

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eylea 40 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml injekcinio tirpalo yra 40 mg aflibercepto (*afliberceptum*)\*.

Viename užpildytame švirkšte yra mažiausiai 0,09 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 3,6 mg aflibercepto. Tai leidžia iš šio kiekio gauti vienkartinę 0,05 ml dozę, kurioje yra 2 mg aflibercepto, skirtą suaugusiems pacientams, arba vienkartinę 0,01 ml dozę, kurioje yra 0,4 mg aflibercepto, skirtą neišnešiotiems kūdikiams.

\*Sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) 1 ir 2 receptorių ekstraląstelinį domenų fragmentų, sujungtas su žmogaus IgG1 Fc fragmentu ir gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas, izosmosinis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Eylea skirtas suaugusiems

- neovaskulinei (šlapijai) senatvinei geltonosios dėmės degeneracijai (SGDD) gydyti (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl geltonosios dėmės edemos, atsiradusios po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO), gydyti (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE) (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl miopinės gyslainės neovaskuliarizacijos (miopinės GNV) (žr. 5.1 skyrių).

EYLEA skirtas neišnešiotiems kūdikiams

- neišnešiotų kūdikių retinopatijai (NKR), esant I zonos (1+, 2+, 3 arba 3+ stadijų), II zonos (2+ arba 3+ stadijų) arba agresyviai užpakalinės dalies NKR (AU NKR), gydyti.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Eylea vartojamas tik injekcijomis į stiklakūnį.

Eylea turi leisti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties.

#### Dozavimas

##### *Šlapioji SGDD*

Rekomenduojama Eylea dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Gydyti Eylea pradama skiriant vieną injekciją per mėnesį, kol paciliui suleidžiamos trys dozės. Tada gydymo intervalas ilginamas iki dviejų mėnesių.

Remiantis gydytojo nustatytais regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatais, gali būti palaikomas dviejų mėnesių gydymo intervalas arba jis gali būti toliau ilginamas, taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą. Tai yra intervalai tarp injekcijų ilginami 2-iem ar 4-iomis savaitėmis taip, kad būtų palaikomi stabilūs regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatai. Jei regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatai pablogėja, gydymo intervalas turi būti atitinkamai trumpinamas.

Tarp injekcijų paciento stebėti nėra būtina. Gydytojo sprendimu apžiūros vizitai gali būti dažnesni negu numatytos injekcijos.

Gydymo intervalai, kurie buvo ilgesni nei keturi mėnesiai arba trumpesni nei 4 savaitės tarp injekcijų, tirti nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

*Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos okliuzijos (TVO) (tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO))*

Rekomenduojama Eylea dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Suleidus pirmąją injekciją, toliau vaistinio preparato skiriama kas mėnesį. Intervalas tarp dviejų dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Jei regėjimo ir anatominės apžiūros rezultatais nustatoma, kad tolimesnis gydymas pacientui bus nenaudingas, gydymą Eylea reikia nutraukti.

Gydymas kas mėnesį tęsiamas iki tol, kol pasiekiamas didžiausias regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos požymių. Gali prireikti skirti tris ar daugiau kasmėnesinių injekcijų iš eilės.

Gydymą galima tęsti palaiptu ilginant intervalus tarp injekcijų, palaikant stabilius regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatus. Vis dėlto nėra pakankamai duomenų, kuriais remiantis būtų galima daryti išvadą apie šių intervalų trukmę. Jei regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatai pablogėja, atitinkamai turi būti trumpinami intervalai tarp injekcijų.

Stebėsenos ir gydymo režimas turi būti nustatomas gydančio gydytojo, besiremiančio individualiu paciento organizmo atsaku.

Ligos stebėsenai gali būti priskiriami šie metodai: klinikinis tyrimas, funkcinis tyrimas arba vaizdiniai tyrimo metodai (pvz., optinė koherentinė tomografija arba fluoresceino angiografija).

*Diabetinė geltonosios dėmės edema*

Rekomenduojama Eylea dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Gydyti Eylea pradama skiriant vieną injekciją per mėnesį, kol paciliui suleidžiamos penkios dozės, o vėliau skiriama viena injekcija kas 2 mėnesius.

Remiantis regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatų vertinimu, gydytojo sprendimu gali būti palaikomas 2 mėnesių intervalas tarp injekcijų arba individualizuojamas, pvz., taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą. Tai yra gydymo intervalai tarp injekcijų dažniausiai ilginami po dvi savaites, palaikant stabilius regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatus. Duomenys apie ilgesnius nei 4 mėnesių gydymo intervalus yra riboti. Jei regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatai pablogėja, turi būti atitinkamai trumpinami intervalai tarp injekcijų. Trumpesni nei 4 savaitių gydymo intervalai neištirti (žr. 5.1 skyrių).

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

Jei regėjimo ir anatomicinės apžiūros rezultatais nustatoma, kad tolimesnis gydymas pacientui bus nenaudingas, gydymą Eylea reikia nutraukti.

#### *Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija*

Rekomenduojama Eylea dozė yra viena 2 mg aflibercepto injekcija į stiklakūnį, atitinkanti 0,05 ml.

Jei regėjimo ir anatomicinės apžiūros rezultatais nustatoma, kad liga nepraėjo, galima skirti papildomas dozes. Ligos pasikartojimus reikia traktuoti kaip naują ligos pasireiškimą.

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

Intervalas tarp dviejų dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

#### *Neišnešiotų kūdikių retinopatija (NKR)*

Rekomenduojama Eylea dozė yra viena 0,4 mg aflibercepto injekcija į stiklakūnį, atitinkanti 0,01 ml. NKR gydymas pradedamas viena injekcija į kiekvieną akį; injekcijas į abi akis galima atlikti tą pačią dieną. Iš viso per 6 mėnesius nuo gydymo pradžios galima atlikti ne daugiau kaip 2 injekcijas į kiekvieną akį, jeigu yra ligos aktyvumo požymių. Intervalas tarp 2 dozių, leidžiamų į tą pačią akį, turi būti ne trumpesnis kaip 4 savaitės.

#### Specialios populiacijos

##### *Kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių kepenų ir (arba) inkstų funkcija sutrikusi, specialių Eylea tyrimų neatlikta.

Turimi duomenys nerodo, kad šiems pacientams reikėtų koreguoti Eylea dozę (žr. 5.2 skyrių).

##### *Senyvo amžiaus populiacija*

Specialių priemonių taikyti nereikia. Vyresnių nei 75 metų pacientų, sergančių diabetine geltonosios dėmės edema (DGDE), gydymo patirtis yra ribota.

##### *Vaikų populiacija*

Eylea saugumas ir veiksmingumas vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams skiriant ne NKR, o kitoms indikacijoms, neiširti (žr. 4.4 skyrių). Eylea nėra skirtas vaikų populiacijai šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms.

#### Vartojimo metodas

Injekcijas į stiklakūnį turi atlikti kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties, laikydamasis medicininių standartų ir atitinkamų gairių. Visuomet reikia užtikrinti tinkamą anesteziją ir aseptines sąlygas, įskaitant vietinio poveikio plataus spektro antimikrobinių preparatų naudojimą (pvz., joduotu povidonu patepti odą aplink akį, akies voką ir akies paviršių). Rekomenduojama atlikti chirurginę rankų dezinfekciją, mūvėti sterilias pirštines, naudoti sterilią uždangą ir sterilių akies vokų skėtiklį (arba analogišką įtaisą).

Iš karto po injekcijos į stiklakūnį reikia stebėti, ar pacientams nedidėja akispūdis. Tinkami stebėsenos metodai gali būti regos nervo disko perfuzijos tikrinimas arba tonometrija. Jeigu prireiktų, turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę.

Po injekcijos į stiklakūnį suaugusiems pacientams reikia paaiškinti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokius endoftalmitui būdingus simptomus (pvz., akies skausmą, akies paraudimą, fotofobiją, neryškų regėjimą).

Sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar NKR sergantiems pacientams nėra požymių, būdingų endoftalmitui (pvz., akies paraudimo / sudirginimo, išskyrų iš akių, vokų paburkimo, fotofobijos).

Tėvams ir globėjams turi būti taip pat nurodyta stebėti, ar nėra endoftalmitui būdingų požymių, ir nedelsiant apie juos pranešti.

Kiekvieną užpildytą švirkštą reikia naudoti tik vienai akiai gydyti. Kartotinių dozių vartojimas iš užpildyto švirkšto gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų.

#### *Suaugusieji*

Užpildytame švirkšte yra didesnis aflibercepto kiekis už rekomenduojamą 2 mg dozę (atitinkančią 0,05 ml injekcinio tirpalo). Švirkšte esantis ištraukiamas tūris yra kiekis, kurį galima išstumti iš švirkšto ir kurio viso negalima suvartoti. Eylea užpildyto švirkšto ištraukiamas tūris yra mažiausiai 0,09 ml. **Prieš leidžiant rekomenduojamą dozę, būtina pašalinti perteklinį tūrį** (žr. 6.6 skyrių).

Suleidus visą užpildyto švirkšto tūrį, galimas perdozavimas. Kad pašalintumėte oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspauskite stūmoklį, **kad stūmoklio kupolo pagrindas (ne kupolo viršūnėlė) susilygintų su dozavimo linija, pažymėta ant švirkšto** (atitinka 0,05 ml, t. y. 2 mg aflibercepto) (žr. 4.9 ir 6.6 skyrius).

Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnio ertmę, 3,5-4,0 mm už limbo, vengiant horizontalaus meridiano ir nukreipiant ją į akies obuolio centrą. Tuomet suleidžiamas 0,05 ml injekcinio tirpalo kiekis; kiekvienai paskesnei injekcijai reikia parinkti skirtingą odenos vietą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą po injekcijos reikia išmesti.

#### *Vaikų populiacija*

Gydant neišnešiotus kūdikius, kartu su užpildytu švirkštu reikia naudoti dozavimo vaikams įtaisą PICLEO, kuriuo suleidžiama viena 0,4 mg aflibercepto dozė (atitinkanti 0,01 ml injekcinio tirpalo) (žr. 6.6 skyrių).

Injekcinę adatą reikia įdurti į akį 1,0-2,0 mm už limbo, nukreipiant ją į regos nervą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą po injekcijos reikia išmesti.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojimą instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas afliberceptui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Aktyvi arba įtariama akies arba aplinkinių audinių infekcija. Aktyvus sunkus vidinis akies uždegimas.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

Injekcijos į stiklakūnį, įskaitant Eylea, yra susijusios su endoftalmitu, vidiniu akies uždegimu, plėštine tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimu ir jatrogenine traumine katarakta (žr. 4.8 skyrių). Leidžiant Eylea, visada būtina laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Be to, savaitę po injekcijos pacientus reikia stebėti, kad infekcijos atsiradimo atveju būtų galima pradėti ankstyvą gydymą. Suaugusius pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokį simptomą, verčiantį galvoti apie endoftalmitą arba apie bet kokią kitą anksčiau minėtą komplikaciją.

Sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar NKR sergantiems pacientams nėra požymių, būdingų endoftalmitui (pvz., akies paraudimo / sudirginimo, išskyrų iš akių, vokų paburkimo, fotofobijos).

Tėvams ir globėjams turi būti taip pat nurodyta stebėti, ar nėra endoftalmitui būdingų požymių, ir nedelsiant apie juos pranešti.

Užpildytame švirkšte yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml), skirtą suaugusiems pacientams. Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius).

Užpildytame švirkšte yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 0,4 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,01 ml), skirtą neišnešiotiems kūdikiams (žr. 6.6 skyrių). Užpildytą švirkštą reikia naudoti kartu su dozavimo vaikams įtaisu PICLEO, siekiant išvengti didesnio už rekomenduojamą tūrio, kuris gali sukelti akispūdžio padidėjimą (žr. 4.9 ir 6.6 skyrius).

Per 60 minučių po injekcijos į stiklakūnį, įskaitant Eylea injekcijas, buvo akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems prastai kontroliuojama glaukoma, reikia specialių atsargumo priemonių (kai akispūdis  $\geq 30$  mmHg, Eylea leisti negalima). Visais atvejais būtina ir matuoti akispūdį, ir tikrinti regos nervo disko perfuziją bei tinkamai gydyti šiuos sutrikimus.

#### Imunogeninės savybės

Kadangi Eylea yra terapinis baltymas, jis turi potencialių imunogeninių savybių (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia pasakyti, kad praneštų apie bet kokius vidinio akies uždegimo požymius ir simptomus, pvz., skausmą, fotofobiją arba paraudimą, kurie gali būti klinikiniai padidėjusio jautrumo požymiai.

#### Sisteminis poveikis

Buvo gauta pranešimų apie sisteminį nepageidaujamą poveikį suleidus KEAF inhibitorių į stiklakūnį, įskaitant hemoragijas už akies ribų ir arterijų tromboembolinius reiškinius, taigi yra teorinė rizika, kad tai gali būti susiję su KEAF slopinimu. Duomenų apie CTVO, TVŠO, DGDE arba miopine GNV sergančių pacientų, kuriems per paskutinius 6 mėnesius buvo insultas, praeinantys smegenų išemijos priepuoliai arba miokardo infarktas, gydymo saugumą nepakanka. Gydant tokius pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių.

#### Kita

Šiam, kaip ir kitiems į stiklakūnį skiriamiems anti-KEAF preparatams nuo SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV, yra būdinga:

- Nėra sistemiškai ištirtas gydymo saugumas ir veiksmingumas, Eylea skiriant į abi akis tuo pačiu metu (žr. 5.1 skyrių). Jei tuo pačiu metu gydomos abi akys, tai gali lemti padidėjusią sisteminę ekspoziciją, kuri gali padidinti sisteminių nepageidaujamų reiškinių riziką.
- Vartojimas kartu su kitais anti-KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius) preparatais. Nėra jokių duomenų apie Eylea vartojimą kartu su kitais anti-KEAF vaistiniais preparatais (sistemiškai arba akyje).
- Rizikos veiksniams, susijusiems su tinklainės pigmentinio epitelio plyšimu po šlapiosios SGDD gydymo anti-KEAF preparatais, priskiriama plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka. Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio plyšimo rizikos veiksnių, pradedant gydymą Eylea, reikia laikytis atsargumo priemonių.
- Pacientams, kuriems yra regmatogeninė tinklainės atšoka arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės skylės, gydymo taikyti negalima.
- Įvykus tinklainės plyšimui, vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti tik tada, kai plyšimas pakankamai sugis.
- Vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti ne anksčiau kitos numatytos injekcijos laiko, jei:
  - geriausiai koreguoto regėjimo aštrumas (GKRA) sumažėjo  $\geq 30$  raidžių, palyginti su ankstesniu regėjimo aštrumo vertinimu;
  - po tinklainės įvyko hemoragija, apimanti tinklainės duobutės centrą, arba jei hemoragijos apimtis yra  $\geq 50$  % viso pažeidimo ploto.
- Vaistinio preparato injekcijų negalima leisti 28 paras iki planuojamos chirurginės akies operacijos ir tiek pat laiko po jos.

- Nėštumo metu Eylea vartoti negalima, nebent galima naudą viršija galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 skyrių).
- Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės aflibercepto injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.6 skyrių).
- Pacientų, sergančių išemine CTVO ir TVŠO, gydymo patirtis yra ribota. Pacientams, kuriems yra nustatyti negrįžtami išemijos sukelti klinikiniai regėjimo funkcijos praradimo požymiai, gydymas nerekomenduojamas.

#### Vaikų populiacija

Išpėjimai ir atsargumo priemonės suaugusiesiems taikomos ir neišnešiotiems kūdikiams, sergantiems NKR. Ilgalaikis saugumas neišnešiotiems kūdikiams neiširtas.

#### Populiacijos, apie kurias duomenų nepakanka

I tipo diabeto sukelta DGDE sergančių tiriamųjų arba diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatytas virš 12 % HbA1c arba proliferacinė diabetinė retinopatija, gydymo patirtis yra ribota.

Eylea vartojimas pacientams, kuriems nustatytos aktyvios sisteminės infekcijos arba pacientams, kuriems tuo pat metu yra tokios akių būklės, kaip tinklainės atšoka arba geltonosios dėmės skylė, neiširtas. Taip pat nėra diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatyta nekontroliuojama hipertenzija, gydymo Eylea patirties. Gydydamas tokius pacientus, gydytojas turi atsižvelgti į šios informacijos trūkumą.

Nėra Eylea vartojimo miopine GNV sergantiems pacientams ne azijiečiams, anksčiau nuo miopinės GNV gydytiems pacientams ir pacientams, kuriems yra pakitimų ne duobutėje, patirties.

#### Informacija apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetė yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Papildomas fotodinaminės verteporfino terapijos (FDT) naudojimas kartu su Eylea netirtas, todėl saugumo duomenys nenustatyti.

#### Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimų neatlikta.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės aflibercepto injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.4 skyrių).

#### Nėštumas

Duomenų apie aflibercepto vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir (arba) vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Nors sisteminė ekspozicija, pavartojus Eylea į akį, yra labai maža, šio vaistinio preparato nėštumo metu vartoti negalima, nebent galima naudą viršija galimą riziką vaisiui.

#### Žindymas

Remiantis labai ribotais duomenimis žmonėms, afliberceptas gali išsiskirti į motinos pieną mažais kiekiais. Afliberceptas yra didelė baltymo molekulė, todėl tikimasi, kad kūdikis absorbuos minimalų vaistinio preparato kiekį. Aflibercepto poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas.

Laikantis atsargumo priemonių, Eylea vartojimo metu žindyti nerekomenduojama.

### Vaisingumas

Didelės sisteminės ekspozicijos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad afliberceptas gali pažeisti patinų ir patelių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Pavartojus vaistinį preparatą į akį, tokio poveikio nesitikima, kadangi sisteminė ekspozicija labai maža.

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Eylea injekcija turi nedidelį poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes galimi laikini regėjimo sutrikimai, susiję arba su injekcija, arba su akies apžiūra. Pacientai turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol regėjimo funkcija pakankamai atsistatys.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Saugumo populiaciją iš viso sudarė 3 102 pacientai, dalyvavę aštuoniuose III fazės tyrimuose. Iš jų 2 501 pacientai buvo gydomi skiriant rekomenduojamą 2 mg dozę.

Su injekcijos procedūra susijusios sunkios nepageidaujamos akių reakcijos tiriamoje akyje, įskaitant apakimą, endoftalmitą, tinklainės atšoką, trauminę kataraktą, kataraktą, stiklakūnio hemoragiją, stiklakūnio atšoką, ir padidėjusį akispūdį, pasireiškė mažiau nei po 1 iš 1 900 Eylea injekcijų į stiklakūnį (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (mažiausiai 5 % pacientų, kurie buvo gydomi Eylea) buvo junginės hemoragija (25 %), tinklainės hemoragija (11 %), sumažėjęs regėjimo aštrumas (11 %), akies skausmas (10 %), katarakta (8 %), padidėjęs akispūdis (8 %), stiklakūnio atšoka (7 %) ir stiklakūnio drumstys (7 %).

#### Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

Žemiau aprašytiems saugumo duomenims priskiriamos visos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos aštuonių III fazės klinikinių tyrimų metu šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms, turinčios galimą priežastinį ryšį su injekcijos procedūra arba vaistiniu preparatu.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, taikant tokį apibūdinimą:

labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retos (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$  pacientų).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos į vaistą pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.



**1 lentelė.** Visos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos atliekant III fazės tyrimus (jungtiniai III fazės tyrimų duomenys šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms) arba saugumo stebėjimą vaistiniam preparatui patekus į rinką

Organų sistemų klasės	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			Padidėjęs jautrumas***	
<b>Akių sutrikimai</b>	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, tinklainės hemoragija, junginės hemoragija, akies skausmas.	Tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas*, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka, tinklainės degeneracija, stiklakūnio hemoragija, katarakta, žievinė katarakta, branduolinė katarakta, subkapsulinė katarakta, ragenos erozija, ragenos abrazija, padidėjęs akispūdis, neryškus regėjimas, stiklakūnio drumstys, stiklakūnio atšoka, skausmas injekcijos vietoje, svetimkūnio pojūtis akyse, sustiprėjęs ašarojimas, akies voko edema, hemoragija injekcijos vietoje, taškinis keratitas, junginės hiperemija, akies hiperemija.	Endoftalmitas**, tinklainės atšoka, tinklainės plyšys, iritas, uveitas, iridociklitas, lęšiuko drumstis, ragenos epitelio defektas, injekcijos vietos sudirginimas, neįprastas pojūtis akyje, akies voko sudirginimas, priekinės kameros uždegimas, ragenos edema.	Aklumas, trauminė katarakta, vitritas, hipopionas.

\* Būklės, susijusios su šlapiąja SGDD. Nustatyta tik šlapiosios SGDD tyrimais.

\*\* Bakteriologiškai teigiamas ir bakteriologiškai neigiamas endoftalmitas.

\*\*\* Saugumo stebėjimo vaistiniam preparatui patekus į rinką metu pranešta apie padidėjusį jautrumą, įskaitant bėrimą, niežėjimą, dilgėlinę ir pavieniais atvejais sunkias anafilaksines / anafilaktoidines reakcijas.

#### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas*

Šlapiosios SGDD III fazės tyrimų metu pacientams, vartojantiems antitrombozinius preparatus, padidėjo junginės hemoragijų dažnis. Ranibizumabu ir Eylea gydytų pacientų grupėse šis padidėjęs dažnis buvo panašus.

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai (ang. *Arterial thromboembolic events*, ATE) yra nepageidaujami reiškiniai, galimai susiję su sisteminiu KEAF slopinimu. Egzistuoja teorinė arterijų tromboembolinių reiškinų, įskaitant insultą ir miokardo infarktą, rizika, į stiklakūnį suleidus KEAF inhibitorių.

Eylea klinikiniuose tyrimuose pacientams, sergantiems SGDD, DGDE, TVO, miopine GNV ir NKR, buvo pastebėtas mažas arterijų tromboembolinių reiškinų dažnis. Visoms indikacijoms pastebimų skirtumų tarp grupių, gydytų afliberceptu ir atitinkamu lyginamuoju preparatu, nenustatyta.

Kaip ir kiti terapiniai baltymai, Eylea turi potencialių imunogeninių savybių.

### Vaikų populiacija

Eylea saugumas gydant NKR įvertintas 6 mėnesių trukmės III fazės tyrimu, kuriame dalyvavo 75 neišnešioti kūdikiai, kuriems suleista 0,4 mg aflibercepto pradinio vertinimo metu. Ilgalais saugumas neišnešiotiems kūdikiams neištirtas.

Nepageidaujamos reakcijos, registruotos daugiau kaip vienam 0,4 mg aflibercepto gydytam pacientui, buvo tinklainės atšoka, tinklainės hemoragija, junginės hemoragija, injekcijos vietos hemoragija, padidėjęs akispūdis ir akių vokų edema.

Manoma, kad suaugusiesiems pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos gali išsivystyti ir NKR sergantiems neišnešiotiems kūdikiams, nors III fazės tyrimo metu pastebėtos ne visos šios reakcijos.

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu kas mėnesį buvo vartojamos vaistinio preparato dozės iki 4 mg ir pasitaikė pavienių perdozavimo atvejų pavartojus 8 mg dozę.

Perdozavus didesnis injekcijos tūris gali padidinti akispūdį. Todėl perdozavimo atveju reikia dažnai matuoti akispūdį ir, jei gydantis gydytojas nusprendžia, pradėti tinkamą gydymą (žr. 6.6 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai / neovaskuliarizaciją slopinantys vaistai.  
ATC kodas – S01LA05.

Afliberceptas yra rekombinantinis sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF 1 ir 2 receptorių ekstraląstelinį domenų fragmentų, sujungtų su žmogaus IgG1 Fc fragmentu.

Afliberceptas gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Afliberceptas veikia kaip tirpus konkuruojantis receptorius, kuris prisijungia prie KEAF-A ir PAF didesniu afinitetu negu natūralūs receptoriai ir taip gali slopinti šių KEAF giminingų receptorių prisijungimą ir aktyvinimą.

### Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktorius-A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF) yra KEAF grupės angiogeninių faktorių atstovai, kurie gali veikti kaip endotelio ląstelių stiprūs mitogeniniai, chemotaksiniai ir kraujagyslių pralaidumo faktoriai. KEAF veikia per du tirozinkinazės receptorius, KEAFR-1 ir KEAFR-2, esančius endotelio ląstelių paviršiuje. PAF jungiasi tik prie KEAFR-1, kuris yra ir leukocitų paviršiuje. KEAF-A, pernelyg aktyvindamas šiuos receptorius, gali lemti patologinę neovaskuliarizaciją ir pernelyg intensyvų kraujagyslių pralaidumą. Vykstant šiems procesams, PAF ir KEAF-A gali veikti sinergistiškai ir, kaip žinoma, skatinti leukocitų infiltraciją ir kraujagyslių uždegimą.

## Farmakodinaminis poveikis

### *Šlapioji SGDD*

Šlapiajai SGDD būdinga patologinė gyslainės neovaskuliarizacija (GNV). Kraujo bei skysčių prisiskindimas iš GNV vietos gali sukelti tinklainės sustorėjimą arba edemą ir (arba) hemoragiją po tinklaine ir (ar) pačioje tinklainėje, dėl ko prarandamas regėjimo aštrumas.

Eylea gydomiems pacientams (viena injekcija per mėnesį tris mėnesius iš eilės, paskui viena injekcija kas 2 mėnesius) centrinis tinklainės sustorėjimas [CTS] sumažėjo netrukus po gydymo pradžios, o GNV vidutinė pažeidimo apimtis sumažėjo ir atitiko gydymo ranibizumabu po 0,5 mg kas mėnesį rezultatus.

VIEW1 tyrimo metu optinės koherencinės tomografijos (OKT) būdu buvo nustatytas vidutinis CTS sumažėjimas (52-ą savaitę atitinkamai -130 ir -129 mikronai tyrimo grupėse, kuriose buvo vartojama Eylea po 2 mg kas du mėnesius ir ranibizumabas po 0,5 mg kas mėnesį). VIEW2 tyrimo metu, irgi 52-ą savaitę, OKT būdu buvo nustatytas vidutinis CTS sumažėjimas (52-ą savaitę atitinkamai -149 ir -139 mikronai tyrimo grupėse, kuriose buvo vartojama Eylea po 2 mg kas du mėnesius ir ranibizumabas po 0,5 mg kas mėnesį). GNV apimties ir CTS sumažėjimas paprastai išlikdavo ir antraisiais tyrimo metais.

ALTAIR tyrime, kuriame dalyvavo anksčiau nuo šlapiosios SGDD negydyti japonai pacientai, buvo nustatyti panašūs rezultatai kaip ir VIEW tyrimuose, gydymo pradžioje 3 pirmąsias Eylea 2 mg injekcijas vartojant kas mėnesį, po to suleidžiant vieną injekciją po 2 mėnesių ir toliau pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą su kintamais gydymo intervalais (ilginant intervalą 2-iem ar 4-iomis savaitėmis) iki ilgiausio 16 savaičių intervalo, vertinant iš anksto numatytus kriterijus. 52-ą savaitę OKT būdu buvo nustatytas vidutinis centrinės tinklainės storio [CTS] sumažėjimas -134,4 ir 126,1 mikronai, atitinkamai grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. 52-ą savaitę pacientų dalis, kuriems OKT būdu nenustatyta skysčio, buvo 68,3 % ir 69,1 % grupėse, kuriose intervalas atitinkamai buvo ilginamas 2-iem ir 4-iomis savaitėmis. Antraisiais ALTAIR tyrimo metais CTS sumažėjimas bendrai išsilaiškė abiejose gydymo grupėse.

ARIES tyrimas buvo skirtas įvertinti, ar intervalų tarp Eylea 2 mg injekcijų ilginimo dozavimo režimas, pradėtas iš karto suleidus 3 pirmąsias injekcijas kas mėnesį ir vieną papildomą injekciją po 2 mėnesių, yra ne prastesnis, lyginant su intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimu, pradėtu po vienerių gydymo metų. Pacientams, kuriems tyrimo metu bent kartą reikėjo vartoti vaistą dažniau nei Q8 dozavimo režimu, CTS išliko didesnis, tačiau vidutinis CTS sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 104 savaitės buvo -160,4 mikronai, panašiai kaip pacientams, gydytiems pagal Q8 dozavimo režimą ar retesniais intervalais.

### *Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO ir TVŠO*

Esant CTVO ir TVŠO, pasireiškia tinklainės išemija, sukianti kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) atpalaidavimą, kuris destabilizuoja tvirtas jungtis ir skatina endotelio ląstelių proliferaciją. KEAF stimuliavimas yra susijęs su kraujo-tinklainės barjero suardymo, padidėjusio kraujagyslių pralaidumo, tinklainės edemos ir neovaskuliarizacijos komplikacijomis.

Pacientams, gydytiems šešiomis kas mėnesį viena po kitos atliktomis Eylea 2 mg injekcijomis, nustatytas nuolatinis, greitas ir stiprus morfologinis atsakas (išmatuotas vidutinio CTS pagerėjimu). Visuose trijuose tyrimuose (COPERNICUS (CTVO): -457 mikronai, lyginant su -145 mikronais; GALILEO (CTVO): -449 mikronai, lyginant su -169 mikronais; VIBRANT (TVŠO): -280 mikronų, lyginant su -128 mikronais) 24-ą skyrimo savaitę CTS sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis lyginant su kontroline grupe. CTS sumažėjimas, lyginant su tyrimo pradžia, išsilaiškė iki kiekvieno tyrimo pabaigos (iki 100-osios COPERNICUS tyrimo savaitės, 76-osios GALILEO tyrimo savaitės ir 52-osios VIBRANT tyrimo savaitės).

### *Diabetinė geltonosios dėmės edema*

Diabetinė geltonosios dėmės edema yra diabetinės retinopatijos pasekmė, ir jai yra būdingas padidėjęs kraujagyslių pralaidumas ir tinklainės kapiliarų pažeidimas, dėl ko gali būti prarandamas regėjimo aštrumas.

Pradėjus gydymą, Eylea gydytiems pacientams, iš kurių daugumai buvo diagnozuotas II tipo diabetas, netrukus buvo nustatytas greitas ir stiprus morfologinis atsakas (CTS, DRSS lygis).

VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu statistiškai reikšmingai didesnis vidutinis CTS sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės buvo pastebėtas pacientams, gydytiems Eylea, lyginant su kontroline grupe, gydyta lazeriu, atitinkamai -192,4 ir -183,1 mikrono 2Q8 Eylea grupėse ir -66,2 bei -73,3 mikrono kontrolinėse grupėse. VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu 100-ąją savaitę išliko atitinkamai -195,8 ir -191,1 mikrono sumažėjimas 2Q8 Eylea grupėse ir -85,7 ir -83,9 mikrono kontrolinėse grupėse.

VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu iš anksto nurodytu būdu buvo vertinamas pagerėjimas  $\geq 2$  žingsniais pagal diabetinės retinopatijos sunkumo skalę (angl. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS). DRSS balas buvo nustatytas 73,7 % VIVID<sup>DGDE</sup> ir 98,3 % VISTA<sup>DGDE</sup> pacientų. 52-ą savaitę 27,7 % ir 29,1 % Eylea 2Q8 grupių ir 7,5 % bei 14,3 % kontrolinių grupių pasireiškė pagerėjimas  $\geq 2$  žingsniais pagal DRSS. 100-ąją savaitę atitinkami procentiniai dydžiai buvo 32,6 % ir 37,1 % Eylea 2Q8 grupėse ir 8,2 % bei 15,6 % kontrolinėse grupėse.

VIOLET tyrimo metu buvo lyginami trys skirtingi DGDE gydymo Eylea 2 mg dozavimo režimai po mažiausiai vienerių metų gydymo fiksuotais intervalais, kai gydymo pradžioje buvo viena po kitos suleistos 5 dozės kas mėnesį, o toliau vaistinio preparato buvo suleidžiama kas 2 mėnesius. 52-ąją ir 100-ąją tyrimo savaitę, t. y. antraisiais ir trečiaisiais gydymo metais, vidutiniai CTS pokyčiai buvo kliniškai panašūs, pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (2T&E), *pro re nata* (2PRN) ir 2Q8 režimus, atitinkamai, -2,1; 2,2 ir -18,8 mikrono 52-ąją savaitę ir 2,3; -13,9 ir -15,5 mikrono 100-ąją savaitę.

### *Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija*

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija (miopinė GNV) yra dažna regėjimo netekimo priežastis patologine miopija sergantiems suaugusiesiems. Ji pasireiškia kaip žaizdų gijimo mechanizmas po Brucho membranos plyšimų ir sergant patologine miopija yra labiausiai regėjimui pavojingas reiškinys.

Pacientams, gydytiems Eylea MYRROR tyrimo metu (viena injekcija, atliekama gydymo pradžioje, ir papildomos injekcijos, atliekamos, jei liga nepraeina arba pasikartoja), CTS sumažėjo netrukus po gydymo pradžios, ir 24-ąją savaitę buvo didesnis gydant Eylea (atitinkamai -79 mikronai Eylea 2 mg grupėje ir -4 mikronai kontrolinėje grupėje). Šis sumažėjimas išliko 48 savaites. Be to, sumažėjo vidutinis GNV pakitimo dydis.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### *Šlapioji SGDD*

Pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD, Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų (VIEW1 ir VIEW2) metu. Iš viso 2412 pacientų buvo skiriamas gydymas ir vertinamas jo veiksmingumas (1817 pacientų vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 49 iki 99 metų, vidutiniškai 76 metai. Šiuose klinikiniuose tyrimuose maždaug 89 % (1616/1817) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 63 % (1139/1817) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Kiekviename tyrime pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1:1, skiriant 1 iš 4 dozavimo režimų:

- 1) Eylea skiriamas po 2 mg kas 8 savaites, 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea skiriamas po 2 mg kas 4 savaites (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea skiriamas po 0,5 mg kas 4 savaites (Eylea 0,5Q4) ir
- 4) ranibizumabas skiriamas po 0,5 mg kas 4 savaites (ranibizumabas 0,5Q4).

Antraisiais tyrimo metais pacientams toliau buvo skiriamos to paties stiprumo dozės, kurios iš pradžių buvo paskirtos atsitiktinės atrankos būdu, tačiau dozavimo režimas buvo pakeistas pagal regėjimo ir anatomicinės apžiūros rezultatų vertinimą, neviršijant protokolu numatyto didžiausio 12 savaičių dozavimo intervalo.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis protokolą atitinkančioje grupėje, kuriems buvo išlikęs regėjimas, t. y. mažesnis kaip 15 raidžių regėjimo aštrumo sumažėjimas 52-ą savaitę nuo tyrimo pradžios.

52-ą VIEW1 tyrimo savaitę 95,1 % Eylea 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. 52-ą VIEW2 tyrimo savaitę 95,6 % Eylea 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. Nustatyta, kad abejuose tyrimuose Eylea buvo ne prastesnis ir kliniškai lygiavertis ranibizumabo 0,5Q4 grupei.

Išsamūs abiejų tyrimų bendros analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 2 lentelėje ir 1 paveiksle.

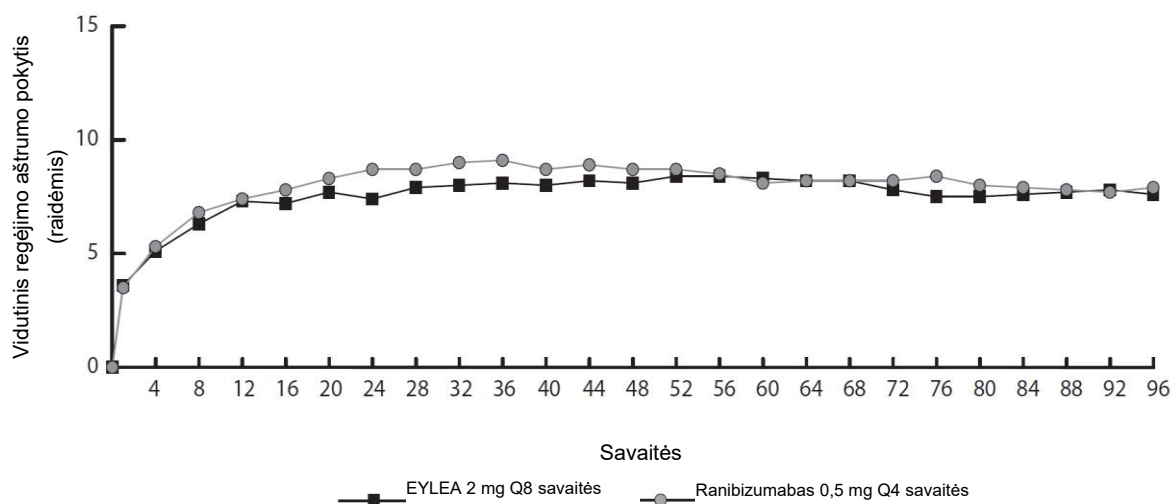
**2 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę (pirminė analizė) ir 96-ą savaitę; VIEW1 ir VIEW2 tyrimų<sup>B)</sup> bendrieji duomenys

Veiksmingumo rezultatas	Eylea 2Q8 <sup>E)</sup> (Eylea po 2 mg kas 8 savaites, 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį) (N = 607)		Ranibizumabas 0,5Q4 (ranibizumabas po 0,5 mg kas 4 savaites) (N = 595)	
	52-a savaitė	96-a savaitė	52-a savaitė	96-a savaitė
Vidutinis injekcijų skaičius nuo tyrimo pradžios	7,6	11,2	12,3	16,5
Vidutinis injekcijų skaičius nuo 52-os iki 96-os savaitės		4,2		4,7
Pacientų dalis, kuriems išliko regėjimo aštrumas < 15 raidžių nuo tyrimo pradžios (PAG <sup>A)</sup> )	95,33 % <sup>B)</sup>	92,42 %	94,42 % <sup>B)</sup>	91,60 %
Skirtumas <sup>C)</sup> (95 % PI) <sup>D)</sup>	0,9 % (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	0,8 % (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT <sup>A)</sup> raidžių skalę	8,40	7,62	8,74	7,89
MK <sup>A)</sup> vidurkio pokyčio skirtumas (ADRGT raidės) <sup>C)</sup> (95 % PI) <sup>D)</sup>	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skirtumas <sup>C)</sup> (95 % PI) <sup>D)</sup>	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

<sup>A)</sup> GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas  
<sup>A)</sup> ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas (angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS*)  
<sup>A)</sup> MK: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

- PAG: protokolą atitinkanti grupė
- B) Visa analizės grupė (VAG), atliekant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP) visai analizei, išskyrus pacientų dalį, kuriems 52-ą savaitę buvo išlikęs regėjimo aštrumas, t.y. PAG
- C) Skirtumą sudaro Eylea grupės reikšmė minus ranibizumabo grupės reikšmė. Teigiama reikšmė priskiriama Eylea.
- D) Pasikliautinis intervalas (PI), apskaičiuotas pagal normalią apytikrę reikšmę
- E) 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį.
- F) Pasikliautinis intervalas (PI), išimtinai viršijantis -10 %, parodė, kad Eylea yra ne prastesnis už ranibizumabą.

**1 pav.** Vidutinio regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 96-os savaitės: bendri View1 ir View2 tyrimų duomenys



Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (NEI VFQ-25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra Eylea VIEW1 ir VIEW2 duomenų analizė parodė klinikiniu požiūriu reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios, be klinikiniu požiūriu reikšmingų skirtumų nuo ranibizumabo. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotuose tyrimuose nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

Antraisiais tyrimų metais veiksmingumas paprastai buvo nustatomas 96-ą savaitę, paskutinio vertinimo metu. 2-4 % pacientų visas injekcijas prirėikė skirti kas mėnesį, o trečdaliui pacientų bent vieną kartą intervalas tarp injekcijų buvo tik 1 mėnuo.

Vidutinio GNV ploto sumažėjimas buvo akivaizdus visų dozių grupėse abiejų tyrimų metu.

Veiksmingumo rezultatai visuose vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, pradinį regėjimo aštrumą, pažeidimo tipą, pažeidimo dydį), atlikus kiekvieno tyrimo atskirą ir bendrąją analizę, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje.

ALTAIR – 96 savaitų trukmės daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 247 anksčiau nuo šlapiosios SGDD negydyti japonai pacientai, skirtas Eylea veiksmingumui ir saugumui įvertinti, taikant du skirtingus intervalus (2 savaitų ir 4 savaitų) intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemos korekcijai.

Visi pacientai 3 mėnesius vartojo Eylea 2 mg dozes kas mėnesį, po to gydymas buvo tęsiamas suleidžiant vieną injekciją po 2 mėnesių. 16-ą savaitę pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 į dvi skirtingas gydymo grupes: 1) Eylea *treat-and-extend* grupę, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis ir 2) Eylea *treat-and-extend* grupę, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Gydymo intervalo ilginimas arba trumpinimas buvo nustatytas remiantis regėjimo aštrumu ir (arba) anatomiciais kriterijais, neviršijant protokolu numatyto ilgiausio, 16 savaitų trukmės, gydymo intervalo abiejose grupėse.

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52 savaitės. Antrinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis, kuriems regėjimo aštrumas nesuprastėjo  $\geq 15$  raidžių ir pacientų dalis, kuriems nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės regėjimas pagerėjo mažiausiai 15 raidžių pagal GKRA.

52-ą savaitę *treat-and-extend* grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, pacientams regėjimas pagerėjo vidutiniškai 9,0 raidėmis nuo tyrimo pradžios, lyginant su 8,4 raidėmis grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis [raidžių MK vidurkio skirtumas (95 % PI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Pacientų, kuriems abiejose gydymo grupėse regėjimo aštrumas nesumažėjo  $\geq 15$  raidžių, dalis buvo panaši (96,7 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 95,9 % raidėmis grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis). Pacientų dalis, kuriems 52-ą savaitę regėjimas pagerėjo  $\geq 15$  raidžių buvo 32,5 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 30,9 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Pacientų dalis, kuriai gydymo intervalas buvo pratęstas iki 12 savaitės arba ilgiau, buvo 42,3 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 49,6 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Be to, grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis, 40,7 % pacientų gydymo intervalas buvo pratęstas iki 16 savaitių. Paskutinio apsilankymo pas gydytoją iki 52 savaitės metu, 56,8 % ir 57,8 % pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas atitinkamai 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, kita injekcija buvo numatyta po 12 savaitių ar vėliau.

