PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Afiveg 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 40 mg afliberceptu*.

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml, to odpovídá nejméně 3,6 mg afliberceptu. To poskytuje využitelné množství k podání jednorázové dávky 0,05 ml obsahující 2 mg afliberceptu dospělým pacientům.
*Fúzní protein skládající se z fragmentů extracelulárních domén humánního VEGF (vaskulárního endoteliálního růstového faktoru) receptoru 1 a 2 fúzovaných na Fc fragment humánního IgG1 je vyráběn rekombinantní DNA technologií v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Roztok je čirý, bezbarvý až světle žlutý a izoosmotický.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Afiveg je indikován u dospělých k léčbě
- neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku způsobené makulárním edémem v důsledku okluze retinální žíly (RVO) (větve retinální žíly (BRVO) nebo centrální retinální žíly (CRVO)) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku v důsledku myopické chorioidální neovaskularizace (myopická CNV) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Afiveg je určen pouze k intravitreální injekci.

Přípravek Afiveg musí být podáván pouze kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreální injekce.

Dávkování

Vlhká forma VPMD

Doporučená dávka přípravku Afiveg je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Na začátku léčby přípravkem Afiveg se podává jedna injekce měsíčně ve třech po sobě jdoucích dávkách. Léčebný interval se pak prodlouží na dva měsíce.

Na základě posouzení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na dvou měsících nebo dále prodloužen režimem „*treat and extend*“, kdy dochází k prodlužování intervalů mezi injekcemi o 2 nebo o 4 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen.

Nejsou požadavky na sledování mezi injekcemi. Na základě posouzení lékařem mohou být kontrolní návštěvy častější, než je aplikace injekcí.
Léčebné intervaly mezi injekcemi delší než čtyři měsíce nebo kratší než 4 týdny nebyly studovány (viz bod 5.1).

Makulární edém v důsledku RVO (BRVO nebo CRVO)

Doporučená dávka přípravku Afiveg je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.
Po první injekci je léčba aplikována jednou měsíčně. Interval mezi dvěma dávkami nemá být kratší než jeden měsíc.

Jestliže výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku Afiveg má být ukončeno.

Léčba jednou měsíčně pokračuje, dokud nedojde k dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivního onemocnění. Zapotřebí mohou být tři nebo více po sobě následující injekce aplikované jednou měsíčně.

Léčba může pokračovat v režimu „*treat and extend*“ s postupně prodlužujícími se léčebnými intervaly, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, avšak vzhledem k nedostatku údajů není možné určit délku těchto intervalů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen.

Plán kontrol a léčby má stanovit ošetřující lékař na základě individuální odpovědi pacienta.

Sledování aktivity nemoci může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherentní tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Diabetický makulární edém

Doporučená dávka přípravku Afiveg je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Léčba přípravkem Afiveg se zahajuje jednou injekcí měsíčně s pěti po sobě jdoucími dávkami s následným podáním jedné injekce každé 2 měsíce.

Na základě zhodnocení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na 2 měsících nebo individualizován, např. režimem „treat and extend“, kdy obvykle dochází k prodlužování léčebných intervalů o 2 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. O léčebných intervalech delších než 4 měsíce jsou k dispozici omezené údaje. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen. Léčba s intervaly kratšími než 4 týdny nebyla studována (viz bod 5.1).

Plán kontrol má určit ošetřující lékař.

Pokud výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku Afiveg má být ukončeno.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Doporučená dávka přípravku Afiveg je jedna intravitreální injekce 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Další dávky mohou být podány, pokud výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů ukazují, že onemocnění přetrvává. Rekurence mají být léčeny jako nová manifestace onemocnění.

Plán kontrol má být stanoven ošetřujícím lékařem.

Interval mezi dvěma dávkami nemá být kratší než jeden měsíc.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater a/nebo ledvin
U afliberceptu nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poruchou funkce jater a/nebo ledvin.

Dostupné údaje nenaznačují potřebu úpravy dávky přípravku Afiveg u těchto pacientů (viz bod 5.2).

Starší populace
Nejsou nutná žádná zvláštní opatření. U pacientů s DME ve věku nad 75 let jsou zkušenosti omezené.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost přípravku Afiveg u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Neexistuje žádné relevantní použití afliberceptu u pediatrické populace v indikacích vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV.

Způsob podání

Intravitreální injekce musí být prováděny podle lékařských standardů a příslušných pokynů kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreálních injekcí. Obecně musí být zajištěny odpovídající anestezie a asepse, zahrnující lokální širokospektrý mikrobicidní prostředek (např. jodovaný povidon aplikovaný na kůži kolem oka, oční víčko a povrch oka). Doporučuje se chirurgická dezinfekce rukou, sterilní rukavice, sterilní rouška a sterilní spekulum (nebo ekvivalentní náhrada).

Ihned po intravitreálním podání mají být pacienti sledováni s ohledem na zvýšení nitroočního tlaku. Vhodné monitorování může zahrnovat kontrolu prokrvení papily optického nervu nebo tonometrii. Je-li to nutné, má být k dispozici sterilní vybavení pro paracentézu.

Po intravitreální aplikaci mají být dospělí pacienti informováni, aby ihned hlásili všechny příznaky, které mohou svědčit pro endoftalmitidu (např. bolest oka, zarudnutí oka, fotofobii, rozmazané vidění).

Jedna předplněná injekční stříkačka může být použita pouze k léčbě jednoho oka. Extrakce více dávek z předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Předplněná injekční stříkačka obsahuje množství převyšující doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (odpovídá 0,05 ml injekčního roztoku). Extrahovatelný objem stříkačky je množství, které lze ze stříkačky vytlačit, ale nepoužije se celé. U předplněné injekční stříkačky přípravku Afiveg je extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml. **Přebytečný objem musí být vytlačen před aplikací doporučené dávky** (viz bod 6.6).

Injekce celého objemu předplněné stříkačky může mít za následek předávkování. Pro odstranění všech vzduchových bublin a vytlačení přebytečného léčivého přípravku pomalu stlačte píst tak, **aby byl okraj kupole pístu (nikoliv špička kupole pístu) zarovnán s dávkovací značkou na injekční stříkačce** (odpovídá 0,05 ml tj. 2 mg afliberceptu) (viz body 4.9 a 6.6).

Injekční jehla se do prostoru sklivce zavede 3,5-4,0 mm posteriorně od limbu, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje injekce o objemu 0,05 ml; následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.

Po injekci musí být veškerý nepoužitý přípravek zlikvidován.

Pro manipulaci s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Aktivní oční nebo periokulární infekce nebo podezření na ni.
Aktivní závažný intraokulární zánět.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.
Reakce spojené s aplikací intravitreální injekce
Intravitreální injekce, včetně injekcí s afliberceptem, jsou spojovány s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, rhegmatogenním odchlípením sítnice, trhlinou sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci přípravku Afiveg musí být vždy použity správné aseptické injekční postupy. Navíc mají být pacienti v týdnu, který následuje po aplikaci injekce, sledováni, aby se v případě infekce mohla zahájit včasná léčba.
Dospělí pacienti mají být poučeni, aby neprodleně hlásili jakékoli příznaky naznačující endoftalmitidu nebo kteroukoli z výše uvedených příhod.

Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (což odpovídá 0,05 ml) pro dospělé pacienty. Přebytečný objem musí být před aplikací vytlačen (viz body 4.2 a 6.6).

Během 60 minut po aplikaci intravitreální injekce, včetně injekcí s afliberceptem, bylo pozorováno zvýšení nitroočního tlaku. (viz bod 4.8). Zvláštní opatření je nutné u pacientů s nedostatečně kontrolovaným glaukomem (neaplikujte injekci přípravku Afiveg, pokud je nitrooční tlak ≥ 30 mmHg). Ve všech případech proto musí být sledovány a vhodně léčeny jak nitrooční tlak, tak perfuze papily optického nervu.

Imunogenita
Vzhledem k tomu, že se jedná o terapeutický protein, existuje při použití afliberceptu riziko imunogenity (viz bod 4.8). Pacienti musí být instruováni, aby hlásili jakékoli známky intraokulárního zánětu, např. bolest, fotofobii nebo zarudnutí, které by mohly souviset s hypersenzitivitou.

Systémové účinky
Po injekčním intravitreálním podání inhibitorů VEGF byly zaznamenány systémové nežádoucí účinky, zahrnující krvácení mimo oko a arteriální tromboembolické příhody, a je zde teoretické riziko, že mohly souviset s inhibicí VEGF. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti léčby u pacientů s CRVO, BRVO, DME nebo myopickou CNV s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorních ischemických atak nebo infarktu myokardu během posledních 6 měsíců. Léčbu takových pacientů je třeba provádět s opatrností.

Další
Jako u jiných typů intravitreální anti-VEGF léčby u VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV platí také následující:

- Bezpečnost a účinnost léčby afliberceptem podávaným do obou očí současně nebyly systematicky studovány (viz bod 5.1). Současně prováděná bilaterální léčba může vést ke zvýšené systémové expozici, která může zvýšit riziko systémových nežádoucích účinků.
- Souběžné použití jiných anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)

K dispozici nejsou žádné údaje týkající se souběžného použití afliberceptu a jiných anti-VEGF léčivých přípravků (systémových nebo očních).

- Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy VPMD zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlin pigmentového epitelu sítnice je třeba zahajovat léčbu afliberceptem s opatrností.
- Léčba má být vysazena u pacientů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo s výskytem makulárních děr stupně 3 nebo 4.
- Při výskytu retinální trhliny je třeba dávku vynechat a léčba nemá být obnovena, dokud se trhlina adekvátně nezhojí.
- V následujících případech se má dávka vynechat a v léčbě se nemá pokračovat dříve, než je naplánovaná další dávka:
  - při poklesu nejlépe korigované ostrosti zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) o ≥ 30 písmen oproti předchozímu stanovení ostrosti zraku;
  - při výskytu subretinálního krvácení, zahrnujícího střed fovey nebo když je velikost hemoragie ≥ 50 % celkové plochy léze;
- Dávka nemá být podávána během 28 dní před plánovaným očním chirurgickým výkonem a 28 dní po provedeném očním chirurgickém výkonu.
- Přípravek Afiveg nemá být používán během těhotenství, pokud možný přínos nepřeváží možné riziko pro plod (viz bod 4.6).
- Ženy ve fertilním věku musí během léčby a minimálně 3 měsíce po poslední intravitreální injekci afliberceptu používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).
- Zkušenosti s léčbou pacientů s ischemickou CRVO a BRVO jsou omezené. U pacientů, kteří jeví klinické známky ireverzibilní ischemické ztráty zrakové funkce, se léčba nedoporučuje.

Populace s omezenými daty
K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou pacientů s DME v důsledku diabetu mellitu 1 typu nebo u diabetických pacientů s HbA1c nad 12 % nebo s proliferativní diabetickou retinopatií. Aflibercept nebyl hodnocen u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se souběžnými chorobami oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra. Také nejsou žádné zkušenosti s léčbou afliberceptem u diabetických pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Při léčbě takových pacientů má lékař zvážit tento nedostatek informací.

U myopické CNV nejsou k dispozici žádné zkušenosti s afliberceptem v léčbě pacientů jiné než asijské rasy, pacientů, kteří dříve podstoupili léčbu myopické CNV, a pacientů s extrafoveolárními lézemi.

Informace o pomocných látkách
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Podpůrné použití fotodynamické léčby (PDT) s verteporfinem a afliberceptu nebylo hodnoceno, proto bezpečnostní profil nebyl stanoven.

Pediatrická populace
Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku musí během léčby a minimálně 3 měsíce po poslední intravitreální injekci afliberceptu používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství

Údaje o podávání afliberceptu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3).

Ačkoli systémová expozice po očním podání je velmi nízká, nemá být přípravek Afiveg používán během těhotenství, pokud přínosy nepřeváží možná rizika pro plod.

Kojení
Na základě velmi omezených údajů získaných u lidí může být aflibercept v nízkých hladinách vylučován do mateřského mléka. Aflibercept je velká proteinová molekula a očekává se, že množství léku, které kojené dítě absorbuje, je minimální. Účinky afliberceptu na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy.

