma) makulas deģenerāciju (mitro SMD);
* redzes traucējumiem sakarā ar diabētisko makulas tūsku (DMT).

Šīs slimības skar makulu. Makula ir gaismas jutīgās membrānas centrālā daļa acs aizmugurē. Tā ir atbildīga par skaidru redzi.

Mitrā SMD rodas, kad zem makulas veidojas un aug patoloģiski asinsvadi. No patoloģiskiem asinsvadiem acī var noplūst šķidrums vai asinis. Asinsvadi ar sūcēm izraisa makulas pietūkumu, kas izraisa DMT. Abas slimības var ietekmēt Jūsu redzi.

**Kā Eylea darbojas**

Eylea aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī. Eylea var palīdzēt stabilizēt un bieži uzlabo redzi.

**2. Kas Jums jāzina pirms Eylea saņemšanas**

**Jums neievadīs Eylea, ja:**

* Jums ir alerģija pret afliberceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
* Jums ir acs vai apkārtējo audu infekcija;
* Jums ir sāpes vai apsārtums acī (nopietns acs iekaisums).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Pirms** Eylea **saņemšanas** konsultējieties ar ārstu, ja:

* Jums ir glaukoma – acs slimība, ko izraisa paaugstināts spiediens acī;
* kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai tumšus peldošus punktus un ja pēkšņi ir palielinājies to izmērs vai skaits;
* Jums ir veikta acs operācija iepriekšējo 4 nedēļu laikā vai ir paredzēts veikt acu operāciju nākamajās 4 nedēļās.

**Nekavējoties** pastāstiet ārstam, ja Jums rodas:

- acs apsārtums;

- sāpes acī;

- palielinās diskomforts;

- neskaidra vai pavājināta redze;

- paaugstināta jutība pret gaismu.

Tie var būt iekaisuma vai infekcijas simptomi, un ārsts var pārtraukt Jums lietot Eylea.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

* Eylea drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav pētīta un šāda lietošana var palielināt blakusparādību risku;
* Eylea injekcija dažiem pacientiem var izraisīt acs spiediena paaugstināšanos 60 minūšu laikā pēc injekcijas. Ārsts to uzraudzīs pēc katras injekcijas;
* ārsts pārbaudīs, vai Jums nav citi riska faktori, kas var paaugstināt plīsuma vai atslāņošanās iespēju kādā no acs aizmugurējiem slāņiem. Šādos gadījumos ārsts Jums ievadīs Eylea, ievērojot piesardzību;
* sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanas laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Eylea injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Tādu zāļu, kas satur Eylea līdzīgas vielas, lietošana var būt saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins recekli risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Teorētiski tas var notikt arī pēc Eylea injekcijas acī. Ja Jums pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, mini insults vai sirdslēkme, ārsts Jums ievadīs Eylea, ievērojot piesardzību.

**Bērni un pusaudži**

Eylea lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta, jo norādītās slimības rodas galvenokārt pieaugušajiem. Tādēļ uz šo vecuma grupu Eylea lietošanas norādījumi neattiecas.

**Citas zāles un Eylea**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

**-** Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, ārstēšanās laikā un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Eylea injekcijas jālieto efektīva dzimstības kontroles metode.

* Pieejama ierobežota pieredze par Eylea lietošanu grūtniecības laikā. Sievietēm grūtniecības laikā nedrīkst ievadīt Eylea, ja vien iespējamais ieguvums sievietei nepārsniedz iespējamo risku vēl nedzimušajam bērnam.
* Eylea var izdalīties cilvēka pienā nelielā daudzumā. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti, nav zināma. Eylea lietošana krūts barošanas laikā nav ieteicama.

Tāpēc, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Eylea ievadīšanas Jums var rasties pārejoši redzes traucējumi. Šo traucējumu laikā nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

**Eylea satur polisorbātu 20**

Šīs zāles satur 0,021 mg polisorbāta 20 katrā 0,07 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

**3. Kā ievadīs Eylea**

Ieteicamā deva ir 8 mg aflibercepta injekcijā.

* Pirmos 3 mēnešus katru mēnesi Jūs saņemsiet 1 injekciju.
* Pēc tam Jūs varat saņemt injekcijas ik pēc 6 mēnešiem. Jūsu ārsts noteiks lietošanas biežumu, pamatojoties uz Jūsu acs stāvokli.
* Ja ārsts maina Jūsu ārstēšanu uz Eylea 114,3 mg/ml, ārsts izlems par lietošanas biežumu pēc pirmās injekcijas.