Antraisiais tyrimo metais veiksmingumas bendrai išsilaikė iki ir įskaitant paskutinį patikrinimą 96-ą savaitę. Grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, pacientams regėjimas pagerėjo vidutiniškai 7,6 raidėmis nuo tyrimo pradžios, o grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis – 6,1 raidėmis. Pacientų dalis, kuriems gydymo intervalas buvo pratęstas iki 12 savaitių arba ilgiau, sudarė 56,9 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 60,2 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Paskutinio apsilankymo pas gydytoją iki 96 savaitės metu, 64,9 % ir 61,2 % pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas atitinkamai 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, kita injekcija buvo numatyta po 12 savaitių ar vėliau. Antraisiais gydymo metais abiejose pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, vidutinis injekcijų skaičius atitinkamai buvo 3,6 ir 3,7. Per visą 2 metų gydymo laikotarpį pacientams vidutiniškai buvo suleista 10,4 injekcijų.

Akių ir sisteminiai saugumo duomenys buvo panašūs į saugumo, nustatyto pagrindiniuose VIEW1 ir VIEW2 tyrimuose, duomenis.

ARIES – 104 savaitių trukmės daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras, aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 269 anksčiau dėl šlapiosios SGDD negydyti pacientai, skirtas nustatyti, kad veiksmingumas ir saugumas, taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimą, pradėtą po 3 kas mėnesį suleistų dozių, po to pailginus gydymo intervalą iki 2 mėnesių, yra ne prastesnis, nei taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimą, pradėtą po pirmų gydymo metų.

ARIES tyrime taip pat buvo įvertinta, kokiam procentui pacientų, tyrėjo sprendimu, reikėjo skirti dažnesnį gydymą nei kas 8 savaites. 62 iš 269 pacientų bent vieną kartą tyrimo metu dozavimas buvo dažnesnis. Tokie pacientai liko tyrime ir buvo gydomi, remiantis geriausiu tyrėjo klinikiniu sprendimu tačiau ne dažniau kaip kas 4 savaites, o vėliau jų gydymo intervalus vėl buvo galima pailginti. Vidutinis gydymo intervalas po sprendimo gydyti dažniau buvo 6,1 savaitės. 104 savaitę GKRA buvo mažesnis tiems pacientams, kuriems per visą tyrimo laiką bent kartą reikėjo intensyvesnio gydymo, palyginti su pacientais, kuriems jo nereikėjo, o vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki pabaigos buvo  $+2,3 \pm 15,6$  raidės. 85,5 % dažniau gydytų pacientų buvo išlikęs regėjimas, t. y. jų regėjimo aštrumas sumažėjo mažiau nei 15 raidžių, o 19,4 % regėjimas pagerėjo 15 ar daugiau raidžių. Pacientų, kurie buvo gydomi dažniau nei kas 8 savaites, saugumo duomenys buvo panašūs į VIEW 1 ir VIEW 2 tyrimų saugumo duomenis.

### *Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO*

Pacientams, sergantiems geltonosios dėmės edema, išsivysčiusia po CTVO, Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų (COPERNICUS ir GALILEO) metu. Iš viso 358 pacientams buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (217 pacientų vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 22 iki 89 metų, vidutiniškai 64 metai. CTVO tyrimuose maždaug 52 % (112/217) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 18 % (38/217) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Abiejų tyrimų metu pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 3:2 suskirstyti į grupes, vienai grupei kas 4 savaites skiriant 2 mg Eylea (2Q4), kitai (kontrolinei grupei) – kas 4 savaites leidžiant placebo injekcijas (iš viso 6 injekcijos).

Suleidus 6 viena po kitos sekančias injekcijas kas mėnesį, gydymas buvo tęsiamas, tik jeigu pacientai atitiko iš anksto numatytus kriterijus, išskyrus GALILEO tyrimo kontrolinės grupės pacientus, kurie iki 52-os savaitės vartojo placebo (kontrolinė grupė – kontrolinė grupė). Nuo 52-os savaitės visiems pacientams buvo taikomas gydymas, jeigu jie atitiko iš anksto numatytus kriterijus.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis, kuriems nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės regėjimas pagerėjo mažiausiai 15 raidžių pagal GKRA. Antrinis veiksmingumo kintamasis buvo regėjimo aštrumo pokytis 24-ą savaitę, palyginti su tyrimo pradžia.

Abiejų tyrimų metu skirtumas tarp gydymo grupių buvo statistiškai reikšmingas Eylea naudai. Maksimalus regėjimo aštrumo pagerėjimas buvo pasiektas 3-ą mėnesį; regėjimo aštrumas ir CTS išliko stabilūs iki 6-ojo mėnesio. Statistiškai reikšmingas skirtumas išliko iki 52-os savaitės.

Išsamūs abiejų tyrimų analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 3 lentelėje ir 2 paveiksle.



**3 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 24-ą, 52-ą ir 76/100-ąją COPERNICUS ir GALILEO tyrimų savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP<sup>C)</sup>)

Veiksmingumo rezultatai	COPERNICUS						GALILEO					
	24 savaitės		52 savaitės		100 savaitių		24 savaitės		52 savaitės		76 savaitės	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrolinė grupė (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontrolinė grupė <sup>E)</sup> (N = 73)	Eylea <sup>F)</sup> 2 mg (N = 114)	Kontrolinė grupė <sup>E,F)</sup> (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrolinė grupė (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontrolinė grupė (N = 68)	Eylea <sup>G)</sup> 2 mg (N = 103)	Kontrolinė grupė <sup>G)</sup> (N = 68)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo $\geq 15$ raidžių nuo tyrimo pradžios	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Reikšminis skirtumas <sup>A,B, E)</sup> (95 % PI) p vertė	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	
Vidutinis GKRA <sup>C)</sup> pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT <sup>C)</sup> raidžių skalę (SN)	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)
MK vidurkio skirtumas <sup>A,C,D, E)</sup> (95 % PI) p vertė	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) Skirtumą sudaro Eylea 2 mg Q4 grupės reikšmė minus kontrolinės grupės reikšmė

B) Skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) skaičiuojami naudojant *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testą, pritaikytą regionui (Amerika plg. likęs pasaulis COPERNICUS tyrime ir Europa plg. Azija / Ramiojo vandenyno pakrančių šalys GALILEO tyrime) ir GKRA vertės tyrimo pradžioje ( $> 20/200$  ir  $\leq 20/200$ )

C) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas

PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas

SN: standartinis nuokrypis

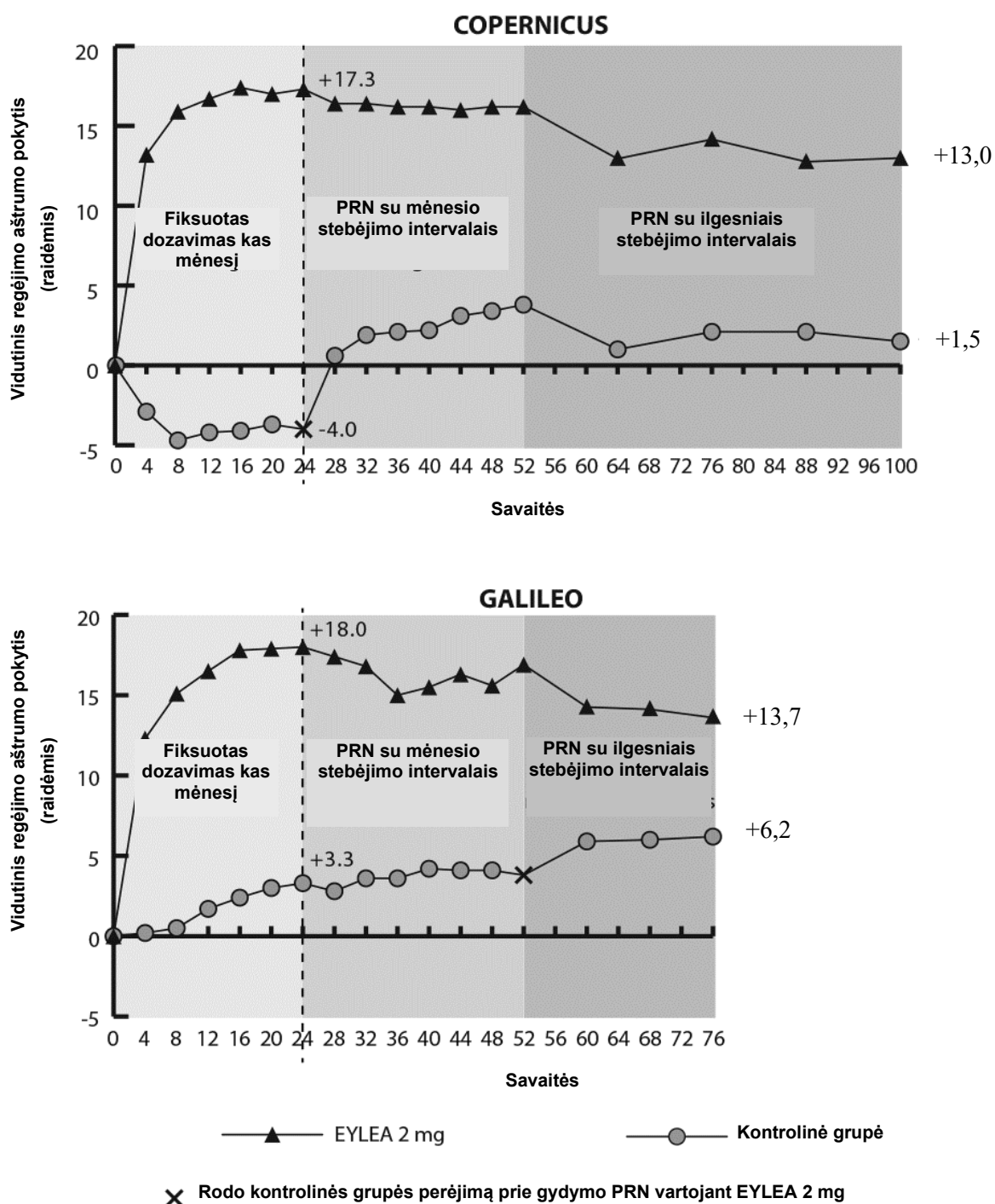
MK: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

D) MK vidurkio skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) pagal ANCOVA, kai vertinamos gydymo grupės, regionai (Amerika plg. likęs pasaulis COPERNICUS tyrime ir Europa plg. Azija / Ramiojo vandenyno pakrančių šalys GALILEO tyrime) ir GKRA vertės tyrimo pradžioje ( $> 20/200$  ir  $\leq 20/200$ )

E) COPERNICUS tyrime kontrolinės grupės pacientai nuo 24-os iki 52-os savaitės galėjo vartoti Eylea pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai lankėsi pas gydytoją kas 4 savaites.

- <sup>F)</sup> COPERNICUS tyrime kontrolinės grupės ir Eylea 2 mg grupės pacientai nuo 52-os iki 96-os savaitės vartojo Eylea 2 mg pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas tris mėnesius, tačiau prireikus galėjo lankytis dažniau – kas 4 savaites.
- <sup>G)</sup> GALILEO tyrime kontrolinės grupės ir Eylea 2 mg grupės pacientai nuo 52-os iki 68-os savaitės vartojo Eylea 2 mg pagal poreikį kas 8 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas 8 savaites.

**2 pav.** Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 76-os iš 100 savaičių pagal gydymo grupę COPERNICUS ir GALILEO tyrimuose (visa analizės grupė)



GALILEO tyrimo pradžioje 86,4 % (n = 89) pacientų Eylea grupėje ir 79,4 % (n = 54) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ą savaitę ji buvo 91,8 % (n = 89) pacientų Eylea grupėje ir 85,5 % (n = 47) placebo grupėje. Šie santykiai išliko iki 76-os savaitės: 84,3 % (n = 75) Eylea grupėje ir 84 % (n = 42) placebo grupėje.

COPERNICUS tyrimo pradžioje 67,5 % (n = 77) pacientų Eylea grupėje ir 68,5 % (n = 50) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ą savaitę ji buvo 87,4 % (n = 90) pacientų Eylea grupėje ir 58,6 % (n = 34) placebo grupėje. Šie santykiai išliko iki 100-osios savaitės: 76,8 % (n = 76) Eylea grupėje ir

78 % (n = 39) placebo grupėje. Nuo 24-os savaitės placebo grupės pacientai galėjo būti atrinkti vartoti Eylea.

Naudingas Eylea poveikis regėjimo funkcijai išlikusios ir neišlikusios perfuzijos pacientų pogrupiuose buvo panašus. Gydomo poveikis visuose vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, regėjimo aštrumą tyrimo pradžioje, CTVO trukmę) kiekviename tyrime iš esmės atitiko visos tyrimo populiacijos rezultatus.

Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (angl. NEI VFQ-25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra Eylea GALILEO ir COPERNICUS tyrimų duomenų analizė parodė klinikinį požiūriui reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotuose tyrimuose nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

#### *Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO)*

Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinės atrankos, daugiacentrio, dvigubai koduoto, aktyviai kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu su pacientais, sergančiais geltonosios dėmės edema, atsiradusia po TVŠO (VIBRANT), kuriai taip pat priskiriama pusinės tinklainės venos okliuzija (ang. *Hemi-Retinal Vein Occlusion*). Iš viso 181 pacientui buvo skirtas gydymas ir vertintas jo veiksmingumas (91 pacientas vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 42 iki 94 metų, vidutiniškai 65 metai. TVŠO tyrime maždaug 58 % (53/91) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 23 % (21/91) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Tyrime pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1 į dvi grupes: į grupę, vartojusią 2 mg Eylea kas 8 savaites, po 6 pradinių mėnesinių injekcijų, arba į grupę, kuriai gydymo pradžioje buvo taikoma lazerinė fotokoaguliacija (lazerio kontrolinė grupė). Pradedant nuo 12-os gydymo savaitės, lazerinio gydymo kontrolinėje grupėje esantiems pacientams, galėjo būti taikoma papildoma lazerinė fotokoaguliacija (kitai vadinamas gelbstintysis lazerinis gydymas) su mažiausiu 12 savaičių intervalu. Remiantis iš anksto nurodytais kriterijais, nuo 24-os gydymo savaitės pacientams lazerinio gydymo grupėje galėjo būti taikomas gelbstintysis gydymas Eylea 2 mg preparatu. Tokiu atveju vaistinis preparatas buvo vartojamas kas 4 savaites 3 mėnesių laikotarpiu, vėliau – kas 8 savaites.

VIBRANT tyrime pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientai, kurie surinko ne mažiau kaip 15 raidžių pagal GKRA 24-ą savaitę lyginant su tyrimo pradžia, ir Eylea grupėje nustatytas veiksmingumas buvo reikšmingai geresnis nei lazerio kontrolinėje grupėje.

VIBRANT tyrime regos aštrumo pokytis (antrinio veiksmingumo kintamasis) 24-ą savaitę nuo gydymo pradžios statistiškai reikšmingai skyrėsi Eylea naudai. Regos pagerėjimas buvo greitas, o didžiausias regos pagerėjimas buvo pasiektas 3-iajį mėnesį, ir poveikis išsilaikė iki 12 mėnesio.

Lazerinio gydymo grupėje 67 pacientams 24-ąją savaitę buvo pradėtas taikyti gelbstintysis gydymas (aktyvi kontrolinė grupė / Eylea 2 mg grupė). Tai lėmė regos aštrumo pagerėjimą apytikriai 5 raidėmis nuo 24 savaitės iki 52 savaitės.

Detalūs VIBRANT tyrimo analizės rezultatai pateikti 4 lentelėje ir 3 paveikslėlyje toliau.

**4 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 24-ą ir 52-ą VIBRANT tyrimo savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP)

Veiksmingumo rezultatai	VIBRANT			
	24 savaitės		52 savaitės	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup>	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) / Eylea 2 mg <sup>E)</sup> (N = 90)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo $\geq 15$ raidžių nuo tyrimo pradžios (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Reikšminis skirtumas <sup>A,B)</sup> (%) (95 % PI) p vertė	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę (SN)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
MK vidurkio skirtumas <sup>A,C)</sup> (95 % PI) p vertė	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 <sup>F)</sup>	

A) Skirtumą sudaro Eylea 2 mg Q4 grupės reikšmė minus lazerio kontrolinės grupės reikšmė

B) Skirtumas ir 95 % pasikliautinis intervalas (PI) skaičiuojami naudojant *Mantel-Haenszel* (MH) testą, pritaikytą regionui (Šiaurės Amerika plg. Japonija) ir GKRA vertes tyrimo pradžioje ( $> 20/200$  ir  $\leq 20/200$ )

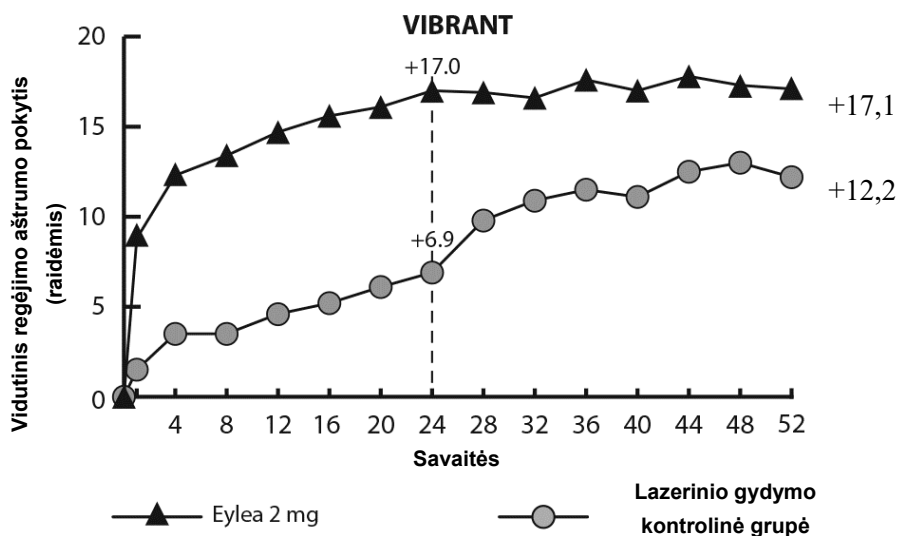
C) MK vidurkio skirtumas ir 95 % pasikliautinis intervalas (PI) pagal ANCOVA, kai vertinamos gydymo grupės, GKRA vertės tyrimo pradžioje ( $> 20/200$  ir  $\leq 20/200$ ) ir regionai (Šiaurės Amerika plg. Japonija) – kaip fiksuoti poveikiai, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas.

D) Gydomos pacientų grupėse Eylea vartojimo trukmė buvo padidinta nuo 4 (pradedant 24-ąja gydymo savaitę) iki 8 savaičių (48-ą savaitę).

E) Pradedant nuo 24-os savaitės lazeriu gydoma grupė galėjo gauti gelbstintįjį gydymą Eylea, jeigu jie atitiko bent vieną tinkamumo kriterijų. 67 asmenims šioje grupėje buvo pritaikytas gelbstintysis gydymas Eylea. Fiksuotas Eylea gelbstinčiojo gydymo režimo metu Eylea 2 mg buvo vartojama kas 4 savaites, po kurių kas 8 savaites buvo atliekamos injekcijos.

F) Nominalinė p vertė.

**3 pav.** Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę VIBRANT tyrime



Tyrimo pradžioje Eylea ir lazerinio gydymo grupėse perfuzija atitinkamai buvo 60 % ir 68 %. 24-ą savaitę perfuzija nustatyta atitinkamai 80 % ir 67 %. Eylea grupėje iki 52 savaitės pacientams išliko perfuzija. Lazerinio gydymo grupėje, kurioje pacientai atitiko gelbstinčiojo gydymo Eylea, taikomo nuo 24-os savaitės, kriterijus, pacientų, kuriems išliko perfuzija, skaičius iki 52-os savaitės padidėjo iki 78 %.

#### *Diabetinė geltonosios dėmės edema*

Pacientams, sergantiems DGDE, Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų (VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup>) metu. Iš viso 862 pacientams buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (576 pacientai vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 23 iki 87 metų, vidutiniškai 63 metai. DGDE tyrimuose maždaug 47 % (268/576) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 9 % (52/576) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Dauguma pacientų abiejuose tyrimuose sirgo II tipo diabetu.

Abiejuose tyrimuose pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1, skiriant 1 iš 3 dozavimo režimų:

- 1) Eylea skiriamas po 2 mg kas 8 savaites, 5 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea skiriamas po 2 mg kas 4 savaites (Eylea 2Q4); ir
- 3) geltonosios dėmės lazerinė fotokoaguliacija (aktyvi kontrolė).

Nuo 24-os savaitės pacientai, atitinkantys iš anksto nurodytą netenkamo regėjimo ribą, galėjo būti atrinkti gauti papildomą gydymą: Eylea grupių pacientai galėjo gauti gydymą lazeriu, o kontrolinės grupės pacientai galėjo gauti gydymą Eylea.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo vidutinis GKRA pokytis 52-ą savaitę nuo tyrimo pradžios. Abiejose Eylea 2Q8 ir Eylea 2Q4 grupėse nustatytas veiksmingumas buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei kontrolinėje grupėje. Ši nauda išliko iki 100-osios savaitės.

Išsamūs VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 5 lentelėje ir 4 paveiksle.

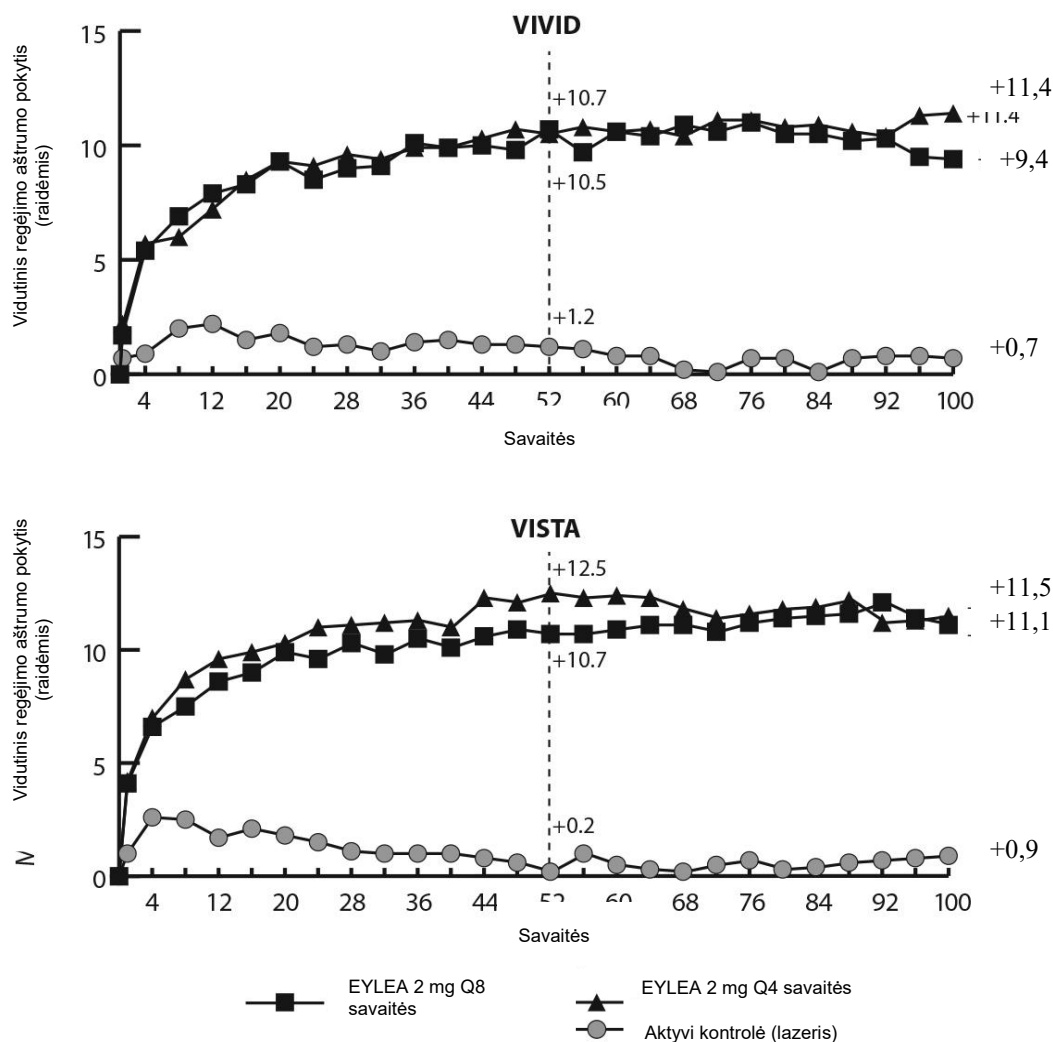
**5 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę ir 100-ąją savaitę (visa analizės grupė (VAG, atliekant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP)) VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu

Veiksmingumo rezultatai	VIVID <sup>DGDE</sup>						VISTA <sup>DGDE</sup>					
	52 savaitės			100 savaitių			52 savaitės			100 savaitių		
	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktyvi kontrolė (lazeris) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktyvi kontrolė (lazeris) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 154)
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT <sup>E</sup> raidžių skalę (SN)	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
MK vidurkio <sup>B,C,E</sup> skirtumas (97,5 % PI)	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)	
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Koreguotas skirtumas <sup>D,C,E</sup> (97,5 % PI)	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 5 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį
- B MK vidurkis ir PI pagal ANCOVA modelį, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas ir faktorius. Taip pat įtraukti regionai (Europa/Australija plg. Japonija) kaip VIVID<sup>DGDE</sup> faktorius ir anksčiau buvęs miokardo infarktas (MI) ir (arba) koreguotas regėjimo aštrumas (KRA) kaip VISTA<sup>DGDE</sup> faktorius
- C Skirtumą sudaro Eylea grupės reikšmė minus kontrolinės (lazerio) grupės reikšmė
- D Skirtumas su pasikliautuoju intervalu (PI) ir statistinis testas skaičiuojami naudojant *Mantel-Haenszel* testą, pritaikytą regionui (Europa/Australija plg. Japonija) VIVID<sup>DGDE</sup> tyrime ir MI arba KRA medicininė anamnezė VISTA<sup>DGDE</sup> tyrime
- E GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas  
ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas  
PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas  
MK: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA  
PI: pasikliautinis intervalas



**4 pav.** Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 100-osios savaitės, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę, VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu



Gydymo poveikis vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, pradinį HbA1c, pradinį regėjimo aštrumą, ankstesnį gydymą anti-KEAF preparatais), atlikus kiekvieno tyrimo atskirą ir bendrąją analizę, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje.

VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu atitinkamai 36 (9 %) ir 197 (43 %) pacientų anksčiau buvo gydyti anti-KEAF preparatais, vaisto išsiskyrimo iš organizmo laikotarpis buvo 3 mėnesiai arba ilgesnis. Gydymo poveikis pacientų, kurie anksčiau buvo gydomi KEAF inhibitoriumi, pogrupyje, buvo panašus į poveikį, nustatytą pacientams, kurie nebuvo gydomi KEAF inhibitoriumi.

Pacientai, sergantys abiejų akių liga, galėjo būti atrinkti gauti kitos akies gydymą anti-KEAF preparatais, jei gydytojas nustatė tokių poreikį. VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimo metu 217 (70,7 %) Eylea pacientų buvo skirtos Eylea injekcijos į abi akis iki 100-osios savaitės; VIVID<sup>DGDE</sup> tyrimo metu 97 (35,8 %) Eylea pacientų buvo skirtas kitas kitos akies gydymas anti-KEAF preparatais.

Nepriklausomame palyginamajame tyrime (DRCR.net Protocol T) lankstus dozavimo režimas rėmėsi griežtais OKT ir kartotino regėjimo gydymo kriterijais. Aflibercepto grupėje (n = 224) pagal šį gydymo režimą 52-ą savaitę pacientai vidutiniškai gavo 9,2 injekcijas, kas yra panašu į dozių kiekį, kurį gavo VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų Eylea 2Q8 grupės pacientai. Bendras efektyvumas aflibercepto grupėje Protocol T tyrime buvo panašus į Eylea 2Q8 grupės VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimuose. Protocol T tyrime pacientų dalis, kurių regėjimas nuo gydymo pradžios buvo pagerėjęs

mažiausiai 15 raidžių (vidutiniškai 13,3 raidėmis) buvo 42 %. Saugumo rezultatai parodė, kad bendras akių ir nesusiausių su akimis nepageidaujamų reiškinių (įskaitant ATE) dažnis buvo panašus visose gydymo grupėse kiekviename tyrime ir tarp tyrimų.

VIOLET – 100 savaičių trukmės, daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo DGDE sergantys pacientai ir kurio metu buvo lyginami trys skirtingi DGDE gydymo Eylea 2 mg dozavimo režimai po mažiausiai vienerių metų gydymo fiksuotais intervalais, kai gydymo pradžioje buvo viena po kitos suleistos 5 injekcijos kas mėnesį, o toliau vaistinio preparato buvo suleidžiama kas 2 mėnesius. Tyrimo metu buvo įvertinta, ar Eylea 2 mg dozavimas, pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo režimą (2T&E, kai injekcijų intervalai buvo palaikomi mažiausiai kas 8 savaites ir palaipsniui ilginami, remiantis klinikiniais ir anatominiais rezultatais), ir Eylea 2 mg dozavimas pagal poreikį (2PRN, kai pacientai buvo stebimi kas 4 savaites ir vaistinio preparato buvo suleidžiama pagal poreikį, remiantis klinikiniais ir anatominiais rezultatais), yra ne prastesni palyginti su Eylea 2 mg dozavimu kas 8 savaites (2Q8) antraisiais ir trečiaisiais gydymo metais.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės) buvo  $0,5 \pm 6,7$  raidės 2T&E grupėje ir  $1,7 \pm 6,8$  raidės 2PRN grupėje, palyginti su  $0,4 \pm 6,7$  raidės 2Q8 grupėje, pasiekiant statistiškai ne mažesnę veiksmingumą (angl. *non-inferiority*) ( $p < 0,0001$  abiemis palyginimams; NI riba 4 raidės). GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 100-os savaitės atitiko 52-os savaitės rezultatus:  $-0,1 \pm 9,1$  raidės 2T&E grupėje ir  $1,8 \pm 9,0$  raidės 2PRN grupėje, palyginti su  $0,1 \pm 7,2$  raidės 2Q8 grupėje. Vidutinis injekcijų skaičius per 100 savaičių 2Q8fix, 2T&E ir 2PRN grupėse atitinkamai buvo 12,3; 10,0 ir 11,5.

Akių ir sisteminės saugumo savybės visose 3 gydymo grupėse buvo panašios į stebėtąsias pagrindiniuose VIVID ir VISTA tyrimuose.

2T&E grupėje intervalų tarp injekcijų ilginimas ir trumpinimas vyko tyrėjo nuožiūra; tyrimo metu buvo rekomenduojama ilginti po 2 savaites.

#### *Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija*

Anksčiau negydytiems pacientams azijiečiams, sergantiems miopine GNV, Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atsitiktinės atrankos, daugiacentrio, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Iš viso 121 pacientui buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (90 pacientų vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 27 iki 83 metų, vidutiniškai 58 metai. Miopinės GNV tyrime maždaug 36 % (33/91) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 10 % (9/91) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni.

Pacientams buvo atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 3:1 skirta leisti 2 mg Eylea į stiklakūnį arba atlikti placebo injekcijas vieną kartą tyrimo pradžioje, ir papildomas injekcijas kas mėnesį, jei liga išliko arba pasikartojė iki 24-os savaitės, kai buvo vertinama pagrindinė vertinamoji baigtis. 24-ą savaitę pacientams, kuriems iš pradžių buvo atsitiktinės atrankos būdu skirta vartoti placebo, galėjo būti atrinkti vartoti pirmąją Eylea dozę. Po to abiejų grupių pacientai toliau galėjo būti atrinkti papildomoms injekcijoms atlikti, jei liga išliko arba pasikartojė.

Skirtumas tarp grupių, kurioms buvo taikomas skirtingas gydymas, statistiškai reikšmingai skyrėsi Eylea naudai pagal pagrindinę vertinamąją baigtį (GKRA pokytį) ir patvirtinamąjį antrinį veiksmingumo kriterijų (pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo 15 raidžių pagal GKRA) 24-ą savaitę nuo tyrimo pradžios. Skirtumas pagal pagrindines vertinamąsias baigtis išliko iki 48-os savaitės.

Išsamūs MYRROR tyrimo analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 6 lentelėje ir 5 paveiksle.

**6 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 24-ą savaitę (pirminė analizė) ir 48-ą savaitę (visas analizių rinkinys taikant PSDP<sup>A)</sup>) MYRROR tyrimo metu

Veiksmingumo rezultatai	MYRROR			
	24 savaitės		48 savaitės	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Placebas (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Placebas/ Eylea 2 mg (N = 31)
Vidutinis raidžių balo pagal GKRA <sup>B)</sup> pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT (SN) <sup>B)</sup>	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
MK vidurkio skirtumas <sup>C,D,E)</sup> (95 % PI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo $\geq 15$ raidžių nuo tyrimo pradžios	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Svorinis skirtumas <sup>D,F)</sup> (95 % PI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) PSDP: paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimas

B) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas

SN: standartinis nuokrypis

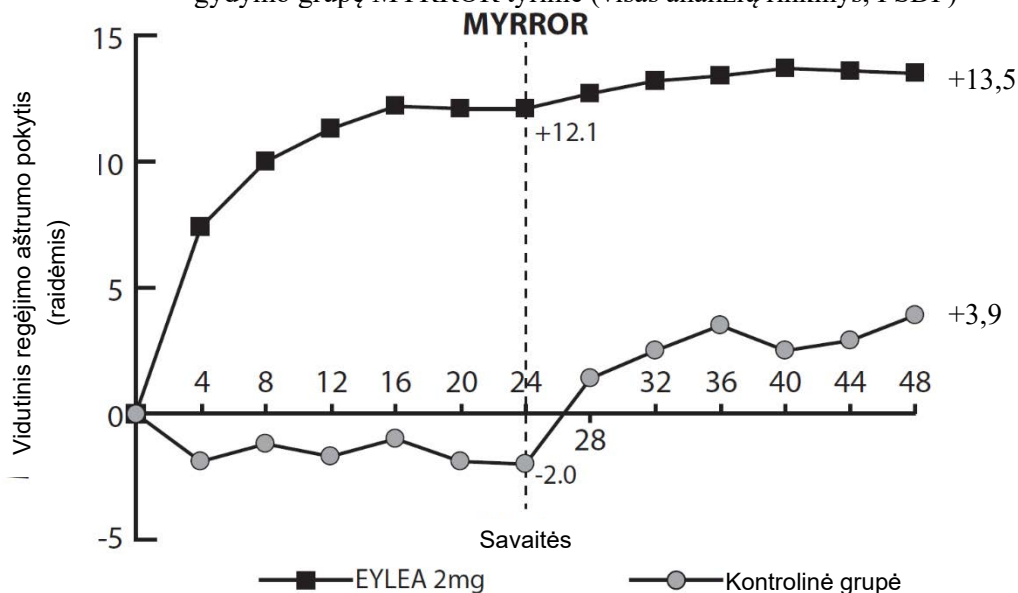
C) MK vidurkis: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA modelį

D) PI: pasikliautinis intervalas

E) MK vidurkio skirtumas ir 95 % PI pagal ANCOVA modelį, kai vertinamos gydymo grupės ir šalys (paskirties šalys) kaip fiksuoti poveikiai ir pradinį GKRA kaip kovariantą.

F) Skirtumas ir 95 % PI skaičiuojami naudojant Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testą, pritaikytą šaliam (paskirties šaliam)

**5 pav.:** Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48-os savaitės pagal gydymo grupę MYRROR tyrime (visas analizių rinkinys, PSDP)



## Vaikų populiacija

### Neišnešiotų kūdikių retinopatija (NKR)

Eylea 0,4 mg veiksmingumas, saugumas ir toleravimas neišnešiotiems kūdikiams gydant NKR buvo įvertinti remiantis 6 mėnesių duomenimis, gautais daugiacentrio, atsitiktinių imčių, atvirojo, 2 lygiagrečių grupių FIREFLEYE tyrimo metu, kurio tikslas – įvertinti Eylea 0,4 mg, skiriamo injekcijomis į stiklakūnį, palyginti su lazerine fotokoaguliacija (lazeriniu gydymu). Tinkami pacientai sirgo negydyta pagal Tarptautinę neišnešiotų kūdikių retinopatijos klasifikaciją įvertinta NKR, paveikusia bent vieną akį, esant bent vienam iš šių tinklainės radinių:

- I zonos 1+, 2+, 3 arba 3+ stadijos NKR,
- II zonos 2+ arba 3+ stadijos NKR, arba
- Agresyviai užpakalinės dalies NKR (AU NKR)

Tinkami pacientai buvo gimę ne didesnio kaip 32 savaičių amžiaus arba ne didesnio kaip 1 500 g svorio. Gydomo dieną pacientai svėrė  $\geq 800$  g.

Pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 suskirstyti į stiklakūnį vartojamo Eylea 0,4 mg arba lazerinio gydymo grupes. Visi 113 pradinio vertinimo metu gydyti (Eylea 0,4 mg n = 75; lazeriu n = 38) įvertinti pagrindinio veiksmingumo analizės metu.

Gydymo sėkmė apibūdinta kaip aktyvios NKR ir nepageidaujamų struktūrinių baigčių nebuvimas abejose akyse, po gydymo pradžios praėjus 24 savaitėms. Sėkmingumo kriterijus (gydymo Eylea 0,4 mg toks pat efektyvumas kaip įprastinio lazerinio gydymo) statistiškai nebuvo pasiektas, nors 24-ąją savaitę sėkmingo gydymo Eylea 0,4 mg (85,5 %) skaitinė reikšmė buvo šiek tiek didesnė, palyginti su lazerio (82,1 %). Vis dėlto, turimi duomenys apie 2 metų vaikus tęstiniame tyrime FIREFLEYE NEXT (54 kūdikiai: 36 Eylea 0,4 mg grupėje ir 18 lazerio grupėje) yra linkę patvirtinti ilgalaikį Eylea 0,4 mg veiksmingumą.

Daugumai pacientų, gydytų Eylea 0,4 mg, suleista po vieną injekciją į akį (78,7 %) ir gydytos abi jų akys (94,7 %). Nė vienam pacientui nebuvo suleista daugiau kaip 2 injekcijų į akį.

#### 7 lentelė. Baigtys 24-ąją savaitę (FIREFLEYE)

Gydymas	Gydymo sėkmė		Palyginimas	Gydymo skirtumas <sup>1</sup>	90 % TI <sup>2,3</sup>
	Apskaičiuota atsako tikimybė <sup>1</sup>	90 % TI <sup>2</sup>			
Eylea 0,4 mg (N = 75)	85,5 %	(78,0 %; 91,3 %)	Eylea 0,4 mg, plg. su lazeriniu gydymu	3,4 %	(-8 %; 16,2 %)
Lazerinis gydymas (N = 38)	82,1 %	(70,5 %; 90,8 %)			

Rezultatai pagrįsti Bajeso (*Bayes*) analize, naudojant neinformatyvius apriorinius skirstinius.

<sup>1</sup> Posteriorinių skirstinių mediana

<sup>2</sup> TI: tikėtinas intervalas

<sup>3</sup> Sėkmingumo kriterijus: apatinė 90 % TI riba virš -5 %

24 savaičių tyrimo metu mažesnei Eylea 0,4 mg grupės pacientų procentinei daliai pakeistas gydymo metodas dėl nepakankamo atsako, palyginti su lazerinio gydymo grupe (10,7 %, plg. su 13,2 %). Nepageidaujamos struktūrinės baigtys registruotos panašiai procentinei daliai pacientų Eylea 0,4 mg grupėje (6 pacientams, 8 %), palyginti su lazerinio gydymo grupe (3 pacientams, 7,9 %).

#### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Eylea tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje). Be to, Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Eylea tyrimų duomenis su šiais NKR sergančių vaikų populiacijos pogrupiais: naujagimiais, kūdikiais, vaikais ir paaugliais.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Eylea skiriamas tiesiog į stiklakūnį, siekiant sukelti lokalų poveikį akyje.

### Absorbicija / pasiskirstymas

Į stiklakūnį suleistas afliberceptas lėtai absorbuojamas iš akies į sisteminę kraujotaką ir sisteminėje kraujotakoje aptinkamas neaktyvus, stabilus, su KEAF susijungusio komplekso pavidalu; tačiau tik „laisvas afliberceptas“ gali susijungti su endogeniniu KEAF.

Farmakokinetikos subtyrimo metu, suleidus į stiklakūnį 2 mg aflibercepto, 6 neovaskuline šlapiąja SGDD sergantiems pacientams, kuriems buvo dažnai imami mėginiai, didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje (sisteminė  $C_{max}$ ), praėjus nuo 1 iki 3 parų po injekcijos, buvo maža, vidutiniškai 0,02 mikrogramų/ml (svyravo nuo 0 iki 0,054), o praėjus dviem savaitėms po injekcijos beveik visiems pacientams ji buvo neišmatuojama. Afliberceptas, skiriamas į stiklakūnį kas 4 savaites, plazmoje nesikaupia.

Vidutinė didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje yra maždaug nuo 50 iki 500 kartų mažesnė už koncentraciją, reikalingą 50 % nuslopinti biologinį sisteminio KEAF aktyvumą tyrimuose su gyvūnais, kuriems buvo nustatyti kraujospūdžio pokyčiai, kai cirkuliuojančio laisvo aflibercepto koncentracija pasiekė apytikriai 10 mikrogramų/ml, ir kraujospūdis grįžo į pradinį lygį, kai koncentracija sumažėjo apytikriai iki mažiau kaip 1 mikrogramo/ml. Tikėtina, kad pacientams į stiklakūnį suleidus 2 mg aflibercepto, vidutinė didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje yra daugiau nei 100 kartų mažesnė už koncentraciją, kuri, atliekant tyrimus su sveikais savanoriais, buvo reikalinga sujungti pusei maksimalaus sisteminio KEAF kiekio (2,91 mikrogramų/ml). Taigi sisteminis farmakodinaminis poveikis, pvz., poveikis kraujospūdžiui, nėra tikėtinas.