Z preventivních důvodů - se kojení v období používání přípravku Afiveg nedoporučuje.

Fertilita
Výsledky ze studií na zvířatech s vysokou systémovou expozicí ukazují, že aflibercept může mít nepříznivý vliv na mužskou a ženskou fertilitu (viz bod 5.3). Takovéto účinky se neočekávají po oční aplikaci s velmi nízkou systémovou expozicí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Afiveg má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje, a to v důsledku možného výskytu přechodných poruch zraku souvisejících buď s podáním injekce nebo s očním vyšetřením. Pacienti nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto poruchy zraku dostatečně neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkem 3 102 pacientů představovalo bezpečnostní populaci v osmi studiích fáze III. Z těchto pacientů bylo 2 501 pacientů léčeno doporučenou dávkou 2 mg.

Závažné oční nežádoucí účinky na hodnoceném oku související s injekční procedurou se vyskytly u méně než 1 z 1 900 intravitreálních injekcí afliberceptu a zahrnovaly slepotu, endoftalmitidu, odchlípení sítnice, traumatickou kataraktu, kataraktu, krvácení do sklivce, odchlípení sklivce a zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky (u minimálně 5 % pacientů léčených afliberceptem) byly konjunktiválním krvácení (25 %), retinální krvácení (11 %), snížení zrakové ostrosti (11 %), bolest oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšení nitroočního tlaku (8 %), odchlípení sklivce (7 %) a sklivcové vločky (7 %).

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Údaje o bezpečnosti popsané níže zahrnují všechny nežádoucí účinky z osmi studií fáze III u indikací vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV s opodstatněným předpokladem příčinné souvislosti s aplikací injekce nebo s léčivým přípravkem samotným.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence jejich výskytu za použití následující konvence:

velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

V každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Všechny s léčbou související nežádoucí účinky hlášené u pacientů ve studiích fáze III (souhrnné údaje ze studií fáze III u indikací vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV) nebo během sledování po uvedení na trh.

Třída orgánového systému	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita***
Poruchy oka	Velmi časté	Snížení zrakové ostrosti, retinální krvácení, konjunktivální krvácení, bolest oka
	Časté	Trhlina v pigmentovém epitelu sítnice*, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, degenerace sítnice, krvácení do sklivce, katarakta, kortikální katarakta, nukleární katarakta, subkapsulární katarakta, eroze rohovky, abraze rohovky, zvýšení nitroočního tlaku, rozmazané vidění, sklivcové vločky, odchlípení sklivce, bolest v místě aplikace injekce, pocit cizího tělesa v očích, zvýšené slzení, otok víček, krvácení v místě aplikace injekce, keratitis punctata, konjunktivální hyperemie, okulární hyperemie
	Méně časté	Endoftalmitida**, odchlípení sítnice, trhlina sítnice, iritida, uveitida, iridocyklitida, lentikulární opacita, defekt korneálního epitelu, podráždění v místě aplikace injekce, abnormální citlivost oka, podráždění očního víčka, tyndalizace („flare“) v přední oční komoře, korneální edém
	Vzácné	Slepota, traumatická katarakta, vitritida, hypopyon, retinální vaskulitida
	Není známo	Skleritida****, retinální okluzivní vaskulitida****

* Stavy, o kterých je známo, že souvisí s vlhkou formou VPMD. Pozorované pouze ve studiích u vlhké formy VPMD.

** Endoftalmitida s pozitivním nebo negativním výsledkem kultivace.

*** Během období po uvedení léčiva na trh zahrnovaly případy hypersenzitivity vyrážku, svědění, kopřivku a izolované případy závažných anafylaktických/anafylaktoidních reakcí

**** Z hlášení po uvedení na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

V rámci studií fáze III s vlhkou formou VPMD byla pozorována zvýšená incidence konjunktiválního krvácení u pacientů, kteří dostávali antitrombotika. Tato zvýšená incidence byla srovnatelná mezi pacienty, kteří dostávali ranibizumab či aflibercept.

Arteriální tromboembolické příhody (ATE) jsou nežádoucí účinky potenciálně související se systémovou inhibicí VEGF. Po intravitreálním použití inhibitorů VEGF existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mozkové příhody a infarktu myokardu.
V klinických studiích s afliberceptem byla u pacientů s VPMD, DME, RVO, myopickou CNV a ROP pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod. U všech indikací nebyl pozorován významný rozdíl mezi skupinami léčenými afliberceptem a příslušnými srovnávacími skupinami.

Jako u všech terapeutických proteinů existuje u afliberceptu možnost imunogenity.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly použity dávky až 4 mg v měsíčních intervalech a objevily se ojedinělé případy předávkování při dávce 8 mg.

Předávkování společně s větším objemem injekce může vést ke zvýšení nitroočního tlaku. Proto má být v případě předávkování monitorován nitrooční tlak a je-li to podle ošetřujícího lékaře nezbytné, má být zahájena odpovídající léčba (viz bod 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika/antineovaskularizační látky ATC kód: S01LA05

Afiveg je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Aflibercept je rekombinantní fúzní protein skládající se z částí extracelulárních domén humánního VEGF receptoru 1 a 2, fúzovaných na Fc fragment humánního IgG1.

Aflibercept se vyrábí technologií rekombinantní DNA v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Aflibercept působí jako rozpustný falešný („decoy“) receptor, který váže VEGF-A a PlGF s vyšší afinitou než jejich přirozené receptory, a tím může inhibovat vazbu a aktivaci těchto příbuzných receptorů VEGF.

Mechanismus účinku
Vaskulární endoteliální růstový faktor-A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF) jsou zástupci VEGF skupiny angiogenních faktorů, které mohou působit jako silné mitogenní, chemotaktické a vaskulární permeabilitu ovlivňující faktory pro endoteliální buňky. VEGF působí přes dva tyrosinkinázové receptory; VEGFR-1 a VEGFR-2 nacházející se na povrchu endoteliálních buněk. PlGF se váže pouze na VEGFR-1, který se také nachází na povrchu leukocytů. Nadměrná aktivace těchto receptorů působením VEGF-A může vést k patologické neovaskularizaci a nadměrné cévní permeabilitě. PlGF může v těchto procesech synergicky působit s VEGF-A, a je také známo, že podporuje leukocytární infiltraci a cévní zánět.

Farmakodynamické účinky

Vlhká forma VPMD

Vlhká forma VPMD je charakterizována patologickou choroidální neovaskularizací (CNV). Průsak krve a tekutiny z CNV může způsobit ztluštění nebo edém sítnice a/nebo subretinální/intraretinální hemoragii, které následně vedou ke ztrátě zrakové ostrosti.

U pacientů léčených afliberceptem (jedna injekce měsíčně po dobu tří po sobě jdoucích měsíců s následnou jednou injekcí každé dva měsíce) se snížila centrální tloušťka sítnice [CRT] brzy po zahájení léčby a také se snížila průměrná velikost CNV léze, což odpovídalo výsledkům, které byly pozorovány u ranibizumabu v dávce 0,5 mg podávaného každý měsíc.

Ve studii VIEW1 došlo k průměrnému snížení CRT při vyšetření pomocí optické koherentní tomografie (OCT) (-130 mikrometrů v 52. týdnu léčby afliberceptem v dávce 2 mg každé dva měsíce a - 129 mikrometrů v 52. týdnu léčby ranibizumabem v dávce 0,5 mg každý měsíc). V 52. týdnu došlo také ve studii VIEW2 k průměrnému snížení CRT na OCT (-149 mikrometrů ve skupinách léčených afliberceptem v dávce 2 mg podávaným každé dva měsíce a -139 mikrometrů ve skupinách léčených ranibizumabem v dávce 0,5 mg podávaným každý měsíc). Snížení velikosti CNV a snížení CRT byly obecně udržovány v druhém roce studií.

Studie ALTAIR provedená u japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD ukázala podobné výsledky jako studie VIEW s použitím 3 počátečních injekcí afliberceptu v dávce 2 mg podávaných měsíčně, dále jedné injekce podávané po dalších 2 měsících s následným pokračováním „*treat and extend*“ režimem s různými léčebnými intervaly (jejich 2týdenní nebo 4týdenní úprava) až do maximálního intervalu 16 týdnů podle předem stanovených kritérií. V týdnu 52 došlo k průměrnému poklesu centrální tloušťky sítnice (CRT) na OCT o -134,4 mikrometrů a -126,1 mikrometrů pro skupiny s 2týdenní, respektive 4týdenní úpravou intervalu. Podíl pacientů bez tekutiny na OCT v týdnu 52 byl 68,3% a 69,1% ve skupinách s 2týdenní, respektive se 4týdenní úpravou intervalu. V obou léčebných ramenech byl pokles CRT ve druhém roce studie ALTAIR obecně udržen.

Studie ARIES byla navržená k posouzení non-inferiority afliberceptu v dávce 2 mg v dávkovacím režimu
„treat and extend“ zahájeným ihned po podání 3 úvodních injekcí podávaných měsíčně a jedné další injekce podané po 2 měsících oproti dávkovacímu režimu „treat and extend“ zahájenému po 1 roce léčby. U pacientů vyžadujících dávkování častější než každých 8 týdnů alespoň jednou v průběhu studie zůstala CRT vyšší, ale průměrné snížení CRT od výchozí hodnoty po hodnotu v týdnu 104 bylo -160,4 mikrometrů, podobně jako u pacientů léčených v intervalech každých 8 týdnů nebo méně častých.

Makulární edém v důsledku CRVO a BRVO

U CRVO a BRVO dochází k retinální ischemii, která signalizuje uvolnění VEGF, který střídavě destabilizuje těsná spojení a podporuje proliferaci endoteliálních buněk. Zvýšená tvorba VEGF souvisí s rozpadem bariéry mezi krví a sítnicí, zvýšením vaskulární permeability, edémem sítnice a komplikacemi spojenými s neovaskularizací.

U pacientů léčených 6 následnými injekcemi afliberceptu v dávce 2 mg jednou měsíčně byla pozorována konzistentní, rychlá a silná morfologická odpověď (při měření zlepšení průměrné CRT). V týdnu 24 byla redukce CRT statisticky významně lepší (superior) oproti kontrole ve všech třech studiích (COPERNICUS u CRVO: -457 vs. -145 mikrometrů; GALILEO u CRVO: -449 vs. -169 mikrometrů; VIBRANT u BRVO: -280 vs. -128 mikrometrů). Tento pokles od výchozího stavu CRT byl udržen do konce každé studie, týdne 100 u studie COPERNICUS, týdne 76 u studie GALILEO a týdne 52 u studie VIBRANT.

Diabetický makulární edém

Diabetický makulární edém je následek diabetické retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou cévní permeabilitou a poškozením retinálních kapilár, což může vést ke ztrátě zrakové ostrosti.

U pacientů léčených afliberceptem, z nichž většina byla klasifikována jako pacienti s diabetem typu II, byla brzy po zahájení léčby pozorována rychlá a masivní morfologická odpověď (CRT, stupeň DRSS).

Ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME} bylo statisticky významné větší průměrné snížení CRT od výchozího stavu do týdne 52 pozorováno u pacientů léčených afliberceptem než v kontrolní skupině léčené laserem, -192,4 a -183,1 mikrometrů pro skupiny léčené afliberceptem 2Q8 a -66,2 a -73,3 mikrometrů pro kontrolní skupiny, v uvedeném pořadí. V týdnu 100 bylo udrženo snížení - 195,8 a -191,1 mikrometrů pro skupiny s afliberceptem 2Q8 a -85,7 a -83,9 mikrometrů pro kontrolní skupiny ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, v uvedeném pořadí.

Ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME} bylo předem definovaným způsobem hodnoceno zlepšení o ≥ 2 stupně (nebo úrovně) škály DRSS. Skóre DRSS bylo hodnotitelné u 73,7 % pacientů ve studii VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientů ve studii VISTA^{DME}. V 52. týdnu došlo ke zlepšení o ≥ 2 stupně (nebo úrovně) škály DRSS u 27,7 % a 29,1 % pacientů ve skupinách léčených afliberceptem 2Q8 a 7,5 % a 14,3 % v kontrolních skupinách. V týdnu 100 byla příslušná procenta 32,6 % a 37,1 % ve skupinách léčených afliberceptem 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolních skupinách.