**Lietošanas veids**

Eylea Jums acī ievadīs ārsts (intravitreāla injekcija).

Pirms injekcijas ārsts izmantos dezinficējošu acs šķīdumu, lai rūpīgi notīrītu aci un pasargātu no infekcijas attīstības. Ārsts Jums acī iepilinās acu pilienus (vietējas iedarbības pretsāpju līdzekli), lai atsāpinātu aci un novērstu injekcijas sāpes.

**Ja esat izlaidis Eylea devu**

Pēc iespējas ātrāk pierakstieties uz jaunu vizīti pie ārsta.

**Pirms Eylea terapijas pārtraukšana**

Pirms terapijas pārtraukšanas pārrunājiet to ar ārstu. Ārstēšanas pārtraukšana var palielināt redzes zuduma risku un redze var pasliktināties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

**4.** **Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Eylea injekcijas blakusparādības ir saistītas vai nu ar pašām zālēm, vai arī injekcijas procedūru, un tās galvenokārt skar aci.

**Dažas blakusparādības var būt nopietnas**

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja Jums ir kāds no šiem simptomiem:

- biežas blakusparādības, kas var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem:

* lēcas apduļķošanās (katarakta);
* asiņošana acs aizmugurējā daļā (asinsizplūdums tīklenē);
* paaugstināts spiediens acs iekšienē;
* asiņošana acī (asinsizplūdums stiklveida ķermenī);
* retākas blakusparādības, kas var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem:
* noteiktas lēcas apduļķošanās formas (subkapsulāra/kodola katarakta);
* gaismas jutīgās acs mugurējās daļas atslāņošanās, plīsums vai asiņošanu kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar peldošiem objektiem redzes laukā, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes atslāņošanās vai plīsums).

**Citas iespējamās blakusparādības**

**Bieži** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* alerģiskas reakcijas;
* kustīgs punkts redzes laukā (stiklveida ķermeņa “mušiņas”);
* gēlam līdzīgas vielas atdalīšanās acī (stiklveida ķermeņa atslāņošanās);
* samazināts redzes asums;
* sāpes acī;
* asiņošana acs iekšienē (konjunktīvas asiņošana);
* acs ābola caurspīdīgā slāņa bojājums varavīksnenes priekšpusē (punktveida keratīts, radzenes abrāzija).

**Retāk** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

* acs mugurējās daļas vienas kārtas atslāņošanās vai plīsums, kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar peldošiem objektiem redzes laukā, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes pigmentepitēlija plīsums/atslāņošanās);
* varavīksnenes vai citu acs daļu vai acī esošās želejveida vielas iekaisums (uveīts, irīts, iridociklīts, vitrīts);
* noteiktas lēcas apduļķošanās formas (kortikāla katarakta);
* acs ābola priekšējā slāņa bojājums (radzenes erozija);
* neskaidra redze;
* sāpes acī injekcijas vietā;
* sajūta, ka kaut kas ir iekritis acī;
* pastiprināta asaru veidošanās;
* asiņošana injekcijas vietā;
* acs apsārtums.
* plakstiņa pietūkums;
* acs apsārtums (acs hiperēmija);
* kairinājums injekcijas vietā.

**Reti** (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- acs ābola priekšējā slāņa pietūkums (radzenes tūska);

- lēcas apduļķošanās (lēcas necaurspīdīgums);

- gaismas jutīgās membrānas deģenerācija acs aizmugurē (tīklenes deģenerācija),

plakstiņa kairinājums;

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

* acs baltās daļas iekaisums, kas saistīts ar apsārtumu un sāpēm (sklerīts).

Papildus iepriekš minētajām blakusparādībām var rasties arī šādas blakusparādības:

- neparasta sajūta acī;

- acs caurspīdīgās priekšējās daļas bojājums (radzenes epitēlija defekts);

- citu acs daļu iekaisums (priekšējās kameras apduļķojums);

* nopietns iekaisums vai infekcija acs iekšienē (endoftalmīts);
* aklums;
* lēcas apduļķošanās, ko izraisījis ievainojums (traumatiska katarakta);

- strutas acī (hipopions);

- smagas alerģiskas reakcijas.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Eylea**

* Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
* Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
* Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
* Uzglabāt pilnšļirci blistera un ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
* Pirms lietošanas, neatvērtu blisteri var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Eylea satur**

* Aktīvā viela ir aflibercepts. 1 ml šķīduma satur 114,3 mg aflibercepta. Katra pilnšļirce satur 0,184 ml. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu, lai ievadītu vienu 0,07 ml devu, kas satur 8 mg aflibercepta.
* Citas sastāvdaļas ir: saharoze, arginīna hidrohlorīds, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt 2. punktā “Eylea satur polisorbātu 20”.