Šie farmakokinetikos rezultatai buvo patvirtinti farmakokinetikos tyrimais pacientams, kuriems yra CTVO, TVŠO, DGDE arba miopinė GNV: vidutinės laisvo aflibercepto  $C_{max}$  plazmoje buvo panašios (reikšmės varijavo 0,03-0,05 mikrogramų/ml intervale, individualiais atvejais neviršydamos 0,14 mikrogramų/ml reikšmės). Po to laisvo aflibercepto kiekis plazmoje palaipsniui, įprastai per vieną savaitę sumažėja, kol tampa mažesnis arba artimas žemutinei apskaičiavimo ribai. Neapskaičiuojamos koncentracijos pasiekiamos po 4 savaitių visiems pacientams iki kito vaisto pavartojimo.

### Eliminacija

Kadangi Eylea yra baltymų pagrindu sukurtas vaistinis preparatas, metabolizmo tyrimų nebuvo atlikta.

Laisvas afliberceptas jungiasi prie KEAF ir sudaro stabilų, inertinį kompleksą. Tikėtina, kad ir laisvas, ir sujungtas afliberceptas, kaip ir kiti dideli baltymai, pašalinamas proteolizinio katabolizmo būdu.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialių tyrimų su Eylea neatlikta.

VIEW2 tyrime dalyvavusių pacientų, iš kurių 40 % buvo sutrikusi inkstų funkcija (24 % lengvas, 15 % vidutinis ir 1 % sunkus inkstų funkcijos sutrikimas), farmakokinetinė analizė neparodė skirtumų, sprendžiant pagal aktyvaus vaisto koncentraciją plazmoje, kai injekcijos į stiklakūnį skiriamos kas 4 arba 8 savaites.

Panašūs rezultatai gauti GALILEO tyrime pacientams, kuriems yra CTVO, ir VIVID<sup>DGDE</sup> tyrime pacientams, kuriems yra DGDE, ir MYRROR tyrime pacientams, kuriems yra miopinė GNV.

### Vaikų populiacija

Farmakokinetinės aflibercepto savybės neišnešiotiems kūdikiams, sergantiems NKR, įvertintos skiriant 0,4 mg aflibercepto dozę (vienai akiai). Po injekcijos į stiklakūnį laisvo ir sujungto aflibercepto koncentracija buvo didesnė nei šlapiąja SGDD sergantiems suaugusiems pacientams, vartojusiems 2 mg (į vieną akį), tačiau mažesnė nei suaugusiems pacientams *i.v.* suleidus didžiausią toleruojamą 1 mg/kg dozę. Vidutinė laisvo aflibercepto koncentracija iki maždaug

0,13 mikrogramo / ml sumažėjo 4 savaitę po dozavimo. Laisvo aflibercepto koncentracija žemiau apatinės nustatomumo ribos arba beveik iki jos nukrito per maždaug 8 savaites. Vidutinė koreguoto sujungto aflibercepto koncentracija 4 savaitę padidėjo iki 1,34 mikrogramo/ml ir po to mažėjo. Žvalgomoji FK / FD analizė santykio tarp sisteminės aflibercepto koncentracijos ir farmakologinio poveikio (pvz., kraujospūdžio pokyčių) neparodė.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu kartotinių dozių toksinis poveikis pastebėtas, tik kai sisteminė ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma žymiai viršijančia maksimalią ekspoziciją žmogui, susidarančią į stiklakūnį suleidus numatytą klinikinę dozę, todėl klinikinė šio poveikio reikšmė yra maža.

Beždžionių, kurioms buvo skiriama aflibercepto į stiklakūnį, nosies kriauklių kvėpavimo epitelyje buvo nustatytos erozijos ir išopėjimai, kai sisteminė ekspozicija viršijo maksimalią ekspoziciją žmogui. Beždžionėms skiriant 0,5 mg/akiai, kas atitinka nepageidaujamo poveikio nesukeliantį kiekį (angl. *No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*), sisteminė laisvo aflibercepto ekspozicija buvo 42 ir 56 kartus didesnė, remiantis  $C_{max}$  ir AUC, palyginti su atitinkamomis vertėmis, nustatytomis suaugusiems pacientams, ir 2 kartus didesnė, remiantis  $C_{max}$ , palyginti su atitinkamomis vertėmis, nustatytomis neišnešiotiems kūdikiams.

Aflibercepto mutageninio arba kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Aflibercepto poveikis vystymuisi gimdoje nustatytas embriono-vaisiaus vystymosi tyrimuose su vaikingomis triušių patelėmis, vaistinio preparato leidžiant į veną (nuo 3 iki 60 mg/kg) ir po oda (nuo 0,1 iki 1 mg/kg). Vaikingoms patelėms NOAEL buvo atitinkamai 3 mg/kg arba 1 mg/kg. NOAEL vystymuisi nenustatytas. Skiriant 0,1 mg/kg, sisteminė ekspozicija, remiantis laisvo aflibercepto  $C_{max}$  ir bendroji AUC, buvo maždaug 17 ir 10 kartų didesnė, palyginti su atitinkamomis reikšmėmis žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį.

Poveikis patinų ir patelių vaisingumui buvo vertinamas kaip dalis 6 mėnesių trukmės tyrimo su beždžionėmis, kurioms afliberceptas buvo leidžiamas į veną 3-30 mg/kg dozėmis. Skiriant visas tiriamas dozes, buvo nustatytas mėnesinių nebuvimas arba nereguliarios mėnesinės, susijusios su patelių reprodukcinio hormono koncentracijos pokyčiais, ir spermos morfologijos bei judrumo pokyčiai. Remiantis laisvo aflibercepto  $C_{max}$  ir AUC, kurie nustatyti į veną suleidus 3 mg/kg dozę, sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 4900 kartų ir 1500 kartų didesnė, palyginti su ekspozicija žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį. Visi pokyčiai buvo grįžtami.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Polisorbatas 20 (E 432)  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (pH koreguoti)  
Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas (pH koreguoti)  
Natrio chloridas  
Sacharozė  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

## 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytą lizdinę plokštelę galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje nei 25 °C temperatūroje iki 24 valandų. Atidarius lizdinę plokštelę, reikia laikytis aseptinių sąlygų.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tirpalas užpildytame švirkšte (I tipo stiklo), pažymėtame dozavimo linija, užkimštame stūmoklio kamščiu (elastomero gumos) ir *Luer-lock* adaptoriumi su antgalio dangteliu (elastomero gumos).

Kiekviename užpildytame švirkšte yra mažiausiai 0,09 ml ištraukiamo tūrio. Pakuotės dydis:

1 užpildytas švirkštas.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui į vieną akį. Ištraukiant kelias dozes iš užpildyto švirkšto, gali padidėti užteršimo ir jo sukeltos infekcijos rizika.

Sterilios užpildyto švirkšto lizdinės plokštelės negalima atidaryti už švaraus procedūrinio kabineto ribų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Užpildytame švirkšte yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml), skirtą suaugusiems pacientams, ir 0,4 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,01 ml), skirtą neišnešiotiems kūdikiams. Žr. tolesnius skyrius „Vartojimas suaugusiųjų populiacijai“ ir „Vartojimas vaikų populiacijai“.

Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniame tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

### ***Užpildyto švirkšto naudojimo instrukcija:***

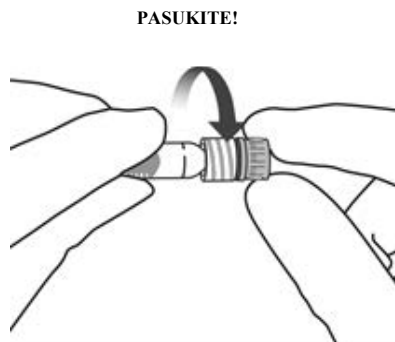
#### ***Vartojimas vaikų populiacijai***

Norėdami paruošti užpildytą švirkštą injekcijai neišnešiotiems kūdikiams, atlikite toliau nurodytus 1 ir 2 veiksmus, o paskui vadovaukitės naudojimo instrukcija, pateikiama su dozavimo vaikams įtaisų PICLEO.

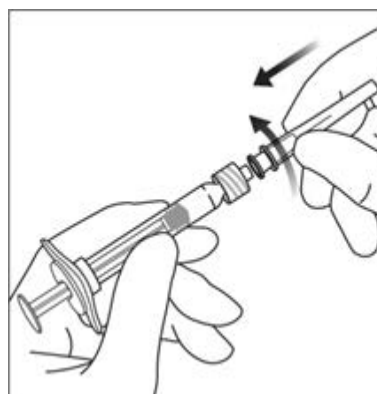
### Vartojimas suaugusiųjų populiacijai

Norėdami paruošti užpildytą švirkštą injekcijai suaugusiesiems, atlikite toliau nurodytus veiksmus.

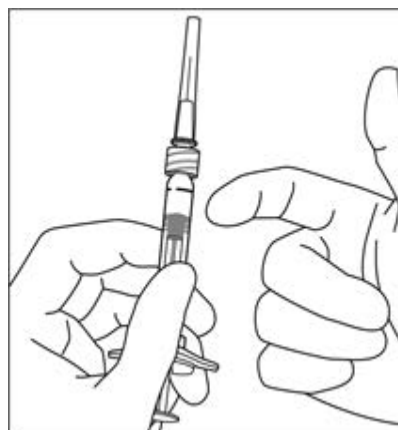
- 1.. Kai esate pasiruošę suleisti Eylea, atidarykite dėžutę ir išimkite sterilią lizdinę plokštelę. Atsargiai atplėškite lizdinę plokštelę, kad jos turinys liktų sterilus. Laikykite švirkštą šiame steriliame dėkle, kol pasiruošite jį surinkti.
2. Laikydami aseptinės technikos, išimkite švirkštą iš sterilios lizdinės plokštelės.
3. Kad nuimtumėte švirkšto dangtelį, vienoje rankoje laikydami švirkštą, kitos rankos nykščiu ir smiliumi suimkite švirkšto dangtelį. Atkreipkite dėmesį: švirkšto dangtelį turite pasukti (negalima nulaužti).



4. Kad nepažeistumėte vaistinio preparato sterilumo, netraukite stūmoklio atgal.
5. Laikydami aseptinės technikos, tvirtai užsukite injekcinę adatą ant *Luer-lock* švirkšto antgalio.



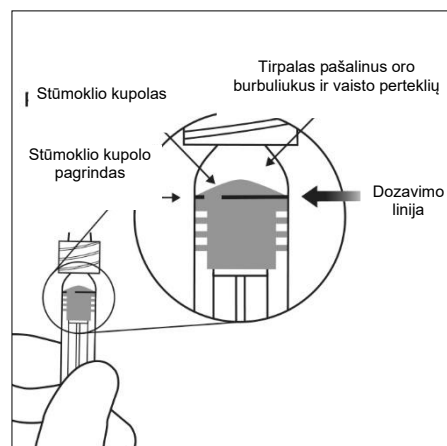
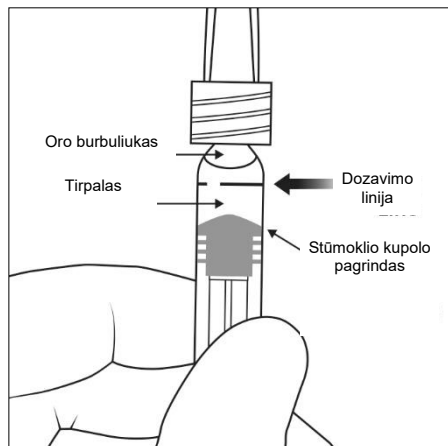
6. Laikydami švirkštą su vertikaliai į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.





7. Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį. Pašalinkite visus oro burbuliukus ir **vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspausdami stūmoklį, kad stūmoklio kupolo pagrindas (ne kupolo viršūnėlė) susilygintų su dozavimo linija, pažymėta ant švirkšto** (atitinka 0,05 ml, t. y. 2 mg aflibercepto).

**Pastaba.** Labai svarbu tiksliai nustatyti stūmoklio padėtį, nes dėl netikslios stūmoklio padėties gali būti suleistas didesnis ar mažesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą dozę.



8. Suleiskite, atsargiai ir pastovia jėga spausdami stūmoklį. Nenaudokite papildomos jėgos, kai stūmoklis pasieks švirkšto pagrindą. **Nevartokite jokių švirkšte matomų tirpalo likučių.**
9. Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš užpildyto švirkšto gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/797/001

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. lapkričio 22 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. liepos 13 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eylea 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone.

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml injekcinio tirpalo yra 40 mg aflibercepto (*afliberceptum*)\*.

Viename flakone yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 4 mg aflibercepto. Tai leidžia iš šio kiekio gauti vienkartinę 0,05 ml dozę, kurioje yra 2 mg aflibercepto.

\*Sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) 1 ir 2 receptorių ekstraląstelinį domenų fragmentų, sujungtas su žmogaus IgG1 Fc fragmentu ir gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas, izoosmosinis tirpalas.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Eylea skirtas suaugusiesiems

- neovaskulinei (šlapijai) senatvinei geltonosios dėmės degeneracijai (SGDD) gydyti (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl geltonosios dėmės edemos, atsiradusios po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO), gydyti (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE) (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl miopinės gyslainės neovaskuliarizacijos (miopinės GNV) (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Eylea vartojamas tik injekcijomis į stiklakūnį.

Eylea turi leisti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties.

#### Dozavimas

##### *Šlapioji SGDD*

Rekomenduojama Eylea dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Gydyti Eylea pradama skiriant vieną injekciją per mėnesį, kol paciliui sulieidžiamos trys dozės. Tada gydymo intervalas ilginamas iki dviejų mėnesių.

Remiantis gydytojo nustatytais regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatais, gali būti palaikomas dviejų mėnesių gydymo intervalas arba jis gali būti toliau ilginamas, taikant intervalų tarp injekcijų

ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą. Tai yra intervalai tarp injekcijų ilginami 2-iem ar 4-iomis savaitėmis taip, kad būtų palaikomi stabilūs regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai. Jei regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai pablogėja, gydymo intervalas turi būti atitinkamai trumpinamas.

Tarp injekcijų paciento stebėti nėra būtina. Gydytojo sprendimu apžiūros vizitai gali būti dažnesni negu numatytos injekcijos.

Gydymo intervalai, kurie buvo ilgesni nei keturi mėnesiai arba trumpesni nei 4 savaitės tarp injekcijų, tirti nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

*Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos okliuzijos (TVO) (tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO))*

Rekomenduojama Eylea dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Suleidus pirmąją injekciją, toliau vaistinio preparato skiriama kas mėnesį. Intervalas tarp dviejų dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Jei regėjimo ir anatomicinės apžiūros rezultatais nustatoma, kad tolimesnis gydymas pacientui bus nenaudingas, gydymą Eylea reikia nutraukti.

Gydymas kas mėnesį tęsiamas iki tol, kol pasiekiamas didžiausias regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos požymių. Gali prireikti skirti tris ar daugiau kasmėnesinių injekcijų iš eilės.

Gydymą galima tęsti palaipsniui ilginant intervalus tarp injekcijų, palaikant stabilius regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatus. Vis dėlto nėra pakankamai duomenų, kuriais remiantis būtų galima daryti išvadą apie šių intervalų trukmę. Jei regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai pablogėja, atitinkamai turi būti trumpinami intervalai tarp injekcijų.

Stebėsenos ir gydymo režimas turi būti nustatomas gydančio gydytojo, besiremiančio individualiu paciento organizmo atsaku.

Ligos stebėsenai gali būti priskiriami šie metodai: klinikinis tyrimas, funkcinis tyrimas arba vaizdiniai tyrimo metodai (pvz., optinė koherentinė tomografija arba fluoresceino angiografija).

*Diabetinė geltonosios dėmės edema*

Rekomenduojama Eylea dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Gydyti Eylea pradama skiriant vieną injekciją per mėnesį, kol paciliui suleidžiamos penkios dozės, o vėliau skiriama viena injekcija kas 2 mėnesius.

Remiantis regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatų vertinimu, gydytojo sprendimu gali būti palaikomas 2 mėnesių intervalas tarp injekcijų arba individualizuojamas, pvz., taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą. Tai yra gydymo intervalai tarp injekcijų dažniausiai ilginami po dvi savaites, palaikant stabilius regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatus. Duomenys apie ilgesnius nei 4 mėnesių gydymo intervalus yra riboti. Jei regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai pablogėja, turi būti atitinkamai trumpinami intervalai tarp injekcijų. Trumpesni nei 4 savaitių gydymo intervalai neištirti (žr. 5.1 skyrių).

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

Jei regėjimo ir anatomicinės apžiūros rezultatais nustatoma, kad tolimesnis gydymas pacientui bus nenaudingas, gydymą Eylea reikia nutraukti.

### *Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija*

Rekomenduojama Eylea dozė yra viena 2 mg aflibercepto injekcija į stiklakūnį, atitinkanti 0,05 ml.

Jei regėjimo ir anatomicinės apžiūros rezultatais nustatoma, kad liga nepraėjo, galima skirti papildomas dozes. Ligos pasikartojimus reikia traktuoti kaip naują ligos pasireiškimą.

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

Intervalas tarp dviejų dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

### Specialios populiacijos

#### *Kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių kepenų ir (arba) inkstų funkcija sutrikusi, specialių Eylea tyrimų neatlikta.

Turimi duomenys nerodo, kad šiems pacientams reikėtų koreguoti Eylea dozę (žr. 5.2 skyrių).

#### *Senyvo amžiaus populiacija*

Specialių priemonių taikyti nereikia. Vyresnių nei 75 metų pacientų, sergančių diabetine geltonosios dėmės edema (DGDE), gydymo patirtis yra ribota.

#### *Vaikų populiacija*

Eylea saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirtas. Eylea nėra skirtas vaikų populiacijai šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms.

### Vartojimo metodas

Injekcijas į stiklakūnį turi atlikti kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties, laikydamasis medicininių standartų ir atitinkamų gairių. Visuomet reikia užtikrinti tinkamą anesteziją ir aseptines sąlygas, įskaitant vietinio poveikio plataus spektro antimikrobinių preparatų naudojimą (pvz., joduotu povidonu patepti odą aplink akį, akies voką ir akies paviršių). Rekomenduojama atlikti chirurginę rankų dezinfekciją, mūvėti sterilias pirštines, naudoti sterilią uždangą ir sterilių akies vokų skėtiklį (arba analogišką įtaisą).

Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnio ertmę, 3,5-4,0 mm už limbo, vengiant horizontalaus meridiano ir nukreipiant ją į akies obuolio centrą. Tuomet suleidžiamas 0,05 ml injekcinio tirpalo kiekis; kiekvienai paskesnei injekcijai reikia parinkti skirtingą odenos vietą.

Iš karto po injekcijos į stiklakūnį reikia stebėti, ar pacientams nedidėja akispūdis. Tinkami stebėsenos metodai gali būti regos nervo disko perfuzijos tikrinimas arba tonometrija. Jeigu prireiktų, turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę.

Po injekcijos į stiklakūnį pacientams reikia paaiškinti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokius endoftalmitui būdingus simptomus (pvz., akies skausmą, akies paraudimą, fotofobiją, neryškų regėjimą).

Kiekvieną flakoną reikia naudoti tik vienai akiai gydyti. Kartotinių dozių vartojimas iš vienkartinio flakono gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų.

Flakone yra didesnis aflibercepto kiekis už rekomenduojamą 2 mg dozę (atitinkančią 0,05 ml injekcinio tirpalo). Flakone esantis ištraukiamas tūris yra kiekis, kurį galima ištraukti iš flakono ir kurio viso negalima suvartoti. Eylea flakono ištraukiamas tūris yra mažiausiai 0,1 ml. **Prieš leidžiant rekomenduojamą dozę, būtina pašalinti perteklinį tūrį** (žr. 6.6 skyrių).

Suleidus visą flakono tūrį, galimas perdozavimas. Kad pašalintumėte oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspauskite stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su 0,05 ml žyma ant švirškšto (atitinka 0,05 ml, t. y. 2 mg aflibercepto) (žr. 4.9 ir 6.6 skyrius).

Nesuvartotą vaistinį preparatą po injekcijos reikia išmesti.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojimą instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas afliberceptui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.  
Aktyvi arba įtariama akies arba aplinkinių audinių infekcija.  
Aktyvus sunkus vidinis akies uždegimas.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

#### Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

Injekcijos į stiklakūnį, įskaitant Eylea, yra susijusios su endoftalmitu, vidiniu akies uždegimu, plėštine tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimu ir jatrogenine traumine katarakta (žr. 4.8 skyrių). Leidžiant Eylea, visada būtina laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Be to, savaitę po injekcijos pacientus reikia stebėti, kad infekcijos atsiradimo atveju būtų galima pradėti ankstyvą gydymą. Pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokį simptomą, verčiantį galvoti apie endoftalmitą arba apie bet kokią kitą anksčiau minėtą komplikaciją.

Flakone yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius). Per 60 minučių po injekcijos į stiklakūnį, įskaitant Eylea injekcijas, buvo akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems prastai kontroliuojama glaukoma, reikia specialių atsargumo priemonių (kai akispūdis  $\geq 30$  mmHg, Eylea leisti negalima). Visais atvejais būtina ir matuoti akispūdį, ir tikrinti regos nervo disko perfuziją bei tinkamai gydyti šiuos sutrikimus.

#### Imunogeninės savybės

Kadangi Eylea yra terapinis baltymas, jis turi potencialių imunogeninių savybių (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia pasakyti, kad praneštų apie bet kokius vidinio akies uždegimo požymius ir simptomus, pvz., skausmą, fotofobiją arba paraudimą, kurie gali būti klinikiniai padidėjusio jautrumo požymiai.

#### Sisteminis poveikis

Buvo gauta pranešimų apie sisteminį nepageidaujamą poveikį suleidus KEAF inhibitorių į stiklakūnį, įskaitant hemoragijas už akies ribų ir arterijų tromboembolinius reiškinius, taigi yra teorinė rizika, kad tai gali būti susiję su KEAF slopinimu. Duomenų apie CTVO, TVŠO, DGDE arba miopine GNV sergančių pacientų, kuriems per paskutinius 6 mėnesius buvo insultas, praeinantys smegenų išemijos priepuoliai arba miokardo infarktas, gydymo saugumą nepakanka. Gydant tokius pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių.

#### Kita

Šiam, kaip ir kitiems į stiklakūnį skiriamiems anti-KEAF preparatams nuo SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV, yra būdinga:

- Nėra sistemiskai ištirtas gydymo saugumas ir veiksmingumas, Eylea skiriant į abi akis tuo pačiu metu (žr. 5.1 skyrių). Jei tuo pačiu metu gydomas abi akys, tai gali lemti padidėjusią sisteminę ekspoziciją, kuri gali padidinti sisteminių nepageidaujamų reiškinių riziką.

- Vartojimas kartu su kitais anti-KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius) preparatais. Nėra jokių duomenų apie Eylea vartojimą kartu su kitais anti-KEAF vaistiniais preparatais (sistemiškai arba akyje).
- Rizikos veiksniams, susijusiems su tinklainės pigmentinio epitelio plyšimu po šlapiosios SGDD gydymo anti-KEAF preparatais, priskiriama plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka. Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio plyšimo rizikos veiksnių, pradedant gydymą Eylea, reikia laikytis atsargumo priemonių.
- Pacientams, kuriems yra regmatogeninė tinklainės atšoka arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės skylės, gydymo taikyti negalima.
- Įvykus tinklainės plyšimui, vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti tik tada, kai plyšimas pakankamai sugis.
- Vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti ne anksčiau kitos numatytos injekcijos laiko, jei:
  - geriausiai koreguoto regėjimo aštrumas (GKRA) sumažėjo  $\geq 30$  raidžių, palyginti su ankstesniu regėjimo aštrumo vertinimu;
  - po tinklainės įvyko hemoragija, apimanti tinklainės duobutės centrą, arba jei hemoragijos apimtis yra  $\geq 50$  % viso pažeidimo ploto.
- Vaistinio preparato injekcijų negalima leisti 28 paras iki planuojamos chirurginės akies operacijos ir tiek pat laiko po jos.
- Nėštumo metu Eylea vartoti negalima, nebent galima naudoti viršija galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 skyrių).
- Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės aflibercepto injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.6 skyrių).
- Pacientų, sergančių išemine CTVO ir TVŠO, gydymo patirtis yra ribota. Pacientams, kuriems yra nustatyti negrįžtami išemijos sukelti klinikiniai regėjimo funkcijos praradimo požymiai, gydymas nerekomenduojamas.

#### Populiacijos, apie kurias duomenų nepakanka

I tipo diabeto sukelta DGDE sergančių tiriamųjų arba diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatytas virš 12 % HbA1c arba proliferacinė diabetinė retinopatija, gydymo patirtis yra ribota.

Eylea vartojimas pacientams, kuriems nustatytos aktyvios sisteminės infekcijos arba pacientams, kuriems tuo pat metu yra tokios akių būklės, kaip tinklainės atšoka arba geltonosios dėmės skylė, neištirtas. Taip pat nėra diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatyta nekontroliuojama hipertenzija, gydymo Eylea patirties. Gydydamas tokius pacientus, gydytojas turi atsižvelgti į šios informacijos trūkumą.

Nėra Eylea vartojimo miopine GNV sergantiems pacientams ne azijiečiams, anksčiau nuo miopinės GNV gydytiems pacientams ir pacientams, kuriems yra pakitimų ne duobutėje, patirties.

#### Informacija apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetė yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Papildomas fotodinaminės verteporfino terapijos (FDT) naudojimas kartu su Eylea netirtas, todėl saugumo duomenys nenustatyti.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės aflibercepto injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.4 skyrių).

### Nėštumas

Duomenų apie aflibercepto vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir (arba) vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Nors sisteminė ekspozicija, pavartojus Eylea į akį, yra labai maža, šio vaistinio preparato nėštumo metu vartoti negalima, nebent galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

### Žindymas

Remiantis labai ribotais duomenimis žmonėms, afliberceptas gali išsiskirti į motinos pieną mažais kiekiais. Afliberceptas yra didelė baltymo molekulė, todėl tikimasi, kad kūdikis absorbuos minimalų vaistinio preparato kiekį. Aflibercepto poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas.

Laikantis atsargumo priemonių, Eylea vartojimo metu žindyti nerekomenduojama.

### Vaisingumas

Didelės sisteminės ekspozicijos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad afliberceptas gali pažeisti patinų ir patelių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Pavartojus vaistinį preparatą į akį, tokio poveikio nesitikima, kadangi sisteminė ekspozicija labai maža.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Eylea injekcija turi nedidelį poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes galimi laikini regėjimo sutrikimai, susiję arba su injekcija, arba su akies apžiūra. Pacientai turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol regėjimo funkcija pakankamai atsistatys.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Saugumo populiaciją iš viso sudarė 3 102 pacientai, dalyvavę aštuoniuose III fazės tyrimuose. Iš jų 2 501 pacientai buvo gydomi skiriant rekomenduojamą 2 mg dozę.

Su injekcijos procedūra susijusios sunkios nepageidaujamos akių reakcijos tiriamoje akyje, įskaitant apakimą, endoftalmitą, tinklainės atšoką, trauminę kataraktą, kataraktą, stiklakūnio hemoragiją, stiklakūnio atšoką, ir padidėjusį akispūdį, pasireiškė mažiau nei po 1 iš 1 900 Eylea injekcijų į stiklakūnį (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (mažiausiai 5 % pacientų, kurie buvo gydomi Eylea) buvo junginės hemoragija (25 %), tinklainės hemoragija (11 %), sumažėjęs regėjimo aštrumas (11 %), akies skausmas (10 %), katarakta (8 %), padidėjęs akispūdis (8 %), stiklakūnio atšoka (7 %) ir stiklakūnio drumstys (7 %).

### Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

Žemiau aprašytiems saugumo duomenims priskiriamos visos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos aštuonių III fazės klinikinių tyrimų metu šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms, turinčios galimą priežastinį ryšį su injekcijos procedūra arba vaistiniu preparatu.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, taikant tokį apibūdinimą:

labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retos (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1000$  pacientų).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos į vaistą pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė.** Visos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos atliekant III fazės tyrimus (jungtiniai III fazės tyrimų duomenys šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms) arba saugumo stebėjimą vaistiniam preparatui patekus į rinką

Organų sistemų klasės	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Retos
<b>Imuninės sistemos sutrikimai</b>			Padidėjęs jautrumas***	
<b>Akių sutrikimai</b>	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, tinklainės hemoragija, junginės hemoragija, akies skausmas.	Tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas*, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka, tinklainės degeneracija, stiklakūnio hemoragija, katarakta, žievinė katarakta, branduolinė katarakta, subkapsulinė katarakta, ragenos erozija, ragenos abrazija, padidėjęs akispūdis, neryškus regėjimas, stiklakūnio drumstys, stiklakūnio atšoka, skausmas injekcijos vietoje, svetimkūnio pojūtis akyse, sustiprėjęs ašarojimas, akies voko edema, hemoragija injekcijos vietoje, taškinis keratitas, junginės hiperemija, akies hiperemija.	Endoftalmitas**, tinklainės atšoka, tinklainės plyšys, iritas, uveitas, iridociklitas, lęšiuko drumstis, ragenos epitelio defektas, injekcijos vietos sudirginimas, neįprastas pojūtis akyje, akies voko sudirginimas, priekinės kameros uždegimas, ragenos edema.	Aklumas, trauminė katarakta, vitritas, hipopionas.

\* Būklės, susijusios su šlapiąja SGDD. Nustatyta tik šlapiosios SGDD tyrimais.

\*\* Bakteriologiškai teigiamas ir bakteriologiškai neigiamas endoftalmitas.

\*\*\* Saugumo stebėjimo vaistiniam preparatui patekus į rinką metu pranešta apie padidėjusį jautrumą, įskaitant bėrimą, niežėjimą, dilgėlinę ir pavieniais atvejais sunkias anafilaksines / anafilaktoidines reakcijas.

#### *Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas*

Šlapiosios SGDD III fazės tyrimų metu pacientams, vartojantiems antitrombozinius preparatus, padidėjo junginės hemoragijų dažnis. Ranibizumabu ir Eylea gydytų pacientų grupėse šis padidėjęs dažnis buvo panašus.

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai (ang. *Arterial thromboembolic events*, ATE) yra nepageidaujami reiškiniai, galimai susiję su sisteminiu KEAF slopinimu. Egzistuoja teorinė arterijų tromboembolinių reiškinų, įskaitant insultą ir miokardo infarktą, rizika, į stiklakūnį suleidus KEAF inhibitorių.

Eylea klinikiniuose tyrimuose pacientams, sergantiems SGDD, DGDE, TVO ir miopine GNV, buvo pastebėtas mažas arterijų tromboembolinių reiškinų dažnis. Visoms indikacijoms pastebimų skirtumų tarp grupių, gydytų afliberceptu ir atitinkamu lyginamuoju preparatu, nenustatyta.

Kaip ir kiti terapiniai baltymai, Eylea turi potencialių imunogeninių savybių.



## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu kas mėnesį buvo vartojamos vaistinio preparato dozės iki 4 mg ir pasitaikė pavienių perdozavimo atvejų pavartojus 8 mg dozę.

Perdozavus didesnis injekcijos tūris gali padidinti akispūdį. Todėl perdozavimo atveju reikia dažnai matuoti akispūdį ir, jei gydantis gydytojas nusprendžia, pradėti tinkamą gydymą (žr. 6.6 skyrių).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai / neovaskuliarizaciją slopinantys vaistai.

ATC kodas – S01LA05.

Afliberceptas yra rekombinantinis sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF 1 ir 2 receptorių ekstraląstelinių domenų fragmentų, sujungtų su žmogaus IgG1 Fc fragmentu.

Afliberceptas gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Afliberceptas veikia kaip tirpus konkuruojantis receptorius, kuris prisijungia prie KEAF-A ir PAF didesniu afinitetu negu natūralūs receptoriai ir taip gali slopinti šių KEAF giminingų receptorių prisijungimą ir aktyvinimą.

#### Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktorius-A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF) yra KEAF grupės angiogeninių faktorių atstovai, kurie gali veikti kaip endotelio ląstelių stiprūs mitogeniniai, chemotaksiniai ir kraujagyslių pralaidumo faktoriai. KEAF veikia per du tirozinkinazės receptorius, KEAFR-1 ir KEAFR-2, esančius endotelio ląstelių paviršiuje. PAF jungiasi tik prie KEAFR-1, kuris yra ir leukocitų paviršiuje. KEAF-A, pernelyg aktyvindamas šiuos receptorius, gali lemti patologinę neovaskuliarizaciją ir pernelyg intensyvų kraujagyslių pralaidumą. Vykstant šiems procesams, PAF ir KEAF-A gali veikti sinergistiškai ir, kaip žinoma, skatinti leukocitų infiltraciją ir kraujagyslių uždegimą.

#### Farmakodinaminis poveikis

##### *Šlapioji SGDD*

Šlapiajai SGDD būdinga patologinė gyslainės neovaskuliarizacija (GNV). Kraujo bei skysčių prasisunkimas iš GNV vietos gali sukelti tinklainės sustorėjimą arba edemą ir (arba) hemoragiją po tinklaine ir (ar) pačioje tinklainėje, dėl ko prarandamas regėjimo aštrumas.

Eylea gydomiems pacientams (viena injekcija per mėnesį tris mėnesius iš eilės, paskui viena injekcija kas 2 mėnesius) centrinis tinklainės sustorėjimas [CTS] sumažėjo netrukus po gydymo pradžios, o GNV vidutinė pažeidimo apimtis sumažėjo ir atitiko gydymo ranibizumabu po 0,5 mg kas mėnesį rezultatus.

VIEW1 tyrimo metu optinės koherencinės tomografijos (OKT) būdu buvo nustatytas vidutinis CTS sumažėjimas (52-ą savaitę atitinkamai -130 ir -129 mikronai tyrimo grupėse, kuriose buvo vartojama Eylea po 2 mg kas du mėnesius ir ranibizumabas po 0,5 mg kas mėnesį). VIEW2 tyrimo metu, irgi 52-ą savaitę, OKT būdu buvo nustatytas vidutinis CTS sumažėjimas (52-ą savaitę atitinkamai -149 ir -139 mikronai tyrimo grupėse, kuriose buvo vartojama Eylea po 2 mg kas du mėnesius ir ranibizumabas po 0,5 mg kas mėnesį). GNV apimties ir CTS sumažėjimas paprastai išlikdavo ir antraisiais tyrimo metais.

ALTAIR tyrime, kuriame dalyvavo anksčiau nuo šlapiosios SGDD negydyti japonai pacientai, buvo nustatyti panašūs rezultatai kaip ir VIEW tyrimuose, gydymo pradžioje 3 pirmąsias Eylea 2 mg injekcijas vartojant kas mėnesį, po to suleidžiant vieną injekciją po 2 mėnesių ir toliau pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą su kintamais gydymo intervalais (ilginant intervalą 2-iem ar 4-iomis savaitėmis) iki ilgiausio 16 savaičių intervalo, vertinant iš anksto numatytus kriterijus. 52-ą savaitę OKT būdu buvo nustatytas vidutinis centrinės tinklainės storio [CTS] sumažėjimas -134,4 ir 126,1 mikronai, atitinkamai grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. 52-ą savaitę pacientų dalis, kuriems OKT būdu nenustatyta skysčio, buvo 68,3 % ir 69,1 % grupėse, kuriose intervalas atitinkamai buvo ilginamas 2-iem ir 4-iomis savaitėmis. Antraisiais ALTAIR tyrimo metais CTS sumažėjimas bendrai išsilaiškė abiejose gydymo grupėse.

ARIES tyrimas buvo skirtas įvertinti, ar intervalų tarp Eylea 2 mg injekcijų ilginimo dozavimo režimas, pradėtas iš karto suleidus 3 pirmąsias injekcijas kas mėnesį ir vieną papildomą injekciją po 2 mėnesių, yra ne prastesnis, lyginant su intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimu, pradėtu po vienerių gydymo metų. Pacientams, kuriems tyrimo metu bent kartą reikėjo vartoti vaistą dažniau nei Q8 dozavimo režimu, CTS išliko didesnis, tačiau vidutinis CTS sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 104 savaitės buvo -160,4 mikronai, panašiai kaip pacientams, gydytiems pagal Q8 dozavimo režimą ar retesniais intervalais.

#### *Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO ir TVŠO*

Esant CTVO ir TVŠO, pasireiškia tinklainės išemija, sukianti kraujagyslių endotelio augimo faktorius (KEAF) atpalaidavimą, kuris destabilizuoja tvirtas jungtis ir skatina endotelio ląstelių proliferaciją. KEAF stimuliavimas yra susijęs su kraujo-tinklainės barjero suardymo, padidėjusio kraujagyslių pralaidumo, tinklainės edemos ir neovaskuliarizacijos komplikacijomis.

Pacientams, gydytiems šešiomis kas mėnesį viena po kitos atliktomis Eylea 2 mg injekcijomis, nustatytas nuolatinis, greitas ir stiprus morfologinis atsakas (išmatuotas vidutinio CTS pagerėjimu). Visuose trijuose tyrimuose (COPERNICUS (CTVO): -457 mikronai, lyginant su -145 mikronais; GALILEO (CTVO): -449 mikronai, lyginant su -169 mikronais; VIBRANT (TVŠO): -280 mikronų, lyginant su -128 mikronais) 24-ą skyrimo savaitę CTS sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis lyginant su kontroline grupe. CTS sumažėjimas, lyginant su tyrimo pradžia, išsilaiškė iki kiekvieno tyrimo pabaigos (iki 100-osios COPERNICUS tyrimo savaitės, 76-osios GALILEO tyrimo savaitės ir 52-osios VIBRANT tyrimo savaitės).

#### *Diabetinė geltonosios dėmės edema*

Diabetinė geltonosios dėmės edema yra diabetinės retinopatijos pasekmė, ir jai yra būdingas padidėjęs kraujagyslių pralaidumas ir tinklainės kapiliarų pažeidimas, dėl ko gali būti prarandamas regėjimo aštrumas.

Pradėjus gydymą, Eylea gydytiems pacientams, iš kurių daugumai buvo diagnozuotas II tipo diabetas, netrukus buvo nustatytas greitas ir stiprus morfologinis atsakas (CTS, DRSS lygis).

VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu statistiškai reikšmingai didesnis vidutinis CTS sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės buvo pastebėtas pacientams, gydytiems Eylea, lyginant su kontroline grupe, gydyta lazeriu, atitinkamai -192,4 ir -183,1 mikrono 2Q8 Eylea grupėse ir -66,2 bei -73,3 mikrono kontrolinėse grupėse. VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu 100-ąją savaitę išliko

atitinkamai -195,8 ir -191,1 mikrono sumažėjimas 2Q8 Eylea grupėse ir -85,7 ir -83,9 mikrono kontrolinėse grupėse.

VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu iš anksto nurodytu būdu buvo vertinamas pagerėjimas  $\geq 2$  žingsniais pagal diabetinės retinopatijos sunkumo skalę (angl. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS). DRSS balas buvo nustatytas 73,7 % VIVID<sup>DGDE</sup> ir 98,3 % VISTA<sup>DGDE</sup> pacientų. 52-ą savaitę 27,7 % ir 29,1 % Eylea 2Q8 grupių ir 7,5 % bei 14,3 % kontrolinių grupių pasireiškė pagerėjimas  $\geq 2$  žingsniais pagal DRSS. 100-ąją savaitę atitinkami procentiniai dydžiai buvo 32,6 % ir 37,1 % Eylea 2Q8 grupėse ir 8,2 % bei 15,6 % kontrolinėse grupėse.

VIOLET tyrimo metu buvo lyginami trys skirtingi DGDE gydymo Eylea 2 mg dozavimo režimai po mažiausiai vienerių metų gydymo fiksuotais intervalais, kai gydymo pradžioje buvo viena po kitos suleistos 5 dozės kas mėnesį, o toliau vaistinio preparato buvo suleidžiama kas 2 mėnesius. 52-ąją ir 100-ąją tyrimo savaitę, t. y. antraisiais ir trečiaisiais gydymo metais, vidutiniai CTS pokyčiai buvo kliniškai panašūs, pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (2T&E), *pro re nata* (2PRN) ir 2Q8 režimus, atitinkamai, -2,1; 2,2 ir -18,8 mikrono 52-ąją savaitę ir 2,3; -13,9 ir -15,5 mikrono 100-ąją savaitę.

### *Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija*

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija (miopinė GNV) yra dažna regėjimo netekimo priežastis patologine miopija sergantiems suaugusiesiems. Ji pasireiškia kaip žaizdų gijimo mechanizmas po Brucho membranos plyšimų ir sergant patologine miopija yra labiausiai regėjimui pavojingas reiškinys.

Pacientams, gydytiems Eylea MYRROR tyrimo metu (viena injekcija, atliekama gydymo pradžioje, ir papildomos injekcijos, atliekamos, jei liga nepraeina arba pasikartoja), CTS sumažėjo netrukus po gydymo pradžios, ir 24-ą savaitę buvo didesnis gydant Eylea (atitinkamai -79 mikronai Eylea 2 mg grupėje ir -4 mikronai kontrolinėje grupėje). Šis sumažėjimas išliko 48 savaites. Be to, sumažėjo vidutinis GNV pakitimo dydis.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### *Šlapioji SGDD*

Pacientams, sergantiems šlapiaja SGDD, Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų (VIEW1 ir VIEW2) metu. Iš viso 2412 pacientų buvo skiriamas gydymas ir vertinamas jo veiksmingumas (1817 pacientų vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 49 iki 99 metų, vidutiniškai 76 metai. Šiuose klinikiniuose tyrimuose maždaug 89 % (1616/1817) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 63 % (1139/1817) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Kiekviename tyrime pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1:1, skiriant 1 iš 4 dozavimo režimų:

- 1) Eylea skiriamas po 2 mg kas 8 savaites, 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea skiriamas po 2 mg kas 4 savaites (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea skiriamas po 0,5 mg kas 4 savaites (Eylea 0,5Q4) ir
- 4) ranibizumabas skiriamas po 0,5 mg kas 4 savaites (ranibizumabas 0,5Q4).

Antraisiais tyrimo metais pacientams toliau buvo skiriamos to paties stiprumo dozės, kurios iš pradžių buvo paskirtos atsitiktinės atrankos būdu, tačiau dozavimo režimas buvo pakeistas pagal regėjimo ir anatominės apžiūros rezultatų vertinimą, neviršijant protokolu numatyto didžiausio 12 savaičių dozavimo intervalo.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis protokolą atitinkančioje grupėje, kuriems buvo išlikęs regėjimas, t. y. mažesnis kaip 15 raidžių regėjimo aštrumo sumažėjimas 52-ą savaitę nuo tyrimo pradžios.