Studie VIOLET srovnávala 3 různé dávkovací režimy afliberceptu v dávce 2 mg v léčbě DME po proběhlém nejméně jednom roce léčby ve fixních intervalech, kdy léčba byla zahájena 5 po sobě jdoucími měsíčními dávkami následovanými dávkováním každé 2 měsíce. V týdnu 52 a v týdnu 100 studie, to je ve druhém a třetím roce léčby, byly průměrné změny CRT klinicky podobné v režimu „*treat and extend"* (2T&E), *„pro re nata"* (2PRN) a 2Q8, což bylo -2,1; 2,2 a -18,8 mikrometrů v týdnu 52 a 2,3; -13,9 a -15,5 mikrometrů v týdnu 100.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Myopická chorioideální neovaskularizace (myopická CNV) je častá příčina ztráty zraku u dospělých s patologickou myopií. Vyvíjí se v důsledku mechanismu hojení rány, které následuje po rupturách Bruchovy membrány a představuje nejnebezpečnější zrak ohrožující příhodu u patologické myopie.

U pacientů léčených afliberceptem ve studii MYRROR (jedna injekce podávaná na začátku léčby s dalšími injekcemi podávanými v případě přetrvávání nebo rekurence onemocnění) se CRT snížila brzy po zahájení léčby ve prospěch afliberceptu v týdnu 24 (-79 mikrometrů a -4 mikrometry u skupiny léčené afliberceptem v dávce 2 mg a kontrolní skupinou, v uvedeném pořadí), a která přetrvávala do týdne 48. Navíc poklesla průměrná velikost CNV léze.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vlhká forma VPMD

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s vlhkou formou VPMD (VIEW1 a VIEW2) s celkem 2412 pacienty léčenými a hodnotitelnými pro účinnost (1817 s afliberceptem). Věk pacientů se pohyboval od 49 do 99 let s průměrným věkem 76 let. V těchto klinických hodnoceních bylo přibližně 89 % (1 616/1 817) pacientů randomizovaných k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 63 % (1 139/1 817) ve věku 75 let nebo starších. V každé studii byli pacienti náhodně přiřazeni v poměru 1:1:1:1 do 1 ze 4 dávkovacích režimů:

1) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 3 úvodních měsíčních dávkách (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (aflibercept 2Q4);
3) aflibercept podávaný v dávce 0,5 mg každé 4 týdny (aflibercept 0,5Q4);
4) ranibizumab podávaný v dávce 0,5 mg každé 4 týdny (ranibizumab 0,5Q4).

Ve druhém roce studií pokračovali pacienti v léčbě na dávce, do které byli původně randomizováni, ale s upraveným plánem dávkování na základě výsledků vyšetření zraku a anatomických poměrů při protokolem definovaném maximálním intervalu dávkování 12 týdnů.

V obou studiích byl primární cílový parametr účinnosti podíl pacientů v souboru podle protokolu, u kterých byl udržen zrak, to znamená ztráta méně než 15 písmen zrakové ostrosti v týdnu 52 oproti výchozímu stavu.

Ve studii VIEW1 byl zrak udržen v týdnu 52 u 95,1 % pacientů ve skupině afliberceptu 2Q8 ve srovnání s 94,4 % pacientů ve skupině ranibizumabu 0,5Q4. Ve studii VIEW2 byl zrak udržen

v týdnu 52 u 95,6 % pacientů ve skupině afliberceptu 2Q8 ve srovnání s 94,4 % pacientů ve skupině ranibizumabu 0,5Q4. V obou studiích aflibercept prokázal, že není horší (non-inferior) a že je klinicky ekvivalentní skupině léčené ranibizumabem 0,5Q4.

Podrobné výsledky kombinované analýzy obou studií jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 1 níže.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti v týdnu 52 (primární analýza) a v týdnu 96; kombinovaná data ze studií VIEW1 a VIEW2[B)]

Výsledek účinnosti	**Aflibercept 2Q8** [E)] (aflibercept 2 mg každých 8 týdnů po 3 úvodních měsíčních dávkách) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týdny) **(N = 595)**	
	týden 52	týden 96	týden 52	týden 96
Průměrný počet injekcí od výchozího stavu.	7,6	11,2	12,3	16,5
Průměrný počet injekcí od týdne 52 do 96.		4,2		4,7
Podíl pacientů se ztrátou < 15 písmen oproti výchozímu stavu (PPS[A)]).	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 % [B)]	91,60 %
Rozdíl[C)] (95 % CI)[D)]	0,9 % (-1,7; 3,5)[F)]	0,8 % (-2,3; 3,8)[F)]		
Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS[A)] od výchozího stavu.	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdíl v průměrné změně LS [A)] (písmena ETDRS)[C)] (95 % CI)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Podíl pacientů se ziskem ≥ 15 písmen oproti výchozímu stavu.	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Rozdíl[C)] (95 % CI)[D)]	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

[A)] BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlepší korigovaná zraková ostrost. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
LS: Průměry nejmenších čtverců (Least Square) odvozené od ANCOVA. PPS: Per Protocol Set (soubor dle protokolu)

[B)] Soubor pro plnou analýzu (Full Analysis Set - FAS), metoda extrapolace posledních získaných údajů (Last Observation Carried Forward, LOCF) pro všechny analýzy kromě podílu pacientů s udrženou zrakovou ostrostí v týdnu 52, což je soubor dle protokolu (PPS).

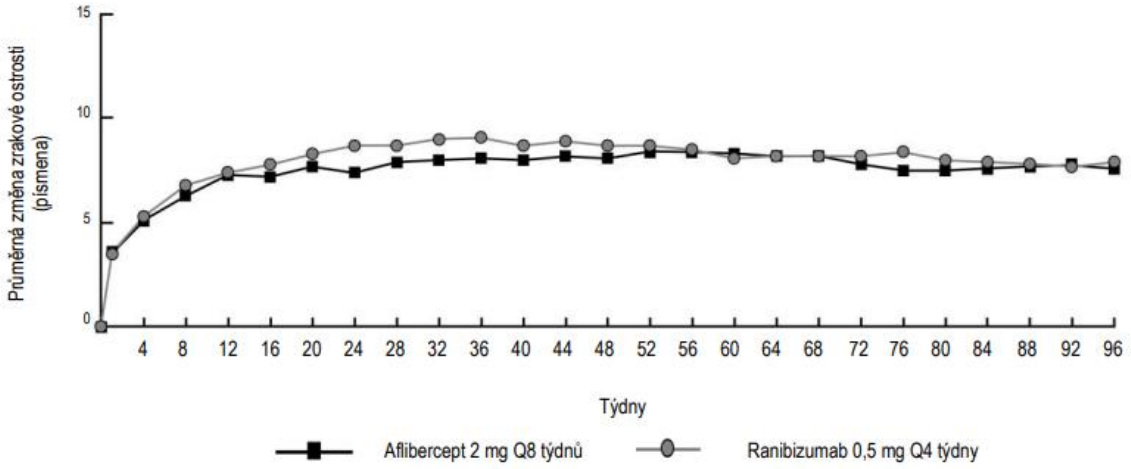
[C)] Rozdíl je hodnota ve skupině s afliberceptem minus hodnota ve skupině s ranibizumabem. Pozitivní hodnoty jsou ve prospěch afliberceptu.

[D)] Interval spolehlivosti (Confidence Interval - CI) vypočtený normálním odhadem.

[E)] Po zahájení léčby třemi dávkami po 1 měsíci.

[F)] Interval spolehlivosti ležící zcela nad -10 % ukazuje non-inferioritu afliberceptu proti ranibizumabu.

Obrázek 1. Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 96 pro kombinovaná data ze studií VIEW1 a VIEW2



V kombinované analýze dat ze studií VIEW1 a VIEW2 prokázal aflibercept klinicky významné změny oproti výchozímu stavu v předem specifikovaném sekundárním cílovém parametru účinnosti dotazníku Národního očního institutu pro oční funkci (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdílů oproti ranibizumabu. Velikost těchto změn byla podobná jako v publikovaných studiích, které odpovídaly zisku 15 písmen při nejlépe korigované ostrosti zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

V druhém roce studií byla účinnost obecně udržena do posledního hodnocení v týdnu 96, a u 2-4 % pacientů bylo třeba podávat všechny injekce po měsíci a třetině pacientů bylo třeba podat minimálně jednu injekci v jednoměsíčním léčebném intervalu.

Snížení průměrné plochy CNV bylo patrné ve všech skupinách v obou studiích.

Výsledky účinnosti u všech hodnocených podskupin (např. dle věku, pohlaví, rasy, výchozí zrakové ostrosti, typu léze, velikosti léze) v každé studii a v kombinované analýze odpovídaly výsledkům u celkové populace.

ALTAIR byla 96týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená studie u 247 japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD, která byla navržena k posouzení účinnosti a bezpečnosti afliberceptu po dvou různých úpravách intervalu (2týdenní a 4týdenní) „treat and extend“ režimu dávkování.

Všichni pacienti dostávali dávky afliberceptu 2 mg měsíčně po dobu 3 měsíců a následovala jedna injekce po dalším 2měsíčním intervalu. V týdnu 16 byli pacienti randomizováni v poměru 1: 1 do dvou léčebných skupin: 1) aflibercept v režimu „treat and extend“ s 2týdenní úpravou intervalu a 2) aflibercept v režimu „treat and extend“ se 4týdenní úpravou intervalu. O prodloužení nebo zkrácení intervalu léčby bylo rozhodnuto na základě vizuálních a/nebo anatomických kritérií definovaných protokolem s maximálním intervalem léčby 16 týdnů pro obě skupiny.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla průměrná změna v BCVA od výchozí hodnoty až do týdne 52. Sekundární cílové parametry účinnosti představovaly podíl pacientů, kteří neztratili ≥ 15 písmen, a podíl pacientů, kteří získali nejméně 15 písmen BCVA od výchozí hodnoty až do týdne 52.

V týdnu 52 pacienti ve skupině s režimem „treat and extend“ s 2týdenní úpravou intervalu získali průměrně 9,0 písmen od výchozí hodnoty ve srovnání s 8,4 písmeny u pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu [LS průměrný rozdíl písmen (95% CI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Podíl pacientů,

kteří neztratili ≥ 15 písmen ve dvou léčebných skupinách, byl podobný (96,7% ve skupině s 2týdenní úpravou režimu a 95,9% ve skupině se 4týdenní úpravou). Podíl pacientů, kteří získali ≥ 15 písmen v týdnu 52, byl 32,5% ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 30,9% ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu). Podíl pacientů, u nichž byl interval léčby prodloužený na 12 nebo více týdnů, byl 42,3% ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 49,6% ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu. Kromě toho ve skupině se 4týdenní úpravou došlo u 40,7% pacientů k prodloužení léčebného intervalu na 16 týdnů. Při poslední návštěvě do týdne 52 mělo 56,8% pacientů ve skupině s 2týdenní a 57,8% pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu naplánovanou svoji další injekci v intervalu 12 týdnů nebo déle.

Ve druhém roce studie byla účinnost obecně udržena až do posledního hodnocení v týdnu 96 včetně, a to s průměrným ziskem 7,6 písmen od výchozí hodnoty pro skupinu s 2týdenní úpravou a 6,1 písmen pro skupinu se 4týdenní úpravou intervalu. Podíl pacientů, u nichž byl interval léčby prodloužený na 12 týdnů nebo déle, byl 56,9 % ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 60,2 % ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu. Při poslední návštěvě před týdnem 96 mělo 64,9 % pacientů ve skupině s 2týdenní a 61,2 % pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu naplánovanou svoji další injekci v intervalu 12 týdnů nebo delším. Během druhého roku léčby pacienti ve skupině s 2týdenní a 4týdenní úpravou intervalu dostali v průměru 3,6, respektive 3,7 injekcí. Během 2letého období léčby dostali pacienti v průměru 10,4 injekcí.