**Eylea ārējais izskats un iepakojums**

Eylea 114,3 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē ir šķīdums injekcijām (injekcija). Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Vācija

**Ražotājs**

Bayer AG

Müllerstraße 178

13353 Berlin

Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 | **Lietuva**  UAB Bayer  Tel. +37 05 23 36 868 |
| **България**  Байер България ЕООД  Tел.: +359 (0)2 4247280 | **Luxembourg/Luxemburg**  Bayer SA-NV  Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11 |
| **Česká republika**  Bayer s.r.o.  Tel: +420 266 101 111 | **Magyarország**  Bayer Hungária KFT  Tel:+36 14 87-41 00 |
| **Danmark**  Bayer A/S  Tlf: +45 45 23 50 00 | **Malta**  Alfred Gera and Sons Ltd.  Tel: +35 621 44 62 05 |
| **Deutschland**  Bayer Vital GmbH  Tel: +49 (0)214-30 513 48 | **Nederland**  Bayer B.V.  Tel: +31-23 – 799 1000 |
| **Eesti**  Bayer OÜ  Tel: +372 655 8565 | **Norge**  Bayer AS  Tlf: +47 23 13 05 00 |
| **Ελλάδα**  Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ  Τηλ: +30-210-61 87 500 | **Österreich**  Bayer Austria Ges.m.b.H.  Tel: +43-(0)1-711 46-0 |
| **España**  Bayer Hispania S.L.  Tel: +34-93-495 65 00 | **Polska**  Bayer Sp. z o.o.  Tel: +48 22 572 35 00 |
| **France**  Bayer HealthCare  Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54 | **Portugal**  Bayer Portugal, Lda.  Tel: +351 21 416 42 00 |
| **Hrvatska**  Bayer d.o.o.  Tel: +385-(0)1-6599 900 | **România**  SC Bayer SRL  Tel: +40 21 529 59 00 |
| **Ireland**  Bayer Limited  Tel: +353 1 216 3300 | **Slovenija**  Bayer d. o. o.  Tel: +386 (0)1 58 14 400 |
| **Ísland**  Icepharma hf.  Sími: +354 540 8000 | **Slovenská republika**  Bayer spol. s r.o.  Tel. +421 2 59 21 31 11 |
| **Italia**  Bayer S.p.A.  Tel: +39 02 397 8 1 | **Suomi/Finland**  Bayer Oy  Puh/Tel: +358- 20 785 21 |
| **Κύπρος**  NOVAGEM Limited  Tηλ: +357 22 48 38 58 | **Sverige**  Bayer AB  Tel: +46 (0) 8 580 223 00 |
| **Latvija**  SIA Bayer  Tel: +371 67 84 55 63 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [http://www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu/).

Skenējiet šeit, lai piekļūtu tīmekļa vietnei ar vietējo informāciju: https://www.pi.bayer.com/eylea4.

Iekļauts QR kods ar saiti uz lietošanas instrukciju.

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pilnšļirce ar dozēšanas sistēmu OcuClick ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai vienā acī. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces ar dozēšanas sistēmu OcuClick var palielināt iespējamas kontaminācijas un tai sekojošas infekcijas riksu.

**Nelietot,** ja iepakojumam vai tā sastāvdaļām ir beidzies derīguma termiņš, tas ir bojāts vai atvērts.

Pārbaudiet etiķeti uz pilnšļirces ar OcuClick dozēšanas sistēmu, lai pārliecinātos, ka jums ir Eylea stiprums, ko plānojāt lietot. 8 mg devai nepieciešams izmantot Eylea 114,3 mg/ml pilnšļirci.

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G × ½ collas injekciju adata (*nav iekļauta*).