52-ą VIEW1 tyrimo savaitę 95,1 % Eylea 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. 52-ą VIEW2 tyrimo savaitę 95,6 % Eylea 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. Nustatyta, kad abejuose tyrimuose Eylea buvo ne prastesnis ir kliniškai lygiavertis ranibizumabo 0,5Q4 grupei.

Išsamūs abiejų tyrimų bendros analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 2 lentelėje ir 1 paveiksle.

**2 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę (pirminė analizė) ir 96-ą savaitę; VIEW1 ir VIEW2 tyrimų<sup>B)</sup> bendrieji duomenys

Veiksmingumo rezultatas	Eylea 2Q8 <sup>E)</sup> (Eylea po 2 mg kas 8 savaites, 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį) (N = 607)		Ranibizumabas 0,5Q4 (ranibizumabas po 0,5 mg kas 4 savaites)  (N = 595)	
	52-a savaitė	96-a savaitė	52-a savaitė	96-a savaitė
Vidutinis injekcijų skaičius nuo tyrimo pradžios	7,6	11,2	12,3	16,5
Vidutinis injekcijų skaičius nuo 52-os iki 96-os savaitės		4,2		4,7
Pacientų dalis, kuriems išliko regėjimo aštrumas < 15 raidžių nuo tyrimo pradžios (PAG <sup>A)</sup> )	95,33 % <sup>B)</sup>	92,42 %	94,42 % <sup>B)</sup>	91,60 %
Skirtumas <sup>C)</sup> (95 % PI) <sup>D)</sup>	0,9 % (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	0,8 % (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT <sup>A)</sup> raidžių skalę	8,40	7,62	8,74	7,89
MK <sup>A)</sup> vidurkio pokyčio skirtumas (ADRGT raidės) <sup>C)</sup> (95 % PI) <sup>D)</sup>	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skirtumas <sup>C)</sup> (95 % PI) <sup>D)</sup>	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

A) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas  
ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas (angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS*)

MK: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

PAG: protokolą atitinkanti grupė

B) Visa analizės grupė (VAG), atliekant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP) visai analizei, išskyrus pacientų dalį, kuriems 52-ą savaitę buvo išlikęs regėjimo aštrumas, t.y. PAG

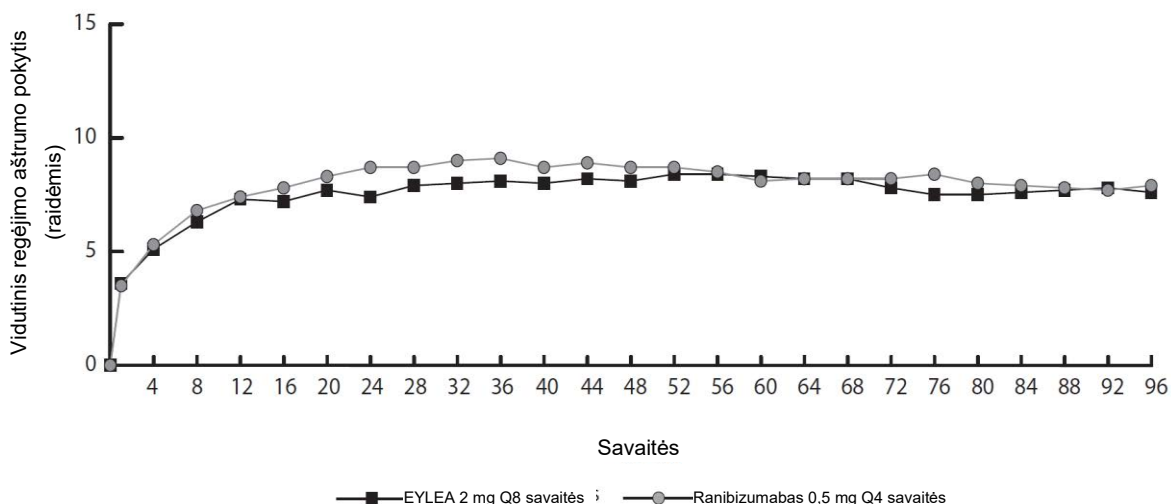
C) Skirtumą sudaro Eylea grupės reikšmė minus ranibizumabo grupės reikšmė. Teigiama reikšmė priskiriama Eylea.

D) Pasikliautinis intervalas (PI), apskaičiuotas pagal normalią apytikrę reikšmę

E) 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį.

F) Pasikliautinis intervalas (PI), išimtinai viršijantis -10 %, parodė, kad Eylea yra ne prastesnis už ranibizumabą.

**1 pav.** Vidutinio regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 96-os savaitės: bendri View1 ir View2 tyrimų duomenys



Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (NEI VFQ-25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra Eylea VIEW1 ir VIEW2 duomenų analizė parodė klinikiniu požiūriu reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios, be klinikiniu požiūriu reikšmingų skirtumų nuo ranibizumabo. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotuose tyrimuose nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

Antraisiais tyrimų metais veiksmingumas paprastai buvo nustatomas 96-ą savaitę, paskutinio vertinimo metu. 2-4 % pacientų visas injekcijas prirėkė skirti kas mėnesį, o trečdaliui pacientų bent vieną kartą intervalas tarp injekcijų buvo tik 1 mėnuo.

Vidutinio GNV ploto sumažėjimas buvo akivaizdus visų dozių grupėse abiejų tyrimų metu.

Veiksmingumo rezultatai visuose vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, pradinį regėjimo aštrumą, pažeidimo tipą, pažeidimo dydį), atlikus kiekvieno tyrimo atskirą ir bendrąją analizę, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje.

ALTAIR – 96 savaičių trukmės daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 247 anksčiau nuo šlapiosios SGDD negydyti japonai pacientai, skirtas Eylea veiksmingumui ir saugumui įvertinti, taikant du skirtingus intervalus (2 savaičių ir 4 savaičių) intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemos korekcijai.

Visi pacientai 3 mėnesius vartojo Eylea 2 mg dozes kas mėnesį, po to gydymas buvo tęsiamas suleidžiant vieną injekciją po 2 mėnesių. 16-ą savaitę pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 į dvi skirtingas gydymo grupes: 1) Eylea *treat-and-extend* grupę, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-ies savaitėmis ir 2) Eylea *treat-and-extend* grupę, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Gydymo intervalo ilginimas arba trumpinimas buvo nustatytas remiantis regėjimo aštrumu ir (arba) anatominiiais kriterijais, neviršijant protokolu numatyto ilgiausio, 16 savaičių trukmės, gydymo intervalo abiejose grupėse.

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52 savaitės. Antrinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis, kuriems regėjimo aštrumas nesuprastėjo  $\geq 15$  raidžių ir pacientų dalis, kuriems nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės regėjimas pagerėjo mažiausiai 15 raidžių pagal GKRA.

52-ą savaitę *treat-and-extend* grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-ies savaitėmis, pacientams regėjimas pagerėjo vidutiniškai 9,0 raidėmis nuo tyrimo pradžios, lyginant su 8,4 raidėmis grupėje,

kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis [raidžių MK vidurkio skirtumas (95 % PI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Pacientų, kuriems abiejose gydymo grupėse regėjimo aštrumas nesumažėjo  $\geq 15$  raidžių, dalis buvo panaši (96,7 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 95,9 % raidėmis grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis). Pacientų dalis, kuriems 52-ą savaitę regėjimas pagerėjo  $\geq 15$  raidžių buvo 32,5 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 30,9 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Pacientų dalis, kuriai gydymo intervalas buvo pratęstas iki 12 savaitės arba ilgiau, buvo 42,3 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 49,6 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Be to, grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis, 40,7 % pacientų gydymo intervalas buvo pratęstas iki 16 savaitių. Paskutinio apsilankymo pas gydytoją iki 52 savaitės metu, 56,8 % ir 57,8 % pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas atitinkamai 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, kita injekcija buvo numatyta po 12 savaitių ar vėliau.

Antraisiais tyrimo metais veiksmingumas bendrai išsilaiškė iki ir įskaitant paskutinį patikrinimą 96-ą savaitę. Grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, pacientams regėjimas pagerėjo vidutiniškai 7,6 raidėmis nuo tyrimo pradžios, o grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis – 6,1 raidėmis. Pacientų dalis, kuriems gydymo intervalas buvo pratęstas iki 12 savaitių arba ilgiau, sudarė 56,9 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 60,2 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Paskutinio apsilankymo pas gydytoją iki 96 savaitės metu, 64,9 % ir 61,2 % pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas atitinkamai 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, kita injekcija buvo numatyta po 12 savaitių ar vėliau. Antraisiais gydymo metais abiejose pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, vidutinis injekcijų skaičius atitinkamai buvo 3,6 ir 3,7. Per visą 2 metų gydymo laikotarpį pacientams vidutiniškai buvo suleista 10,4 injekcijų.

Akių ir sisteminiai saugumo duomenys buvo panašūs į saugumo, nustatyto pagrindiniuose VIEW1 ir VIEW2 tyrimuose, duomenis.

ARIES – 104 savaitių trukmės daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras, aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 269 anksčiau dėl šlapiosios SGDD negydyti pacientai, skirtas nustatyti, kad veiksmingumas ir saugumas, taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimą, pradėtą po 3 kas mėnesį suleistų dozių, po to pailginus gydymo intervalą iki 2 mėnesių, yra ne prastesnis, nei taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimą, pradėtą po pirmų gydymo metų.

ARIES tyrime taip pat buvo įvertinta, kokiam procentui pacientų, tyrėjo sprendimu, reikėjo skirti dažnesnį gydymą nei kas 8 savaites. 62 iš 269 pacientų bent vieną kartą tyrimo metu dozavimas buvo dažnesnis. Tokie pacientai liko tyrime ir buvo gydomi, remiantis geriausiu tyrėjo klinikinio sprendimu, tačiau ne dažniau kaip kas 4 savaites, o vėliau jų gydymo intervalus vėl buvo galima pailginti. Vidutinis gydymo intervalas po sprendimo gydyti dažniau buvo 6,1 savaitės. 104 savaitę GKRA buvo mažesnis tiems pacientams, kuriems per visą tyrimo laiką bent kartą reikėjo intensyvesnio gydymo, palyginti su pacientais, kuriems jo nereikėjo, o vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki pabaigos buvo  $+ 2,3 \pm 15,6$  raidės. 85,5 % dažniau gydytų pacientų buvo išlikęs regėjimas, t. y. jų regėjimo aštrumas sumažėjo mažiau nei 15 raidžių, o 19,4 % regėjimas pagerėjo 15 ar daugiau raidžių. Pacientų, kurie buvo gydomi dažniau nei kas 8 savaites, saugumo duomenys buvo panašūs į VIEW 1 ir VIEW 2 tyrimų saugumo duomenis.

### *Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO*

Pacientams, sergantiems geltonosios dėmės edema, išsivysčiusia po CTVO, Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų (COPERNICUS ir GALILEO) metu. Iš viso 358 pacientams buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (217 pacientų vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 22 iki 89 metų, vidutiniškai 64 metai. CTVO tyrimuose maždaug 52 % (112/217) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 18 % (38/217) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Abiejų tyrimų metu pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 3:2 suskirstyti į grupes, vienai grupei kas 4 savaites skiriant 2 mg Eylea (2Q4), kitai (kontrolinei grupei) – kas 4 savaites leidžiant placebo injekcijas (iš viso 6 injekcijos).

Suleidus 6 viena po kitos sekančias injekcijas kas mėnesį, gydymas buvo tęsiamas, tik jeigu pacientai atitiko iš anksto numatytus kriterijus, išskyrus GALILEO tyrimo kontrolinės grupės pacientus, kurie iki 52-os savaitės vartojo placebo (kontrolinė grupė – kontrolinė grupė). Nuo 52-os savaitės visiems pacientams buvo taikomas gydymas, jeigu jie atitiko iš anksto numatytus kriterijus.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis, kuriems nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės regėjimas pagerėjo mažiausiai 15 raidžių pagal GKRA. Antrinis veiksmingumo kintamasis buvo regėjimo aštrumo pokytis 24-ą savaitę, palyginti su tyrimo pradžia.

Abiejų tyrimų metu skirtumas tarp gydymo grupių buvo statistiškai reikšmingas Eylea naudai. Maksimalus regėjimo aštrumo pagerėjimas buvo pasiektas 3-ą mėnesį; regėjimo aštrumas ir CTS išliko stabilūs iki 6-ojo mėnesio. Statistiškai reikšmingas skirtumas išliko iki 52-os savaitės.

Išsamūs abiejų tyrimų analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 3 lentelėje ir 2 paveiksle.

**3 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 24-ą, 52-ą ir 76/100-ąją COPERNICUS ir GALILEO tyrimų savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP<sup>C)</sup>)

Veiksmingumo rezultatai	COPERNICUS						GALILEO					
	24 savaitės		52 savaitės		100 savaitių		24 savaitės		52 savaitės		76 savaitės	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrolinė grupė (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontrolinė grupė <sup>E)</sup> (N = 73)	Eylea <sup>F)</sup> 2 mg (N = 114)	Kontrolinė grupė <sup>E,F)</sup> (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrolinė grupė (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontrolinė grupė (N = 68)	Eylea <sup>G)</sup> 2 mg (N = 103)	Kontrolinė grupė <sup>G)</sup> (N = 68)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo $\geq 15$ raidžių nuo tyrimo pradžios	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Reikšminis skirtumas <sup>A,B,E)</sup> (95 % PI) p vertė	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	
Vidutinis GKRA <sup>C)</sup> pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT <sup>C)</sup> raidžių skalę (SN)	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)
MK vidurkio skirtumas <sup>A,C,D,E)</sup> (95 % PI) p vertė	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) Skirtumą sudaro Eylea 2 mg Q4 grupės reikšmė minus kontrolinės grupės reikšmė

B) Skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) skaičiuojami naudojant *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testą, pritaikytą regionui (Amerika plg. likęs pasaulis COPERNICUS tyrime ir Europa plg. Azija / Ramiojo vandenyno pakrančių šalys GALILEO tyrime) ir GKRA vertes tyrimo pradžioje ( $> 20/200$  ir  $\leq 20/200$ )

C) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas  
ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas  
PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas

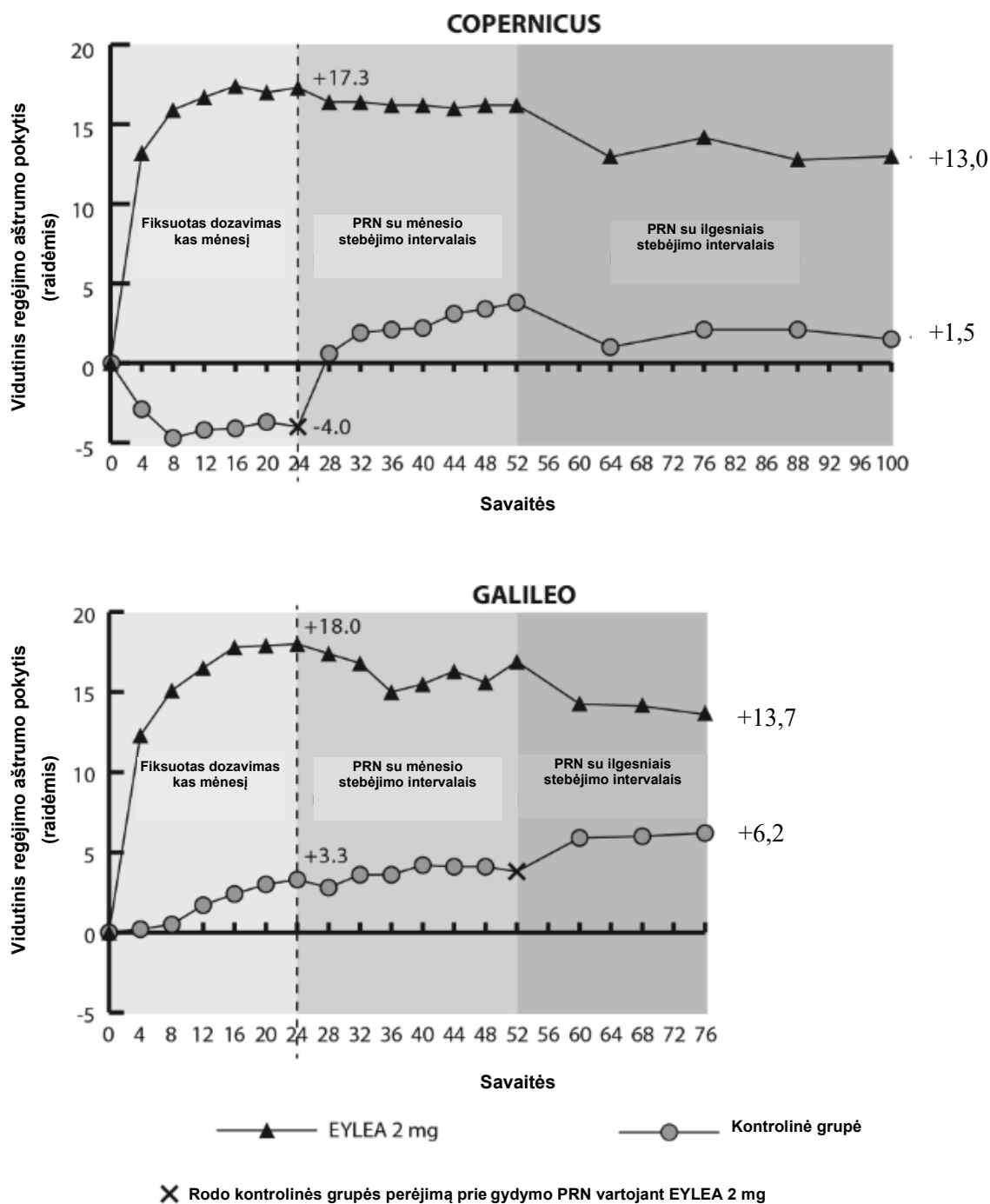


SN: standartinis nuokrypis

MK: mažiausiasis kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

- D) MK vidurkio skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) pagal ANCOVA, kai vertinamos gydymo grupės, regionai (Amerika plg. likęs pasaulis COPERNICUS tyrime ir Europa plg. Azija / Ramiojo vandenyno pakrančių šalys GALILEO tyrime) ir GKRA vertės tyrimo pradžioje ( $> 20/200$  ir  $\leq 20/200$ )
- E) COPERNICUS tyrime kontrolinės grupės pacientai nuo 24-os iki 52-os savaitės galėjo vartoti Eylea pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai lankėsi pas gydytoją kas 4 savaites.
- F) COPERNICUS tyrime kontrolinės grupės ir Eylea 2 mg grupės pacientai nuo 52-os iki 96-os savaitės vartojo Eylea 2 mg pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas tris mėnesius, tačiau prireikus galėjo lankytis dažniau – kas 4 savaites.
- G) GALILEO tyrime kontrolinės grupės ir Eylea 2 mg grupės pacientai nuo 52-os iki 68-os savaitės vartojo Eylea 2 mg pagal poreikį kas 8 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas 8 savaites.

**2 pav.** Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 76-os iš 100 savaičių pagal gydymo grupę COPERNICUS ir GALILEO tyrimuose (visa analizės grupė)



GALILEO tyrimo pradžioje 86,4 % (n = 89) pacientų Eylea grupėje ir 79,4 % (n = 54) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ą savaitę ji buvo 91,8 % (n = 89) pacientų Eylea grupėje ir 85,5 % (n = 47) placebo grupėje. Šie santykiai išliko iki 76-os savaitės: 84,3 % (n = 75) Eylea grupėje ir 84 % (n = 42) placebo grupėje.

COPERNICUS tyrimo pradžioje 67,5 % (n = 77) pacientų Eylea grupėje ir 68,5 % (n = 50) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ą savaitę ji buvo 87,4 % (n = 90) pacientų Eylea grupėje ir 58,6 % (n = 34) placebo grupėje. Šie santykiai išliko iki 100-osios savaitės: 76,8 % (n = 76) Eylea grupėje ir

78 % (n = 39) placebo grupėje. Nuo 24-os savaitės placebo grupės pacientai galėjo būti atrinkti vartoti Eylea.

Naudingas Eylea poveikis regėjimo funkcijai išlikusios ir neišlikusios perfuzijos pacientų pogrupiuose buvo panašus. Gydomo poveikis visuose vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, regėjimo aštrumą tyrimo pradžioje, CTVO trukmę) kiekviename tyrime iš esmės atitiko visos tyrimo populiacijos rezultatus.

Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (angl. NEI VFQ-25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra Eylea GALILEO ir COPERNICUS tyrimų duomenų analizė parodė klinikinį požiūriui reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotuose tyrimuose nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

#### *Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO)*

Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinės atrankos, daugiacentrio, dvigubai koduoto, aktyviai kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu su pacientais, sergančiais geltonosios dėmės edema, atsiradusia po TVŠO (VIBRANT), kuriai taip pat priskiriama pusinės tinklainės venos okliuzija (ang. *Hemi-Retinal Vein Occlusion*). Iš viso 181 pacientui buvo skirtas gydymas ir vertintas jo veiksmingumas (91 pacientas vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 42 iki 94 metų, vidutiniškai 65 metai. TVŠO tyrime maždaug 58 % (53/91) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 23 % (21/91) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Tyrime pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1 į dvi grupes: į grupę, vartojusią 2 mg Eylea kas 8 savaites, po 6 pradinių mėnesinių injekcijų, arba į grupę, kuriai gydymo pradžioje buvo taikoma lazerinė fotokoaguliacija (lazerio kontrolinė grupė). Pradedant nuo 12-os gydymo savaitės, lazerinio gydymo kontrolinėje grupėje esantiems pacientams, galėjo būti taikoma papildoma lazerinė fotokoaguliacija (kitai vadinamas gelbstintysis lazerinis gydymas) su mažiausiu 12 savaičių intervalu. Remiantis iš anksto nurodytais kriterijais, nuo 24-os gydymo savaitės pacientams lazerinio gydymo grupėje galėjo būti taikomas gelbstintysis gydymas Eylea 2 mg preparatu. Tokiu atveju vaistinis preparatas buvo vartojamas kas 4 savaites 3 mėnesių laikotarpiu, vėliau - kas 8 savaites.

VIBRANT tyrime pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientai, kurie surinko ne mažiau kaip 15 raidžių pagal GKRA 24-ą savaitę lyginant su tyrimo pradžia, ir Eylea grupėje nustatytas veiksmingumas buvo reikšmingai geresnis nei lazerio kontrolinėje grupėje.

VIBRANT tyrime regos aštrumo pokytis (antrinio veiksmingumo kintamasis) 24-ą savaitę nuo gydymo pradžios statistiškai reikšmingai skyrėsi Eylea naudai. Regos pagerėjimas buvo greitas, o didžiausias regos pagerėjimas buvo pasiektas 3-įjį mėnesį, ir poveikis išsilaikė iki 12 mėnesio.

Lazerinio gydymo grupėje 67 pacientams 24-ąją savaitę buvo pradėtas taikyti gelbstintysis gydymas (aktyvi kontrolinė grupė / Eylea 2 mg grupė). Tai lėmė regos aštrumo pagerėjimą apytikriai 5 raidėmis nuo 24 savaitės iki 52 savaitės.

Detalūs VIBRANT tyrimo analizės rezultatai pateikti 4 lentelėje ir 3 paveikslėlyje toliau.

**4 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 24-ą ir 52-ą VIBRANT tyrimo savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP)

Veiksmingumo rezultatai	VIBRANT			
	24 savaitės		52 savaitės	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup>	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) / Eylea 2 mg <sup>E)</sup> (N = 90)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo $\geq 15$ raidžių nuo tyrimo pradžios (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Reikšminis skirtumas <sup>A,B)</sup> (%) (95 % PI) p vertė	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę (SN)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
MK vidurkio skirtumas <sup>A,C)</sup> (95 % PI) p vertė	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 <sup>F)</sup>	

A) Skirtumą sudaro Eylea 2 mg Q4 grupės reikšmė minus lazerio kontrolinės grupės reikšmė

B) Skirtumas ir 95 % pasikliautinis intervalas (PI) skaičiuojami naudojant *Mantel-Haenszel* (MH) testą, pritaikytą regionui (Šiaurės Amerika plg. Japonija) ir GKRA vertes tyrimo pradžioje ( $> 20/200$  ir  $\leq 20/200$ )

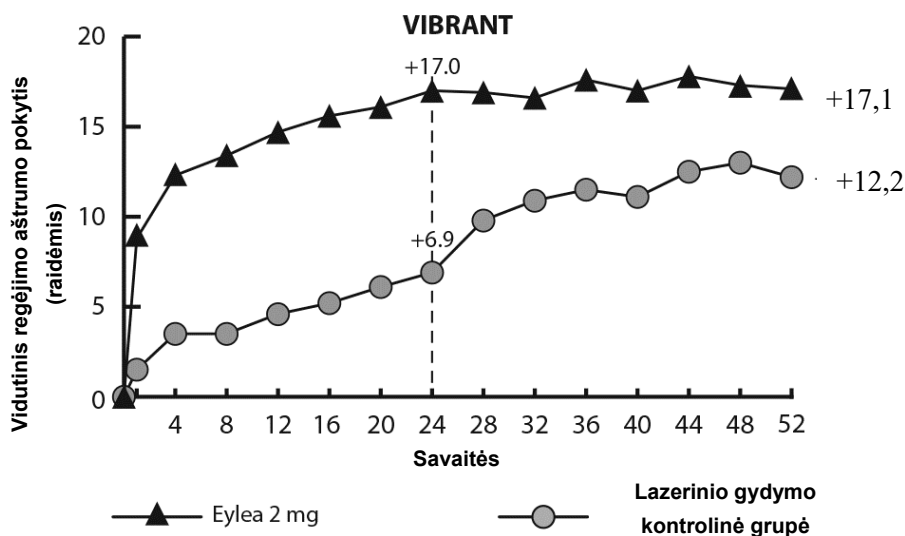
C) MK vidurkio skirtumas ir 95 % pasikliautinis intervalas (PI) pagal ANCOVA, kai vertinamos gydymo grupės, GKRA vertės tyrimo pradžioje ( $> 20/200$  ir  $\leq 20/200$ ) ir regionai (Šiaurės Amerika plg. Japonija) – kaip fiksuoti poveikiai, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas.

D) Gydomos pacientų grupėse Eylea vartojimo trukmė buvo padidinta nuo 4 (pradedant 24-ąja gydymo savaitę) iki 8 savaičių (48-ą savaitę).

E) Padedant nuo 24-os savaitės lazeriu gydoma grupė galėjo gauti gelbstintįjį gydymą Eylea, jeigu jie atitiko bent vieną tinkamumo kriterijų. 67 asmenims šioje grupėje buvo pritaikytas gelbstintysis gydymas Eylea. Fiksuotas Eylea gelbstinčiojo gydymo režimo metu Eylea 2 mg buvo vartojama kas 4 savaites, po kurių kas 8 savaites buvo atliekamos injekcijos.

F) Nominalinė p vertė.

**3 pav.** Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę VIBRANT tyrime



Tyrimo pradžioje Eylea ir lazerinio gydymo grupėse perfuzija atitinkamai buvo 60 % ir 68 %. 24-ą savaitę perfuzija nustatyta atitinkamai 80 % ir 67 %. Eylea grupėje iki 52 savaitės pacientams išliko perfuzija. Lazerinio gydymo grupėje, kurioje pacientai atitiko gelbstinčiojo gydymo Eylea, taikomo nuo 24-os savaitės, kriterijus, pacientų, kuriems išliko perfuzija, skaičius iki 52-os savaitės padidėjo iki 78 %.

#### *Diabetinė geltonosios dėmės edema*

Pacientams, sergantiems DGDE, Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų (VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup>) metu. Iš viso 862 pacientams buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (576 pacientai vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 23 iki 87 metų, vidutiniškai 63 metai. DGDE tyrimuose maždaug 47 % (268/576) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 9 % (52/576) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Dauguma pacientų abiejuose tyrimuose sirgo II tipo diabetu.

Abiejuose tyrimuose pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1, skiriant 1 iš 3 dozavimo režimų:

- 1) Eylea skiriamas po 2 mg kas 8 savaites, 5 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea skiriamas po 2 mg kas 4 savaites (Eylea 2Q4); ir
- 3) geltonosios dėmės lazerinė fotokoaguliacija (aktyvi kontrolė).

Nuo 24-os savaitės pacientai, atitinkantys iš anksto nurodytą netenkamo regėjimo ribą, galėjo būti atrinkti gauti papildomą gydymą: Eylea grupių pacientai galėjo gauti gydymą lazeriu, o kontrolinės grupės pacientai galėjo gauti gydymą Eylea.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo vidutinis GKRA pokytis 52-ą savaitę nuo tyrimo pradžios. Abiejose Eylea 2Q8 ir Eylea 2Q4 grupėse nustatytas veiksmingumas buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei kontrolinėje grupėje. Ši nauda išliko iki 100-osios savaitės.

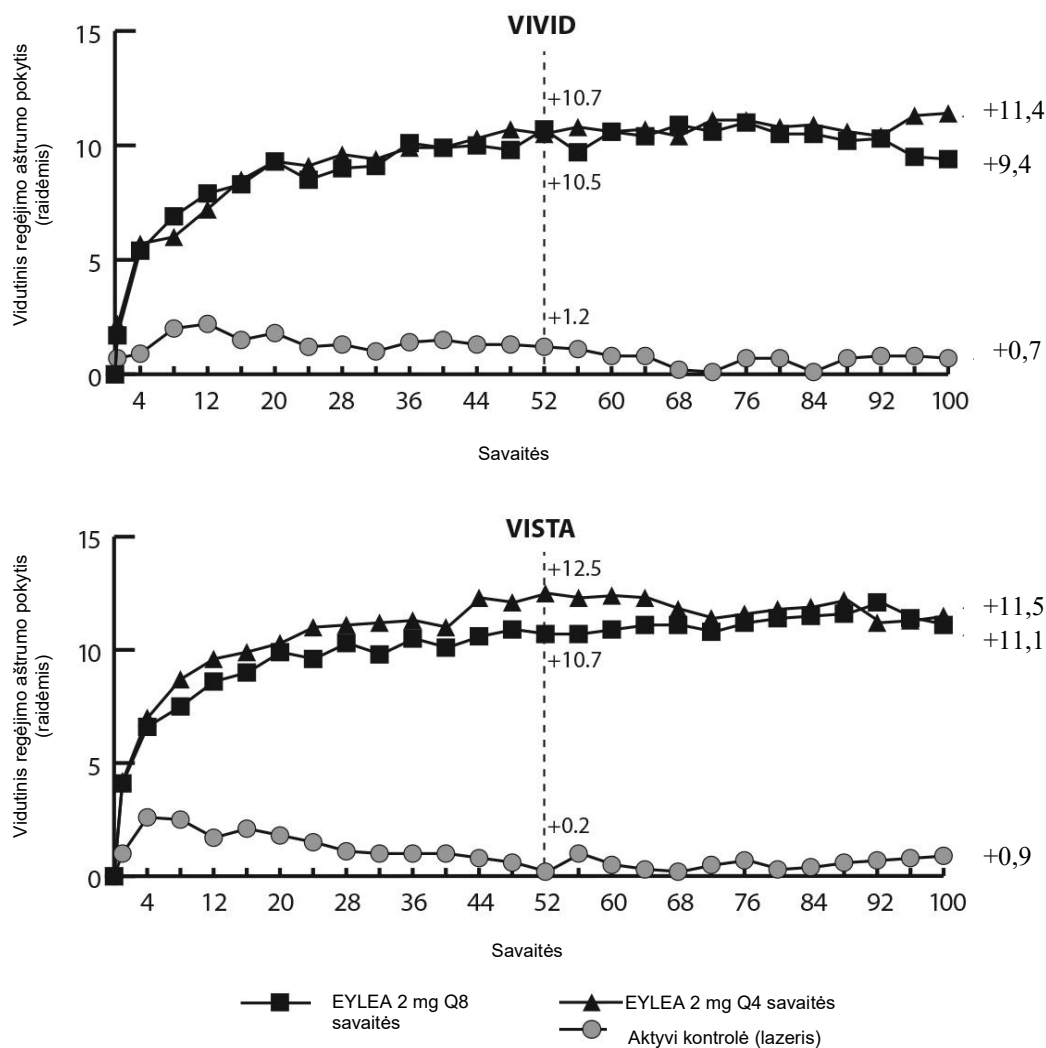
Išsamūs VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 5 lentelėje ir 4 paveiksle.

**5 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę ir 100-ąją savaitę (visa analizės grupė (VAG, atliekant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP)) VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu

Veiksmingumo rezultatai	VIVID <sup>DGDE</sup>						VISTA <sup>DGDE</sup>					
	52 savaitės			100 savaitių			52 savaitės			100 savaitių		
	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktyvi kontrolė (lazeris) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktyvi kontrolė (lazeris) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 154)
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT <sup>E</sup> raidžių skalę (SN)	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
MK vidurkio <sup>B,C,E</sup> skirtumas (97,5 % PI)	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)	
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Koreguotas skirtumas <sup>D,C,E</sup> (97,5 % PI)	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 5 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį
- B MK vidurkis ir PI pagal ANCOVA modelį, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas ir faktorius. Taip pat įtraukti regionai (Europa/Australija plg. Japonija) kaip VIVID<sup>DGDE</sup> faktorius ir anksčiau buvęs miokardo infarktas (MI) ir (arba) koreguotas regėjimo aštrumas (KRA) kaip VISTA<sup>DGDE</sup> faktorius
- C Skirtumą sudaro Eylea grupės reikšmė minus kontrolinės (lazerio) grupės reikšmė
- D Skirtumas su pasikliautinoju intervalu (PI) ir statistinis testas skaičiuojami naudojant *Mantel-Haenszel* testą, pritaikytą regionui (Europa/Australija plg. Japonija) VIVID<sup>DGDE</sup> tyrime ir MI arba KRA medicininė anamnezė VISTA<sup>DGDE</sup> tyrime
- E GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas  
ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas  
PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas  
MK: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA  
PI: pasikliautinis intervalas

**4 pav.** Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 100-osios savaitės, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę, VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu



Gydymo poveikis vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, pradinį HbA1c, pradinį regėjimo aštrumą, ankstesnį gydymą anti-KEAF preparatais), atlikus kiekvieno tyrimo atskirą ir bendrąją analizę, atitiko rezultatus bendroje populiacijoje.

VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų metu atitinkamai 36 (9 %) ir 197 (43 %) pacientų anksčiau buvo gydyti anti-KEAF preparatais, vaisto išsiskyrimo iš organizmo laikotarpis buvo 3 mėnesiai arba ilgesnis. Gydymo poveikis pacientų, kurie anksčiau buvo gydomi KEAF inhibitoriumi, pogrupyje, buvo panašus į poveikį, nustatytą pacientams, kurie nebuvo gydomi KEAF inhibitoriumi.

Pacientai, sergantys abiejų akių liga, galėjo būti atrinkti gauti kitos akies gydymą anti-KEAF preparatais, jei gydytojas nustatė tokį poreikį. VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimo metu 217 (70,7 %) Eylea pacientų buvo skirtos Eylea injekcijos į abi akis iki 100-osios savaitės; VIVID<sup>DGDE</sup> tyrimo metu 97 (35,8 %) Eylea pacientų buvo skirtas kitas kitos akies gydymas anti-KEAF preparatais.

Nepriklausomame palyginamajame tyrimo (DRCR.net Protocol T) lankstus dozavimo režimas rėmėsi griežtais OKT ir kartotino regėjimo gydymo kriterijais. Aflibercepto grupėje (n = 224) pagal šį gydymo režimą 52-ą savaitę pacientai vidutiniškai gavo 9,2 injekcijas, kas yra panašu į dozių kiekį, kurį gavo VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimų Eylea 2Q8 grupės pacientai. Bendras efektyvumas aflibercepto grupėje Protocol T tyrimo buvo panašus į Eylea 2Q8



grupės VIVID<sup>DGDE</sup> ir VISTA<sup>DGDE</sup> tyrimuose. Protocol T tyrime pacientų dalis, kurių regėjimas nuo gydymo pradžios buvo pagerėjęs mažiausiai 15 raidžių (vidutiniškai 13,3 raidėmis) buvo 42 %. Saugumo rezultatai parodė, kad bendras akių ir nesusijusių su akimis nepageidaujamų reiškinių (įskaitant ATE) dažnis buvo panašus visose gydymo grupėse kiekviename tyrime ir tarp tyrimų.

VIOLET – 100 savaičių trukmės, daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo DGDE sergantys pacientai ir kurio metu buvo lyginami trys skirtingi DGDE gydymo Eylea 2 mg dozavimo režimai po mažiausiai vienerių metų gydymo fiksuotais intervalais, kai gydymo pradžioje buvo viena po kitos suleistos 5 injekcijos kas mėnesį, o toliau vaistinio preparato buvo suleidžiama kas 2 mėnesius. Tyrimo metu buvo įvertinta, ar Eylea 2 mg dozavimas, pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo režimą (2T&E, kai injekcijų intervalai buvo palaikomi mažiausiai kas 8 savaites ir palaiptai ilginami, remiantis klinikiniais ir anatominiiais rezultatais), ir Eylea 2 mg dozavimas pagal poreikį (2PRN, kai pacientai buvo stebimi kas 4 savaites ir vaistinio preparato buvo suleidžiama pagal poreikį, remiantis klinikiniais ir anatominiiais rezultatais), yra ne prastesni palyginti su Eylea 2 mg dozavimu kas 8 savaites (2Q8) antraisiais ir trečiaisiais gydymo metais.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės) buvo  $0,5 \pm 6,7$  raidės 2T&E grupėje ir  $1,7 \pm 6,8$  raidės 2PRN grupėje, palyginti su  $0,4 \pm 6,7$  raidės 2Q8 grupėje, pasiekiant statistiškai ne mažesnę veiksmingumą (angl. *non-inferiority*) ( $p < 0,0001$  abiemis palyginimams; NI riba 4 raidės). GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 100-os savaitės atitiko 52-os savaitės rezultatus:  $-0,1 \pm 9,1$  raidės 2T&E grupėje ir  $1,8 \pm 9,0$  raidės 2PRN grupėje, palyginti su  $0,1 \pm 7,2$  raidės 2Q8 grupėje. Vidutinis injekcijų skaičius per 100 savaičių 2Q8fix, 2T&E ir 2PRN grupėse atitinkamai buvo 12,3; 10,0 ir 11,5.

Akių ir sisteminės saugumo savybės visose 3 gydymo grupėse buvo panašios į stebėtąsias pagrindiniuose VIVID ir VISTA tyrimuose.

2T&E grupėje intervalų tarp injekcijų ilginimas ir trumpinimas vyko tyrėjo nuožiūra; tyrimo metu buvo rekomenduojama ilginti po 2 savaites.

#### *Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija*

Anksčiau negydytiems pacientams azijiečiams, sergantiems miopine GNV, Eylea saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atsitiktinės atrankos, daugiacentrio, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Iš viso 121 pacientui buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (90 pacientų vartojo Eylea). Pacientų amžius buvo nuo 27 iki 83 metų, vidutiniškai 58 metai. Miopinės GNV tyrime maždaug 36 % (33/91) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas Eylea, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 10 % (9/91) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni.

Pacientams buvo atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 3:1 skirta leisti 2 mg Eylea į stiklakūnį arba atlikti placebo injekcijas vieną kartą tyrimo pradžioje, ir papildomas injekcijas kas mėnesį, jei liga išliko arba pasikartojė iki 24-os savaitės, kai buvo vertinama pagrindinė vertinamoji baigtis. 24-ą savaitę pacientams, kuriems iš pradžių buvo atsitiktinės atrankos būdu skirta vartoti placebo, galėjo būti atrinkti vartoti pirmąją Eylea dozę. Po to abiejų grupių pacientai toliau galėjo būti atrinkti papildomoms injekcijoms atlikti, jei liga išliko arba pasikartojė.

Skirtumas tarp grupių, kurioms buvo taikomas skirtingas gydymas, statistiškai reikšmingai skyrėsi Eylea naudai pagal pagrindinę vertinamąją baigtį (GKRA pokytį) ir patvirtinamąjį antrinį veiksmingumo kriterijų (pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo 15 raidžių pagal GKRA) 24-ą savaitę nuo tyrimo pradžios. Skirtumas pagal pagrindines vertinamąsias baigtis išliko iki 48-os savaitės.

Išsamūs MYRROR tyrimo analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 6 lentelėje ir 5 paveiksle.

**6 lentelė.** Veiksmingumo rezultatai 24-ą savaitę (pirminė analizė) ir 48-ą savaitę (visas analizių rinkinys taikant PSDP<sup>A)</sup>) MYRROR tyrimo metu

Veiksmingumo rezultatai	MYRROR			
	24 savaitės		48 savaitės	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Placebas (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Placebas/ Eylea 2 mg (N = 31)
Vidutinis raidžių balo pagal GKRA <sup>B)</sup> pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT (SN) <sup>B)</sup>	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
MK vidurkis skirtumas <sup>C,D,E)</sup> (95 % PI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Svorinis skirtumas <sup>D,F)</sup> (95 % PI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) PSDP: paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimas

B) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas  
ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas  
SN: standartinis nuokrypis

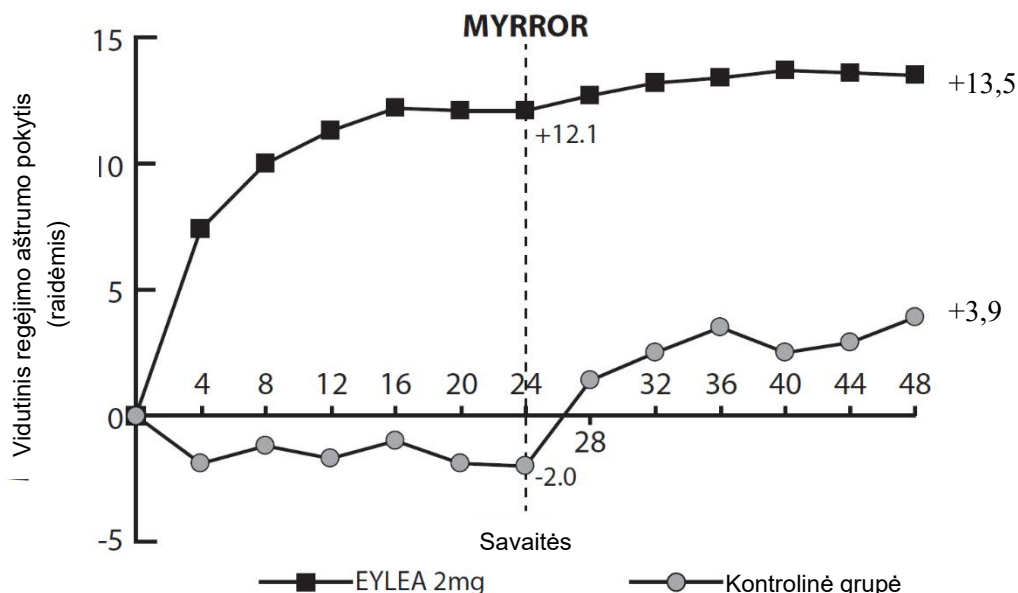
C) MK vidurkis: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA modelį

D) PI: pasikliautinis intervalas

E) MK vidurkis skirtumas ir 95 % PI pagal ANCOVA modelį, kai vertinamos gydymo grupės ir šalis (paskirties šalis) kaip fiksuoti poveikiai ir pradinį GKRA kaip kovariantą.