Oční a systémové bezpečnostní profily byly podobné těm, které byly pozorovány v pivotních studiích VIEW1 a VIEW2.

ARIES byla 104týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie u 269 pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD navržená k posouzení non-inferiority z hlediska účinnosti i bezpečnosti dávkovacího režimu „*treat and extend*“ zahájeného po 3 po sobě jdoucích měsíčních dávkách následovaných prodloužením na 2měsíční léčebný interval oproti dávkovacímu režimu *treat and extend* zahájenému po prvním roce léčby.

Studie ARIES také posuzovala procentuální podíl pacientů, jejichž stav na základě rozhodnutí zkoušejícího vyžadoval léčbu častější než každých 8 týdnů. Z 269 pacientů 62 dostávalo dávku častěji alespoň jednou v průběhu studie. Tito pacienti zůstali ve studii a dostávali léčbu dle nejlepšího klinického úsudku zkoušejícího, ale ne častěji než každé 4 týdny a poté mohly být jejich léčebné intervaly znovu prodlouženy. Průměrný léčebný interval po rozhodnutí léčit častěji byl 6,1 týdnů. BCVA v týdnu 104 byla u pacientů vyžadujících intenzivnější léčbu alespoň jednou v průběhu studie nižší ve srovnání s pacienty, jejichž stav toto nevyžadoval a průměrná změna BCVA na konci studie ve srovnání s výchozí hodnotou byla +2,3 ± 15,6 písmen. Mezi pacienty léčenými častěji si jich 85,5 % udrželo vizus, tj. ztratilo méně než 15 písmen a 19,4 % získalo 15 nebo více písmen. Bezpečnostní profil pacientů léčených častěji než každých 8 týdnů byl srovnatelný s bezpečnostními údaji ze studií VIEW 1 a VIEW 2.

Makulární edém v důsledku CRVO

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích kontrolovaných předstíranou („sham“) procedurou u pacientů s makulárním edémem v důsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO) s celkem 358 pacienty léčenými a hodnotitelnými z hlediska účinnosti (217 na afliberceptu). Věk pacientů se pohyboval od 22 do 89 let s průměrným věkem 64 let. V těchto CRVO studiích bylo přibližně 52 % (112/217) pacientů randomizovaných k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 18 % (38/217) ve věku 75 let nebo starších. V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 3:2 buď k léčbě afliberceptem v dávce 2 mg podávaným každé 4 týdny (2Q4) nebo do kontrolní skupiny, která dostávala předstírané („sham“) injekce každé 4 týdny s celkovým počtem 6 injekcí.

Po 6 po sobě následujících měsíčních injekcích dostali pacienti léčbu pouze, pokud splnili předem specifikovaná kritéria pro opětovnou léčbu, kromě pacientů v kontrolní skupině ve studii GALILEO,

kteří dále dostávali předstírané injekce (kontrola kontroly) do týdne 52. Od tohoto časového bodu byli všichni pacienti léčeni, pokud byla splněna předem specifikovaná kritéria.

V obou studiích byl primární cílový parametr účinnosti podíl pacientů, kteří získali minimálně 15 písmen na BCVA v týdnu 24 ve srovnání s výchozím stavem. Sekundárním cílovým parametrem

účinnosti byla změna zrakové ostrosti v týdnu 24 ve srovnání s výchozím stavem.
Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ve prospěch afliberceptu v obou studiích. Maximálního zlepšení zrakové ostrosti bylo dosaženo v měsíci 3 s následnou stabilizací zrakové ostrosti a CRT až do 6 měsíců. Statisticky významný rozdíl byl udržen až do týdne 52.

Podrobné výsledky z analýzy obou studií jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 2 níže.

Tabulka 3: Parametry účinnosti v týdnu 24, 52 a 76/100 (soubor pro plnou analýzu s LOCF[C)]) ve studiích COPERNICUS a GALILEO

Parametry účinnosti	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 týdnů		**52 týdnů**		**100 týdnů**		**24 týdnů**		**52 týdnů**		**76 týdnů**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	**Kontrola (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg (N = 114)**	**Kontrola [E)] (N = 73)**	**Aflibercept [F)] 2 mg (N = 114)**	**Kontrola [E,F)] (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept [G)] 2 mg (N = 103)**	**Kontrola [G)] (N = 68)**
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdíl[A,B)] (95% CI) p-hodnota	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	
Průměrná změna v BCVA[C)] měřená podle skóre písmen ETDRS[C)] od výchozího stavu (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Rozdíl v průměru LS [A,C,D)] (95% CI) p-hodnota	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 = ,0070	

[A)] Rozdíl u afliberceptu v dávce 2 mg Q4 týdny minus kontrola

[B)] Rozdíl a interval spolehlivosti (CI) jsou vypočteny pomocí Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) testu upraveného na region (Amerika vs zbytek světa pro studii COPERNICUS a Evropa vs Asie/Pacifik pro studii GALILEO) a výchozí kategorii BCVA (>20/200 a ≤20/200)

[C)] BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje SD: Standard Deviation - Standardní odchylka
LS: Least Square - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA

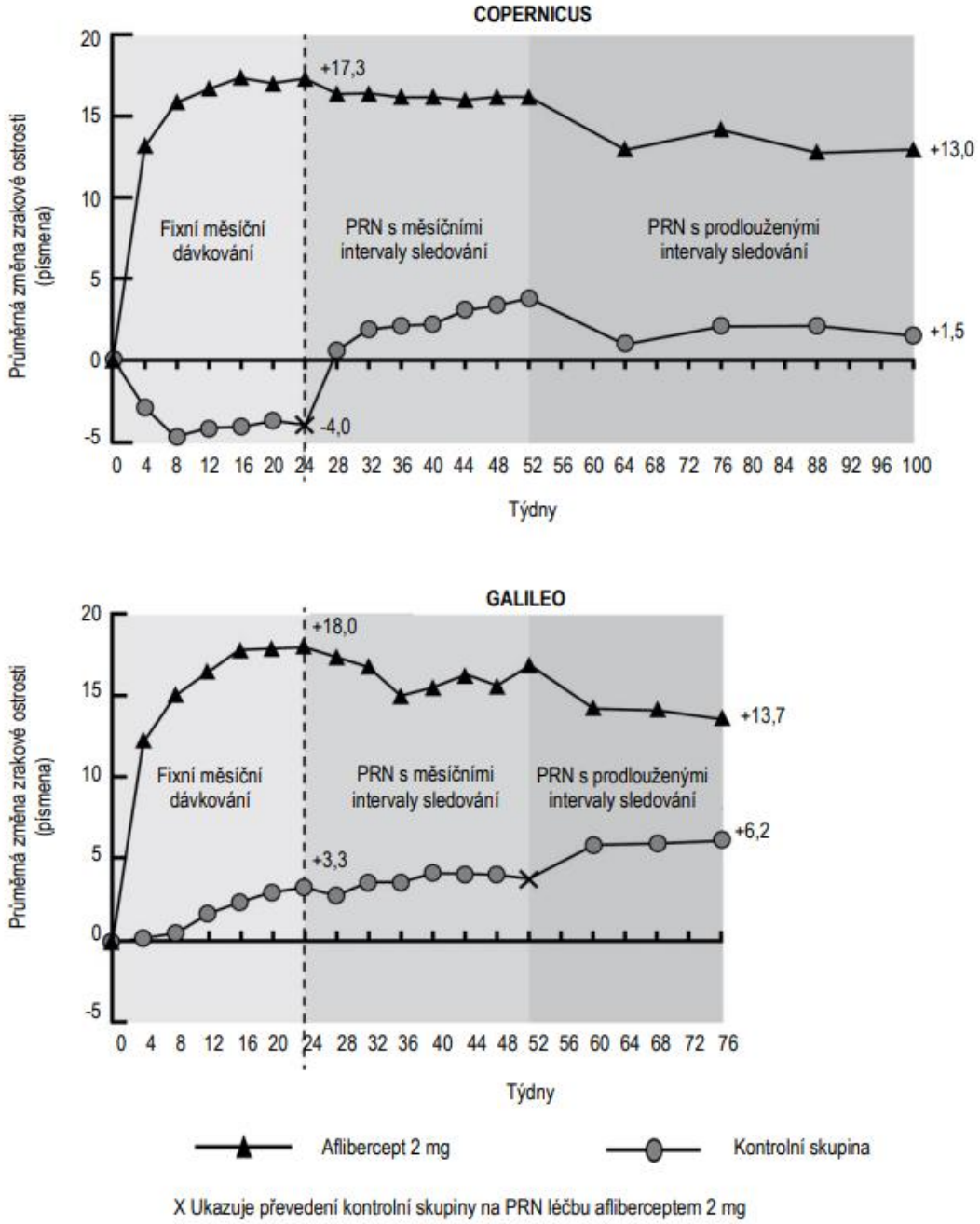
[D)] LS průměrný rozdíl a interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s faktory léčebné skupiny, regionu (Amerika vs zbytek světa pro studii COPERNICUS a Evropa vs Asie/Pacifik pro studii GALILEO) a výchozí kategorie BCVA (>20/200 a ≤20/200)

[E)] Ve studii COPERNICUS dostávala kontrolní skupina pacientů aflibercept podle potřeby každé 4 týdny během týdne 24 až týdne 52; pacienti měli návštěvy každé 4 týdny

[F)] Ve studii COPERNICUS dostávali jak pacienti v kontrolní skupině tak pacienti ve skupině s 2 mg afliberceptu 2 mg afliberceptu g podle potřeby každé 4 týdny od týdne 52 do týdne 96; pacienti měli povinné čtvrtletní návštěvy, ale mohli mít návštěvy každé 4 týdny, podle potřeby

[G)] Ve studii GALILEO dostávali jak pacienti v kontrolní skupině tak pacienti ve skupině s 2 mg afliberceptu 2 mg afliberceptu podle potřeby každých 8 týdnů od týdne 52 do týdne 68; pacienti měli povinné návštěvy každých 8 týdnů.

Obrázek 2: Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 76/100 podle léčebné skupiny ve studiích COPERNICUS a GALILEO (soubor pro plnou analýzu)



Ve studii GALILEO mělo 86,4 % (n = 89) pacientů ve skupině s afliberceptem a 79,4 % (n = 54) pacientů v rameni s předstíranou („sham“) léčbou při vstupu do studie CRVO s perfuzí. V týdnu 24 to bylo 91,8 % (n = 89) ve skupině s afliberceptem a 85,5 % (n = 47) v rameni s předstíranou („sham“) léčbou. Tyto podíly byly udrženy v týdnu 76 s 84,3 % (n = 75) ve skupině s afliberceptem a 84,0 % (n = 42) v rameni s předstíranou („sham“) léčbou.

Ve studii COPERNICUS mělo 67,5 % (n = 77) pacientů ve skupině afliberceptu a 68,5 % (n = 50) pacientů ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou při vstupu do studie CRVO s perfuzí. V týdnu 24 to bylo 87,4 % (n = 90) ve skupině afliberceptu a 58,6 % (n = 34) ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou. Tyto podíly byly udrženy v týdnu 100 s 76,8 % (n = 76) ve skupině s afliberceptem a 78 %

(n = 39) ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou. Pacienti v „sham“ skupině byli způsobilí k léčbě afliberceptem.od týdne 24.

Příznivý účinek léčby afliberceptem na zrakovou funkci byl u základních podskupin pacientů s perfuzí a bez perfuze obdobný. Léčebné účinky v ostatních hodnotitelných podskupinách (např. podle věku, pohlaví, rasy, výchozí zrakové ostrosti, doby trvání CRVO) v každé studii odpovídaly obecně výsledkům u celkové populace.