Izmantojot mazāka izmēra (mazāka diametra) adatu nekā ieteikto 30 G × ½ collu injekcijas adatu, var tikt piemērots lielāks injicēšanas spēks.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Pilnšļirces ar integrētu dozēšanas sistēmu OcuClick apraksts** | | | |
| **Ein Bild, das Antenne, Messgerät, Design enthält.  Automatisch generierte Beschreibung**  šļirces vāciņš  Luera savienojums  virzulis  dozēšanas sistēma OcuClick  pirkstu saķere  virzuļa stienis  vadotne  90° skats  ierobs | | | |
| 1. | Sagatavošanās | | |
| Kad var ievadīt Eylea 114,3 mg/ml ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Uzmanīgi atplēsiet blistera iepakojumu, nodrošinot tā satura sterilitātes saglabāšanu.  Izņemiet šļirci no sterilās paplātes tikai tad, kad varat pievienot injekcijas adatu.  Izmantojiet aseptisku tehniku, lai veiktu 2.–9. darbību. | | |
| 2. | Šļirces izņemšana | | |
| Izņemiet šļirci no sterilā blistera iepakojuma. | | |
| 3. | Šļirces un šķīduma injekcijām pārbaude | | |
| **Nelietojiet** pilnšļirci, ja:   * redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas; * kāda pilnšļirces ar dozēšanas sistēmu OcuClick daļa ir bojāta vai vaļīga; * šļirces vāciņš ir atvienojies no *Luer-lock* savienojuma. | | |
| 4. | Šļirces vāciņa nolaušana |  | |
| Lai **nolauztu** šļirces vāciņu (nepagriežot), turiet šļirci vienā rokā un ar otras rokas īkšķi un rādītājpirkstu satveriet šļirces vāciņu.  **Piezīme.** Neatvelciet atpakaļ virzuļa stieni. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Lineart, Malbuch enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  **NOŅEMIET!** | |
| 5. | Adatas pievienošana |  | |
| Stingri uzskrūvējiet 30 G x ½ collu injekciju adatu šļirces *Luer-lock* šļirces galam. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Design, Kunst enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  Luer lock | |
| 6. | Gaisa burbuļu izvadīšana |  | |
| Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu. | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Lineart, Darstellung enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  **PIESITIET!** | |
| 7. | Gaisa un liekā tilpuma izvadīšana uzpildei | | |
| Uz šļirces nav atzīmētas devas līnijas, jo tā ir paredzēta devas mehāniskai iestatīšanai, kā paskaidrots tālāk aprakstītajās darbībās.  Devas iepildīšana un iestatīšana jāveic, veicot tālāk norādītās darbības.  Lai izvadītu visus burbuļus un lieko zāļu daudzumu, lēnām nospiediet virzuļa stieni (attēls pa kreisi), līdz tas atduras, t.i., kad virzuļa stieņa vadotne sasniedz rokturi (attēls labajā pusē). | | |
| Ein Bild, das Entwurf, Lineart, Zeichnung, Kunst enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  virzuļa stienis  vadotne  **Pārliecinieties, vai burbuļi atrodas augšpusē, lai tos varētu izvadīt.**  rokturis  gaisa burbulis  šķīdums | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Kunst, Darstellung enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  rokturis  virzuļa stienis  vadotne  pilnībā nospiests virzulis | |
| 8. | Devas iestatīšana | |  |
| Pagrieziet virzuļa stieņa galu par 90 grādiem pulksteņrādītāja kustības virzienā vai pretēji pulksteņrādītāja kustības virzienam, līdz virzuļa stieņa vadotne sakrīt ar ierobu. Var atskanēt klikšķis.  **Piezīme.** Tagad ierīci var izmantot dozēšanai. Nespiediet virzuļa stieni pirms ievietošanas acī. | | Ein Bild, das Entwurf, Lineart, Zeichnung, Clipart enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  vadotne  virzuļa stienis  ierobs  **KLIKŠĶIS!** |
| 9. | Injekcijas ievadīšana | |  |
| Ieduriet adatu injekcijas ievadīšanas vietā acī. Injicējiet šķīdumu, iespiežot virzuļa stieni, līdz tas atduras, t.i., līdz vadotne pilnībā atrodas ierobā.  Kad vadotne atrodas ierobā, pārtrauciet spiest. Tas ir normāli, ka šļircē paliek neliels atlikušā šķīduma daudzums. | | Ein Bild, das Entwurf, Zeichnung, Leuchtturm, Lineart enthält.  Automatisch generierte Beschreibung  vadotne  virzuļa stienis  ierobs |
| 10. | Pilnšļirce ir paredzēta vienas devas ievadīšanai un tikai vienreizējai lietošanai.  Pēc injekcijas izmetiet izlietoto šļirci asiem priekšmetiem paredzētā tvertnē. | | |

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.