F) Skirtumas ir 95 % PI skaičiuojami naudojant Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testą, pritaikytą šaliai (paskirties šaliai)

**5 pav.:** Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48-os savaitės pagal gydymo grupę MYRROR tyrime (visas analizių rinkinys, PSDP)



### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Eylea tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Eylea skiriamas tiesiog į stiklakūnį, siekiant sukelti lokalų poveikį akyje.

### Absorbcija / pasiskirstymas

Į stiklakūnį suleistas afliberceptas lėtai absorbuojamas iš akies į sisteminę kraujotaką ir sisteminėje kraujotakoje aptinkamas neaktyvaus, stabilaus, su KEAF susijungusio komplekso pavidalu; tačiau tik „laisvas afliberceptas“ gali susijungti su endogeniniu KEAF.

Farmakokinetikos subtyrimo metu, suleidus į stiklakūnį 2 mg aflibercepto, 6 neovaskuline šlapiąja SGDD sergantiems pacientams, kuriems buvo dažnai imami mėginiai, didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje (sisteminė  $C_{max}$ ), praėjus nuo 1 iki 3 parų po injekcijos, buvo maža, vidutiniškai 0,02 mikrogramų/ml (svyravo nuo 0 iki 0,054), o praėjus dviem savaitėms po injekcijos beveik visiems pacientams ji buvo neišmatuojama. Afliberceptas, skiriamas į stiklakūnį kas 4 savaites, plazmoje nesikaupia.

Vidutinė didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje yra maždaug nuo 50 iki 500 kartų mažesnė už koncentraciją, reikalingą 50 % nuslopinti biologinį sisteminio KEAF aktyvumą tyrimuose su gyvūnais, kuriems buvo nustatyti kraujospūdžio pokyčiai, kai cirkuliuojančio laisvo aflibercepto koncentracija pasiekė apytikriai 10 mikrogramų/ml, ir kraujospūdis grįžo į pradinį lygį, kai koncentracija sumažėjo apytikriai iki mažiau kaip 1 mikrogramo/ml. Tikėtina, kad pacientams į stiklakūnį suleidus 2 mg aflibercepto, vidutinė didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje yra daugiau nei 100 kartų mažesnė už koncentraciją, kuri, atliekant tyrimus su sveikais savanoriais, buvo reikalinga sujungti pusei maksimalaus sisteminio KEAF kiekio (2,91 mikrogramų/ml). Taigi sisteminis farmakodinaminis poveikis, pvz., poveikis kraujospūdžiui, nėra tikėtinas.

Šie farmakokinetikos rezultatai buvo patvirtinti farmakokinetikos tyrimais pacientams, kuriems yra CTVO, TVŠO, DGDE arba miopinė GNV: vidutinės laisvo aflibercepto  $C_{max}$  plazmoje buvo panašios (reikšmės varijavo 0,03-0,05 mikrogramų/ml intervale, individualiais atvejais neviršydamos 0,14 mikrogramų/ml reikšmės). Po to laisvo aflibercepto kiekis plazmoje palaipsniui, įprastai per vieną savaitę sumažėja, kol tampa mažesnis arba artimas žemutinei apskaičiavimo ribai. Neapskaičiuojamos koncentracijos pasiekiamos po 4 savaitių visiems pacientams iki kito vaisto pavartojimo.

### Eliminacija

Kadangi Eylea yra baltymų pagrindu sukurtas vaistinis preparatas, metabolizmo tyrimų nebuvo atlikta.

Laisvas afliberceptas jungiasi prie KEAF ir sudaro stabilų, inertinį kompleksą. Tikėtina, kad ir laisvas, ir sujungtas afliberceptas, kaip ir kiti dideli baltymai, pašalinamas proteolizinio katabolizmo būdu.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialių tyrimų su Eylea neatlikta.

VIEW2 tyrime dalyvavusių pacientų, iš kurių 40 % buvo sutrikusi inkstų funkcija (24 % lengvas, 15 % vidutinis ir 1 % sunkus inkstų funkcijos sutrikimas), farmakokinetinė analizė neparodė skirtumų, sprendžiant pagal aktyvaus vaisto koncentraciją plazmoje, kai injekcijos į stiklakūnį skiriamos kas 4 arba 8 savaites.

Panašūs rezultatai gauti GALILEO tyrime pacientams, kuriems yra CTVO, ir VIVID<sup>DGDE</sup> tyrime pacientams, kuriems yra DGDE, ir MYRROR tyrime pacientams, kuriems yra miopinė GNV.

## 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu kartotinių dozių toksinis poveikis pastebėtas, tik kai sisteminė ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma žymiai viršijančia maksimalią ekspoziciją žmogui, susidarančią į stiklakūnį suleidus numatytą klinikinę dozę, todėl klinikinė šio poveikio reikšmė yra maža.

Beždžionių, kurioms buvo skiriama aflibercepto į stiklakūnį, nosies kriauklių kvėpavimo epitelyje buvo nustatytos erozijos ir išopėjimai, kai sisteminė ekspozicija viršijo maksimalią ekspoziciją žmogui. Remiantis laisvo aflibercepto  $C_{max}$  ir AUC, ši sisteminė ekspozicija buvo maždaug 200 ir 700 kartų didesnė, palyginti su atitinkamomis reikšmėmis žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį. Beždžionėms skiriant 0,5 mg/akiai, kas atitinka nepageidaujamo poveikio nesukeliantį kiekį (angl. *No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*), sisteminė ekspozicija buvo 42 ir 56 kartus didesnė, atitinkamai remiantis  $C_{max}$  ir AUC.

Aflibercepto mutageninio arba kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Aflibercepto poveikis vystymuisi gimdoje nustatytas embriono-vaisiaus vystymosi tyrimuose su vaikingomis triušų patelėmis, vaistinio preparato leidžiant į veną (nuo 3 iki 60 mg/kg) ir po oda (nuo 0,1 iki 1 mg/kg). Vaikingoms patelėms NOAEL buvo atitinkamai 3 mg/kg arba 1 mg/kg. NOAEL vystymuisi nenustatytas. Skiriant 0,1 mg/kg, sisteminė ekspozicija, remiantis laisvo aflibercepto  $C_{max}$  ir bendroji AUC, buvo maždaug 17 ir 10 kartų didesnė, palyginti su atitinkamomis reikšmėmis žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį.

Poveikis patinų ir patelių vaisingumui buvo vertinamas kaip dalis 6 mėnesių trukmės tyrimo su beždžionėmis, kurioms afliberceptas buvo leidžiamas į veną 3-30 mg/kg dozėmis. Skiriant visas tiriamas dozes, buvo nustatytas mėnesinių nebuvimas arba nereguliarios mėnesinės, susijusios su patelių reprodukcinio hormono koncentracijos pokyčiais, ir spermos morfologijos bei judrumo pokyčiai. Remiantis laisvo aflibercepto  $C_{max}$  ir AUC, kurie nustatyti į veną suleidus 3 mg/kg dozę, sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 4900 kartų ir 1500 kartų didesnė, palyginti su ekspozicija žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį. Visi pokyčiai buvo grįžtami.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Polisorbatas 20 (E 432)  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (pH koregavimui)  
Dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas (pH koregavimui)  
Natrio chloridas  
Sacharozė  
Injekcinis vanduo

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

2 metai

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytą flakoną galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje nei 25 °C temperatūroje iki 24 valandų. Atidarius flakoną, reikia laikyti aseptinių sąlygų.

## 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tirpalas flakone (I tipo stiklo), užkimštame kamščiu (elastomero gumos), ir 18 G filtro adata. Kiekviename flakone yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio. Pakuotės dydis: 1 flakonas + 1 filtro adata.

## 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui į vieną akį.

Flakone yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį.

Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniame tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

### Filtro adata:

BD Blunt Filter (Fill) adata, neskirta injekcijai į odą.

BD Blunt Filter (Fill) adatos negalima autoklavuoti.

Filtro adata nepirogeniška. Nenaudokite, jei individuali pakuotė pažeista.

Panaudotą BD Blunt Filter (Fill) adatą išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį.

Ispėjimas: pakartotinis filtro adatos naudojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą ir (arba) sužalojimą.

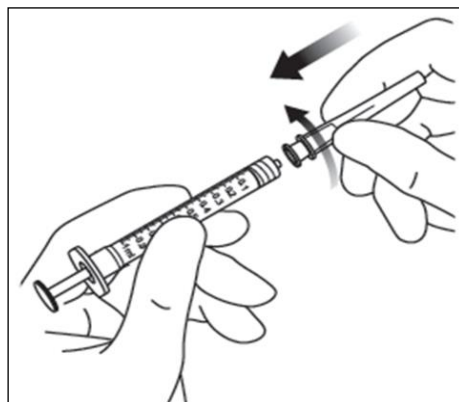
Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

### **Flakono naudojimo instrukcija:**

1. Nuimkite plastikinį dangtelį ir dezinfekuokite išorinę guminio flakono kamščio dalį.

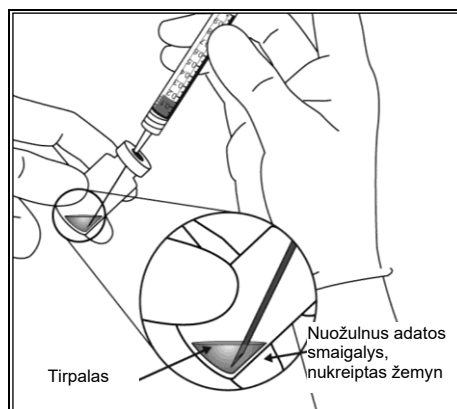
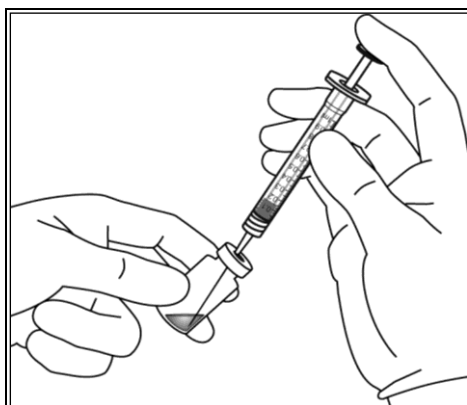


2. Prie 1 ml sterilaus *Luer-lock* švirkšto pritvirtinkite 18 G, 5 mikronų filtro adatą, esančią dėžutėje.

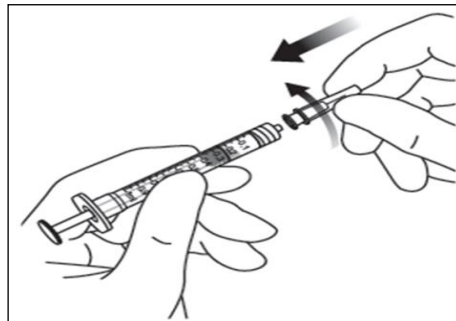


3. Stumkite filtro adatą į flakono kamščio centrą, kol adata bus visiškai įstumta į flakoną, o jos smaigalys pasieks flakono dugną arba dugno kraštą.

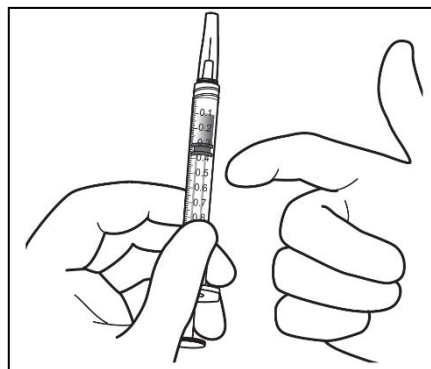
- Laikydami aseptinės technikos, ištraukite visą Eylea flakono turinį į švirkštą, laikydami flakoną stačioje padėtyje, šiek tiek pakreiptą, kad būtų lengviau ištraukti tirpalą. Kad nebūtų įtraukta oro, įsitikinkite, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys yra panardintas į skystį. Traukdami tirpalą, dar labiau pakreipkite flakoną, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys liktų panardintas į skystį.



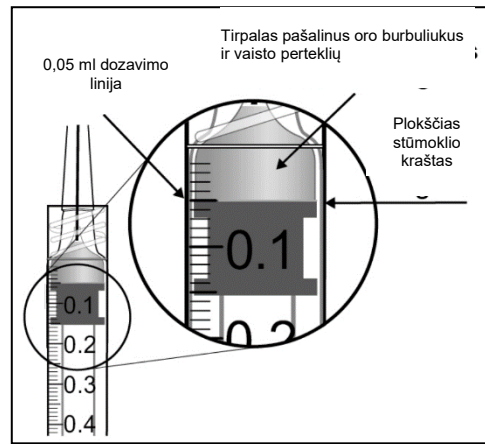
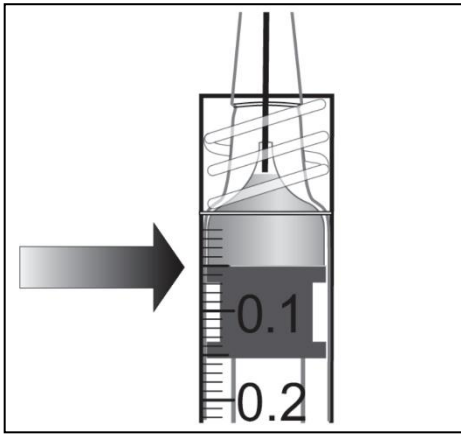
- Baigdami ištraukti tirpalą iš flakono, įsitikinkite, jog stūmoklio trauklė pakankamai atitraukta, kad filtro adata liktų visiškai tuščia.
- Nuimkite filtro adatą ir tinkamai ją išmeskite.  
Pastaba: filtro adatos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.
- Laikydami aseptinės technikos, ant *Luer-lock* švirkšto antgalio tvirtai užsukite 30 G × ½ colio injekcinę adatą.



- Laikydami švirkštą su vertikaliai į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.



- Pašalinkite visus oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspausdami stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su 0,05 ml žyma ant švirkšto.



10. Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš vienkartinio flakono gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

## 8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/797/002

## 9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. lapkričio 22 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2017 m. liepos 13 d.

## 10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Eylea 114,3 mg/ml injekcinis tirpalas

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml injekcinio tirpalo yra 114,3 mg aflibercepto (*afliberceptum*)\*.

Kiekviename flakone yra 30,1 mg aflibercepto 0,263 ml tirpale. Taip gaunamas tinkamas kiekis vienai 0,07 ml dozei, kurioje yra 8 mg aflibercepto, suleisti.

\* Afliberceptas yra sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) 1 ir 2 receptorių ekstraląstelinį domenu, sujungtas su žmogaus IgG1 Fc fragmentu ir gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Tirpalas yra skaidrus arba lengvai opalinis, bespalvis arba gelsvas, izoosmosinis tirpalas, kurio pH 5,8.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

Eylea skirtas suaugusiesiems

- neovaskulinės (šlapiosios) senatvinės geltonosios dėmės degeneracijos (nSGDD) gydymui (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimo dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE) gydymui (žr. 5.1 skyrių).

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Eylea turi leisti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties.

#### Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 8 mg aflibercepto, atitinkanti 0,07 ml tirpalo. Dozavimas yra toks pat nSGDD ir DGDE indikacijoms. Eylea 8 mg dozei reikia naudoti Eylea 114,3 mg/ml flakoną.

Gydyti Eylea pradama 1 injekcija per mėnesį, kol pačiam suleidžiamos 3 dozės. Tada, remiantis gydytojo nustatytais regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatais, injekcijų intervalas gali būti ilginamas iki 4 mėnesių. Paskui gydymo intervalai gali būti toliau ilginami iki 5 mėnesių, pvz., taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą, kad būtų palaikomi stabilūs regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatai (žr. 5.1 skyrių).

Jei regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatai pablogėja, gydytojo nuožiūra gydymo intervalas turi būti atitinkamai trumpinamas. Trumpiausias intervalas tarp 2 injekcijų palaikymo fazėje yra 2 mėnesiai.

Gydymas Eylea mėnesine 8 mg doze, pačiam suleidžiant daugiau kaip 3 dozes, tirtas nebuvo.



Stebėjimo vizitų dažnis nustatomas remiantis paciento būkle ir gydytojo nuožiūra. Reiškieniai, dėl kurių reikia sustabdyti gydymą, išvardyti 4.4 skyriuje.

### Ypatingos populiacijos

#### *Inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, specialių tyrimų neatlikta.

Turimi duomenys nerodo, kad šiems pacientams reikėtų koreguoti Eylea dozę (žr. 5.2 skyrių).

#### *Senyvi žmonės*

Turimi duomenys nerodo, kad šiems pacientams reikėtų koreguoti Eylea dozę.

#### *Vaikų populiacija*

Eylea 114,3 mg/ml saugumas ir veiksmingumas vaikams bei jaunesniems kaip 18 metų paaugliams neištirti. Eylea 114,3 mg/ml nėra skirtas vaikų populiacijai nSGDD ir DGDE indikacijoms.

### Vartojimo metodas

Eylea vartojamas tik injekcijomis į stiklakūnį.

Injekcijas į stiklakūnį turi atlikti kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties, laikydamasis medicininių standartų ir atitinkamų gairių. Visuomet reikia užtikrinti tinkamą anesteziją ir aseptines sąlygas, įskaitant vietinio poveikio plataus spektro antimikrobinių preparatų vartojimą (pvz., joduotu povidonu patepti odą aplink akį, akies voką ir akies paviršius). Rekomenduojama atlikti chirurginę rankų dezinfekciją, mūvėti sterilias pirštines, naudoti sterilią uždangą ir sterilų akies vokų skėtiklį (arba analogišką įtaisą).

Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnio ertmę, 3,5-4,0 mm už limbo, vengiant horizontalaus meridiano ir nukreipiant ją į akies obuolio centrą. Tuomet suleidžiamas 0,07 ml injekcinio tirpalo kiekis. Kiekvienai paskesnei injekcijai reikia parinkti skirtingą odenos vietą.

Iš karto po injekcijos į stiklakūnį reikia stebėti, ar pacientams nedidėja akispūdis. Tinkami stebėsenos metodai gali būti regos nervo disko perfuzijos tikrinimas arba tonometrija. Jeigu prireiktų, turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę.

Po injekcijos į stiklakūnį pacientams reikia paaiškinti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokius endoftalmitui būdingus simptomus (pvz., akies skausmą, akies paraudimą, fotofobiją, neryškų regėjimą).

Kiekvieną flakoną reikia naudoti tik vienai akiai gydyti.

Po injekcijos išmeskite nesuvartotą vaistinį preparatą arba atliekas laikydamiesi vietinių reikalavimų.

Vaistinio preparato ruošimas prieš vartojant aprašytas 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Akies arba aplinkinių audinių infekcija.
- Aktyvus sunkus vidinis akies uždegimas.

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

## Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

Injekcijos į stiklakūnį, įskaitant Eylea, yra susijusios su endoftalmitu, vidiniu akies uždegimu, tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimu ir traumine katarakta (žr. 4.8 skyrių). Leidžiant Eylea, visada būtina laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokią simptomą, verčiantį galvoti apie endoftalmitą arba apie bet kokią kitą anksčiau minėtą komplikaciją, ir reikia juos atitinkamai gydyti.

## Padidėjęs akispūdis

Per 60 minučių po injekcijos į stiklakūnį, įskaitant Eylea injekcijas, buvo laikinų akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Būtina ir matuoti akispūdį, ir tikrinti regos nervo disko perfuziją bei tinkamai gydyti šiuos sutrikimus. Pacientams, kuriems prastai kontroliuojama glaukoma, reikia specialių atsargumo priemonių (kai akispūdis  $\geq 30$  mmHg, Eylea leisti negalima).

## Imunogeninės savybės

Kadangi afliberceptas yra terapinis baltymas, jis turi potencialių imunogeninių savybių (žr. 5.1 skyrių). Pacientams reikia pasakyti, kad praneštų apie bet kokius vidinio akies uždegimo požymius ir simptomus, pvz., skausmą, fotofobiją arba paraudimą, kurie gali būti klinikiniai padidėjusio jautrumo požymiai.

## Sisteminis poveikis

Buvo gauta pranešimų apie sisteminį nepageidaujamą poveikį sulėidus KEAF inhibitorių į stiklakūnį, įskaitant hemoragijas už akies ribų ir arterijų tromboembolinius reiškinius, taigi yra teorinė rizika, kad tai gali būti susiję su KEAF slopinimu (žr. 4.8 skyrių).

Duomenų apie nSGDD ir DGDE sergančių pacientų, kuriems per paskutinius 6 mėnesius buvo insultas, praeinantys smegenų išemijos priepuoliai arba miokardo infarktas, gydymo saugumą nepakanka. Gydant tokius pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių.

## Abiejų akių gydymas

Gydymo Eylea 114,3 mg/ml vienai akiai saugumo ir veiksmingumo leidžiant į abi akis tuo pačiu metu tyrimų neatlikta (žr. 5.1 skyrių). Jei tuo pačiu metu gydomos abi akys, gali padidėti sisteminė ekspozicija, todėl gali padidėti sisteminių nepageidaujamų reiškinių rizika.

## Vartojimas kartu su kitais anti-KEAF

Duomenų apie Eylea vartojimą kartu su kitais anti-KEAF vaistiniaisiais preparatais (sistemiškai arba akyje) nepakanka.

## Gydymo sustabdymas

Gydymą reikia sustabdyti tais atvejais, kai:

- geriausiai koreguoto regėjimo aštrumas (GKRA) sumažėjo  $\geq 30$  raidžių, palyginti su ankstesniu regėjimo aštrumo vertinimu;
- yra regmatogeninė tinklainės atšoka arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės skylės;
- yra tinklainės plyšimas;
- po tinklainės įvyko hemoragija, apimanti tinklainės duobutės centrą, arba jei hemoragijos apimtis yra  $\geq 50$  % viso pažeidimo ploto;
- per praėjusias 28 dienas buvo atlikta akies operacija arba planuojama ją atlikti per artimiausias 28 dienas.

### Tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas

Rizikos veiksniams, susijusiems su tinklainės pigmentinio epitelio plyšimu po nSGDD gydymo anti-KEAF vaistiniais preparatais, priskiriama plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka. Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio plyšimo rizikos veiksnių, pradėdant gydymą afliberceptu reikia laikytis atsargumo priemonių.

### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Eylea 114,3 mg/ml injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.6 skyrių).

### Populiacijos, apie kurias duomenų nepakanka

Cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatytas virš 12 % HbA1c arba proliferacinė diabetinė retinopatija, gydymo Eylea patirties nepakanka.

Eylea vartojimas pacientams, kuriems nustatytos aktyvios sisteminės infekcijos arba pacientams, kuriems tuo pat metu yra tokios akių būklės, kaip tinklainės atšoka arba geltonosios dėmės skylė, neištirtas. Taip pat nėra cukriniu diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatyta nekontroliuojama hipertenzija, gydymo Eylea patirties. Gydydamas tokius pacientus, gydytojas turi atsižvelgti į šios informacijos trūkumą.

## **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta.

## **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

### Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Eylea 114,3 mg/ml injekcijos į stiklakūnį.

### Nėštumas

Duomenų apie aflibercepto vartojimą nėštumo metu nepakanka.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Eylea 114,3 mg/ml nėštumo metu vartoti negalima, nebent galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

### Žindymas

Remiantis labai ribotais duomenimis žmonėms, afliberceptas gali išsiskirti į motinos pieną mažais kiekiais. Afliberceptas yra didelė baltymo molekulė, todėl tikimasi, kad kūdikis absorbuos minimalų vaistinio preparato kiekį. Aflibercepto poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas. Laikantis atsargumo priemonių, gydymo Eylea 114,3 mg/ml metu žindyti nerekomenduojama.

### Vaisingumas

Duomenų apie poveikį žmonių vaisingumui nėra. Didelės sisteminės ekspozicijos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad afliberceptas gali pažeisti patinų ir patelių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių).

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Eylea injekcija gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, nes galimas laikinas regėjimo sutrikimas, susijęs arba su injekcija, arba su akies apžiūra. Pacientai turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol regėjimo funkcija pakankamai atsistatys.

## 4.8 Nepageidaujamas poveikis

### Saugumo duomenų santrauka

Sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo katarakta (8,2 %), tinklainės hemoragija (3,6 %), padidėjęs akispūdis (2,8 %), stiklakūnio hemoragija (1,2 %), subkapsulinė katarakta (0,9 %), branduolinė katarakta (0,6 %), tinklainės atšoka (0,6 %) ir tinklainės plyšimas (0,5 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos pacientams, kurie buvo gydomi Eylea 114,3 mg/ml, buvo katarakta (8,2 %), sumažėjęs regėjimo aštrumas (4,4 %), stiklakūnio drumstys (4,0 %), junginės hemoragija (3,8 %), stiklakūnio atšoka (3,7 %), tinklainės hemoragija (3,6 %), padidėjęs akispūdis (2,8 %) ir akių skausmas (2,0 %).

Saugumo duomenys, stebėti 3 klinikiniuose tyrimuose, buvo panašūs pacientams, gydomiems Eylea 114,3 mg/ml (N = 1 217) ir Eylea 40 mg/ml (N = 556), bei pacientams, sergantiems nSGDD ir DGDE.

### Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Saugumo populiaciją sudarė iš viso 1 217 pacientų, gydytų Eylea 114,3 mg/ml 3 klinikiniuose II / III fazių tyrimuose (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Toliau aprašytiems saugumo duomenims priskiriamos visos nustatytos nepageidaujamos reakcijos, turinčios galimą priežastinį ryšį su injekcijos procedūra arba vaistiniu preparatu.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, taikant tokį apibūdinimą: labai dažnas ( $\geq 1/10$ ), dažnas (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnas (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), retas (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**1 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos atliekant II / III fazių tyrimus, kuriuose dalyvavo Eylea 114,3 mg/ml gydomi pacientai, sergantys nSGDD arba DGDE**

Organų sistemų klasė	Dažnas	Nedažnas	Retas
Imuninės sistemos sutrikimai	Padidėjęs jautrumas*		
Akių sutrikimai	Katarakta, padidėjęs akispūdis, stiklakūnio drumstys, stiklakūnio atšoka, stiklakūnio hemoragija, tinklainės hemoragija, regėjimo aštrumo sumažėjimas, akies skausmas, junginės hemoragija, taškinis keratitas, ragenos abrazijs	Tinklainės atšoka, tinklainės plyšimas, tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka, uveitas, iritas, iridociklitas, vitritas, žievinė katarakta, branduolinė katarakta, subkapsulinė katarakta, ragenos erozija, neryškus regėjimas, skausmas injekcijos vietoje, svetimkūnio pojūtis akyse, sustiprėjęs ašarojimas, hemoragija injekcijos vietoje, junginės hiperemija, akies voko edema, akies hiperemija, sudirginimas injekcijos vietoje	Ragenos edema, lęšiuko drumstis, tinklainės degeneracija, akies voko sudirginimas

\* Pranešta apie padidėjusį jautrumą, įskaitant išbėrimą, niežėjimą, dilgėlinę.

Toliau nurodytos vartojant Eylea 40 mg/ml stebėtos nepageidaujamos reakcijos, tikėtinos ir vartojant Eylea 114,3 mg/ml, tačiau apie jas nepranešta Eylea 114,3 mg/ml klinikinių tyrimų metu: neįprastas pojūtis akyje, ragenos epitelio defektas, priekinės kameros uždegimas, endoftalmitas, aklumas, trauminė katarakta, hipopionas, sunkios anafilaksinės ir (arba) anafilaktoidinės reakcijos.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

*Su vaistinių preparatų klase susijusios nepageidaujamos reakcijos*

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai (ang. *Arterial thromboembolic events*, ATE) yra nepageidaujamos reakcijos, galimai susijusios su sisteminiu KEAF slopinimu. Egzistuoja teorinė ATE, įskaitant insultą ir miokardo infarktą, rizika, į stiklakūnį suleidus KEAF inhibitorių. Aflibercepto klinikiniuose tyrimuose pacientams, sergantiems nSGDD ir DGDE, buvo pastebėtas mažas ATE dažnis. Visoms indikacijoms pastebimų skirtumų tarp grupių, gydytų Eylea 114,3 mg/ml ir lyginamuoju preparatu Eylea 40 mg/ml, nenustatyta.

## Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

### **4.9 Perdozavimas**

Perdozavus didesnis injekcijos tūris gali padidinti akispūdį. Todėl perdozavimo atveju reikia dažnai matuoti akispūdį ir, jei gydantis gydytojas nusprendžia, pradėti tinkamą gydymą (žr. 4.4 ir 6.6 skyrius).

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai / neovaskuliarizaciją slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – S01LA05

Afliberceptas yra rekombinantinis sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF 1 ir 2 receptorių ekstraląstelinį domenų fragmentų, sujungtų su žmogaus IgG1 Fc fragmentu.

Afliberceptas gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

#### Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktorius A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF) yra KEAF grupės angiogeninių faktorių atstovai, kurie gali veikti kaip endotelio ląstelių stiprūs mitogeniniai, chemotaksiniai ir kraujagyslių pralaidumo faktoriai. KEAF veikia per du tirozinkinazės receptorius, KEAFR-1 ir KEAFR-2, esančius endotelio ląstelių paviršiuje. PAF jungiasi tik prie KEAFR-1, kuris yra ir leukocitų paviršiuje. KEAF-A, pernelyg aktyvindamas šiuos receptorius, gali lemti patologinę neovaskuliarizaciją ir pernelyg intensyvų kraujagyslių pralaidumą. PAF gali veikti nepriklausomai, aktyvindamas KEAFR-1 skatinti uždegiminį atsaką tinklainėje ir, kaip žinoma, bloginti patologinę būklę sergant nSGDD, diabetine retinopatija (DR), DGDE ir tinklainės venų okliuzija (TVO).

#### Farmakodinaminis poveikis

Afliberceptas veikia kaip tirpus konkuruojantis receptoriaus, kuris prisijungia prie KEAF-A ir PAF didesniu afinitetu negu natūralūs receptoriai ir taip gali slopinti šių KEAF giminingų receptorių prisijungimą ir aktyvinimą.

Tyrimais su gyvūnais nustatyta, kad afliberceptas gali apsaugoti nuo patologinės neovaskuliarizacijos ir prasisunkimo iš kraujagyslių daugelyje įvairių akių ligos modelių.

#### nSGDD

nSGDD būdinga patologinė gyslainės neovaskuliarizacija (GNV). Kraujo bei skysčių prasisunkimas iš GNV vietos gali sukelti tinklainės edemą ir (arba) hemoragiją po tinklaine ir (arba) pačioje tinklainėje, dėl ko prarandamas regėjimo aštrumas.

Farmakodinaminis aflibercepto 114,3 mg/ml, vartojamo kas 12 (8Q12) ir kas 16 (8Q16) savaičių, poveikis yra aprašytas, palyginti su aflibercepto 40 mg/ml, vartojamo kas 8 savaites (2Q8) pagal nSGDD indikaciją. Šis poveikis parodytas kaip GNV dydžio pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 12 savaitės; bendro pažeidimo ploto pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 48, 60 ir 96 savaičių ir centrinio tinklainės sustorėjimo (CTS) pokytis, palyginti su pradiniu.

Jungtinėje 8Q12 arba 8Q16 gydytų pacientų grupėje GNV dydis 12 savaitę sumažėjo (MK vidurkis, remiantis mišriu kartotinių matavimų modeliu [angl. *mixed model for repeated measurements*, MMRM])  $-1,63 \text{ mm}^2$ , palyginti su  $-1,17 \text{ mm}^2$  pacientams, gydytiems 2Q8.

**2 lentelė. PULSAR tyrimo farmakodinamikos parametras (visa analizės imtis)**

Veiksmingumo baigtys	Savaitė	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
<b>Visos pažaidos ploto pokytis nuo tyrimo pradžios [mm<sup>2</sup>]</b>				
MK vidurkis <sup>A</sup>	12	-0,55		-0,30
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
MK vidurkis (SP) <sup>A</sup>		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
MK vidurkio skirtumas (95 % PI) <sup>A,B</sup>		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
MK vidurkis (SP) <sup>A</sup>		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
MK vidurkio skirtumas (95 % PI) <sup>A,B</sup>		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
MK vidurkis (SP) <sup>A</sup>		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
MK vidurkio skirtumas (95 % PI) <sup>A,B</sup>		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

<sup>A</sup> MK vidurkis, PI ir p vertė, remiantis MMRM, kai pradinė geriausio koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) vertė yra kovariantas, gydymo grupė yra faktorius, atrankai atsitiktinių imčių būdu taikyti apsilankymų ir stratifikavimo kintamieji (geografinis regionas, kategorinis tyrimo pradžios GKRA) yra fiksuotieji faktoriai, taip pat kaip sąveikos tarp pradinės GKRA vertės ir apsilankymo bei sąveikos tarp gydymo ir apsilankymo sąlygos.

<sup>B</sup> Absoliutusis skirtumas yra atitinkamai Eylea 8Q12 arba 8Q16 grupės minus 2Q8 grupės.

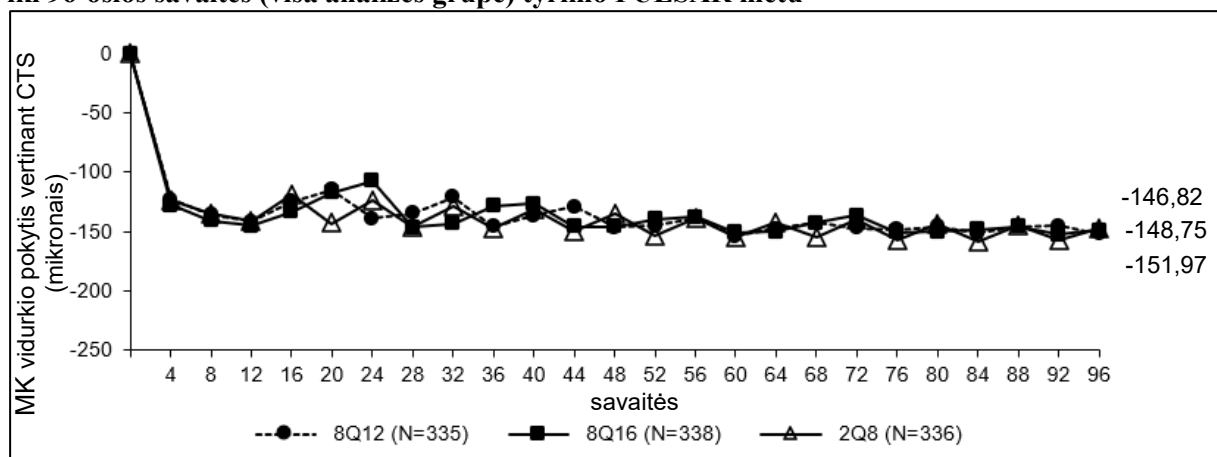
PI: Pasikliautinis intervalas

MK: Mažiausiasis kvadratas

SN: Standartinis nuokrypis

SP: Standartinė paklaida

**1 pav. MK vidurkio pokytis vertinant centrinį tinklainės sustorėjimą (CTS) nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės (visa analizės grupė) tyrimo PULSAR metu**



### DGDE

Diabetinei geltonosios dėmės edemai būdingas padidėjęs kraujagyslių pralaidumas ir tinklainės kapiliarų pažeidimas, dėl ko gali būti prarandamas regėjimo aštrumas.

Farmakodinaminis aflibercepto 114,3 mg/ml, vartojamo kas 12 (8Q12) ir kas 16 (8Q16) savaitių, poveikis yra aprašytas, palyginti su aflibercepto 40 mg/ml, vartojamo kas 8 savaites (2Q8) pagal DGDE indikaciją. Šis poveikis parodytas kaip prasisunkimo ploto pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48, 60 ir 96 savaitių.

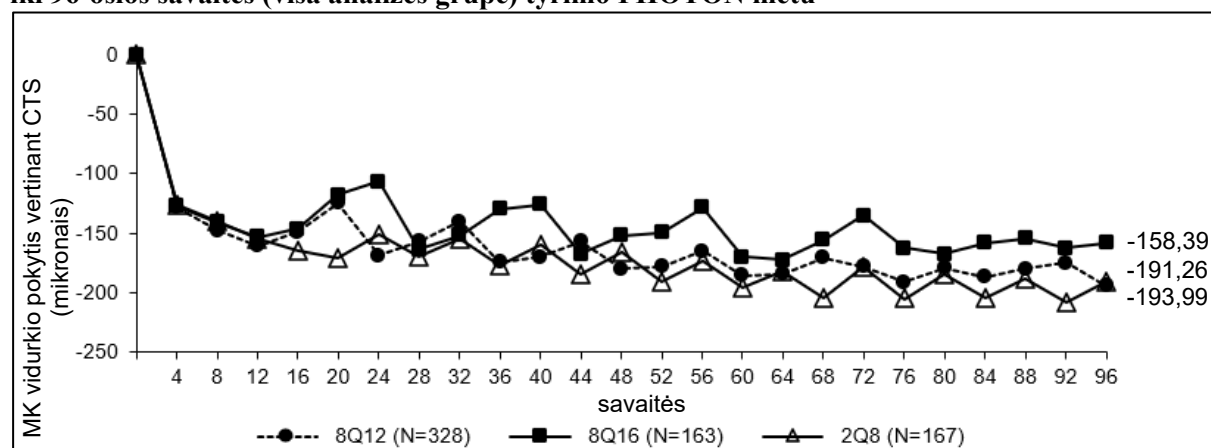
### 3 lentelė. PHOTON tyrimo farmakodinamikos parametras (visa analizės grupė)

Veiksmingumo baigtys	Savaitė	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
<b>Prasisunkimo ploto pokytis<sup>A</sup> nuo tyrimo pradžios [mm<sup>2</sup>]</b>				
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	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)

<sup>A</sup> Remiantis fluoresceino angiografijos matavimu

SN: Standartinis nuokrypis

### 2 pav. MK vidurkio pokytis vertinant centrinį tinklainės sustorėjimą (CTS) nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės (visa analizės grupė) tyrimo PHOTON metu



#### Imunogeniškas

Skiriant Eylea 114,3 mg/ml iki 96 savaičių, gydymo metu atsiradusių antikūnų prieš Eylea 114,3 mg/ml aptikta nuo 2,5 % iki 4,4 % pacientų, gydytų nuo DGDE ir nSGDD.

Antikūnų prieš vaistinį preparatą poveikio farmakokinetikai, veiksmingumui ar saugumui įrodymų nepastebėta.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

##### nSGDD

##### *Tyrimo tikslai*

Eylea 114,3 mg/ml saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems pacientams, sergantiems nSGDD, vertinti atsitiktinės atrankos, daugiacentrio, dvigubai koduoto, veiklią medžiagą kontroliuojamo tyrimo (PULSAR) metu.

Pirminis tikslas buvo nustatyti, ar gydymas Eylea 114,3 mg/ml 12 (8Q12) arba 16 savaičių (8Q16) intervalais nSGDD sergantiems pacientams užtikrina ne mažesnę geriausio koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pokytį, palyginti su Eylea 40 mg/ml kas 8 savaites.

Antriniai tikslai buvo nustatyti Eylea 114,3 mg/ml poveikį atsako anatominiams ir kitiems regėjimo rodikliams bei įvertinti aflibercepto saugumą, imunogeniškumą ir farmakokinetiką, palyginti su Eylea 40 mg/ml.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo geriausio koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimo (ADRGT) raidžių skalę 48-ąją savaitę.

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 60-osios savaitės ir pacientų dalis, kuriems 16-ąją savaitę nebuvo skysčio tinklainės viduje (STV) ir nebuvo skysčio po tinklaine (SPT) centriniam polaukyje.



Kitos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo pacientų dalis, kuriems GKRA pagerėjo bent 15 raidžių nuo tyrimo pradžios iki 48-osios savaitės; pacientų dalis, kurie 48-ąją savaitę pasiekė bent 69 balų rodiklį pagal ADRGT raidžių skalę (atitinka maždaug 20/40 balų *Snellen* metodu) ir Nacionalinio akių instituto 25-ojo regos funkcijų klausimyno (NEI VFQ 25) bendrojo balo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės.

PULSAR tyrimo metu iš viso gydyti 1 009 pacientai. Pacientai santykiu 1:1:1 paskirti į 1 iš 3 lygiagreto gydymo grupių:

1. Eylea 114,3 mg/ml, skiriamas kas 12 savaičių (8Q12),
2. Eylea 114,3 mg/ml, skiriamas kas 16 savaičių (8Q16),
3. Eylea 40 mg/ml, skiriamas kas 8 savaites (2Q8).

Visiems pacientams buvo suleistos 3 pirmosios dozės kas 4 savaites.

Pagal tyrimo protokolą 8Q12 ir 8Q16 grupių intervalą reikėjo trumpinti, jeigu buvo patenkinti abu šie kriterijai:

1. GKRA pablogėjimas >5 raidėmis nuo 12 savaitės ir
2. centrinio tinklainės sustorėjimo (CTS) padidėjimas >25 mikronais nuo 12-osios savaitės, nauja tinklainės duobutės hemoragija arba nauja tinklainės duobutės neovaskuliarizacija.

Taip pat pagal tyrimo protokolą, nuo 52 savaitės 8Q12 ir 8Q16 grupių pacientams, kuriems buvo išlaikytas arba sutrumpintas intervalas 1-aisiais metais, intervalai galėjo būti ilginti (kas 4 savaites), jeigu pacientai atitiko šiuos kriterijus:

1. GKRA pablogėjimas <5 raidėmis nuo 12 savaitės, ir
2. optinės koherentinės tomografijos (OKT) būdu centriniam polaukyje nenustatyta skysčio, ir
3. neprasidėjo nauja tinklainės duobutės hemoragija arba tinklainės duobutės neovaskuliarizacija.