V kombinované analýze dat ze studií GALILEO a COPERNICUS prokázal aflibercept klinicky významné změny oproti výchozímu stavu v předem specifikovaném sekundárním cílovém parametru účinnosti dotazníku Národního očního institutu pro oční funkci (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25). Velikost těchto změn byla podobná jako v publikovaných studiích, což odpovídalo zisku 15 písmen u nejlépe korigované zrakové ostrosti (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Makulární edém v důsledku BRVO

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii u pacientů s makulárním edémem v důsledku BRVO (VIBRANT), který zahrnoval hemiretinální žilní okluzi. Celkem bylo léčeno a hodnoceno z hlediska účinnosti 181 pacientů (91 léčeno afliberceptem). Věk pacientů se pohyboval od 42 do 94 let s průměrným věkem 65 let. Ve studii BRVO bylo přibližně 58 % (53/91) pacientů randomizovaných k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 23 % (21/91) ve věku 75 let nebo starších. V této studii byli pacienti náhodně přiřazeni v poměru 1:1 buď k léčbě afliberceptem v dávce 2 mg aplikovaným každých 8 týdnů po 6 úvodních injekcích aplikovaných jednou měsíčně nebo k léčbě fotokoagulací laserem aplikované na počátku léčby (kontrolní skupina léčená laserem). Pacienti v kontrolní skupině léčené laserem mohli být na počátku týdne 12 dodatečně léčeni fotokoagulací laserem (tzv. „rescue laser treatment“) s minimálním intervalem 12 týdnů. Na základě předem specifikovaných kritérií mohli pacienti ve skupině léčené laserem od týdne 24 obdržet záchrannou léčbu afliberceptem 2 mg, podávanou každé 4 týdny po dobu 3 měsíců následovanou léčbou každých 8 týdnů.

Ve studii VIBRANT byl primárním cílovým parametrem poměr pacientů, kteří dosáhli hodnotu alespoň 15 písmen v BCVA v týdnu 24 ve srovnání se stavem na počátku léčby, a skupina léčená afliberceptem byla lepší (superior) než kontrolní skupina léčená laserem.

Sekundární cílový parametr účinnosti ve studii VIBRANT byla změna zrakové ostrosti v týdnu 24 ve srovnání se stavem na počátku léčby, která byla statisticky významná ve prospěch afliberceptu. Průběh zlepšení zraku byl rychlý a maxima bylo dosaženo ve 3 měsících s udržením účinku až do 12. měsíce.
Ve skupině léčené laserem dostávalo 67 pacientů záchrannou léčbu afliberceptem na počátku týdne 24 (aktivní kontrola/ aflibercept v dávce 2 mg), která vedla od týdne 24 do týdne 52 ke zlepšení zrakové ostrosti asi o 5 písmen.
Podrobné výsledky z analýzy studie VIBRANT jsou v tabulce 4 a na obrázku 3 níže.

Tabulka 4: Parametry účinnosti v týdnu 24 a v týdnu 52 (soubor pro plnou analýzu LOCF) ve studii VIBRANT

Parametry účinnosti	**VIBRANT**			
	24 týdnů		**52 týdnů**	
	Aflibercept 2mg Q4 (N = 91)	**Aktivní kontrola (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2mg Q8 (N = 91) [D]**	**Aktivní kontrola (laser)/ aflibercept 2mg[E] (N = 90)**
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen oproti výchozímu stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdíl [A,B] (%) (95% CI) p-hodnota	26,6 % (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p=0,0296	
Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdíl v průměru LS [A,C] (95% CI) p-hodnota	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035[F]	

A) Rozdíl u afliberceptu v dávce 2 mg Q4 týdny minus kontrola laserem

B) Rozdíl a 95% interval spolehlivosti (CI) jsou vypočteny pomocí Mantel-Haenszelova váženého schématu upraveného na region (Severní Amerika vs Japonsko) a výchozí kategorii BCVA (>20/200 a ≤20/200)

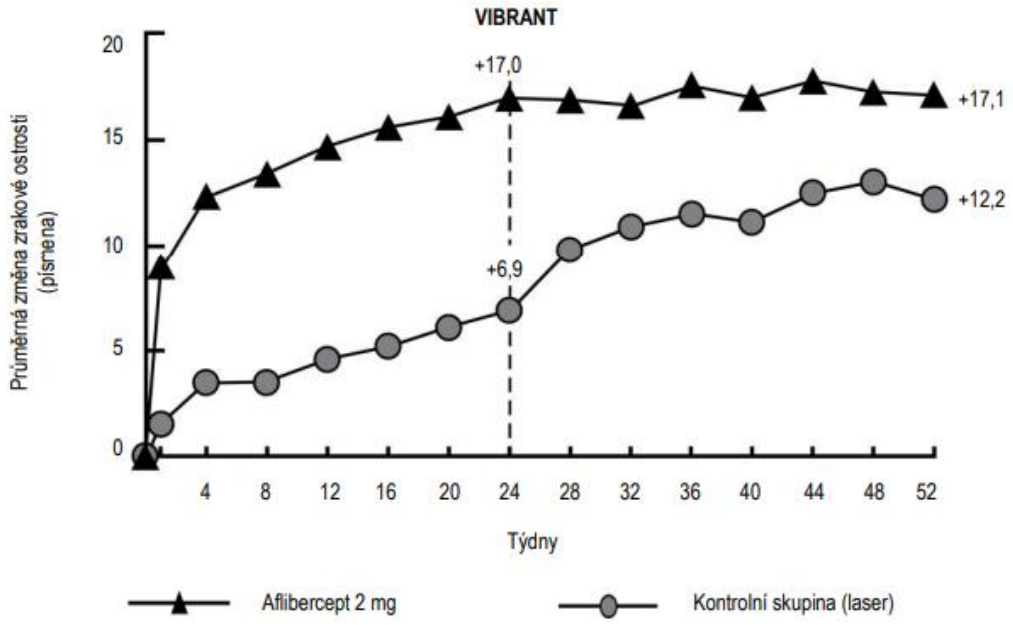
C) Průměrný rozdíl LS a 95% interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s léčebnou skupinou, výchozí kategorie BCVA (>20/200 a ≤20/200) a regionu (Severní Amerika vs Japonsko) jako fixní účinky a výchozí BCVA jako kovariát

D) Od týdne 24 byl léčebný interval ve skupině s afliberceptem prodloužen pro všechny subjekty ze 4 týdnů na 8 týdnů do týdne 48.

E) Na počátku týdne 24 mohly subjekty ve skupině léčené laserem obdržet záchrannou léčbu afliberceptem, pokud splňovaly alespoň jedno předem specifikované kritérium způsobilosti. Celkem 67 subjektů v této skupině obdrželo aflibercept jako záchrannou léčbu. Fixní režim pro aflibercept jako záchrannou léčbu byl třikrát aflibercept v dávce 2 mg každé 4 týdny následované injekcemi každých 8 týdnů.

F) Nominální p-hodnota

Obrázek 3: Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 52 ve studii VIBRANT



Na počátku léčby byl poměr pacientů s perfuzí ve skupině s afliberceptem 60 % a ve skupině léčené laserem 68 %. V týdnu 24 byl tento poměr 80 % a 67 %. Ve skupině s afliberceptem byl poměr pacientů s perfuzí udržován do týdne 52. Ve skupině léčené laserem, kde byli pacienti způsobilí pro záchrannou léčbu afliberceptem od týdne 24, se do týdne 52 zvýšil poměr pacientů s perfuzí na 78 %.

Diabetický makulární edém

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s DME (VIVID^{DME} a VISTA^{DME}). Celkem 862 pacientů bylo léčených a hodnotitelných pro účinnost, 576 afliberceptem. Věk pacientů se pohyboval od 23 do 87 let s průměrným věkem 63 let. V DME studiích bylo přibližně 47 % (268/576) pacientů přiřazených k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 9 % (52/576) ve věku 75 let nebo starších. Většina pacientů v obou studiích měla diabetes mellitus II.typu.

V obou studiích byli pacienti náhodně zařazeni v poměru 1:1:1 do 1 ze 3 režimů dávkování:
1) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 5 úvodních měsíčních injekcích (aflibercept 2Q8),
2) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (aflibercept 2Q4) a
3) makulární laserová fotokoagulace (aktivní kontrola).

Od 24. týdne byli pacienti, kteří splnili předem specifikovaný práh zrakové ztráty, způsobilí k dodatečné léčbě: pacienti ve skupinách léčených afliberceptem mohli dostat laserovou léčbu a pacienti v kontrolní skupině mohli dostat aflibercept.

V obou studiích byla primárním cílovým parametrem účinnosti průměrná změna od výchozího stavu v BCVA v týdnu 52, a obě skupiny afliberceptu 2Q8 a afliberceptu 2Q4 prokázaly statistickou významnost a byly lepší (superior) než kontrolní skupina. Tento přínos byl udržen a přetrvával do týdne 100.

Podrobné výsledky z analýzy studií VIVID^{DME} a VISTA^{DME} jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 4 níže.

Tabulka 5: Parametry účinnosti v týdnu 52 a v týdnu 100 (soubor pro plnou analýzu s LOCF[J]) ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME]

Parametry účinnosti	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 týdnů			**100 týdnů**			**52 týdnů**			**100 týdnů**		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktivní kontrola (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktivní kontrola (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Aktivní kontrola (laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N=151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N=154)**	**Aktivní kontrola (laser) (N=154)**
Průměrná změna v BCVA měřená podle skóre písmen ETDRS [E] od výchozího stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdíl v průměru LS[B,C,E] (97,5% CI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1%	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdíl [D,C,E] (97,5% CI)	24 % (13,5; 34,9)	23 % (12,6; 33,9)		19 % (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] Po zahájení léčby 5 injekcemi aplikovanými v měsíčním intervalu (1 injekce měsíčně)

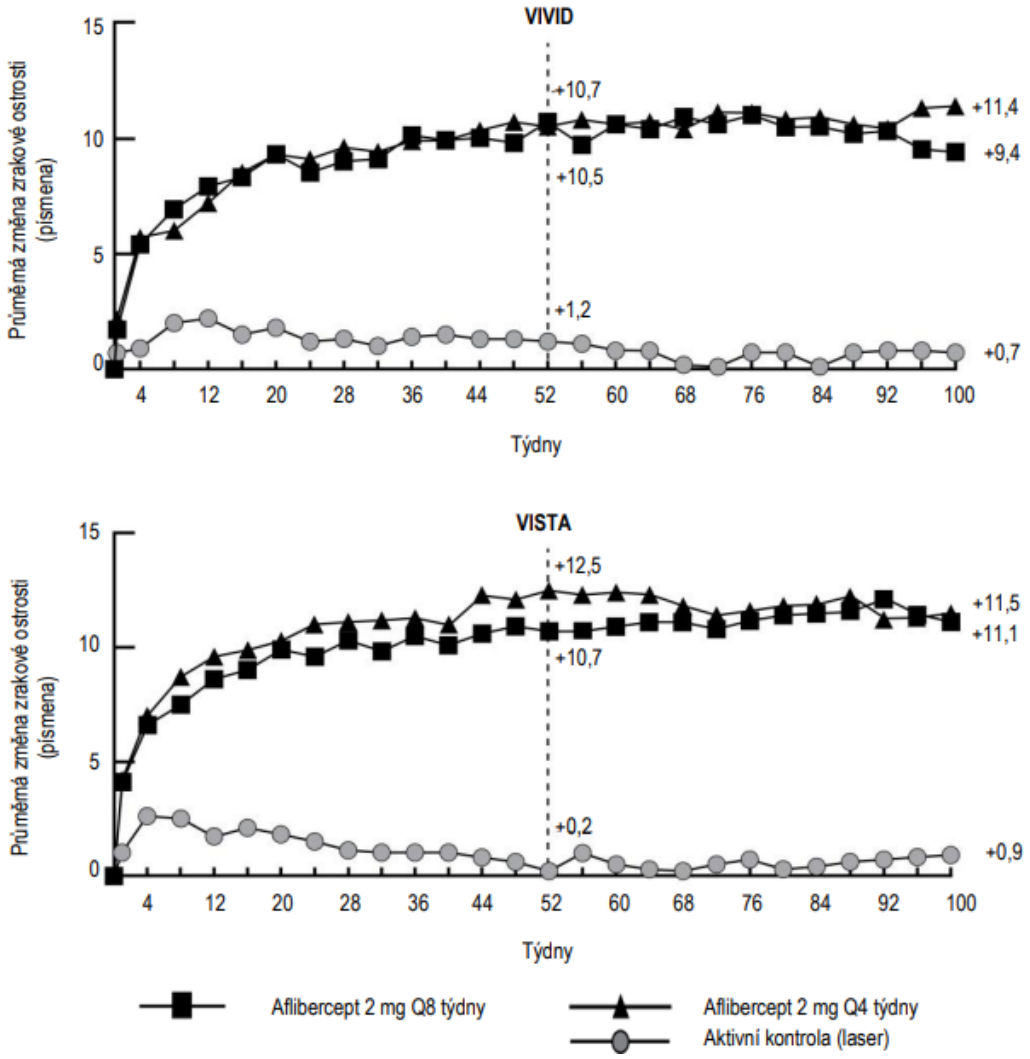
[B] Průměr minimálních čtverců (LS) a CI na základě modelu ANCOVA s výchozím měřením BCVA jako kovariátou a faktorem pro léčebnou skupinu. Kromě toho byl region (Evropa/Austrálie vs. Japonsko) přidán jako faktor pro studii VIVID[DME] a anamnéza infarktu myokardu a/nebo cévní mozkové příhody jako faktor pro studii VISTA[DME].

[C] Rozdíl u afliberceptu minus aktivní kontrola (laser)

[D] Rozdíl s intervalem spolehlivosti (CI) a statistickým testem je vypočten pomocí Mantel-Haenszelova váženého schématu upraveného podle regionu (Evropa/Austrálie vs. Japonsko) pro VIVID[DME] a anamnézy IM nebo cévní mozkové příhody pro studii VISTA[DME]

[E] BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje
LS: Least Square Means - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA CI: Confidence Interval - Interval spolehlivosti

Obrázek 4: Průměrná změna BCVA podle měření skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 100 ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME]



Léčebné účinky u hodnotitelných podskupin (např. věk, pohlaví, rasa, výchozí HbA1c, výchozí zraková ostrost, předchozí anti-VEGF léčba) v každé studii a v kombinované analýze obecně odpovídaly výsledkům u celkové populace.

Ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME] dostávalo 36 (9 %) a 197 (43 %) pacientů předchozí anti-VEGF léčbu, v uvedeném pořadí, s 3měsíční nebo delší dobou bez léčby (wash-out period). Léčebné účinky v podskupině pacientů, kteří měli předchozí léčbu VEGF inhibitorem, byly podobné jako u pacientů, kteří léčbu VEGF inhibitorem neměli.

Pacienti s bilaterálním onemocněním byli způsobilí k léčbě pomocí anti-VEGF na jejich druhém oku, pokud bylo posouzeno lékařem, že je to nutné. Ve studii VISTA[DME] dostalo 217 (70,7 %) pacientů léčených afliberceptem bilaterální injekce afliberceptu do týdne 100; ve studii VIVID[DME] dostalo 97 (35,8 %) pacientů léčených afliberceptem různou anti-VEGF léčbu u jejich druhého oka.

Nezávislá srovnávací studie (DRCR.net Protocol T) použila flexibilní dávkovací režim na základě striktních kritérií při měření OCT a kritérií pro opětovnou léčbu zraku. Ve skupině léčené

afliberceptem (n = 224) v týdnu 52 bylo v tomto dávkovacím režimu pacientům podáno průměrně 9,2 injekcí, což bylo podobné podané množství dávek jako ve skupině léčené afliberceptem 2Q8 ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, zatímco celková účinnost ve skupině léčené afliberceptem ve studii Protocol T byla srovnatelná se skupinou s afliberceptem 2Q8 ve studiích VIVID^{DME} and VISTA^{DME}. Ve studii Protocol T byl pozorován průměrný zisk 13,3 písmen, přičemž 42 % pacientů získalo nejméně 15 písmen ve srovnání s výchozím stavem. Výsledky týkající se bezpečnosti ukázaly, že celková incidence očních a neočních nežádoucích účinků (včetně ATE) byla srovnatelná napříč všemi léčebnými skupinami ve všech studiích a mezi studiemi.

Studie VIOLET, 100týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie u pacientů s DME srovnávala 3 různé dávkovací režimy afliberceptu v dávce 2 mg v léčbě DME po proběhlém nejméně jednom roce léčby ve fixních intervalech, kdy léčba byla zahájena 5 po sobě jdoucími měsíčními dávkami následovanými dávkováním každé 2 měsíce. Studie hodnotila non-inferioritu afliberceptu v dávce 2 mg dávkovaného podle režimu *treat and extend* (2T&E, kdy intervaly mezi injekcemi byly udržovány na minimu 8 týdnů a postupně prodlužovány na základě anatomických a klinických výsledků) a afliberceptu v dávce 2 mg dávkovaného dle potřeby (2PRN, kdy pacienti byli sledováni každé 4 týdny a dostávali injekci dle potřeby na základě klinických a anatomických výsledků), ve srovnání s afliberceptem v dávce 2 mg dávkovaným každých 8 týdnů (2Q8) ve druhém a třetím roce léčby.

Primární parametr účinnosti (změna BCVA od výchozí hodnoty do 52. týdne) byl 0,5 ± 6,7 písmen ve skupině 2T&E a 1,7 ± 6,8 písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s 0,4 ± 6,7 písmen ve skupině 2Q8, ukázal statistickou non-inferioritu (p<0,0001 pro obě srovnání; rozpětí NI 4 písmena). Změny BCVA od výchozí hodnoty do týdne 100 byly konzistentní s výsledky v 52. týdnu: -0,1 ± 9,1 písmen ve skupině 2T&E a 1,8 ± 9,0 písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s 0,1 ± 7,2 písmen ve skupině 2Q8. Průměrný počet injekcí v průběhu 100 týdnů byl 12,3; 10,0 a 11,5 pro 2Q8 fix, 2T&E a 2PRN.

Oční a systémový bezpečnostní profil u všech 3 léčebných skupin byl podobný profilu pozorovanému v pivotních studiích VIVID a VISTA.

Ve skupině 2T&E bylo prodloužení a zkrácení intervalů na zvážení lékaře; ve studii bylo doporučeno prodlužování o 2 týdny.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené studii kontrolované „sham“ ramenem u dosud neléčených (naivních) asijských pacientů s myopickou CNV. Celkem 121 pacientů bylo léčených a hodnotitelných pro účinnost (90 léčeno afliberceptem). Věk pacientů se pohyboval od 27 do 83 let s průměrným věkem 58 let. V myopické CNV studii bylo přibližně 36 % (33/91) pacientů randomizovaných k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 10 % (9/91) ve věku 75 let nebo starších.

Pacienti byli náhodně přiřazeni v poměru 3:1 k léčbě buď 2 mg afliberceptu intravitreálně nebo do léčby předstíranými („sham“) injekcemi podávanými jednou na začátku studie s dalšími injekcemi podávanými měsíčně v případě přetrvávání onemocnění nebo jeho rekurence do týdne 24, kdy byl hodnocen primární cílový parametr. V týdnu 24 byli pacienti, kteří byli v úvodu randomizováni do předstírané („sham“) léčby, způsobilí k podání první dávky afliberceptu. Poté byli pacienti v obou skupinách dále způsobilí do podání dalších injekcí v případě přetrvávání nebo rekurence onemocnění.

Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ve prospěch afliberceptu pro primární cílový parametr (změna BCVA) a konfirmační sekundární cílový parametr účinnosti (podíl pacientů, kteří získali 15 písmen v BCVA) v týdnu 24 v porovnání s výchozím stavem. Rozdíly v obou cílových parametrech byly udrženy do týdne 48.

Podrobné výsledky z analýzy studie MYRROR jsou uvedeny v tabulce 6 a na obrázku 5 níže.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 24 (primární analýza) a týdnu 48 ve studii MYRROR (soubor pro plnou analýzu s LOCF[A)])

Výsledky účinnosti	**MYRROR**			
	24 týdnů		**48 týdnů**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Sham (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Sham/ aflibercept 2 mg (N = 31)**
Průměrná změna v BCVA[B)] měřená podle skóre písmen ETDRS od výchozího stavu (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdíl v průměru LS [C,D,E)] (95 % CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vážený rozdíl [D,F)] (95 % CI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standard Deviation - Směrodatná odchylka

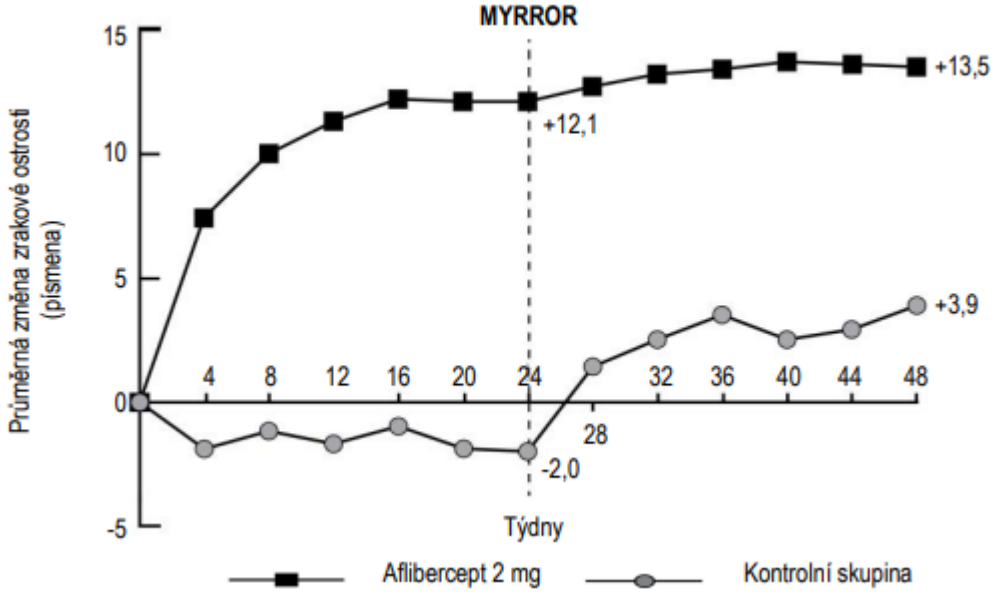
C) LS průměr: Least Square Means - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA

D) CI: Confidence Interval - Interval spolehlivosti

E) Rozdíl průměru minimálních čtverců a 95 % CI na základě modelu ANCOVA s léčebnou skupinou a země (označení země) jako fixní účinky a výchozí BCVA jako kovariátou.

F) Rozdíl a 95 % CI jsou vypočteny pomocí Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) schématu upraveného podle země (označení země)

Obrázek 5: Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 48 podle léčebné skupiny pro studii MYRROR (soubor pro plnou analýzu, LOCF)



Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím aflibercept u všech podskupin pediatrické populace u vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Afiveg se podává přímo do sklivce pro dosažení lokálního účinku v oku.

Absorpce/distribuce
Aflibercept je po intravitreálním podání pomalu absorbován z oka do krevního oběhu a je převážně pozorován v systémovém oběhu jako neaktivní stabilní komplex s VEGF; avšak pouze „volný aflibercept“ je schopen vázat endogenní VEGF.

Ve farmakokinetické podstudii u 6 pacientů s neovaskulární vlhkou formou VPMD s častým odběrem vzorků byly maximální plazmatické koncentrace volného afliberceptu (systémová C_{max}) nízké, s průměrnou hodnotou přibližně 0,02 mikrogramů/ml (rozmezí 0 - 0,054) během 1 až 3 dnů po intravitreální injekci dávky 2 mg, a byly nedetekovatelné dva týdny po dávce téměř u všech pacientů. Při intravitreálním podání každé 4 týdny se aflibercept neakumuluje v plazmě.

Průměrná maximální plazmatická koncentrace volného afliberceptu je přibližně 50 až 500krát nižší než koncentrace afliberceptu nutná pro inhibici biologické aktivity systémového VEGF o 50 % u zvířecích modelů, u kterých byly pozorovány změny krevního tlaku, kdy hladiny cirkulujícího volného afliberceptu dosáhly přibližně 10 mikrogramů/ml a vrátily se k výchozím hodnotám, když hladina poklesla pod přibližně 1 mikrogram/ml. Odhaduje se, že po intravitreálním podání dávky 2 mg je maximální plazmatická koncentrace volného afliberceptu u pacientů více než 100krát nižší než koncentrace afliberceptu nutná pro polovinu maximální vazby na systémový VEGF (2,91 mikrogramů/ml) ve studii u zdravých dobrovolníků. Systémové farmakodynamické účinky, jako jsou změny krevního tlaku, jsou proto nepravděpodobné.