Pacientams, kurie neatitiko intervalo trumpinimo arba ilginimo kriterijų, palaikytas tas pat dozavimo intervalas. Visose grupėse mažiausias intervalas tarp injekcijų buvo 8 savaitės.

Pacientai, sergantys abiejų akių liga, buvo tinkami taikyti kitos akies gydymą Eylea 40 mg/ml arba kitu anti-KEAF vaistiniu preparatu.

#### *Pacientų duomenys tyrimo pradžioje*

Pacientų amžius buvo nuo 50 iki 96 metų, vidutiniškai 74,5 metų.

Maždaug 92 % (309/335) ir 87 % (295/338) pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į 8Q12 ir 8Q16 grupes, buvo atitinkamai 65 metų arba vyresni ir maždaug 51 % (172/335) bei 51 % (171/338) buvo 75 metų arba vyresni.

#### *Rezultatai*

8Q12, 8Q16 ir 2Q8 grupių pacientams, kurie dalyvavo iki 48-osios savaitės pabaigos, atliktų injekcijų mediana (vidurkis) buvo atitinkamai 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) ir 7,0 (6,9).

48-ąją savaitę 8Q12 grupėje 79,4 % pacientų buvo išlaikytas Q12 intervalas, o 8Q16 grupėje 76,6 % pacientų buvo išlaikytas Q16 intervalas.

8Q12, 8Q16 ir 2Q8 grupių pacientams, kurie dalyvavo iki 60-osios savaitės pabaigos, atliktų injekcijų mediana (vidurkis) buvo atitinkamai 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) ir 9,0 (8,8).

60-ąją savaitę 43,1 % pacientų 8Q12 grupėje gydymo intervalas pailgintas iki 16 savaičių, 38,5 % pacientų 8Q16 grupėje gydymo intervalas pailgintas iki 20 savaičių.

8Q12, 8Q16 ir 2Q8 grupių pacientams, kurie dalyvavo iki 96-osios savaitės pabaigos, atliktų injekcijų mediana (vidurkis) buvo atitinkamai 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) ir 13,0 (12,8).

96 savaitę jungtinėse 8Q12 ir 8Q16 gydytų pacientų grupėse 71,0 % pacientų taikytas  $\geq 16$  savaičių gydymo intervalas, 46,8 % pacientų  $\geq 20$  savaičių gydymo intervalas ir 27,8 % pacientų 24 savaičių gydymo intervalas; šiais gydymo intervalais regėjimo ir (arba) anatomiciniai rezultatai išliko stabilūs.

Nustatyta, kad gydymas 8Q12 ir 8Q16 buvo ne mažiau veiksmingas ir kliniškai lygiavertis gydymui 2Q8 pagal pirminę vidutinio GKRA pokyčio 48-ąją savaitę veiksmingumo vertinamąją baigtį ir pagrindinę antrinę vidutinio GKRA pokyčio 60-ąją savaitę veiksmingumo vertinamąją baigtį. Gydymo Eylea 114,3 mg/ml poveikis pagal vidutinį GKRA pokytį išliko iki 96 savaitės.

Taip pat nustatyta, kad gydymas Eylea (jungtiniais 8Q12 ir 8Q16 grupių duomenimis) buvo veiksmingesnis už gydymą 2Q8 pagal pagrindinę antrinę pacientų dalies, kuriai 16-ąją savaitę nebuvo skysčio pačioje tinklainėje ir nebuvo skysčio po tinklaine centriniame polaukyje, veiksmingumo vertinamąją baigtį (žr. 4 lentelę).

#### 4 lentelė. PULSAR tyrimo veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo rezultatai	Savai tė	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
<b>GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę<sup>D</sup></b>				
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
MK vidurkis (SP) <sup>A</sup>		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
MK vidurkio skirtumas (95 % PI) <sup>A,B</sup>		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p vertė (vienpusis ne mažesnio veiksmingumo tyrimas, riba 4 raidės) <sup>A,B</sup>		0,0009	0,0011	
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
MK vidurkis (SP) <sup>A</sup>		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
MK vidurkio skirtumas (95 % PI) <sup>A,B</sup>		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p vertė (vienpusis ne mažesnio veiksmingumo tyrimas, riba 4 raidės) <sup>A,B</sup>		0,0002	<0,0001	
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
MK vidurkis (SP) <sup>A</sup>		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
MK vidurkio skirtumas (95 % PI) <sup>A,B</sup>		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
<b>Pacientai, kuriems nenustatyta STV ir SPT centriniame polaukyje<sup>D</sup></b>				
Dalis (PSDP)	16	63,3 %		51,6 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		11,7 % (5,3 %; 18,2 %)		
p vertė (vienpusis pranašumo testas) <sup>B, C</sup>		0,0002		
Dalis (PSDP)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		11,7 % (4,5 %; 18,9 %)	7,5 % (0,1 %; 14,8 %)	
Dalis (PSDP)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Dalis (PSDP)	96	69,6 %	63,6 %	66,5 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		3,0 % (-4,1 %; 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 %; 4,2 %)	
<b>Pacientų dalis, kurie pasiekė bent 69 balus pagal ADRGT raidžių skalę (atitinka maždaug 20/40 balų Snellen metodu)</b>				
Dalis (PSDP)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		-0,2 % (-6,6 %; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %; 4,0 %)	
Dalis (PSDP)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	
Dalis (PSDP)	96	53,3 %	53,1 %	56,7 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		-2,7 % (-9,4 %; 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 %; 4,2 %)	

<b>Pacientai, kuriems GKRA pagerėjo bent 15 raidžių nuo tyrimo pradžios <sup>D</sup></b>				
Dalis (PSDP)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		-1,7 % (-7,8 %, 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %, 5,1 %)	
Dalis (PSDP)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		0,1 % (-6,2 %, 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %, 5,5 %)	
Dalis (PSDP)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		-2,4 % (-8,4 %; 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 %; 4,1 %)	
<b>Paskutiniai numatyti gydymo intervalai</b>				
<b>Pacientai, kuriems taikytas <math>\geq</math>Q12 gydymo intervalas <sup>E</sup></b>				
Dalis (jungtinės 8Q12 ir 8Q16 grupės)	96	87,8 %		duomenų nėra
Dalis		86,6 %	89,0 %	duomenų nėra
<b>Pacientai, kuriems taikytas <math>\geq</math>Q16 gydymo intervalas <sup>E</sup></b>				
Dalis (jungtinės 8Q12 ir 8Q16 grupės)	96	71,0 %		duomenų nėra
Dalis		63,6 %	78,4 %	duomenų nėra
<b>Pacientai, kuriems buvo taikomas <math>\geq</math> Q20 gydymo intervalas <sup>E</sup></b>				
Dalis (jungtinės 8Q12 ir 8Q16 grupės)	96	46,8 %		duomenų nėra
Dalis		40,5 %	53,1 %	duomenų nėra
<b>Pacientai, kuriems taikytas Q24 gydymo intervalas <sup>E</sup></b>				
Dalis (jungtinės 8Q12 ir 8Q16 grupės)	96	27,8 %		duomenų nėra
Dalis		24,7 %	30,8 %	duomenų nėra

<sup>A</sup> MK vidurkis, PI ir p vertė, remiantis MMRM, kai pradinė geriausio koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) vertė yra kovariantas, gydymo grupė yra faktorius, atrankai atsitiktinių imčių būdu taikyti apsilankymų ir stratifikavimo kintamieji (geografinis regionas, kategorinis tyrimo pradžios GKRA) yra fiksuotieji faktoriai, taip pat kaip sąveikos tarp pradinės GKRA vertės ir apsilankymo bei sąveikos tarp gydymo ir apsilankymo sąlygos.

<sup>B</sup> Absoliutūs skirtumas yra atitinkamai Eylea 8Q12 arba 8Q16 grupės minus 2Q8 grupės.

<sup>C</sup> Mantel-Haenszel reikšminis gydymo skirtumas su stratifikavimo kintamaisiais, naudojamais atsitiktinei atrankai (geografinis regionas, kategorinis tyrimo pradžios GKRA) ir PI, apskaičiuotas pagal normalią apytikrę reikšmę.

<sup>D</sup> Visa analizės grupė

<sup>E</sup> Saugumo analizės rinkinys; pacientai laikomi užbaigusiais tyrimą atitinkamu laiko momentu

PI: Pasikliautinas intervalas

PSDP: Paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimas

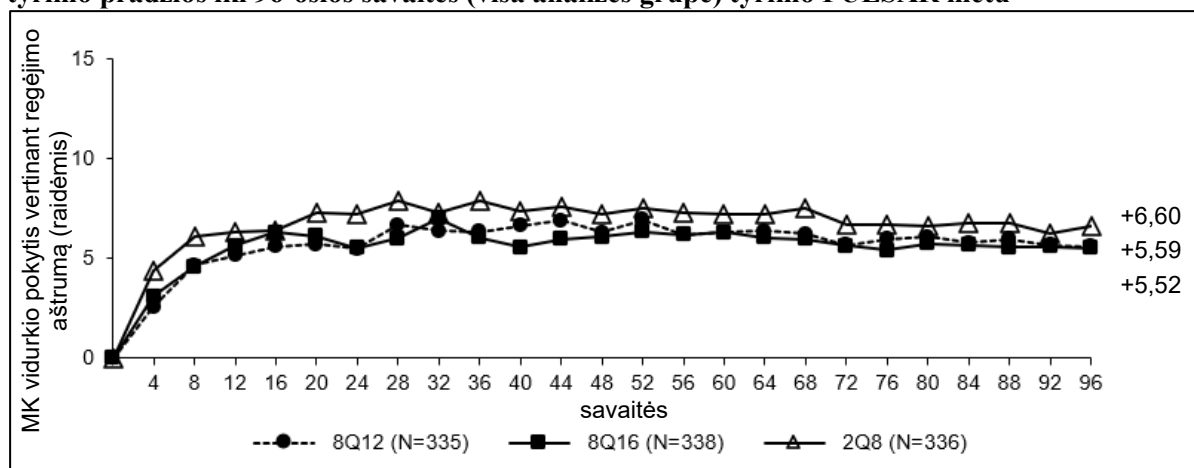
MK: Mažiausias kvadratas

SN: Standartinis nuokrypis

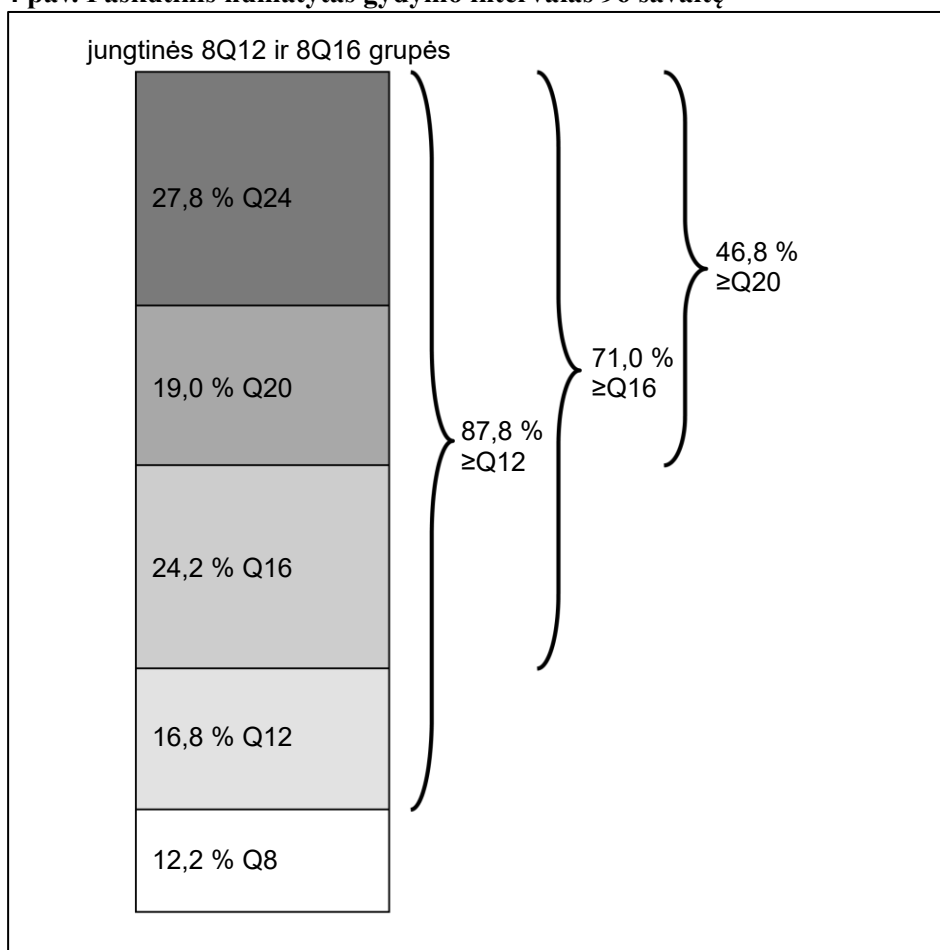
SP: Standartinė paklaida

Gydymo intervalai analizuoti iš anksto numatytu žvalgomoju būdu.

### 3 pav. MK vidurkio pokytis vertinant pagal ADRGT raidžių skalę matuojamą GKRA nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės (visa analizės grupė) tyrimo PULSAR metu



#### 4 pav. Paskutinis numatytas gydymo intervalas 96 savaitę



Vartojant visas aflibercepto dozes (8Q12, 8Q16, 2Q8) nustatytas reikšmingas padidėjimas nuo tyrimo pradžios pagal Nacionalinio akių instituto regos funkcijų klausimyną (NEI VFQ-25) apibūdintas antrines veiksmingumo vertinamąsias baigtis.

Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp 8Q12, 8Q16 ir 2Q8 grupių pagal NEI VFQ-25 bendrojo balo pokyčius nuo tyrimo pradžios iki 48-osios ir 96-osios savaitės nenustatyta.

Veiksmingumo rezultatai vertinamuose pogrupiuose pagal amžių, lytį, geografinį regioną, etninę grupę, rasę, tyrimo pradžios GKRA ir pažeidimo tipą atitiko visos tyrimo populiacijos rezultatus. Veiksmingumas paprastai išliko iki 96-osios savaitės.

#### DGDE

##### *Tyrimo tikslai*

Eylea 114,3 mg/ml saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems DGDE, vertinti atsitiktinių imčių, daugiacentrio, dvigubai koduoto, veikliąja medžiaga kontroliuojamo tyrimu (PHOTON) metu.

Pirminis tikslas buvo nustatyti, ar gydymas Eylea 114,3 mg/ml su 12 (8Q12) arba 16 savaitėmis (8Q16) intervalais užtikrina ne mažesnę GKRA pokytį, palyginti su Eylea 40 mg/ml kas 8 savaites.

Antriniais tikslais buvo nustatyti Eylea 114,3 mg/ml atsako anatominiams ir kitiems regėjimo rodikliams bei įvertinti aflibercepto saugumą, imunogeniškumą ir farmakokinetiką, palyginti su Eylea 40 mg/ml poveikį.

Pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimo (ADRGT) raidžių skalę 48-ąją savaitę. Viena pagrindinė antrinė vertinamoji baigtis buvo GKRA pokytis nuo pradinio įvertinimo iki 60 savaitės.

Kitos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys buvo pacientų dalis, kuriems GKRA pagerėjo bent 15 raidžių nuo tyrimo pradžios iki 48-osios savaitės; pacientų dalis, kurie 48-ąją savaitę pasiekė bent 69 balų rodiklį pagal ADRGT raidžių skalę (atitinka maždaug 20/40 balų *Snellen* metodu) ir Nacionalinio akių instituto 25-ojo regos funkcijų klausimyno (NEI VFQ 25) bendrojo balo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48 savaitės.

PHOTON tyrimo metu iš viso gydyti 658 pacientai. Pacientai santykiu 2:1:1 paskirti į 1 iš 3 lygiagrečių gydymo grupių:

1. Eylea 114,3 mg/ml skiriamas kas 12 savaičių (8Q12),
2. Eylea 114,3 mg/ml, skiriamas kas 16 savaičių (8Q16),
3. Eylea 40 mg/ml, skiriamas kas 8 savaites (2Q8).

Visiems pacientams 8Q12 ir 8Q16 grupėse buvo suleistos 3 pirmosios dozės kas 4 savaites, o visems pacientams 2Q8 grupėje buvo suleistos 5 pirmosios dozės kas 4 savaites.

Pagal tyrimo protokolą 8Q12 ir 8Q16 grupių intervalą reikėjo trumpinti, jeigu buvo patenkinti abu šie kriterijai:

1. GKRA pablogėjimas >10 raidžių nuo 12 savaitės dėl nepraeinančios arba pasunkėjusios DGDE ir
2. CTS padidėjimas >50 mikronų nuo 12 savaitės.

Taip pat pagal tyrimo protokolą, nuo 52 savaitės 8Q12 ir 8Q16 grupių pacientams, kuriems buvo išlaikytas arba sutrumpintas intervalas 1-aisiais metais, intervalai galėjo būti ilginti (kas 4 savaites), jeigu pacientai atitiko šiuos kriterijus:

1. GKRA pablogėjimas <5 raidėmis nuo 12 savaitės, ir
2. Spektro domeno optinės koherentinės tomografijos (SD-OKT) būdu nustatytas CTS <300 mikronų (arba <320 mikronų, jei vertinama įskaitant tinklainės pigmentinį epitelį (TPE)).

Pacientams, kurie neatitiko intervalo trumpinimo arba ilginimo kriterijų, paliktas tas pat dozavimo intervalas. Visose grupėse mažiausias intervalas tarp injekcijų buvo 8 savaitės.

Pacientai, sergantys abiejų akių liga, buvo tinkami taikyti kitos akies gydymą Eylea 40 mg/ml.

#### *Paciento duomenys tyrimo pradžioje*

Pacientų amžius buvo nuo 24 iki 90 metų, vidutiniškai 62,3 metų.

Maždaug 44 % (143/328) ir 44 % (71/163) pacientų, kurie atsitiktinių imčių būdu suskirstyti į 8Q12 ir 8Q16 grupes, buvo atitinkamai 65 metų arba vyresni ir maždaug 11 % (36/328) bei 14 % (14/163) buvo 75 metų arba vyresni.

Pacientų dalis, kuriems anksčiau gydyta DGDE, gydymo grupėse (43,6 % 8Q12 grupėje, 43,6 % 8Q16 grupėje, 44,3 % 2Q8 grupėje) buvo panaši.

#### *Rezultatai*

8Q12, 8Q16 ir 2Q8 grupių pacientams, kurie dalyvavo iki 48-osios savaitės pabaigos, atliktų injekcijų mediana (vidurkis) buvo atitinkamai 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) ir 8,0 (7,9).

48-ąją savaitę 8Q12 grupėje 91,0 % pacientų buvo išlaikytas Q12 intervalas, o 8Q16 grupėje 89,1 % pacientų buvo išlaikytas Q16 intervalas.

8Q12, 8Q16 ir 2Q8 grupių pacientams, kurie dalyvavo iki 60-osios savaitės pabaigos, atliktų injekcijų mediana (vidurkis) buvo atitinkamai 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) ir 10,0 (9,8). 60-ąją savaitę 42,6 % pacientų 8Q12 grupėje gydymo intervalas pailgintas iki 16 savaičių, 34,2 % pacientų 8Q16 grupėje gydymo intervalas pailgintas iki 20 savaičių.

8Q12, 8Q16 ir 2Q8 grupių pacientams, kurie dalyvavo iki 96-osios savaitės pabaigos, atliktų injekcijų mediana (vidurkis) buvo atitinkamai 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) ir 14,0 (13,8).

96 savaitę jungtinėse 8Q12 ir 8Q16 gydytų pacientų grupėse 72,4 % pacientų taikytas  $\geq 16$  savaičių gydymo intervalas, 44,3 % pacientų  $\geq 20$  savaičių gydymo intervalas ir 26,8 % pacientų 24 savaičių gydymo intervalas; šiais gydymo intervalais regėjimo ir (arba) anatomiciniai rezultatai išliko stabilūs.

Nustatyta, kad gydymas Eylea (8Q12 ir 8Q16 grupių) buvo ne mažiau veiksmingas ir kliniškai lygiavertis gydymui 2Q8 pagal pirminę vidutinio GKRA pokyčio 48-ąją savaitę veiksmingumo vertinamąją baigtį ir pagrindinę antrinę vidutinio GKRA pokyčio 60-ąją savaitę veiksmingumo

vertinamąją baigtį. Gydomo Eylea 114,3 mg/ml poveikis pagal vidutinį GKRA pokytį išliko iki 96 savaitės.

### 5 lentelė. PHOTON tyrimo veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo rezultatai	Savaitė	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
<b>GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę<sup>D</sup></b>				
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
MK vidurkis (SP) <sup>A</sup>		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
MK vidurkio skirtumas (95 % PI) <sup>A,B</sup>		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p vertė (vienpusis ne mažesnio veiksmingumo tyrimas, riba 4 raidės) <sup>A,B</sup>		<0,0001	0,0031	
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
MK vidurkis (SP) <sup>A</sup>		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
MK vidurkio skirtumas (95 % PI) <sup>A,B</sup>		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p vertė (vienpusis ne mažesnio veiksmingumo tyrimas, riba 4 raidės) <sup>A,B</sup>		0,0003	0,0122	
Aritmetinis vidurkis (SN), nustatytas	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
MK vidurkis (SP) <sup>A</sup>		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
MK vidurkio skirtumas (95 % PI) <sup>A,B</sup>		-0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
<b>Pacientų dalis, kurie pasiekė bent 69 balus pagal ADRGT raidžių skalę (atitinka maždaug 20/40 balų Snellen metodu)</b>				
Dalis (PSDP)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		2,45 % (-6,47 %; 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 %; 9,82 %)	
Dalis (PSDP)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		4,34 % (-4,72 %; 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %; 12,17 %)	
Dalis (PSDP)	96	66,9 %	61,3 %	63,0 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		4,01 % (-4,99 %; 13,01 %)	-1,51 % (-11,91 %; 8,89 %)	
<b>Pacientai, kuriems GKRA pagerėjo bent 15 raidžių nuo tyrimo pradžios<sup>D</sup></b>				
Dalis (PSDP)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		-4,64 % (-12,30 %; 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %; 1,17 %)	
Dalis (PSDP)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		-5,01 % (-13,04 %; 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %; -2,29 % )	
Dalis (PSDP)	96	24,5 %	19,6 %	26,1 %
Koreguotas dalies skirtumas (95 % PI) <sup>B,C</sup>		-1,88 % (-10,03 %; 6,28 %)	-7,07 % (-15,94 %; 1,80 %)	
<b>Paskutiniai numatyti gydymo intervalai</b>				
<b>Pacientai, kuriems taikytas ≥Q12 gydymo intervalas<sup>E</sup></b>				
Dalis (jungtinės 8Q12 ir	96	92,9 %		duomenų nėra

8Q16 grupės)				
Dalis		91,8 %	95,0 %	duomenų nėra
<b>Pacientai, kuriems taikytas <math>\geq</math>Q16 gydymo intervalas<sup>E</sup></b>				
Dalis (jungtinės 8Q12 ir 8Q16 grupės)	96	72,4 %		duomenų nėra
Dalis		64,1 %	87,8 %	duomenų nėra
<b>Pacientai, kuriems taikytas <math>\geq</math>Q20 gydymo intervalas<sup>E</sup></b>				
Dalis (jungtinės 8Q12 ir 8Q16 grupės)	96	44,3 %		duomenų nėra
Dalis		43,0 %	46,8 %	duomenų nėra
<b>Pacientai, kuriems taikytas Q24 gydymo intervalas<sup>E</sup></b>				
Dalis (jungtinės 8Q12 ir 8Q16 grupės)	96	26,8 %		duomenų nėra
Dalis		23,8 %	32,4 %	duomenų nėra

A MK vidurkis, PI ir p vertė, remiantis MMRM, kai pradinė geriausio koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) vertė yra kovariantas, gydymo grupė yra faktorius, atrankai atsitiktinių imčių būdu taikyti apsilankymų ir stratifikavimo kintamieji (geografinis regionas, kategorinis tyrimo pradžios GKRA) yra fiksuotieji faktoriai, taip pat sąveikos tarp pradinės GKRA vertės ir apsilankymo bei sąveikos tarp gydymo ir apsilankymo sąlygos.

B Absolutusis skirtumas yra atitinkamai Eylea 8Q12 arba 8Q16 grupės minus 2Q8 grupės.

C Mantel-Haenszel reikšminis gydymo skirtumas su stratifikavimo kintamaisiais, naudojamais atsitiktinei atrankai (geografinis regionas, kategorinis tyrimo pradžios GKRA) ir PI, apskaičiuotas pagal normalią apytikrę reikšmę.

D Visa analizės grupė

E Saugumo analizės rinkinys; pacientai laikomi užbaigusiais tyrimą atitinkamu laiko momentu

PI: Pasikliautinasis intervalas

PSDP: Paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimas

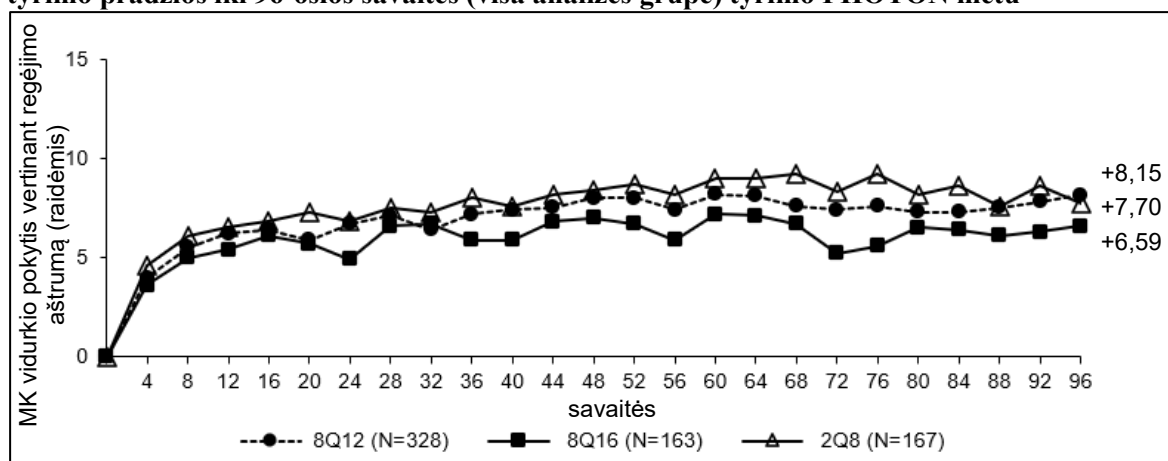
MK: Mažiausiasis kvadratas

SN: Standartinis nuokrypis

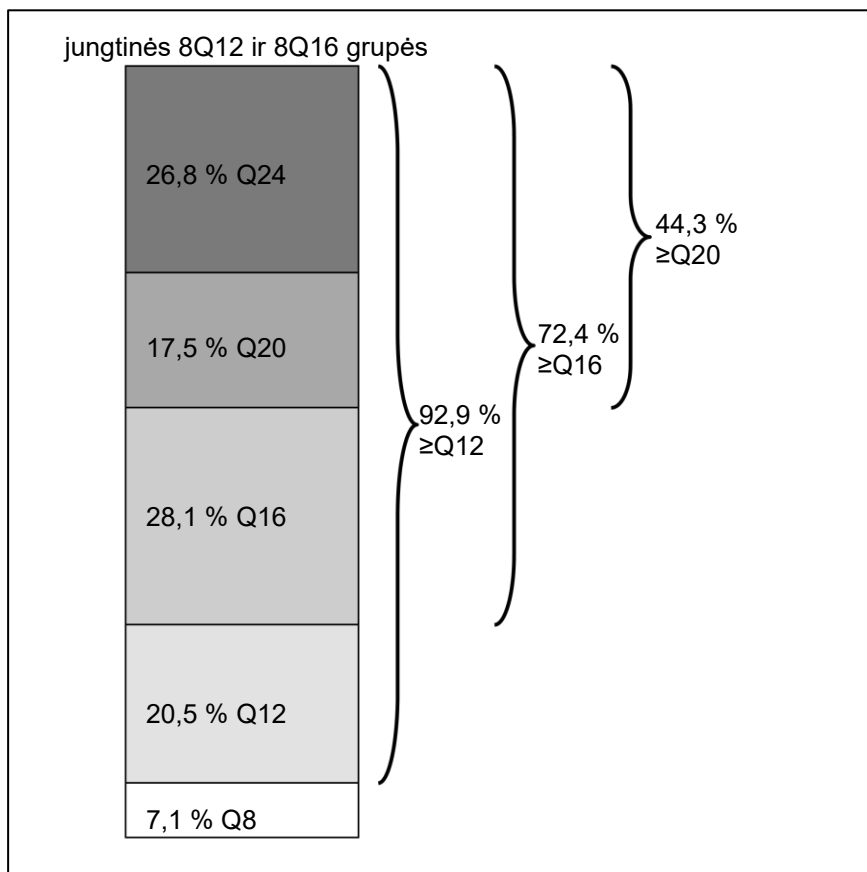
SP: Standartinė paklaida

Gydymo intervalai analizuoti iš anksto numatytu žvalgomoju būdu.

### 5 pav. MK vidurkio pokytis vertinant pagal ADRGT raidžių skalę matuojamą GKRA nuo tyrimo pradžios iki 96-osios savaitės (visa analizės grupė) tyrimo PHOTON metu



## 6 pav. Paskutinis numatytas gydymo intervalas 96 savaitę



Vartojant visas Eylea dozes (8Q12, 8Q16, 2Q8), nustatytas reikšmingas padidėjimas nuo tyrimo pradžios pagal Nacionalinio akių instituto regos funkcijų klausimyne (NEI VFQ-25) apibūdintas antrines veiksmingumo vertinamąsias baigtis.

Kliniškai reikšmingų skirtumų tarp 8Q12, 8Q16 ir 2Q8 grupių pagal NEI VFQ-25 bendrojo balo pokyčius nuo tyrimo pradžios iki 48-osios ir 96-osios savaitės nenustatyta.

Veiksmingumo rezultatai vertinamuose pogrupiuose pagal amžių, lytį, geografinį regioną, etninę grupę, rasę, tyrimo pradžios GKRA, tyrimo pradžios CTS ir ankstesnį DGDE gydymą atitiko visos tyrimo populiacijos rezultatus.

Veiksmingumas paprastai išliko iki 96-osios savaitės.

Veiksmingumo rezultatai anksčiau gydytų pacientų pogrupyje buvo panašūs į anksčiau negydytų pacientų.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti aflibercepto tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis nSGDD ir DGDE indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbcija / pasiskirstymas

Į stiklakūnį suleistas afliberceptas lėtai absorbuojamas iš akies į sisteminę kraujotaką ir sisteminėje kraujotakoje aptinkamas neaktyvaus, stabilaus, su KEAF susijungusio komplekso pavidalu; tačiau tik laisvas afliberceptas gali susijungti su endogeniniu KEAF.



Į vienos akies stiklakūnį suleidus 8 mg aflibercepto, vidutinė (SN) laisvo aflibercepto  $C_{max}$  koncentracija plazmoje buvo 0,25 (0,21) mg/l, o laiko iki didžiausios koncentracijos susidarymo mediana – 1 para nSGDD ir DGDE jungtinėje populiacijoje. Laisvo aflibercepto kaupimasis plazmoje po 3 pradinių kas mėnesį leidžiamų dozių buvo minimalus. Vėliau kaupimosi nenumatyta. Šiuos duomenis taip pat patvirtina populiacijos farmakokinetikos analizė.

### Eliminacija

Afliberceptas yra baltyminis vaistinis preparatas ir metabolizmo tyrimų nebuvo atlikta.

Tikėtina, kad aflibercepto eliminacija vyks veikiant taikinio sąlygojamam paskirstymui jungiantis prie laisvo endogeninio KEAF ir vykstant metabolizmui veikiant proteolizei. Laiko iki laisvo į stiklakūnį vartojamo 8 mg aflibercepto paskutinės kiekybiškai įvertinamos koncentracijos plazmoje pasiekimo mediana buvo 3 savaitės.

### Inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, specialių tyrimų su Eylea 114,3 mg/ml neatlikta.

Aflibercepto sisteminė ekspozicija pacientams, kuriems yra lengvas arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, buvo panaši į pacientų, kurių inkstų funkcija normali. Turimi riboti duomenys pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas, nerodo poveikio aflibercepto sisteminėi ekspozicijai, palyginti su pacientais, kurių kepenų funkcija normali.

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Beždžionių, kurioms buvo skiriama aflibercepto į stiklakūnį, nosies kriauklių kvėpavimo epitelyje buvo nustatytos erozijos ir išopėjimai, kai sisteminė ekspozicija viršijo maksimalią ekspoziciją žmogui. Laisvo aflibercepto sisteminė ekspozicija, remiantis  $C_{max}$  ir AUC, buvo maždaug 26 ir 33 kartus didesnė, palyginti su atitinkamos populiacijos vertėmis suaugusiems pacientams po 8 mg dozės suleidimo į stiklakūnį. Beždžionėms skiriant 0,5 mg akiai, kas atitinka nepageidaujamo poveikio nesukeliantį kiekį (angl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL), sisteminė ekspozicija, remiantis  $C_{max}$  ir AUC, buvo 3,2 ir 3,8 karto didesnė, palyginti su atitinkamomis vertėmis suaugusiems pacientams.

Aflibercepto mutageninio arba kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Aflibercepto poveikis vystymuisi gimdoje nustatytas embriono vaisiaus vystymosi tyrimuose su vaikingomis triušių patelėmis, vaistinio preparato leidžiant į veną (nuo 3 iki 60 mg/kg) ir po oda (nuo 0,1 iki 1 mg/kg). Vaikingoms patelėms NOAEL buvo atitinkamai 3 mg/kg arba 1 mg/kg. NOAEL vystymuisi nenumatyta. Skiriant 0,1 mg/kg dozę, laisvo aflibercepto sisteminė ekspozicija, remiantis  $C_{max}$  ir kaupiamuoju AUC, siekė maždaug 1,0 ir 1,0 kartų, palyginti su atitinkamomis vertėmis suaugusiems pacientams po 8 mg dozės suleidimo į stiklakūnį.

Poveikis patinų ir patelių vaisingumui buvo vertinamas kaip dalis 6 mėnesių trukmės tyrimo su beždžionėmis, kurioms afliberceptas buvo leidžiamas į veną 3–30 mg/kg dozėmis. Skiriant visas tiriamas dozes, buvo nustatytas mėnesinių nebuvimas arba nereguliarios mėnesinės, susijusios su patelių reprodukcinio hormono koncentracijos pokyčiais, ir spermos morfologijos bei judrumo pokyčiais. Remiantis laisvo aflibercepto  $C_{max}$  ir AUC, kurie nustatyti į veną suleidus 3 mg/kg dozę, sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 377 kartus ir 104 kartą didesnė, palyginti su atitinkamomis vertėmis suaugusiems pacientams po 8 mg dozės suleidimo į stiklakūnį. Visi pokyčiai buvo grįžtami.

## 6. FARMACINĖ INFORMACIJA

### 6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Sacharozė  
Arginino hidrochloridas  
Histidino hidrochloridas monohidratas  
Histidinas  
Polisorbatas 20  
Injekcinis vanduo

### 6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### 6.3 Tinkamumo laikas

2 metai

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytą flakoną galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje nei 25 °C temperatūroje iki 24 valandų.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Flakonas (I tipo stiklo), užkimštas pilku guminiu (chlorobutilo) kamščiu ir sandariai uždengtas aliumininiumi gaubteliu su baltu dangteliu, ir 18 G, 5 mikronų filtro adata.

Kiekviename flakone yra 0,263 ml tirpalo.

Pakuotės dydis: 1 flakonas ir 1 filtro adata.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui į vieną akį. Ištraukiant kelias dozes iš vieno flakono gali padidėti užteršimo ir jo sukeltos infekcijos rizika.

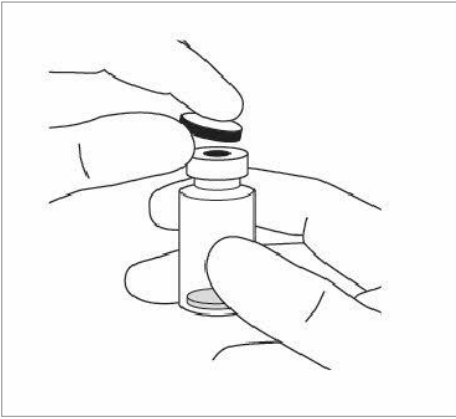
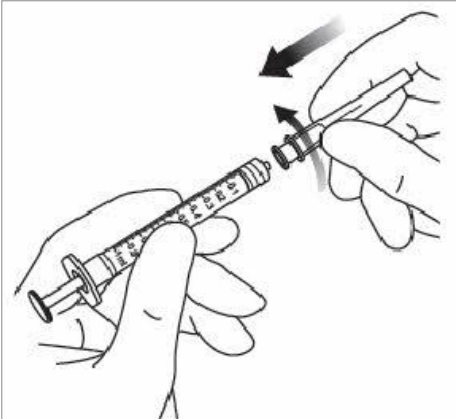
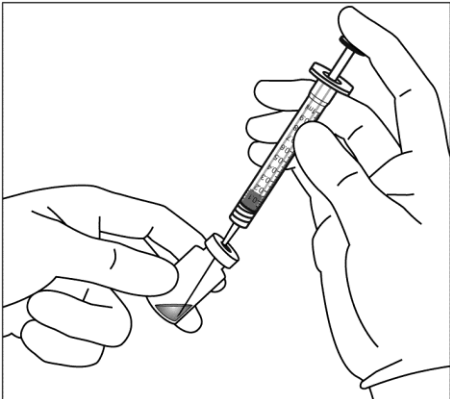
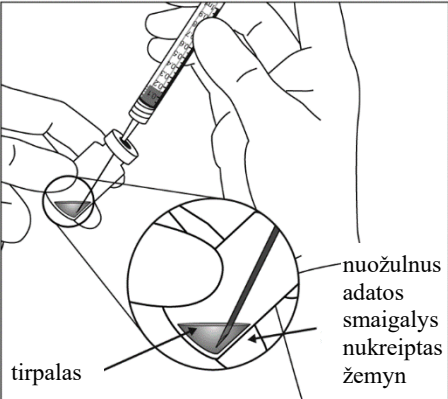
Nenaudokite, jeigu baigėsi pakuotės arba jos komponentų tinkamumo laikas, jie yra pažeisti arba matyti, kad buvo bandyta juos mechaniškai paveikti.

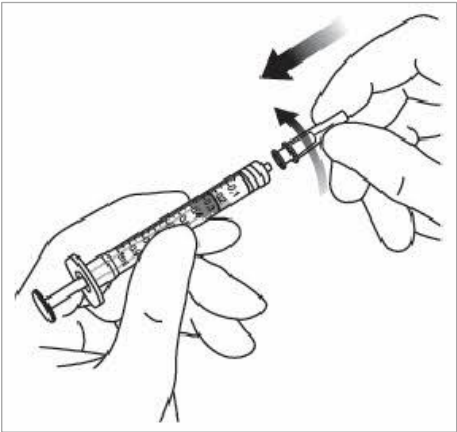
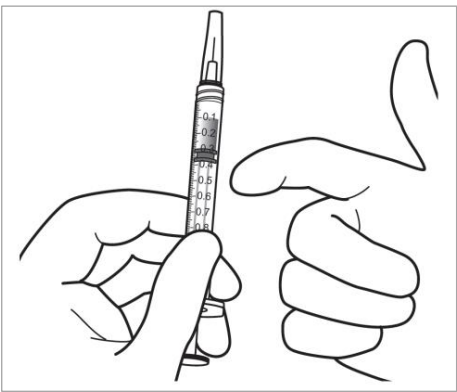
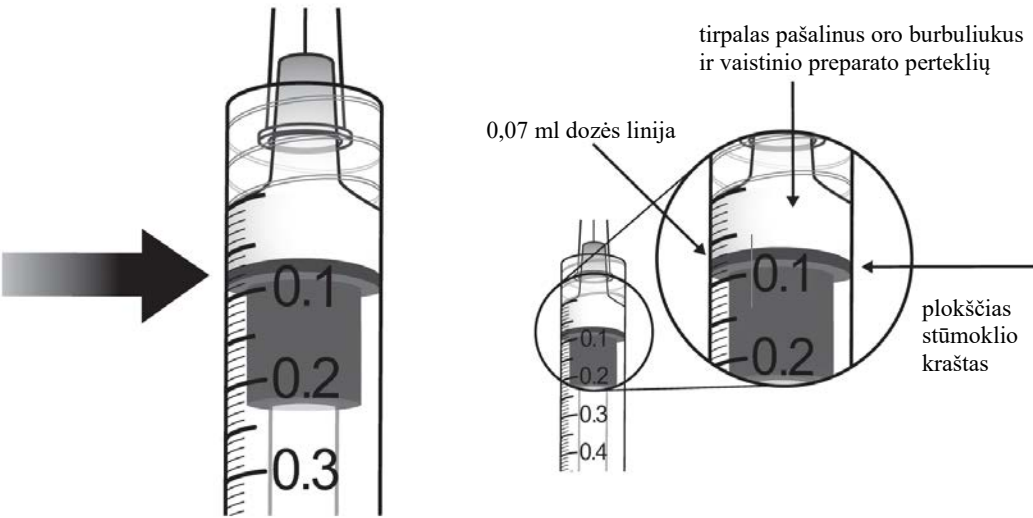
Patikrinkite flakono etiketę, kad įsitikintumėte, jog turite ketinamo vartoti stiprumo Eylea. 8 mg dozei reikia naudoti Eylea 114,3 mg/ml flakoną.

#### 18 G, 5 mikronų filtro adata:

- BD blunt filter (fill) adata, neskirta injekcijai į odą.
- BD blunt filter (fill) adatos negalima autoklavuoti.
- Filtro adata nepirogeniška. Nenaudokite, jei individuali pakuotė pažeista.
- Panaudotą BD Blunt Filter (Fill) adatą išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį.
- Įspėjimas: pakartotinis filtro adatos naudojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą ir (arba) sužalojimą.