Ve farmakokinetických podstudiích u pacientů s CRVO, BRVO, DME nebo myopickou CNV byly průměrné C_{max} volného afliberceptu v plazmě podobné hodnotám v rozmezí 0,03 až 0,05 mikrogramů/ml a individuálním hodnotám nepřesahujícím 0,14 mikrogramů/ml. Poté plazmatické koncentrace volného afliberceptu všeobecně klesly v jednom týdnu pod úroveň nebo blízko hodnotě dolního limitu kvantifikace; nedetekovatelné koncentrace byly dosaženy před dalším podáním po 4 týdnech u všech pacientů.

Eliminace
Protože Afiveg je léčivý přípravek na bázi proteinu, nebyly provedeny žádné studie hodnotící metabolismus.
Volný aflibercept se váže na VEGF za tvorby stabilního a inertního komplexu. Jako u jiných velkých proteinů se očekává, že jak volný, tak vázaný aflibercept budou eliminovány proteolytickým katabolismem.

Porucha funkce ledvin
S afliberceptem nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetická analýza pacientů ve studii VIEW2, z nichž 40 % mělo poruchu funkce ledvin (24 % lehkou, 15 % středně těžkou a 1 % těžkou), neodhalila po intravitreálním podání každých 4 nebo 8 týdnů žádné rozdíly s ohledem na plazmatické koncentrace aktivního léku.

Podobné výsledky byly pozorovány u pacientů s CRVO ve studii GALILEO, u pacientů s DME ve studii VIVID^{DME} a u pacientů s myopickou CNV ve studii MYRROR.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích toxicity po opakovaném podávání byly pozorovány pouze při systémových expozicích významně převyšujících maximální expozici u člověka po intravitreálním podání zamýšlené klinické dávky, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Při systémové expozici přesahující maximální expozici u člověka byly pozorovány eroze a ulcerace respiračního epitelu nosních průduchů u opic léčených afliberceptem aplikovaným intravitreálně. Při dávce, kdy ještě nebylo možné pozorovat nežádoucí účinek látky (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)), 0,5 mg/oko u opic byla systémová expozice volného afliberceptu 42krát vyšší na základě C_{max} a 56krát vyšší na základě AUC při srovnání s odpovídajícími hodnotami pozorovanými

u dospělých pacientů.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící mutagenní nebo karcinogenní potenciál aflibercептu.

Účinek aflibercептu na intrauterinní vývoj byl prokázán ve studiích embryo-fetálního vývoje u březích samic králíků při intravenózním podání (3 až 60 mg/kg) a rovněž při subkutánním podání (0,1 až 1 mg/kg). NOAEL pro matku byla 3 mg/kg nebo 1 mg/kg, v uvedeném pořadí. Vývojová NOAEL nebyla identifikována. Při dávce 0,1 mg/kg byly systémové expozice na základě C_{max} a kumulativní AUC pro volný aflibercept přibližně 17krát, respektive 10krát vyšší ve srovnání s odpovídajícími hodnotami pozorovanými u člověka po intravitreálním podání dávky 2 mg.

Účinky na mužskou a ženskou fertilitu byly hodnoceny v rámci 6měsíční studie u opic při intravenózním podání aflibercептu v dávkách od 3 do 30 mg/kg. Chybějící nebo nepravidelná menstruace spojená se změnami hladin ženských pohlavních hormonů a změny morfologie a motility spermií byly pozorovány při všech úrovních dávek. Na základě C_{max} a AUC pro volný aflibercept pozorovanými při aplikaci intravenózní dávky 3 mg/kg byly systémové expozice asi 4900krát, respektive 1500krát vyšší než expozice pozorované u člověka po dávce 2 mg aplikované intravitreálně. Všechny změny byly reverzibilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalózy
Poloxamer 188
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřený blistr může být uchováván mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin. Po otevření blistru pokračujte za dodržení aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Roztok v předplněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s dávkovací značkou, s pístovou zátkou (elastomerní brombutylová pryž) a Luer lock adaptérem s krytem jehly (elastomerní pryž). Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml. Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Předplněná injekční stříkačka je pouze na jedno použití u jednoho oka. Extrakce více dávek z jedné předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.
Neotvírejte sterilní blistr předplněné injekční stříkačky mimo čistou místnost určenou k aplikaci.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Předplněná injekční stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (což odpovídá 0,05 ml) pro pacienty. Viz následující bod „Návod k použití předplněné injekční stříkačky“.

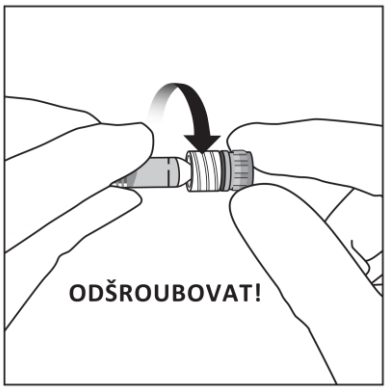
Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.

K intravitreální injekci má být použita injekční jehla 30 G x ½ palce.

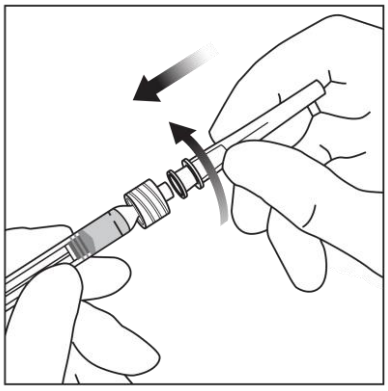
Návod k použití předplněné injekční stříkačky:

K přípravě předplněné injekční stříkačky k podání postupujte podle všech níže uvedených kroků.

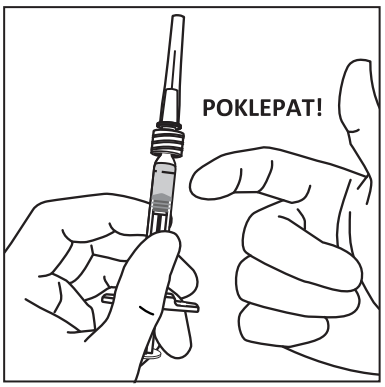
1. Až budete připraven(a) aplikovat přípravek Afiveg, otevřete krabičku a vyjměte sterilní blistr. Opatrně otevřete blistr při zajištění sterility jeho obsahu. Nechte stříkačku ve sterilním zásobníku, dokud nejste připraven(a) k sestavení.
2. S použitím aseptické techniky vyjměte stříkačku ze sterilního blistru.
3. K sejmutí krytu stříkačky držte stříkačku jednou rukou a druhou ruku uchopte krytu stříkačky palcem a ukazovákem. Pamatujte si, prosím: kryt stříkačky odšroubujte (neodlamujte).



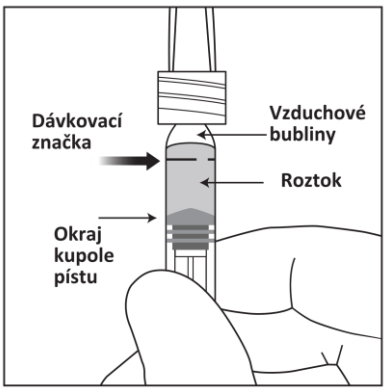
4. K zabránění ohrožení sterility přípravku nezatahujte píst zpět.
5. S použitím aseptické techniky pevně nasaďte otáčením injekční jehlu na Luer-lock hrot stříkačky.

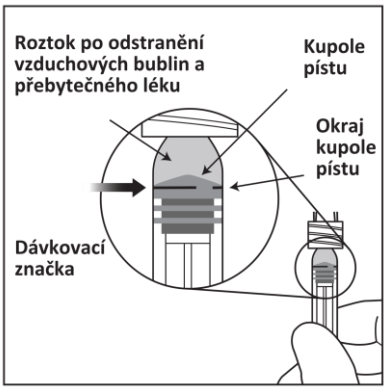


6. Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru a zkontrolujte, zda v ní nejsou bubliny. Pokud jsou tam bubliny, jemně poklepejte na stříkačku prstem, až se bubliny dostanou do horní části.



7. Přebytečný objem musí být před aplikací zlikvidován. Odstraňte všechny bubliny a **vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením pístu tak, aby byl okraj kupole pístu (nikoliv špička kupole pístu) zarovnán s dávkovací značkou na stříkačce** (odpovídá 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercептu).
Poznámka: toto přesné nastavení pístu je velmi důležité, protože nesprávné postavení pístu může vést k podání větší nebo menší dávky, než je dávka doporučená.





8. Injekci aplikujte opatrným a stálým tlakem na píst. Jakmile píst dosáhne na dno injekční stříkačky, nevyvíjejte na něj další tlak. **Nepodávejte žádné reziduální množství roztoku pozorované ve stříkačce.**

9. Předplněná stříkačka je pouze na jedno použití. Extrakce více dávek z předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1965/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. srpna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Afiveg 40 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr injekčního roztoku obsahuje 40 mg afliberceptu*.

Jedna injekční lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml odpovídá nejméně 4 mg afliberceptu. To poskytuje využitelné množství pro dodání jedné dávky 0,05 ml obsahujících 2 mg afliberceptu.
*Fúzní protein skládající se z fragmentů extracelulárních domén humánního VEGF (vaskulárního endoteliálního růstového faktoru) receptoru 1 a 2 fuzovaných na Fc fragment humánního IgG1 je vyráběn rekombinantní DNA technologií v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý, bezbarvý až světle žlutý izoosmotický roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Afiveg je indikován u dospělých k léčbě
- neovaskulární (vlhké) formy věkem podmíněné makulární degenerace (VPMD) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku způsobené makulárním edémem v důsledku okluze retinální žíly (RVO) (větve retinální žíly (BRVO) nebo centrální retinální žíly (CRVO)) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME) (viz bod 5.1),
- poruchy zraku v důsledku myopické chorioidální neovaskularizace (myopická CNV) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Afiveg je určen pouze pro intravitreální injekci.

Přípravek Afiveg musí být podáván pouze kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreální injekce.

Dávkování

Vlhká forma VPMD

Doporučená dávka přípravku Afiveg je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Na začátku léčby přípravkem Afiveg se podává jedna injekce měsíčně ve třech po sobě jdoucích dávkách. Léčebný interval se pak prodlouží na 2 měsíce.

Na základě posouzení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na dvou měsících nebo dále prodloužen režimem „*treat and extend*“, kdy dochází k prodlužování intervalů mezi injekcemi o 2 nebo o 4 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů.

Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen.
Nejsou požadavky na sledování mezi injekcemi. Na základě posouzení lékařem mohou být kontrolní návštěvy častější, než je aplikace injekcí.

Léčebné intervaly mezi injekcemi delší než čtyři měsíce nebo kratší než 4 týdny nebyly studovány (viz bod 5.1).

Makulární edém v důsledku RVO (BRVO nebo CRVO)

Doporučená dávka přípravku Afiveg je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.
Po první injekci je léčba aplikována jednou měsíčně. Interval mezi dvěma dávkami nemá být kratší než jeden měsíc.

Jestliže výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku Afiveg má být ukončeno.

Léčba jednou měsíčně pokračuje, dokud nedojde k dosažení maximální zrakové ostrosti a/nebo vymizení příznaků aktivního onemocnění. Zapotřebí mohou být tři nebo více po sobě následující injekce aplikované jednou měsíčně.

Léčba může pokračovat v režimu „*treat and extend*“ s postupně prodlužujícími se léčebnými intervaly, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, avšak vzhledem k nedostatku údajů není možné určit délku těchto intervalů. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen.

Plán kontrol a léčby má stanovit ošetřující lékař na základě individuální odpovědi pacienta.
Sledování aktivity nemoci může zahrnovat klinické vyšetření, funkční testy nebo zobrazovací techniky (např. optickou koherentní tomografii nebo fluorescenční angiografii).