Injekciją į stiklakūnį reikia atlikti naudojant 30 G × ½ colio injekcinę adatą (nepateikiama). Naudojant mažesnio dydžio (didesnio kalibro) adatą, nei rekomenduojama 30 G × ½ colio injekcinė adata, gali reikėti didesnės jėgos injekcijai atlikti.

1.	<p>Prieš suleidami injekcinį tirpalą apžiūrėkite. <b>Nenaudokite</b> flakono, jeigu matote dalelių, drumzlių arba pakitusi tirpalo spalva.</p>
2.	<p>Nuimkite plastikinį dangtelį ir dezinfekuokite išorinę guminio flakono kamščio dalį.</p> 
3.	<p>3-10 veiksmus atlikite laikydamiesi aseptinės technikos. Prie 1 ml sterilaus <i>Luer-lock</i> švirkšto pritvirtinkite filtro adatą, esančią dėžutėje.</p> 
4.	<p>Stumkite filtro adatą į flakono kamščio centrą, kol adata bus visiškai įstumta į flakoną, o jos smaigalys pasieks flakono dugną arba dugno kraštą.</p>
5.	<p>Ištraukite visą Eylea flakono turinį į švirkštą, laikydami flakoną stačioje padėtyje, šiek tiek pakreiptą, kad būtų lengviau ištraukti tirpalą. Kad nebūtų įtraukta oro, įsitikinkite, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys yra panardintas į skystį. Traukdami tirpalą, dar labiau pakreipkite flakoną, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys liktų panardintas į skystį.</p>  
6.	<p>Baigdami ištraukti tirpalą iš flakono, įsitikinkite, jog stūmoklis pakankamai atitrauktas, kad filtro adata liktų visiškai tuščia. Po injekcijos nesuvarnotą vaistinį preparatą reikia išmesti.</p>
7.	<p>Nuimkite filtro adatą ir tinkamai ją išmeskite. <b>Pastaba:</b> filtro adatos <b>negalima</b> naudoti injekcijai į stiklakūnį.</p>

8.	Ant <i>Luer lock</i> švirkšto antgalio tvirtai užsukite 30 G × ½ colio injekcinę adatą.	
9.	Laikydami švirkštą su į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.	
10.	Kad pašalintumėte visus oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspauskite stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su <b>0,07 ml</b> žyma ant švirkšto.	

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## 7. REGISTRUOTOJAS

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/797/003

**9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2012 m. lapkričio 22 d.

Paskutinio perregistravimo data 2017 m. liepos 13 d.

**10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS  
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR  
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI  
UŽTIKRINTI**

## **A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

### Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

### Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

## **B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedą: Preparato charakteristikų santrauka, 4.2 skyrius).

## **C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

### **- Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

## **D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

### **- Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

### Farmakologinio budrumo sistema

Registruotojas turi užtikrinti registracijos bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinį preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

## - Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Registruotojas sutarė pateikti ES-oje Eylea mokomąją medžiagą. Prieš pateikdamas į rinką vaistinį preparatą ir kol vaistinis preparatas kiekvienoje šalyje narėje yra registruotas, registruotojas galutinai suderins mokomąją medžiagą su nacionaline tam teisę turinčia institucija.

Registruotojas užtikrina, kad po diskusijų ir sutarimo su kiekvienos šalies narės, kurios rinkoje bus Eylea, nacionaline tam teisę turinčia institucija, oftalmologijos klinikoms, kuriose, tikėtina, bus naudojama Eylea, būtų pateiktas atnaujintas gydytojo informacinis paketas, kuriame turi būti:

- gydytojui skirta informacija,
- injekcijos į stiklakūnį atlikimo procedūros vaizdo medžiaga,
- injekcijos į stiklakūnį atlikimo procedūros piktograma,
- paciento informaciniai paketai (tik suaugusiųjų populiacijai).

Gydytojui skirtoje mokomosios medžiagos informacijoje yra šios svarbiausios dalys:

- injekcijos į stiklakūnį technika įskaitant 30 G adatos naudojimą ir injekcijos kampa,
- flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui,
- būtinybė prieš leidžiant Eylea pašalinti perteklinį tūrį iš švirkšto, kad būtų išvengta perdozavimo (tik suaugusiųjų populiacijai),
- paciento stebėjimas po injekcijos į stiklakūnį, įskaitant regėjimo aštrumo ir akispūdžio padidėjimo stebėjimą po injekcijos,
- svarbiausi su injekcija į stiklakūnį siejamo šalutinio poveikio (įskaitant endoftalmitą, uždegimą akies viduje, padidėjusį akispūdį, tinklainės pigmentinio epitelio plyšimą ir kataraktą) požymiai bei simptomai,
- vaisingoms moterims būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, o nėščioms moterims Eylea vartoti negalima (tik suaugusiųjų populiacijai).

Šios svarbios dalys yra būdingos 40 mg/ml:

- Užpildytas švirkštas ir dozavimo vaikams prietaisas yra skirti tik vienkartiniam naudojimui

Šios svarbios dalys yra būdingos NKR (neišnešiotų kūdikių retinopatija) indikacijai:

- Vaikų dozavimo įtaiso naudojimas yra privalomas
- Būtinybė tinkamai užpildyti vaikų dozavimo įtaisą prieš injekciją

Paciento mokomosios medžiagos informaciniame pakete tik suaugusiųjų populiacijai yra paciento informacinis vadovas ir jo garso versija. Paciento informaciniame vadove yra šios svarbiausios dalys:

- paciento informacinis lapelis,
- kas turi būti gydomas Eylea,
- kaip pasiruošti gydymui Eylea,
- kokie veiksmai būtini po gydymo Eylea,
- svarbiausi sunkaus šalutinio poveikio (įskaitant endoftalmitą, uždegimą akies viduje, padidėjusį akispūdį, tinklainės pigmentinio epitelio plyšimą ir kataraktą) požymiai bei simptomai,
- kada kreiptis skubios pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą,
- vaisingoms moterims būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, o nėščioms moterims Eylea vartoti negalima.



**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS  
KARTONO DĖŽUTĖ  
Užpildytas švirkštas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eylea 40 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
afliberceptum

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 užpildytame švirkšte yra 3,6 mg aflibercepto 0,09 ml tirpalo (40 mg/ml).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: E 432; natrii dihydrogenophosphas monohydricus; dinatrii hydrogenophosphas heptahydricus; natrii chloridum; saccharum; aqua ad iniectionem.

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas

1 užpildytame švirkšte yra 3,6 mg aflibercepto 0,09 ml tirpalo (40 mg/ml).  
Iš šio kiekio gaunama 1 vienkartinė 2 mg/0,05 ml dozė.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti į stiklakūnį.  
Tik vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Sterilią lizdinę plokštelę atidarykite tik šviriame procedūriniame kabinete.  
Prieš leidžiant reikia pašalinti perteklinį tūrį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/797/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIJA ANT LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJOS**  
**Užpildytas švirkštas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eylea 40 mg/ml injekcinis tirpalas  
afliberceptum

**2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 užpildytame švirkšte yra 3,6 mg aflibercepto 0,09 ml tirpalo (40 mg/ml).

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

1 užpildytame švirkšte yra 3,6 mg aflibercepto 0,09 ml tirpalo (40 mg/ml).  
Iš šio kiekio gaunama 1 vienkartinė 2 mg/0,05 ml dozė.

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti į stiklakūnį.  
Tik vienkartiniam vartojimui.  
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
Sterilią lizdinę plokštelę atidarykite tik švariame procedūriniame kabinete.  
Prieš leidžiant reikia pašalinti perteklinį tūrį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.  
Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/797/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
ETIKETĖ**  
Užpildytas švirkštas

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Eylea 40 mg/ml injekcija  
afliberceptum  
Vartoti į stiklakūnį

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

Ištraukiamas tūris 0,09 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**KARTONO DĖŽUTĖ**  
**Flakonas**

### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eylea 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone

afliberceptum

### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 flakone yra 4 mg aflibercepto 0,1 ml tirpalo (40 mg/ml).

### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: E 432; natrii dihydrogenophosphas monohydricus; dinatrii hydrogenophosphas heptahydricus; natrii chloridum; saccharum; aqua ad iniectionem.

### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas

1 flakone yra 4 mg aflibercepto 0,1 ml tirpalo (40 mg/ml).

18 G filtro adata

Iš šio kiekio gaunama 1 vienkartinė 2 mg/0,05 ml dozė.

### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti į stiklakūnį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš leidžiant reikia pašalinti perteklinį tūrį.

### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**



**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/12/797/002

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
ETIKETĖ  
Flakonas**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

Eylea 40 mg/ml injekcija  
afliberceptum  
Vartoti į stiklakūnį

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

Ištraukiamas tūris 0,1 ml

**6. KITA**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ – FLAKONAS**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Eylea 114,3 mg/ml injekcinis tirpalas  
afliberceptum

#### **2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS**

1 flakone yra 30,1 mg aflibercepto 0,263 ml tirpalo (114,3 mg/ml)

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

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

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Injekcinis tirpalas

1 flakone yra 30,1 mg aflibercepto 0,263 ml tirpalo (114,3 mg/ml)

18 G filtro adata

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS**

Vartoti į stiklakūnį

Naudoti tik vieną kartą.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

30,1 mg/0,263 ml

Vienkartinė dozė: 8 mg/0,07 ml

Prieš leidžiant reikia pašalinti perteklinį tūrį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPAŠTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**9. SPECIALIOSIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.  
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**12. REGISTRACIJOS NUMERIS**

EU/1/12/797/003

**13. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA****15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**ETIKETĖ – FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Eylea 114,3 mg/ml injekcija  
afliberceptum  
Vartoti į stiklakūnį

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

30,1 mg/0,263 ml

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĖS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija suaugusiam pacientui

### Eylea 40 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte afliberceptas (*afliberceptum*)

#### SUAUGUSIEJI

Informacija neišnešiotų kūdikių globėjams pateikiama kitoje šio pakuotės lapelio pusėje. [taikoma 1 kalbai]

Informacija neišnešiotų kūdikių globėjams pateikiama toliau puslapio apačioje. [taikoma 2 ar daugiau kalbų]

#### **Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Eylea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Eylea
3. Kaip Jums bus skiriama Eylea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eylea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Eylea ir kam jis vartojamas**

Eylea yra tirpalas, kuris leidžiamas į akį ir skirtas gydyti suaugusiųjų akių būklėms, vadinamoms

- neovaskuline (šlapiąja) senatvine geltonosios dėmės degeneracija (šlapiąja SGDD),
- regėjimo sutrikimu dėl geltonosios dėmės edemos, atsiradusios po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (užsikimšimo) (CTVO),
- regėjimo sutrikimu dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE),
- regėjimo sutrikimu dėl miopinės gyslainės neovaskuliarizacijos (miopinės GNV).

Afliberceptas, veiklioji Eylea medžiaga, blokuoja keletą veiksnių, žinomų kaip kraujagyslių endotelio augimo faktorius A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF), aktyvumą.

Pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD ir miopine GNV, šių veiksnių perteklius dalyvauja nenormaliame naujų kraujagyslių formavimesi akyje. Šios naujos kraujagyslės gali lemti kraujo komponentų prasisunkimą į akį ir galiausiai pažeisti už regėjimą atsakingus akies audinius.

Esant CTVO, užsikemša pagrindinė kraujagyslė, kuria iš tinklainės nuteka kraujas. Dėl to padaugėja KEAF, į tinklainę prasisunkia skystis, sukeldamas geltonosios dėmės (tinklainės dalis, atsakinga už gerą regą) paburkimą; ši būklė vadinama geltonosios dėmės edema. Kai geltonoji dėmė paburksta dėl skysčio sankaupos, centrinis regėjimas tampa neryškus.

Pacientams, kuriems pasireiškia TVŠO, viena ar daugiau pagrindinės kraujagyslės, kuri transportuoja kraują iš tinklainės, šakų, yra užkimšta. Reaguodama į tai, KEAF koncentracija yra padidėjusi. Tai sukelia skysčio sutekėjimą į tinklainę, kuris sukelia geltonosios dėmės edemą.



Diabetinė geltonosios dėmės edema yra tinklainės patinimas, pasireiškiantis diabetu sergantiems pacientams dėl skysčio prasisunkimo iš kraujagyslių geltonojoje dėmėje. Geltonoji dėmė yra tinklainės dalis, atsakinga už gerą regėjimą. Kai dėl prasisunkusio skysčio geltonoji dėmė paburksta, centrinis regėjimas tampa neryškus.

Įrodyta, kad Eylea sustabdo naujų nenormalių kraujagyslių, kurios dažnai būna pralaidžios skysčiams ar kraujui, augimą akyje. Eylea gali padėti stabilizuoti ir daugeliu atveju pagerinti dėl šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV netenkamą regėjimą.

## 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Eylea

### Jums nebus skiriama Eylea

- jeigu yra **alergija** afliberceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra aktyvi arba įtariama infekcija akies viduje arba aplink akį (akies ar aplinkinių audinių infekcija);
- jeigu sergate sunkiu akies uždegimu (jis pasireiškia skausmu arba paraudimu).

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš tai, kai Jums skirs Eylea

- jeigu sergate glaukoma;
- jeigu Jūs kada nors matėte šviesos blyksnius ar drumstis ir jeigu staiga šios drumstys padidėjo ar jų atsirado daugiau;
- jeigu per praėjusias 4 savaites Jums buvo atlikta akies operacija arba planuojama ją atlikti per artimiausias 4 savaites;
- jeigu Jūs sergate sunkios formos CTVO arba TVŠO (išemine CTVO arba TVŠO), gydyti Eylea nerekomenduojama.

Taip pat svarbu, kad žinotumėte, jog

- nėra ištirtas gydymo saugumas ir veiksmingumas, kai Eylea skiriama į abi akis tuo pačiu metu; jei vaistas vartojamas tokiu būdu, tai gali padidinti šalutinių poveikių riziką;
- kai kuriems pacientams per 60 minučių po Eylea injekcijos gali sukelti akispūdžio padidėjimą (akies vidinis spaudimas). Jūsų gydytojas jį matuos po kiekvienos injekcijos;
- jeigu prasidėjo infekcija ar uždegimas akies viduje (endoftalmitas) ar kitos komplikacijos, Jums gali skaudėti akį arba sustiprėti nemalonūs pojūčiai, paryškėti akies paraudimas, regėjimas gali tapti neryškus arba susilpnėti ir padidėti jautrumas šviesai. Tokius simptomus svarbu kuo greičiau diagnozuoti ir gydyti;
- gydytojas patikrins, ar Jums nėra tam kitų rizikos veiksnių, kurie gali padidinti vieno iš akies vidinių sluoksnių plyšimą ar atšoką (tinklainės atšoką ar plyšimą ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoką ar plyšimą), nes tokiu atveju Eylea reikės skirti atsargiai;
- Eylea negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima naudoti viršija galimą riziką vaisiui;
- vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent tris mėnesius po paskutinės Eylea injekcijos.

Sisteminis KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) inhibitorių, medžiagų, panašių į esančias Eylea sudėtyje, vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Eylea suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika. Duomenų apie CTVO, TVŠO, DGDE ir miopine GNV sergančių pacientų, kuriems per paskutinius 6 mėnesius buvo pasireiškęs insultas, mikroinsultas (laikinas išemijos priepuolis) arba miokardo infarktas, gydymo saugumą nepakanka. Jei kuri nors iš išvardytų sąlygų Jums tinka, Eylea Jums bus skiriamas atsargiai.

Yra tik ribota patirtis gydant:

- pacientus, sergančius DGDE dėl I tipo diabeto;
- diabetu sergančiu pacientus, kurių vidutinės cukraus kiekio kraujyje vertės yra labai didelės (HbA1c viršija 12 %);
- diabetu sergančius pacientus, sergančius akies liga, atsiradusia dėl cukrinio diabeto, vadinama proliferacine diabetine retinopatija.

Nėra patirties gydant:

- pacientus, kuriems nustatytos ūminės infekcijos;
- pacientus, kuriems yra kitos akies būklės, tokios kaip tinklainės atšoka arba skylė geltonojoje dėmėje;
- cukriniu diabetu sergančius pacientus, kuriems yra nekontroliuojamas aukštas kraujospūdis;
- pacientus ne azijiečius, sergančius miopine GNV;
- pacientus, anksčiau gydytus nuo miopinės GNV;
- miopine GNV sergančius pacientus, kuriems yra pakitimas už geltonosios dėmės centrinės dalies ribų (pakitimai ne duobutėje).

Jei kuri nors iš išvardytų sąlygų Jums tinka, Jūsų gydytojas, gydymas Jus Eylea, atsižvelgs į šią informaciją trūkumą.

### **Vaikams ir paaugliams**

Eylea vartojimas vaikams ir paaugliams iki 18 metų indikacijoms, išskyrus neišnešiotų kūdikių retinopatiją (NKR), neiširtas.

### **Kiti vaistai ir Eylea**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent tris mėnesius po paskutinės Eylea injekcijos.
- Eylea vartojimo patirties nėščiosioms nėra. Eylea negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima naudoti viršijama riziką vaisiui. Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdami gydymą Eylea pasitarkite su gydytoju.
- Nedideli Eylea kiekiai gali patekti į motinos pieną. Poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas. Eylea nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu. Jei esate žindanti moteris, prieš pradėdami gydymą Eylea, pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Po Eylea injekcijos Jums gali laikinai sutrikti regėjimas. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol tęsiasi tokia būklė.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Eylea medžiagas**

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip Jums bus skiriama Eylea**

Gydytojas, turintis injekcijų į akį atlikimo patirties, aseptinėmis (švariomis ir steriliomis) sąlygomis Jums suleis Eylea į akį.

Rekomenduojama dozė yra 2 mg aflibercepto (0,05 ml).  
Eylea skiriama injekcijomis į akį (injekcijomis į stiklakūnį).

Prieš injekciją gydytojas kruopščiai nuvalys akį dezinfekuojančiu akių pavilgu, kad išvengtumėte infekcijos. Be to, gydytojas Jums paskirs vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą, kurį galite jausti injekcijos metu.

### **Šlapioji SGDD**

Pacientai, sergantys šlapiąja SGDD, gydomi viena injekcija vieną kartą per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos trys dozės, o vėliau skiriama sekanti injekcija po dar dviejų mėnesių.

Jeigu Jūsų būklė stabilė, gydytojas nuspręs ar gali būti palaikomas 2 mėnesių gydymo intervalas tarp injekcijų, ar jis gali būti palaipsniui ilginamas 2 ar 4 savaitėms intervalais.

Jei Jūsų būklė pablogėja, intervalas tarp injekcijų gali būti sutrumpintas.

Tarp injekcijų pas gydytoją lankytis nereikia, nebent gydytojas patartų kitaip arba pajustumėte kokius nors negalavimus.

### **Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos okliuzijos (TVO) (tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO))**

Gydytojas Jums parinks tinkamiausią dozavimo režimą. Gydymo pradžioje bus paskirta keletas Eylea injekcijų, kurios bus leidžiamos kartą per mėnesį.

Intervalas tarp dviejų injekcijų turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Eylea, jeigu Jūsų būklė gydant negerėja.

Jūsų gydymas kasmėnesinėmis injekcijomis tęsis iki tol, kol Jūsų būklė taps stabilė. Tam gali prireikti trijų arba daugiau kasmėnesinių injekcijų.

Gydytojas stebės Jūsų organizmo atsaką į gydymą ir gali jį tęsti, palaipsniui didindamas intervalą tarp injekcijų, kad išliktų stabilė būklė. Jeigu Jūsų būklė pradės blogėti, taikant ilgesnius gydymo intervalus, gydytojas juos atitinkamai sutrumpins.

Pagal Jūsų organizmo atsaką į gydymą, gydytojas nuspręs dėl reikalingų tyrimų ir gydymo metodų režimo.

### **Diabetinė geltonosios dėmės edema (DGDE)**

Pacientai, sergantys DGDE, gydomi viena injekcija vieną kartą per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos penkios dozės, o vėliau skiriama viena injekcija kas du mėnesius.

Remiantis gydytojo atliktos apžiūros išvadomis, 2 mėnesių gydymo intervalas gali būti palaikomas arba pritaikomas pagal Jūsų būklę. Gydytojas Jums nustatys kontrolinių tyrimų grafiką.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Eylea, jeigu nustatys, kad tolimesnis gydymas bus nenaudingas.

### **Miopinė GNV**

Miopine GNV sergantys pacientai bus gydomi viena vienkartinė injekcija. Tolesnės injekcijos bus atliekamos tik, jei gydytojo tyrimai parodys, kad Jūsų būklė nepagerėjo.

Intervalas tarp dviejų injekcijų turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Jeigu Jūsų liga praeina ir po to vėl pasikartoja, gydytojas gali iš naujo pradėti gydymą.

Gydytojas Jums nustatys kontrolinių tyrimų grafiką.

Išsami naudojimo instrukcija pateikiama pakuotės lapelio pabaigoje skyriuje „Kaip paruošti ir suleisti Eylea suaugusiems“.

#### **Praleidus Eylea dozę**

Susitarkite dėl kito apsilankymo apžiūrai ir injekcijai.

#### **Gydymo Eylea nutraukimas**

Prieš nutraukdami gydymą, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gali pasireikšti **alerginės** (padidėjusio jautrumo) **reakcijos**. Jos gali būti sunkios ir gali reikėti nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Vartojant Eylea, gali pasireikšti tam tikras šalutinis poveikis akims dėl injekcijos procedūros. Kai kada šis poveikis gali būti **sunkus**, tai gali būti **aklumas, sunki infekcija arba uždegimas akies viduje** (endoftalmitas), **akies viduje esančio šviesai jautraus slauksnio atšoka, plyšimas arba kraujavimas** (tinklainės atšoka arba plyšimas), **lęšiuko padrumstėjimas** (katarakta), **kraujavimas akyje** (stiklakūnio kraujavimas), **akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos atšoka nuo tinklainės** (stiklakūnio atšoka) ir **padidėjęs spaudimas akies viduje** (padidėjęs akispūdis) (žr. 2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu šis sunkus šalutinis poveikis akims pasireiškė rečiau kaip po 1 iš 1 900 injekcijų.

Jeigu Jums pasireiškė staigus regėjimo suprastėjimas, skausmo padidėjimas ir paraudimas akyje po injekcijos, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**.

#### **Nustatyto šalutinio poveikio sąrašas**

Toliau pateikiamas šalutinių poveikių, galimai susijusių su injekcijos procedūra arba vaistu, sąrašas. Nesijaudinkite, Jums gali nepasireikšti ir nė vienas iš išvardytų poveikių. Įtariamą šalutinį poveikį visada aptarkite su gydytoju.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- regėjimo pablogėjimas;
- užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas);
- akies kraujosruva, kurią sukelia kraujavimas iš mažų kraujagyslių, esančių išoriniuose akies slauksniuose;
- akių skausmas.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- akies viduje esančio vieno iš slauksnių atšoka arba plyšimas, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, ir kartais progresuoja iki regos netekimo (tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas\*/ atšoka, tinklainės atšoka / plyšimas);
  - o \*Būklės, susijusios su šlapiaja SGDD; nustatytos tik pacientams, sergantiems šlapiaja SGDD.
- tinklainės degeneracija, sukianti regos sutrikimą;
- kraujavimas akyje (stiklakūnio hemoragija);
- tam tikrų formų lęšiuko padrumstėjimas (katarakta);
- priekinio akies obuolio slauksnio (ragenos) pažeidimas;
- padidėjęs akispūdis (padidėjęs akies vidinis spaudimas);
- judančios dėmelės regėjimo lauke (stiklakūnio drumstys);

- į drebučius panašios medžiagos akies viduje atšoka nuo tinklainės (stiklakūnio atšoka, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai, ir „skraidančios muselės“);
- pojūtis, kad kažkas yra akyje;
- padidėjęs ašarų išsiskyrimas;
- akies voko tinimas;
- kraujavimas injekcijos vietoje;
- akies paraudimas.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos\*\*;
- o \*\*Buvo pranešta apie alergines reakcijas, tokias kaip išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, ir apie keletą sunkių alerginių reakcijų (anafilaksinių / anafilaktoidinių) atvejų.
- sunkus uždegimas ar infekcija akies viduje (endoftalmitas);
- rainelės arba kitų akies dalių uždegimas (iritas, uveitas, iridociklitas, priekinės kameros uždegimas);
- neįprastas pojūtis akyje;
- akies voko sudirginimas;
- priekinio akies obuolio sluoksnio patinimas (ragenos edema).

**Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- aklumas;
- lęšiuko susidrumstimas dėl pažaidos (trauminė katarakta);
- akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos uždegimas;
- pūliai akyje (hipopionas).

Klinikinių tyrimų metu šlapiąja SGDD sergantiems pacientams, vartojantiems kraują skystinančių vaistų, buvo nustatytas padidėjęs kraujavimo iš mažų išorinio akies sluoksnio kraujagyslių (junginės hemoragijos) dažnis. Ranibizumabu ir Eylea gydytų pacientų grupėse šis padidėjęs dažnis buvo panašus.

Sisteminis KEAF inhibitorių (medžiagų, panašių į esančias Eylea sudėtyje) vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Eylea suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika.

Vartojant Eylea, kaip ir kitus gydomuosius baltymus, gali pasireikšti imuninė reakcija (susidaryti antikūnų).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Eylea**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Neatidarytą lizdinę plokštelę galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje nei 25 °C temperatūroje iki 24 valandų.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Eylea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra afliberceptas. Viename užpildytame švirkšte yra mažiausiai 0,09 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 3,6 mg aflibercepto. Iš vieno užpildyto švirkšto yra gaunama 2 mg aflibercepto dozė, esanti 0,05 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbatas 20 (E 432), natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (pH koregavimui), dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas (pH koregavimui), natrio chloridas, sacharozė, injekcinis vanduo.

### **Eylea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Eylea yra injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte. Tirpalas yra bespalvis arba gelsvas. Pakuotės dydis: 1 užpildytas švirkštas.

### **Registruotojas**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

### **Gamintojas**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**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

**Κόπος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

---

## Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

### Kaip paruošti ir suleisti Eylea suaugusiesiems

Užpildytą švirkštą galima vartoti tik **vienos akies gydymui**.

Sterilios užpildyto švirkšto lizdinės plokštelės negalima atidaryti už švaraus procedūrinio kabineto ribų.

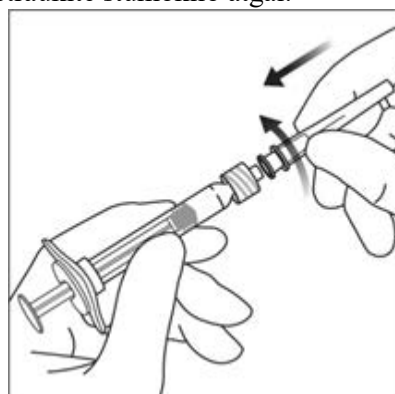
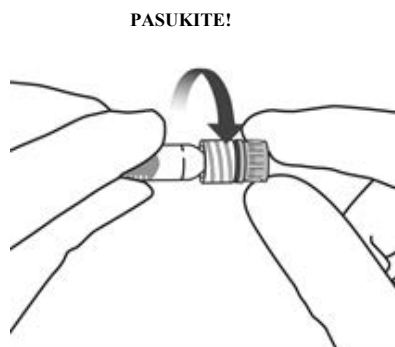
Užpildytame švirkšte yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį.

Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniam tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Neatidarytą lizdinės plokštelės pakuotę galima laikyti ne šaldytuve žemiau 25 °C iki 24 valandų. Atidarius lizdinę plokštelę, reikia laikytis aseptinių sąlygų. Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

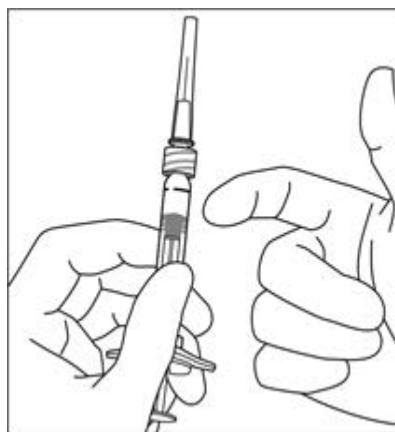
#### ***Užpildyto švirkšto naudojimo instrukcija:***

- 1.. Kai esate pasiruošę suleisti Eylea, atidarykite dėžutę ir išimkite sterilią lizdinę plokštelę. Atsargiai atplėškite lizdinę plokštelę, kad jos turinys liktų sterilus. Laikykite švirkštą šiame steriliame dėkle, kol pasiruošite jį surinkti.
2. Laikydami aseptinės technikos, išimkite švirkštą iš sterilios lizdinės plokštelės.
3. Kad nuimtumėte švirkšto dangtelį, vienoje rankoje laikydami švirkštą, kitos rankos nykščiu ir smiliumi suimkite švirkšto dangtelį. Atkreipkite dėmesį: švirkšto dangtelį turite pasukti (negalima nulaužti).
4. Kad nepažeistumėte vaistinio preparato sterilumo, netraukite stūmoklio atgal.
5. Laikydami aseptinės technikos, tvirtai užsukite injekcinę adatą ant *Luer-lock* švirkšto antgalio.



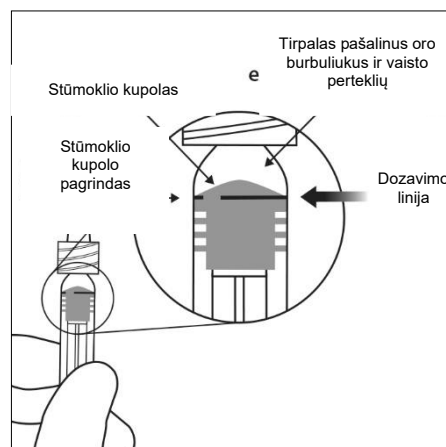
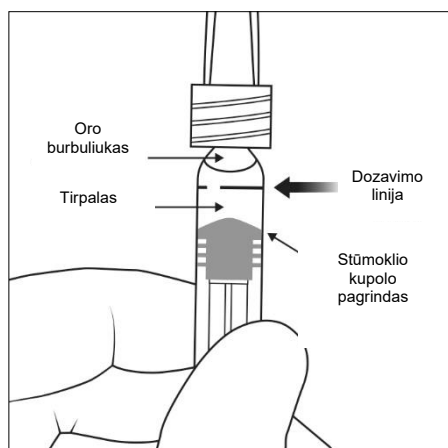


6. Laikydami švirkštą su vertikaliai į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.



7. Pašalinkite visus oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspausdami stūmoklį, kad kad stūmoklio kupolo pagrindas (ne kupolo viršūnėlė) susilygintų su dozavimo linija, pažymėta ant švirkšto (atitinka 0,05 ml, t. y. 2 mg aflibercepto).

**Pastaba.** Labai svarbu tiksliai nustatyti stūmoklio padėtį, nes dėl netikslios stūmoklio padėties gali būti suleistas didesnis ar mažesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą dozę.



8. Suleiskite, atsargiai ir pastovia jėga spausdami stūmoklį. Nenaudokite papildomos jėgos, kai stūmoklis pasieks švirkšto pagrindą. **Nevartokite jokių švirkšte matomų tirpalo likučių.**
9. Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš užpildyto švirkšto gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## Pakuotės lapelis: informacija neišnešiotų kūdikių globėjams

### Eylea 40 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte afliberceptas (*afliberceptum*)

#### NEIŠNEŠIOTI KŪDIKIAI

Informacija suaugusiems pateikiama kitoje šio lapelio pusėje.

Informacija suaugusiems pateikiama puslapio viršuje. [taikoma 2 ar daugiau kalbų]

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš kūdikiui skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į kūdikių gydytoją.
- Jeigu pastebėjote šalutinio poveikio simptomų (net jeigu jie šiame lapelyje nenurodyti), kreipkitės į kūdikių gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Eylea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš kūdikiui skiriant Eylea
3. Kaip kūdikiui bus skiriamas Eylea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eylea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Eylea ir kam jis vartojamas

Eylea yra tirpalas, kuris leidžiamas į akį. Eylea priklauso vaistų, vadinamųjų neovaskuliarizaciją (naujų kraujagyslių susidarymą) slopinančiais vaistais, grupei. Jo sudėtyje yra veikliosios medžiagos aflibercepto.

Eylea skirtas neišnešiotiems kūdikiams akių sutrikimui, vadinamam neišnešiotų kūdikių retinopatija (NKR), gydyti. NKR sergantiems kūdikiams užpakalinėje akies dalyje (tinklainėje) nenormaliai auga naujos kraujagyslės; tai sukelia medžiaga, vadinama kraujagyslių endotelio augimo faktoriumi (KEAF). Dėl to gali pablogėti rega, o sunkiais atvejais – išsivystyti negrįžtamas aklumas.

Afliberceptas, veikloji Eylea medžiaga, blokuoja keletą veiksnių, žinomų kaip kraujagyslių endotelio augimo faktorius A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF), aktyvumą.

Įrodyta, kad Eylea sustabdo naujų nenormalių kraujagyslių, kurios dažnai būna pralaidžios skysčiams ar kraujui, augimą akyje. Eylea gali padėti stabilizuoti ir daugeliu atveju pagerinti dėl NKR netenkamą regėjimą.

#### 2. Kas žinotina prieš kūdikiui skiriant Eylea

##### Kūdikiui nebus skiriama Eylea jeigu:

- yra **alergija** afliberceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- yra aktyvi arba įtariama infekcija akies viduje arba aplink akį (akies ar aplinkinių audinių infekcija);
- yra sunkus akies uždegimas (jis pasireiškia skausmu arba paraudimu).

## Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su kūdikio gydytoju prieš tai, kai kūdikiui skirs Eylea:

- jeigu per praėjusias 4 savaites kūdikiui buvo atlikta akies operacija arba planuojama ją atlikti per artimiausias 4 savaites.

Taip pat svarbu, kad žinotumėte, jog:

- kai kuriems pacientams per 60 minučių po Eylea injekcijos gali padidėti akispūdis (akies vidinis spaudimas). Kūdikio gydytojas jį matuos po kiekvienos injekcijos;
- jeigu kūdikiui prasidėjo infekcija ar uždegimas akies viduje (endoftalmitas) ar kitos komplikacijos, kūdikiui gali atsirasti **akies paraudimas / sudirginimas, išskyrų iš akių, voku patinimas ir padidėti jautrumas šviesai**. Tokius simptomus svarbu kuo greičiau diagnozuoti ir gydyti;
- **nedelsdami praneškite kūdikio gydytojui, jeigu atsirado bet kuris iš nurodytų požymių arba simptomų;**
- kūdikio gydytojas patikrins, ar kūdikiui nėra tam kitų rizikos veiksnių, kurie gali padidinti vieno iš akies vidinių sluoksnių plyšimą ar atšoką (tinklainės atšoką ar plyšimą), nes tokiu atveju Eylea reikės skirti atsargiai.

Sisteminis KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) inhibitorių, medžiagų, panašių į esančias Eylea sudėtyje, vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Eylea suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika.

Nėra patirties gydant:

- pacientus, kuriems nustatytos ūminės infekcijos;
- pacientus, kuriems yra kitos akies būklės, tokios kaip tinklainės atšoka arba skylė geltonojoje dėmėje.

Jeigu kuri nors iš išvardytų sąlygų kūdikiui tinka, kūdikio gydytojas, gydymas kūdikį Eylea, atsižvelgs į šią informacijos trūkumą.

### Kiti vaistai ir Eylea

Jeigu kūdikis vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite kūdikio gydytojui.

### Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Eylea medžiagas

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## 3. Kaip kūdikiui bus skiriama Eylea

Gydytojas, turintis injekcijų į akį atlikimo patirties, aseptinėmis (švariomis ir steriliomis) sąlygomis suleis kūdikiui Eylea į akis.

Rekomenduojama dozė yra 0,4 mg aflibercepto (0,01 ml).

Eylea skiriama injekcijomis į kūdikio akį (injekcijomis į stiklakūnį).

Prieš injekciją kūdikio gydytojas kruopščiai nuvalys kūdikio akį dezinfekuojančiu akių pavilgu, kad būtų išvengta infekcijos. Be to, kūdikio gydytojas kūdikiui paskirs vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą, kurį kūdikis gali jausti injekcijos metu.

Gydymas pradedamas viena injekcija į akį; į kitą akį injekciją galima leisti tą pačią dieną. Kūdikio gydytojas stebės kūdikio akies (akių) būklę. Priklausomai nuo kūdikio reakcijos į gydymą, kūdikio gydytojas nuspręs, ar reikia tolesnio gydymo. Intervalas tarp 2 dozių, leidžiamų į tą pačią akį, turi būti ne trumpesnis kaip 4 savaitės.

Išsamios naudojimo instrukcijos pateikiamos lapelio pabaigoje skyriuje „Kaip paruošti ir suleisti Eylea neišnešiotiems kūdikiams“.

#### **Gydymo Eylea nutraukimas**

Jeigu nusprendėte sustabdyti kūdikio gydymą Eylea, aptarkite tai per artimiausią susitikimą su kūdikio gydytoju. Gydytojas pakonsultuos Jus ir nuspręs, kiek laiko reikia gydyti kūdikį Eylea.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į kūdikio gydytoją.

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

##### **Šalutinis poveikis, registruotas daugiau kaip vienam neišnešiotam kūdikiui**

- **akies užpakalinėje dalyje esančio sluoksnio atšoka** (tinklainės atšoka)
- **užpakalinės akies dalies kraujavimas** (tinklainės hemoragija)
- **taškinės kraujosruvos akyje**, susidariusios dėl smulkių kraujagyslių išoriniuose akies sluoksniuose trūkinėjimo (junginės hemoragija)
- **kraujavimas injekcijos vietoje** (injekcijos vietos hemoragija)
- **padidėjęs akispūdis**
- **akių vokų paburkimas** (akių vokų edema)

**Papildomas šalutinis poveikis**, stebėtas Eylea skiriant **suaugusiesiems**, nurodytas toliau. Toks šalutinis poveikis gali pasireikšti ir neišnešiotiems kūdikiams.

- **alerginės** (padidėjusio jautrumo) **reakcijos**

**Jos gali būti sunkios ir gali reikėti nedelsiant kreiptis į kūdikio gydytoją.**

Šalutinis poveikis akims dėl injekcijos procedūros gali būti **sunkus**; tai gali būti

- **aklumas**
- sunki **infekcija arba uždegimas** akies viduje (endoftalmitas)
- akies viduje esančio šviesai jautraus sluoksnio **atšoka, plyšimas arba kraujavimas** (tinklainės atšoka arba plyšimas)
- **lęšiuko padrumstėjimas** (katarakta)
- **kraujavimas akyje** (stiklakūnio kraujavimas)
- akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos **atšoka nuo tinklainės** (stiklakūnio atšoka)
- **padidėjęs spaudimas** akies viduje (padidėjęs akispūdis), žr. 2 skyrių

Klinikinių tyrimų su suaugusiais metu šis sunkus šalutinis poveikis akims pasireiškė rečiau kaip po 1 iš 1 900 injekcijų.

Svarbu kaip galima greičiau nustatyti ir gydyti sunkų šalutinį poveikį, tokį kaip akies vidinę infekciją arba tinklainės atšoką.

**Nedelsdami pasakykite kūdikio gydytojui, jeigu po injekcijos pastebėsite kūdikiui pasireiškiančius šiuos simptomus**

- **paraudimą / sudirginimą**
- **išskyras iš akių**
- **akių vokų paburkimą**
- **padidėjusį jautrumą šviesai**

Kitas šalutinis poveikis, nustatytas suaugusiesiems, išvardytas toliau.

### **Nustatyto šalutinio poveikio sąrašas**

Toliau pateikiamas šalutinių poveikių, galimai susijusių su injekcijos procedūra arba vaistu, sąrašas. Nesijaudinkite, kūdikiui gali nepasireikšti ir nė vienas iš išvardytų poveikių. Įtariamą šalutinį poveikį visada aptarkite su kūdikio gydytoju.

### **Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- regėjimo pablogėjimas;
- užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas);
- akies kraujosruva, kurią sukelia kraujavimas iš mažų kraujagyslių, esančių išoriniuose akies sluoksniuose;
- akių skausmas.

### **Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- akies viduje esančio vieno iš sluoksnių atšoka arba plyšimas, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, ir kartais progresuoja iki regos netekimo (tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas\*/ atšoka, tinklainės atšoka / plyšimas);
  - o \* Būklės, susijusios su šlapiąja SGDD; nustatytos tik pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD.
- tinklainės degeneracija (sukelianti regos sutrikimą);
- kraujavimas akyje (stiklakūnio hemoragija);
- tam tikrų formų lęšiuko padrumstėjimas (katarakta);
- priekinio akies obuolio sluoksnio (ragenos) pažeidimas;
- padidėjęs akispūdis (padidėjęs akies vidinis spaudimas);
- judančios dėmelės regėjimo lauke (stiklakūnio drumstys);
- į drebučius panašios medžiagos akies viduje atšoka nuo tinklainės (stiklakūnio atšoka, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai, ir „skraidančios muselės“);
- pojūtis, kad kažkas yra akyje;
- padidėjęs ašarų išsiskyrimas;
- akies voko tinimas;
- kraujavimas injekcijos vietoje;
- akies paraudimas.

### **Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos\*\*;
  - o \*\* Buvo pranešta apie alergines reakcijas, tokias kaip išbėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, ir apie keletą sunkių alerginių reakcijų (anafilaksinį / anafilaktoidinių) atvejų.
- sunkus uždegimas ar infekcija akies viduje (endoftalmitas);
- rainelės arba kitų akies dalių uždegimas (iritas, uveitas, iridociklitas, priekinės kameros uždegimas);
- neįprastas pojūtis akyje;
- akies voko sudirginimas;
- priekinio akies obuolio sluoksnio patinimas (ragenos edema).

### **Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- aklumas;
- lęšiuko susidrumstimas dėl pažaidos (trauminė katarakta);
- akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos uždegimas;
- pūliai akyje (hipopionas).

Sisteminis KEAF inhibitorių (medžiagų, panašių į esančias Eylea sudėtyje) vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Eylea suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika.

Vartojant Eylea, kaip ir kitus gydomuosius baltymus, gali pasireikšti imuninė reakcija (susidaryti antikūnų).

Jeigu turite klausimų apie bet kurį šalutinį poveikį, kreipkitės į kūdikio gydytoją.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pastebėjote, kad kūdikiui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite kūdikio gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

### **5. Kaip laikyti Eylea**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Neatidarytą lizdinę plokštelę galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje nei 25 °C temperatūroje iki 24 valandų.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

### **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

#### **Eylea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra afliberceptas. Viename užpildytame švirkšte yra mažiausiai 0,09 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 3,6 mg aflibercepto. Iš vieno užpildyto švirkšto yra gaunama viena 0,4 mg aflibercepto dozė, esanti 0,01 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbatas 20 (E 432), natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (pH koregavimui), dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas (pH koregavimui), natrio chloridas, sacharozė, injekcinis vanduo.

#### **Eylea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Eylea yra injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte. Tirpalas yra bespalvis arba gelsvas. Pakuotės dydis: 1 užpildytas švirkštas.

#### **Registruotojas**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

#### **Gamintojas**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

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

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

## **Kaip paruošti ir suleisti Eylea neišnešiotiems kūdikiams**

Užpildytą švirkštą galima vartoti tik **vienos akies gydymui**. Ištraukiant kelias dozes iš užpildyto švirkšto, gali padidėti užteršimo ir jo sukeltos infekcijos rizika.

Sterilios užpildyto švirkšto lizdinės plokštelės negalima atidaryti už švaraus procedūrinio kabineto ribų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Užpildytame švirkšte yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 0,4 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,01 ml). Gydant neišnešiotus kūdikius, kartu su užpildytu švirkštu reikia naudoti dozavimo vaikams įtaisą PICLEO, kuriuo suleidžiama viena 0,4 mg aflibercepto dozė (atitinkanti 0,01 ml injekcinio tirpalo). Žr. tolesnį skyrių „*Užpildyto švirkšto naudojimo instrukcija*“.

Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniame tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Neatidarytą lizdinės plokštelės pakuotę galima laikyti ne šaldytuve žemiau 25 °C iki 24 valandų. Atidarius lizdinę plokštelę, reikia laikytis aseptinių sąlygų. Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

### ***Užpildyto švirkšto naudojimo instrukcija:***

Norėdami paruošti užpildytą švirkštą injekcijai neišnešiotiems kūdikiams, atlikite toliau nurodytus 1 ir 2 veiksmus, o paskui vadovaukitės naudojimo instrukcija, pateikiama su dozavimo vaikams įtaisu PICLEO.

1. Kai būsite pasiruošę leisti Eylea, atidarykite dėžutę ir išimkite sterilizuotą lizdinę plokštelę. Atsargiai atplėškite lizdinę plokštelę, kad jos turinys liktų sterilus. Laikykite švirkštą šiame steriliame dėkle, kol pasiruošite jį surinkti.
2. Laikydami aseptikos technikos, išimkite švirkštą iš sterilizuotos lizdinės plokštelės.



## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Eylea 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone** afliberceptas (*afliberceptum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Eylea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Eylea
3. Kaip Jums bus skiriama Eylea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eylea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Eylea ir kam jis vartojamas**

Eylea yra tirpalas, kuris leidžiamas į akį ir skirtas gydyti suaugusiųjų akių būklėms, vadinamoms

- neovaskuline (šlapiąja) senatvine geltonosios dėmės degeneracija (šlapiąja SGDD),
- regėjimo sutrikimu dėl geltonosios dėmės edemos, atsiradusios po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (užsikimšimo) (CTVO),
- regėjimo sutrikimu dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE),
- regėjimo sutrikimu dėl miopinės gyslainės neovaskuliarizacijos (miopinės GNV).

Afliberceptas, veiklioji Eylea medžiaga, blokuoja keleto veiksnių, žinomų kaip kraujagyslių endotelio augimo faktorius A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF), aktyvumą.

Pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD ir miopine GNV, šių veiksnių perteklius dalyvauja nenormaliame naujų kraujagyslių formavimesi akyje. Šios naujos kraujagyslės gali lemti kraujo komponentų prasisunkimą į akį ir galiausiai pažeisti už regėjimą atsakingus akies audinius.

Esant CTVO, užsikemša pagrindinė kraujagyslė, kuria iš tinklainės nuteka kraujas. Dėl to padaugėja KEAF, į tinklainę prasisunkia skystis, sukeldamas geltonosios dėmės (tinklainės dalis, atsakinga už gerą regą) paburkimą; ši būklė vadinama geltonosios dėmės edema. Kai geltonoji dėmė paburksta dėl skysčio sankaupos, centrinis regėjimas tampa neryškus.

Pacientams, kuriems pasireiškia TVŠO, viena ar daugiau pagrindinės kraujagyslės, kuri transportuoja kraują iš tinklainės, šakų, yra užkimšta. Reaguodama į tai, KEAF koncentracija yra padidėjusi. Tai sukelia skysčio sutekėjimą į tinklainę, kuris sukelia geltonosios dėmės edemą.

Diabetinė geltonosios dėmės edema yra tinklainės patinimas, pasireiškiantis diabetu sergantiems pacientams dėl skysčio prasisunkimo iš kraujagyslių geltonojoje dėmėje. Geltonoji dėmė yra tinklainės dalis, atsakinga už gerą regėjimą. Kai dėl prasisunkusio skysčio geltonoji dėmė paburksta, centrinis regėjimas tampa neryškus.

Įrodyta, kad Eylea sustabdo naujų nenormalių kraujagyslių, kurios dažnai būna pralaidžios skysčiams ar kraujui, augimą akyje. Eylea gali padėti stabilizuoti ir daugeliu atveju pagerinti dėl šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV netenkamą regėjimą.

## 2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Eylea

### Jums nebus skiriama Eylea

- jeigu yra alergija afliberceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra aktyvi arba įtariama infekcija akies viduje arba aplink akį (akies ar aplinkinių audinių infekcija);
- jeigu sergate sunkiu akies uždegimu (jis pasireiškia skausmu arba paraudimu).

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš tai, kai Jums skirs Eylea:

- jeigu sergate glaukoma;
- jeigu Jūs kada nors matėte šviesos blyksnius ar drumstis ir jeigu staiga šios drumstys padidėjo ar jų atsirado daugiau;
- jeigu per praėjusias 4 savaites Jums buvo atlikta akies operacija arba planuojama ją atlikti per artimiausias 4 savaites;
- jeigu Jūs sergate sunkios formos CTVO arba TVŠO (išemine CTVO arba TVŠO), gydyti Eylea nerekomenduojama.

Taip pat svarbu, kad žinotumėte, jog:

- nėra ištirtas gydymo saugumas ir veiksmingumas, kai Eylea skiriama į abi akis tuo pačiu metu; jei vaistas vartojamas tokiu būdu, tai gali padidinti šalutinių poveikių riziką;
- kai kuriems pacientams per 60 minučių po Eylea injekcijos gali sukelti akispūdžio padidėjimą (akies vidinis spaudimas). Jūsų gydytojas jį matuos po kiekvienos injekcijos;
- jeigu prasidėjo infekcija ar uždegimas akies viduje (endoftalmitas) ar kitos komplikacijos, Jums gali skaudėti akį arba sustiprėti nemalonūs pojūčiai, paryškėti akies paraudimas, regėjimas gali tapti neryškus arba susilpnėti ir padidėti jautrumas šviesai. Tokius simptomus svarbu kuo greičiau diagnozuoti ir gydyti;
- gydytojas patikrins, ar Jums nėra tam kitų rizikos veiksnių, kurie gali padidinti vieno iš akies vidinių sluoksnių plyšimą ar atšoką (tinklainės atšoką ar plyšimą ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoką ar plyšimą), nes tokiu atveju Eylea reikės skirti atsargiai;
- Eylea negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima naudoti viršija galimą riziką vaisiui;
- vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent tris mėnesius po paskutinės Eylea injekcijos.

Sisteminis KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) inhibitorių, medžiagų, panašių į esančias Eylea sudėtyje, vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Eylea suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika. Duomenų apie CTVO, TVŠO, DGDE ir miopine GNV sergančių pacientų, kuriems per paskutinius 6 mėnesius buvo pasireiškęs insultas, mikroinsultas (laikinas išemijos priepuolis) arba miokardo infarktas, gydymo saugumą nepakanka. Jei kuri nors iš išvardytų sąlygų Jums tinka, Eylea Jums bus skiriamas atsargiai.

Yra tik ribota patirtis gydant:

- pacientus, sergančius DGDE dėl I tipo diabeto;
- diabetu sergančiu pacientus, kurių vidutinės cukraus kiekio kraujyje vertės yra labai didelės (HbA1c viršija 12 %);
- diabetu sergančius pacientus, sergančius akies liga, atsiradusia dėl cukrinio diabeto, vadinama proliferacine diabetine retinopatija.

Nėra patirties gydant:

- pacientus, kuriems nustatytos ūminės infekcijos;
- pacientus, kuriems yra kitos akies būklės, tokios kaip tinklainės atšoka arba skylė geltonojoje dėmėje;
- cukriniu diabetu sergančius pacientus, kuriems yra nekontroliuojamas aukštas kraujospūdis;
- pacientus ne azijiečius, sergančius miopine GNV;
- pacientus, anksčiau gydytus nuo miopinės GNV;
- miopine GNV sergančius pacientus, kuriems yra pakitimas už geltonosios dėmės centrinės dalies ribų (pakitimai ne duobutėje).

Jei kuri nors iš išvardytų sąlygų Jums tinka, Jūsų gydytojas, gydymas Jus Eylea, atsižvelgs į šią informacijos trūkumą.

### **Vaikams ir paaugliams**

Eylea vartojimas vaikams ar paaugliams iki 18 metų neištirtas, nes šlapiąja SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopine GNV daugiausiai serga suaugusieji. Taigi šis vaistas nėra skirtas vartoti šiai amžiaus grupei.

### **Kiti vaistai ir Eylea**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent tris mėnesius po paskutinės Eylea injekcijos.
- Eylea vartojimo patirties nėščiosioms nėra. Eylea negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima naudoti viršijama riziką vaisiui. Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdant gydymą Eylea pasitarkite su gydytoju.
- Nedideli Eylea kiekiai gali patekti į motinos pieną. Poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas. Eylea nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu. Jei esate žindanti moteris, prieš pradėdant gydymą Eylea, pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Po Eylea injekcijos Jums gali laikinai sutrikti regėjimas. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol tęsiasi tokia būklė.

### **Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines Eylea medžiagas**

Šio vaisto dozavimo vienetu yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip Jums bus skiriama Eylea**

Gydytojas, turintis injekcijų į akį atlikimo patirties, aseptinėmis (švariomis ir steriliomis) sąlygomis Jums suleis Eylea į akį.

Rekomenduojama dozė yra 2 mg aflibercepto (0,05 ml).  
Eylea skiriama injekcijomis į akį (injekcijomis į stiklakūnį).

Prieš injekciją gydytojas kruopščiai nuvalys akį dezinfekuojančiu akių pavilgu, kad išvengtumėte infekcijos. Be to, gydytojas Jums paskirs vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą, kurį galite jausti injekcijos metu.

### Šlapioji SGDD

Pacientai, sergantys šlapiaja SGDD, gydomi viena injekcija vieną kartą per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos trys dozės, o vėliau skiriama sekanti injekcija po dar dviejų mėnesių.

Jeigu Jūsų būklė stabili, gydytojas nuspręs ar gali būti plaikomas 2 mėnesių gydymo intervalas tarp injekcijų ar jis gali būti palaipsniui ilginamas 2 ar 4 savaitių intervalais.

Jei Jūsų būklė pablogėja, intervalas tarp injekcijų gali būti sutrumpintas.

Tarp injekcijų pas gydytoją lankytis nereikia, nebent gydytojas patartų kitaip arba pajustumėte kokius nors negalavimus.

### Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos okliuzijos (TVO) (tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO))

Gydytojas Jums parinks tinkamiausią dozavimo režimą. Gydymo pradžioje bus paskirta keletas Eylea injekcijų, kurios bus leidžiamos kartą per mėnesį.

Intervalas tarp dviejų injekcijų turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Eylea, jeigu Jūsų būklė gydant negerėja.

Jūsų gydymas kasmėnesinėmis injekcijomis tęsis iki tol, kol Jūsų būklė taps stabili. Tam gali prireikti trijų arba daugiau kasmėnesinių injekcijų.

Gydytojas stebės Jūsų organizmo atsaką į gydymą ir gali jį tęsti, palaipsniui didindamas intervalą tarp injekcijų, kad išliktų stabili būklė. Jeigu Jūsų būklė pradės blogėti, taikant ilgesnius gydymo intervalus, gydytojas juos atitinkamai sutrumpins.

Pagal Jūsų organizmo atsaką į gydymą, gydytojas nuspręs dėl reikalingų tyrimų ir gydymo metodų režimo.

### Diabetinė geltonosios dėmės edema (DGDE)

Pacientai, sergantys DGDE, gydomi viena injekcija vieną kartą per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos penkios dozės, o vėliau skiriama viena injekcija kas du mėnesius.

Remiantis gydytojo atliktos apžiūros išvadomis, 2 mėnesių gydymo intervalas gali būti palaikomas arba pritaikomas pagal Jūsų būklę. Gydytojas Jums nustatys kontrolinių tyrimų grafiką.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Eylea, jeigu nustatys, kad tolimesnis gydymas bus nenaudingas.

### Miopinė GNV

Miopine GNV sergantys pacientai bus gydomi viena vienkartinė injekcija. Tolesnės injekcijos bus atliekamos tik, jei gydytojo tyrimai parodys, kad Jūsų būklė nepagerėjo.

Intervalas tarp dviejų injekcijų turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Jeigu Jūsų liga praeina ir po to vėl pasikartoja, gydytojas gali iš naujo pradėti gydymą.

Gydytojas Jums nustatys kontrolinių tyrimų grafiką.

### **Praleidus Eylea dozę**

Susitarkite dėl kito apsilankymo apžiūrai ir injekcijai.

## Gydymo Eylea nutraukimas

Prieš nutraukdami gydymą, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gali pasireikšti **alerginės** (padidėjusio jautrumo) **reakcijos. Jos gali būti sunkios ir gali reikėti nedelsiant kreiptis į gydytoją.**

Vartojant Eylea, gali pasireikšti tam tikras šalutinis poveikis akims dėl injekcijos procedūros. Kai kada šis poveikis gali būti **sunkus**, tai gali būti aklumas, **sunki infekcija arba uždegimas akies viduje** (endoftalmitas), **akies viduje esančio šviesai jautraus sluoksnio atšoka, plyšimas arba kraujavimas** (tinklainės atšoka arba plyšimas), **lęšiuko padrumstėjimas** (katarakta), **kraujavimas akyje** (stiklakūnio kraujavimas), **akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos atšoka nuo tinklainės** (stiklakūnio atšoka) ir **padidėjęs spaudimas akies viduje** (padidėjęs akispūdis) (žr. 2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu šis sunkus šalutinis poveikis akims pasireiškė rečiau kaip po 1 iš 1 900 injekcijų.

Jeigu Jums pasireiškė staigus regėjimo suprastėjimas, skausmo padidėjimas ir paraudimas akyje po injekcijos, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

#### Nustatyto šalutinio poveikio sąrašas

Toliau pateikiamas šalutinių poveikių, galimai susijusių su injekcijos procedūra arba vaistu, sąrašas. Nesijaudinkite, Jums gali nepasireikšti ir nė vienas iš išvardytų poveikių. Įtariamą šalutinį poveikį visada aptarkite su gydytoju.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- regėjimo pablogėjimas;
- užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas);
- akies kraujosruva, kurią sukelia kraujavimas iš mažų kraujagyslių, esančių išoriniuose akies sluoksniuose;
- akių skausmas.

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- akies viduje esančio vieno iš sluoksnių atšoka arba plyšimas, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, ir kartais progresuoja iki regos netekimo (tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas\*/ atšoka, tinklainės atšoka / plyšimas);
- tinklainės degeneracija (sukelianti regos sutrikimą);
- kraujavimas akyje (stiklakūnio hemoragija);
- tam tikrų formų lęšiuko padrumstėjimas (katarakta);
- priekinio akies obuolio sluoksnio (ragenos) pažeidimas;
- padidėjęs akispūdis (padidėjęs akies vidinis spaudimas);
- judančios dėmelės regėjimo lauke (stiklakūnio drumstys);
- į drebučius panašios medžiagos akies viduje atšoka nuo tinklainės (stiklakūnio atšoka, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai, ir „skraidančios muselės“);
- pojūtis, kad kažkas yra akyje;
- padidėjęs ašarų išsiskyrimas;
- akies voko tinimas;
- kraujavimas injekcijos vietoje;
- akies paraudimas.

\* Būklės, susijusios su šlapiąja SGDD; nustatytos tik pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD.

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos\*\*;
- sunkus uždegimas ar infekcija akies viduje (endoftalmitas);
- rainelės arba kitų akies dalių uždegimas (iritas, uveitas, iridociklitas, priekinės kameros uždegimas);
- neįprastas pojūtis akyje;
- akies voko sudirginimas;
- priekinio akies obuolio sluoksnio patinimas (ragenos edema).

\*\* Buvo pranešta apie alergines reakcijas, tokias kaip bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, ir apie keletą sunkių alerginių reakcijų (anafilaksinių / anafilaktoidinių) atvejų.

**Retas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti mažiau kaip 1 iš 1000 žmonių):

- aklumas;
- lęšiuko susidrumstimas dėl pažaidos (trauminė katarakta);
- akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos uždegimas;
- pūliai akyje (hipopionas).

Klinikinių tyrimų metu šlapiąja SGDD sergantiesiems pacientams, vartojantiems kraują skystinančių vaistų, buvo nustatytas padidėjęs kraujavimo iš mažų išorinio akies sluoksnio kraujagyslių (junginės hemoragijos) dažnis. Ranibizumabu ir Eylea gydytų pacientų grupėse šis padidėjęs dažnis buvo panašus.

Sisteminiis KEAF inhibitorių (medžiagų, panašių į esančias Eylea sudėtyje) vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Eylea suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika.

Vartojant Eylea, kaip ir kitus gydomuosius baltymus, gali pasireikšti imuninė reakcija (susidaryti antikūnų).

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Eylea**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Neatidarytą flakoną galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje nei 25 °C temperatūroje iki 24 valandų.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Eylea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra afliberceptas. Viename flakone yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 4 mg aflibercepto. Iš vieno flakono yra gaunama 2 mg aflibercepto dozė, esanti 0,05 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbatas 20 (E 432), natrio-divandenilio fosfatas monohidratas (pH koregavimui), dinatrio-vandenilio fosfatas heptahidratas (pH koregavimui), natrio chloridas, sacharozė, injekcinis vanduo.

### **Eylea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Eylea yra injekcinis tirpalas (injekcija) flakone. Tirpalas yra bespalvis arba gelsvas.  
Pakuotės dydis: 1 flakonas + 1 filtro adata.

### **Registruotojas**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

### **Gamintojas**

Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

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

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

**Κόπος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>

---



## Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Flakoną galima vartoti tik **vienos akies gydymui**.

Flakone yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį.

Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniam tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Neatidarytą flakoną galima laikyti ne šaldytuve žemiau 25 °C iki 24 valandų. Atidarius flakoną, reikia laikytis aseptinių sąlygų.

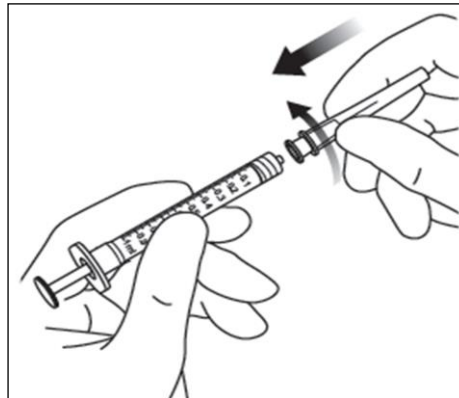
Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

### **Flakono naudojimo instrukcija:**

1. Nuimkite plastikinį dangtelį ir dezinfekuokite išorinę guminio flakono kamščio dalį.

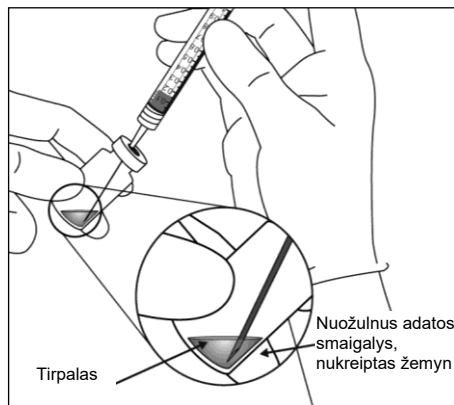
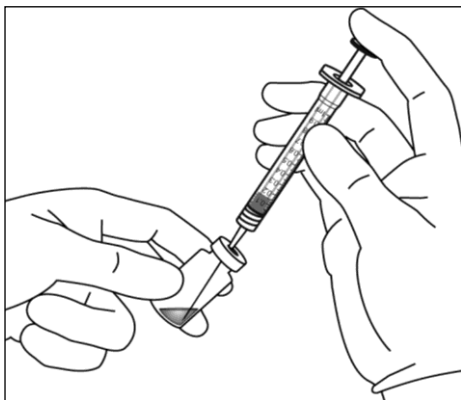


2. Prie 1 ml sterilaus *Luer-lock* švirkšto pritvirtinkite 18 G, 5 mikronų filtro adatą, esančią dėžutėje.

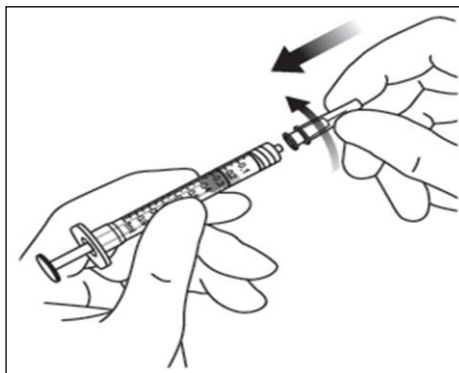


3. Stumkite filtro adatą į flakono kamščio centrą, kol adata bus visiškai įstumta į flakoną, o jos smaigalys pasieks flakono dugną arba dugno kraštą.

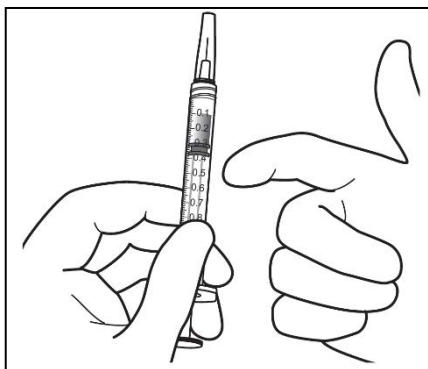
4. Laikydami aseptinės technikos, ištraukite visą Eylea flakono turinį į švirkštą, laikydami flakoną stačioje padėtyje, šiek tiek pakreiptą, kad būtų lengviau pabaigti ištraukti tirpalą. Kad nebūtų įtraukta oro, įsitikinkite, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys yra panardintas į skystį. Traukdami tirpalą, dar labiau pakreipkite flakoną, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys liktų panardintas į skystį.



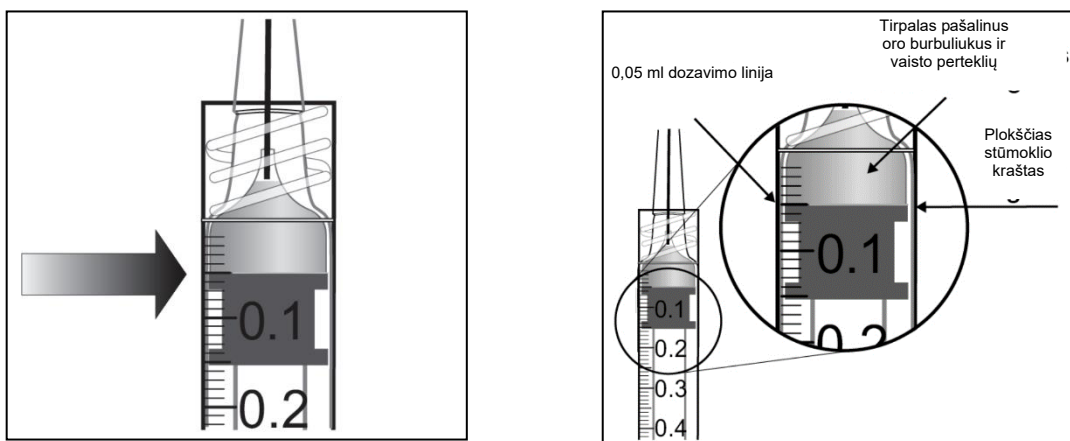
5. Baigdami ištraukti tirpalą iš flakono, įsitikinkite, jog stūmoklio trauklė pakankamai atitraukta, kad filtro adata liktų visiškai tuščia.
6. Nuimkite filtro adatą ir tinkamai ją išmeskite.  
Pastaba: filtro adatos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.
7. Laikydami aseptinės technikos, ant *Luer-lock* švirkšto antgalio tvirtai užsukite 30 G × ½ colio injekcinę adatą.



8. Laikydami švirkštą su vertikaliai į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.



9. Pašalinkite visus oro burbuliukus ir vaisto perteklių, lėtai nuspausdami stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su 0,05 ml žyma ant švirkšto.



10. Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš vienkartinio flakono gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **Pakuotės lapelis: informacija pacientui**

### **Eylea 114,3 mg/ml injekcinis tirpalas** afliberceptas (*afliberceptum*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Eylea ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš suleidžiant Eylea
3. Kaip bus skiriamas Eylea
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Eylea
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Eylea ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Eylea**

Eylea sudėtyje yra veikliosios medžiagos aflibercepto. Ji priklauso vaistų, vadinamųjų neovaskuliarizaciją slopinančiais vaistais, grupei.

Gydytojas suleis Eylea Jums į akį gydyti suaugusiųjų akių būklėms, vadinamoms:

- šlapiaja senatvine geltonosios dėmės degeneracija (šlapiaja SGDD),
- regėjimo sutrikimu dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE).

Šie sutrikimai pažeidžia geltonąją dėmę. Geltonąja dėme vadinama vidurinė šviesai jautri membrana, esanti akies dugne. Nuo jos priklauso regėjimo aštrumas.

Šlapiają SGDD sukelia nenormalių kraujagyslių formavimasis ir augimas po geltonąja dėme. Iš nenormalių kraujagyslių į akį gali nutekėti skystis arba kraujas. Pralaidžios kraujagyslės, dėl kurių patinsta geltonoji dėmė, sukelia DGDE. Abu šie sutrikimai gali neigiamai veikti regėjimą.

##### **Kaip veikia Eylea**

Eylea stabdo naujų nenormalių kraujagyslių augimą akyje. Eylea gali padėti stabilizuoti ir dažnai pagerinti regėjimą.

#### **2. Kas žinotina prieš suleidžiant Eylea**

##### **Jums nebus leidžiama Eylea, jeigu**

- yra alergija afliberceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- yra infekcija akies viduje arba aplink akį;
- akis skausminga arba paraudusi (sunkus akies uždegimas).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju **prieš suleidžiant** Eylea, jeigu:

- sergate glaukoma – padidėjusio akispūdžio sukelta akių liga;
- kada nors matėte šviesos blyksnius ar tamsias plūduriuojančias dėmes ir jeigu staiga jos padidėjo ar jų atsirado daugiau;

- per pastarąsias 4 savaites Jums atlikta akių operacija arba planuojama akių operaciją atlikti per artimiausias 4 savaites.

**Nedelsdami** pasakykite gydytojui, jeigu:

- paraustų akis;
- imtų skaudėti akį;
- sustiprėtų diskomfortas;
- imtumėte neryškiai arba neryškiau matyti;
- padidėtų jautrumas šviesai.

Šie simptomai gali rodyti uždegimą arba infekciją ir gydytojas gali sustabdyti Eylea vartojimą.

Taip pat svarbu, kad žinotumėte, jog:

- nėra iširti gydymo saugumas ir veiksmingumas, kai Eylea skiriama į abi akis tuo pačiu metu; toks vartojimas gali padidinti šalutinių poveikių riziką;
- kai kuriems pacientams per 60 minučių po Eylea injekcijos gali padidėti akispūdis. Jūsų gydytojas jį matuos po kiekvienos injekcijos;
- gydytojas patikrins, ar nėra kitų rizikos veiksnių, kurie gali padidinti vieno iš akies vidinių sluoksnių plyšimą ar atšoką. Tokiais atvejais gydytojas suleis Eylea atsargiai.
- vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Eylea injekcijos.

Medžiagų, panašių į esančias Eylea sudėtyje, vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Teoriškai tai gali atsitikti ir suleidus į akį Eylea. Jeigu per paskutinius 6 mėnesius Jus buvo ištikęs insultas, mikroinsultas arba širdies priepuolis, gydytojas suleis Eylea atsargiai.

### **Vaikams ir paaugliams**

Eylea vartojimas vaikams ar paaugliams iki 18 metų neištirtas, nes nurodytomis ligomis daugiausiai serga suaugusieji. Taigi šis vaistas nėra skirtas vartoti šiai amžiaus grupei.

### **Kiti vaistai ir Eylea**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Pastoti galinčios moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Eylea injekcijos.
- Eylea vartojimo patirties nėščiosioms nepakanka. Eylea negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima nauda moteriai viršija galimą riziką vaisiui.
- Nedideli Eylea kiekiai gali patekti į motinos pieną. Poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas. Eylea nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu.

Todėl, jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš Jums leidžiant šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Kai Jums suleis Eylea, gali laikinai sutrikti regėjimas. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol tęsiasi tokia būklė.

## **3. Kaip bus skiriama Eylea**

Rekomenduojama vienos injekcijos dozė yra 8 mg aflibercepto.

- Pirmuosius 3 mėnesius Jums kas mėnesį suleis 1 injekciją.
- Paskui injekcijos Jums gali būti suleidžiamos ne dažniau kaip kas 5 mėnesius. Gydytojas parinks dažnį pagal Jūsų akies būklę.

## **Vartojimo metodas**

Gydytojas suleis Eylea Jums į akį (tai vadinama injekcija į stiklakūnį).

Prieš injekciją gydytojas kruopščiai nuvalys akį dezinfekuojančiu akių pavilgu, kad išvengtumėte infekcijos. Gydytojas sulašins Jums akių lašų (vietinių anestetikų), kad sukeltų akies nejautrą ir sumažintų ar visai pašalintų injekcijos sukeltą skausmą.

## **Jeigu praleidote Eylea dozę**

Susitarkite dėl kito apsilankymo pas gydytoją kuo greičiau.

## **Prieš nutraukiant gydymą Eylea**

Prieš nutraukdami gydymą, pasitarkite su gydytoju. Nutraukus gydymą gali padidėti rizika apakti ir Jūsų regėjimas gali suprastėti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

## **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Eylea injekcijos šalutinis poveikis gali būti susijęs su pačiu vaistu arba su injekcijos procedūra ir paprastai jis pasireiškia tik akyje.

### **Kai kuris šalutinis poveikis gali būti sunkus**

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu atsirado bent vienas iš šių sutrikimų:

- dažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų
  - lęšiuko padrumstėjimas (katarakta);
  - užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas);
  - spaudimo akies viduje (akispūdžio) padidėjimas;
  - kraujavimas akyje (stiklakūnio hemoragija);
- nedažnas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų
  - tam tikrų formų lęšiuko padrumstėjimas (subkapsulinė ir (arba) branduolinė katarakta);
  - akies užpakalinėje dalyje esančio šviesai jautraus sluoksnio atšoka, plyšimas arba kraujavimas, dėl kurių atsiranda šviesos blyksniai ir drumstys, kurie kartais progresuoja iki regos netekimo (tinklainės atšoka arba plyšimas).

### **Kitas galimas šalutinis poveikis**

**Dažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- alerginės reakcijos;
- judanti dėmė regėjimo lauke (stiklakūnio drumstys);
- į drebučius panašios medžiagos akies viduje atšoka (stiklakūnio atšoka);
- sumažėjęs regėjimo aštrumas;
- akies skausmas;
- kraujavimas akyje (junginės hemoragija);
- skaidraus akies obuolio sluoksnio, esančio priešais rainelę, pažeidimas (taškinis keratitas, ragenos abrazija).

**Nedažnas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- akies viduje esančio vieno iš sluoksnių atšoka arba plyšimas, dėl kurių atsiranda šviesos blyksniai ir drumstys, kurie kartais progresuoja iki regos netekimo (tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas ir (arba) atšoka);
- rainelės, kitų akies dalių arba į drebučius panašios medžiagos akies viduje uždegimas (uveitas, iritas, iridociklitas, vitritas);
- tam tikrų formų lęšiuko padrumstėjimas (žievinė katarakta);
- priekinio akies obuolio sluoksnio pažeidimas (ragenos erozija);
- neryškus regėjimas;
- akies skausmas injekcijos vietoje;

- pojūtis, kad kažkas yra akyje;
- padidėjęs ašarų išsiskyrimas;
- kraujavimas injekcijos vietoje;
- akies paraudimas;
- akies voko tinimas;
- akies paraudimas (akies hiperemija);
- injekcijos vietos sudirginimas.

**Retas** (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

- priekinio akies obuolio sluoksnio patinimas (ragenos edema);
- lęšiuko drumstumas (lęšiuko drumstys),
- šviesai jautrios membranos akies dugne sunykimas (tinklainės degeneracija);
- akies voko sudirginimas.

Be pirmiau išvardyto šalutinio poveikio, vartojant vaistą gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis, nors klinikinių tyrimų metu jis nenustatytas:

- neįprastas pojūtis akyje;
- priekinio skaidraus akies sluoksnio pažeidimas (ragenos epitelio defektas);
- kitų akies dalių uždegimas (priekinės kameros uždegimas);
- sunkus uždegimas ar infekcija akies viduje (endoftalmitas);
- aklumas;
- lęšiuko drumstumas dėl sužalojimo (trauminė katarakta);
- pūliai akyje (hipopionas);
- sunkios alerginės reakcijos.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Eylea**

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Neatidarytą flakoną galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje nei 25 °C temperatūroje iki 24 valandų.
- Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Eylea sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra afliberceptas. 1 ml tirpalo yra 114,3 mg aflibercepto. Kiekviename flakone yra 0,263 ml. Taip gaunamas tinkamas kiekis vienai 0,07 ml dozei, kurioje yra 8 mg aflibercepto, suleisti.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, arginino hidrochloridas, histidino hidrochloridas monohidratas, histidinas, polisorbato 20, injekcinis vanduo.

### **Eylea išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Eylea yra injekcinis tirpalas (injekcija). Tirpalas yra bespalvis arba gelsvas. Pakuotės dydis: 1 flakonai + 1 filtro adata.

**Registruotojas**  
Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Vokietija

**Gamintojas**  
Bayer AG  
Müllerstraße 178  
13353 Berlin  
Vokietija



Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

**België/Belgique/Belgien**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

**Česká republika**

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH

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

**Eesti**

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

**España**

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

**Ísland**

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

**Italia**

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

**Lietuva**

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

**Luxembourg/Luxemburg**

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT

Tel:+36 14 87-41 00

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

**Norge**

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

**România**

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

**Sverige**

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu/>.


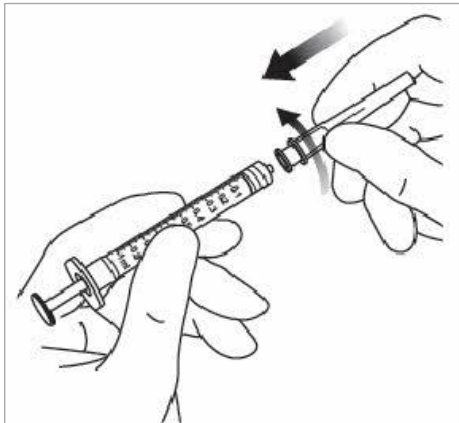
Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

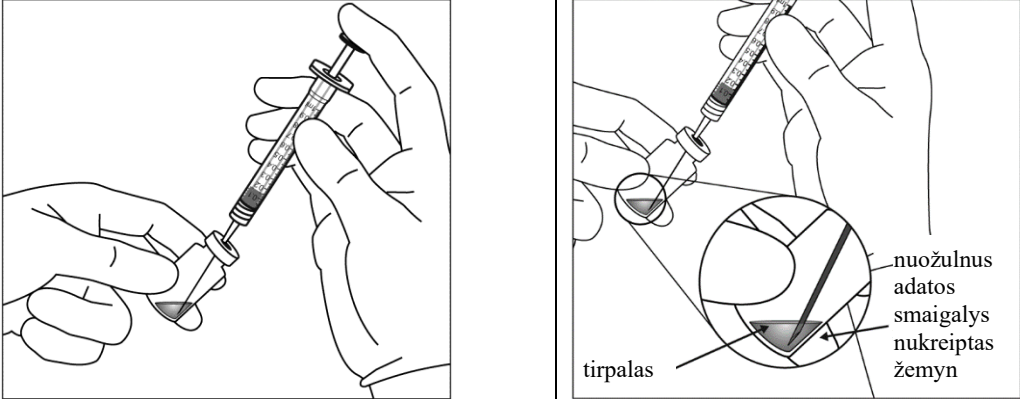
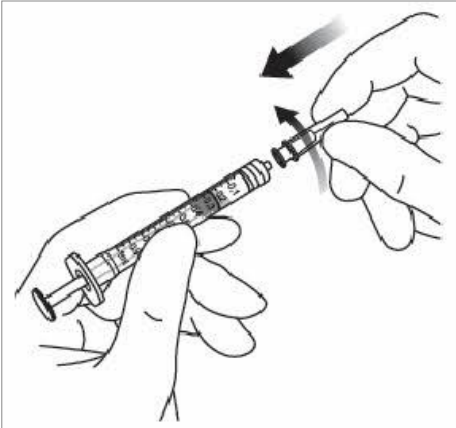
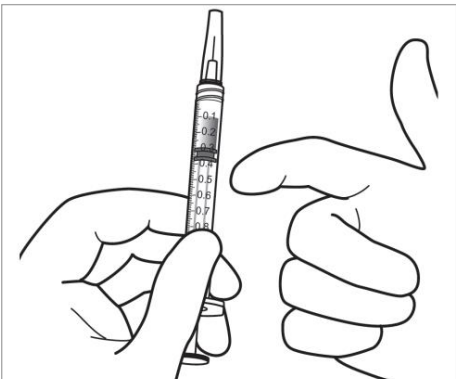
Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui į vieną akį. Ištraukiant kelias dozes iš vieno flakono gali padidėti užteršimo ir jo sukeltos infekcijos rizika.

**Nenaudokite**, jeigu baigėsi pakuotės arba jos komponentų tinkamumo laikas, jie pažeisti arba matosi, kad buvo bandyta juos mechaniškai paveikti.

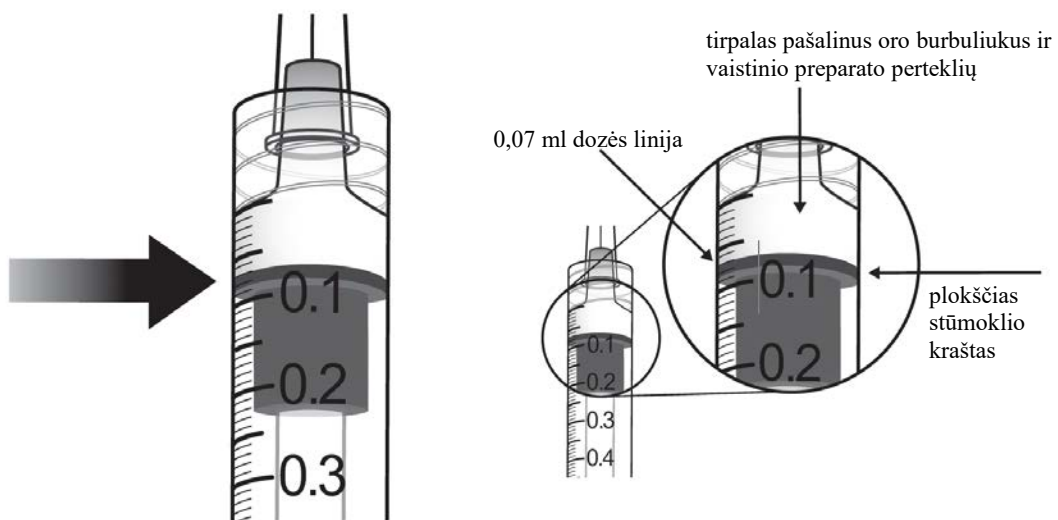
Patikrinkite flakono etiketę, kad įsitikintumėte, jog turite ketinamo vartoti stiprumo Eylea. 8 mg dozei reikia naudoti Eylea 114,3 mg/ml flakoną.

Injekciją į stiklakūnį reikia atlikti naudojant 30 G × ½ colio injekcinę adatą (nepateikiama). Naudojant mažesnio dydžio (didesnio kalibro) adatą, nei rekomenduojama 30 G × ½ colio injekcinė adata, gali reikėti didesnės jėgos injekcijai atlikti.

1.	Prieš suleidami injekcinį tirpalą apžiūrėkite. <b>Nenaudokite</b> flakono, jeigu matote dalelių, drumzlių arba pakitusi tirpalo spalva.	
2.	Nuimkite plastikinį dangtelį ir dezinfekuokite išorinę guminio flakono kamščio dalį.	
3.	3-10 veiksmus atlikite laikydamiesi aseptinės technikos. Prie 1 ml sterilaus <i>Luer-lock</i> švirkšto pritvirtinkite filtro adatą, esančią dėžutėje.	
4.	Stumkite filtro adatą į flakono kamščio centrą, kol adata bus visiškai įstumta į flakoną, o jos smaigalys pasieks flakono dugną arba dugno kraštą.	

5.	Ištraukite visą Eylea flakono turinį į švirkštą, laikydami flakoną stačioje padėtyje, šiek tiek pakreiptą, kad būtų lengviau ištraukti tirpalą. Kad nebūtų įtraukta oro, įsitikinkite, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys yra panardintas į skystį. Traukdami tirpalą, dar labiau pakreipkite flakoną, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys liktų panardintas į skystį.	
6.	Baigdami ištraukti tirpalą iš flakono, įsitikinkite, jog stūmoklis pakankamai atitraukta, kad filtro adata liktų visiškai tuščia. Po injekcijos nesuvertotą vaistinį preparatą reikia išmesti.	
7.	Nuimkite filtro adatą ir tinkamai ją išmeskite. <b>Pastaba:</b> filtro adatos <b>negalima</b> naudoti injekcijai į stiklakūnį.	
8.	Ant <i>Luer lock</i> švirkšto antgalio tvirtai užsukite 30 G × ½ colio injekcinę adatą.	
9.	Laikydami švirkštą su į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.	

10. Kad pašalintumėte visus oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspauskite stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su **0,07 ml** žyma ant švirkšto.



Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.