Diabetický makulární edém

Doporučená dávka přípravku Afiveg je 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml .

Léčba přípravkem Afiveg se zahajuje jednou injekcí měsíčně s pěti po sobě jdoucími dávkami s následným podáním jedné injekce po dvou měsících.

Na základě zhodnocení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů lékařem může být léčebný interval udržován na 2 měsících nebo individualizován, např. režimem „treat and extend“, kdy obvykle dochází k prodlužování léčebných intervalů o 2 týdny tak, aby byly udrženy stabilní výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů. O léčebných intervalech delších něž 4 měsíce jsou k dispozici omezené údaje. Pokud dojde ke zhoršení výsledků vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů, léčebný interval má být podle toho zkrácen. Léčba s intervaly kratšími než 4 týdny nebyla studována (viz bod 5.1). Plán kontrol má proto určit ošetřující lékař.
Pokud výsledky vyšetření zraku a anatomických poměrů naznačují, že pokračující léčba není pro pacienta přínosná, podávání přípravku Afiveg má být ukončeno.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Doporučená dávka přípravku Afiveg je jedna intravitreální injekce 2 mg afliberceptu, což odpovídá 0,05 ml.

Další dávky mohou být podány, pokud výsledky vyšetření zraku a/nebo anatomických poměrů ukazují, že onemocnění přetrvává. Rekurence mají být léčeny jako nová manifestace onemocnění. Plán kontrol má být stanoven ošetřujícím lékařem. Interval mezi dvěma dávkami nemá být kratší než jeden měsíc.

Zvláštní populace

Porucha funkce jater a/nebo ledvin
U afliberceptu nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poškozením funkce jater a/nebo ledvin.

Dostupné údaje nenaznačují potřebu úpravy dávky afliberceptu u těchto pacientů (viz bod 5.2).

Starší populace
Nejsou nutná žádná zvláštní opatření. U pacientů s DME ve věku nad 75 let jsou zkušenosti omezené.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost afliberceptu u dětí a dospívajících nebyly stanoveny. Neexistuje žádné relevantní použití afliberceptu u pediatrické populace v indikacích vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV.

Způsob podání

Intravitreální injekce musí být prováděny podle lékařských standardů a příslušných pokynů kvalifikovaným lékařem, který má zkušenosti s aplikací intravitreální injekce. Obecně musí být zajištěny odpovídající anestézie a asepse, zahrnující lokální širokospektrý mikrobicidní prostředek (např. jodovaný povidon aplikovaný na kůži kolem oka, oční víčko a povrch oka). Doporučuje se chirurgická dezinfekce rukou, sterilní rukavice, sterilní rouška a sterilní spekulum (nebo ekvivalentní náhrada).

Injekční jehla se zasune 3,5-4,0 mm posteriorně od limbu do prostoru sklivce tak, aby směřovala do centra očního bulbu a nikoli k horizontálnímu meridiánu. Poté se aplikuje objem injekce 0,05 ml; následující injekci je nutné aplikovat v jiném místě skléry.
Ihned po intravitreálním podání mají být pacienti sledováni s ohledem na zvýšení nitroočního tlaku. Vhodné monitorování může zahrnovat kontrolu prokrvení papily optického nervu nebo tonometrii. Je-li to nutné, má být k dispozici sterilní vybavení pro paracentézu.

Po intravitreální aplikaci mají být pacienti informováni, aby ihned hlásili všechny příznaky, které mohou svědčit pro endoftalmitidu (např. bolest oka, zarudnutí oka, fotofobie, rozmazané vidění).

Každá injekční lahvička může být použita pouze pro léčbu jednoho oka. Extrakce více dávek z jednotlivé injekční lahvičky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.
Injekční lahvička obsahuje množství převyšující doporučenou dávku 2 mg aflibercept (odpovídá 0,05 ml injekčního roztoku). Extrahovatelný objem injekční lahvičky je množství, které lze z lahvičky vyjmout, ale nepoužije se celé. Pro injekční lahvičku Afiveg je extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml. **Přebytečný objem musí být před injekcí doporučené dávky vytlačen** (viz bod 6.6).

Aplikace celého objemu injekční lahvičky může mít za následek předávkování. Pro odstranění vzduchových bublin spolu s přebytečným léčivým přípravkem pomalu stlačte píst tak, abyste zarovnali plochý okraj pístu se značkou, která na stříkačce označuje 0,05 ml (odpovídající 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu) (viz body 4.9 a 6.6).

Po aplikaci injekce musí být veškerý nespotřebovaný přípravek zlikvidován. Pro manipulaci s léčivým přípravkem před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. Aktivní oční nebo periokulární infekce nebo podezření na ni.
Aktivní závažný intraokulární zánět.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost
Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Reakce spojené s aplikací intravitreální injekce
Intravitreální injekce, včetně injekcí s afliberceptem, jsou spojovány s endoftalmitidou, nitroočním zánětem, rhegmatogenním odchlípením sítnice, trhlinou sítnice a iatrogenní traumatickou kataraktou (viz bod 4.8). Při aplikaci přípravku Afiveg musí být vždy použity správné aseptické injekční postupy. Navíc mají být pacienti v týdnu, který následuje po aplikaci injekce, sledováni, aby se v případě infekce mohla zahájit včasná léčba. Dospělí pacienti mají být poučeni, aby neodkladně hlásili jakékoli příznaky, které mohou svědčit pro endoftalmitidu nebo jakoukoli výše uvedenou příhodu.

Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg afliberceptu (odpovídá 0,05 ml). Přebytečný objem musí být před aplikací zlikvidován. (viz bod 4.2 a 6.6).
Během 60 minut po intravitreální aplikaci, včetně injekcí s afliberceptem, bylo pozorováno zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.8). Zvláštní opatření je nutné u pacientů s nedostatečně kontrolovaným glaukomem (neaplikujte injekci afliberceptu, pokud je nitrooční tlak ≥ 30 mmHg). Ve všech případech proto musí být sledovány a vhodně léčeny jak nitrooční tlak, tak perfuze papily optického nervu.

Imunogenita
Vzhledem k tomu, že se jedná o terapeutický protein, existuje při použití afliberceptu riziko imunogenity (viz bod 4.8). Pacienti musí být instruováni, aby hlásili jakékoli známky intraokulárního zánětu, např. bolest, fotofobii nebo zarudnutí, které by mohly souviset s hypersenzitivitou.

Systémové účinky
Po injekčním intravitreálním podání inhibitorů VEGF byly zaznamenány systémové nežádoucí účinky, zahrnující krvácení mimo oko a arteriální tromboembolické příhody, a je zde teoretické riziko, že mohly souviset s inhibicí VEGF. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti léčby u pacientů s CRVO, BRVO, DME nebo myopickou CNV s anamnézou cévní mozkové příhody nebo tranzitorních ischemických atak nebo infarktu myokardu během posledních 6 měsíců. Léčbu takových pacientů je třeba provádět s opatrností.

Další
Jako u jiných typů intravitreální anti-VEGF léčby u VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV platí také následující:

- Bezpečnost a účinnost léčby afliberceptem podávaným do obou očí současně nebyla systematicky studována (viz bod 5.1). Současně prováděná bilaterální léčba může vést ke zvýšené systémové expozici, která může zvýšit riziko systémových nežádoucích účinků.
- Souběžné použití jiných anti-VEGF (vaskulární endoteliální růstový faktor)
- K dispozici nejsou žádné údaje týkající se souběžného použití afliberceptu a jiných anti- VEGF léčivých přípravků (systémových nebo očních).
- Rizikové faktory spojené s vývojem trhliny pigmentového epitelu sítnice po podání anti-VEGF léčby u vlhké formy VPMD zahrnují rozsáhlé a/nebo značné odchlípení pigmentového epitelu sítnice. U pacientů s těmito rizikovými faktory pro vznik trhlin pigmentového epitelu sítnice je třeba zahajovat léčbu afliberceptem s opatrností.
- Léčba má být vysazena u pacientů s rhegmatogenním odchlípením sítnice nebo s výskytem makulárních děr stupně 3 nebo 4.

- Při výskytu retinální trhliny je třeba dávku vynechat a léčba nemá být obnovena, dokud se trhlina adekvátně nezhojí.
- V následujících případech se má dávka vynechat a v léčbě se nemá pokračovat dříve, než je naplánovaná další dávka:
  - při poklesu nejlépe korigované ostrosti zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) o ≥30 písmen oproti předchozímu stanovení ostrosti zraku;
  - při výskytu subretinálního krvácení, zahrnujícího střed fovey nebo když je velikost hemoragie ≥ 50% celkové plochy léze;
- Dávka nemá být podávána během 28 dní před plánovaným očním chirurgickým výkonem a 28 dní po provedeném očním chirurgickém výkonu.
- Aflibercept nemá být používán během těhotenství, pokud možný přínos nepřeváží možné riziko pro plod (viz bod 4.6).
- Ženy ve fertilním věku musí během léčby a minimálně 3 měsíce po poslední intravitreální injekci afliberceptu používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).
- Zkušenosti s léčbou pacientů s ischemickou CRVO a BRVO jsou omezené. U pacientů, kteří jeví klinické známky ireverzibilní ischemické ztráty zrakové funkce, se léčba nedoporučuje.

Populace s omezenými daty
K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou pacientů s DME v důsledku diabetu mellitu 1. typu nebo u diabetických pacientů s HbA1c nad 12 % nebo s proliferativní diabetickou retinopatií. Aflibercept nebyl hodnocen u pacientů s aktivními systémovými infekcemi nebo u pacientů se souběžnými chorobami oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra. Také nejsou žádné zkušenosti s léčbou afliberceptem u diabetických pacientů s nekontrolovanou hypertenzí. Při léčbě takových pacientů má lékař zvážit tento nedostatek informací.

U myopické CNV nejsou k dispozici žádné zkušenosti s afliberceptem v léčbě pacientů jiné než asijské rasy, pacientů, kteří dříve podstoupili léčbu myopické CNV, a pacientů s extrafoveolárními lézemi.

Informace o pomocných látkách
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě ‚bez sodíku'.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Podpůrné použití fotodynamické léčby (PDT) s verteporfinem a afliberceptu nebylo hodnoceno, proto bezpečnostní profil nebyl stanoven.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku
Ženy ve fertilním věku musí během léčby a minimálně 3 měsíce po poslední intravitreální injekci afliberceptu používat účinnou antikoncepci (viz bod 4.4).

Těhotenství
Údaje o podávání afliberceptu těhotným ženám nejsou k dispozici.
Studie na zvířatech prokázaly embryofetální toxicitu (viz bod 5.3).

Ačkoli systémová expozice po očním podání je velmi nízká, nemá být aflibercept používán během těhotenství, pokud přínosy nepřeváží možná rizika pro plod.

Kojení

Na základě velmi omezených údajů získaných u lidí může být aflibercept v nízkých hladinách vylučován do mateřského mléka. Aflibercept je velká proteinová molekula a očekává se, že množství léku, které kojenec absorbuje, je minimální. Účinky afliberceptu na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy.

Jako preventivní opatření se kojení během používání přípravku Afiveg nedoporučuje.

Fertilita

Výsledky ze studií na zvířatech s vysokou systémovou expozicí ukazují, že aflibercept může mít nepříznivý vliv na mužskou a ženskou fertilitu (viz bod 5.3). Takovéto účinky se neočekávají po oční aplikaci s velmi nízkou systémovou expozicí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Injekce afliberceptu má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, a to v důsledku možného výskytu přechodných poruch zraku souvisejících buď s podáním injekce nebo s očním vyšetřením. Pacienti nemají řídit nebo obsluhovat stroje, dokud tyto poruchy zraku dostatečně neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkem 3 102 pacientů představovalo bezpečnostní populaci v osmi studiích fáze III. Z těchto pacientů bylo 2 501 pacientů léčeno doporučenou dávkou 2 mg.

Závažné oční nežádoucí účinky na hodnoceném oku související s injekční procedurou se vyskytly u méně než 1 z 1 900 intravitreálních injekcí afliberceptu a zahrnovaly slepotu, endoftalmitidu, odchlípení sítnice, traumatickou kataraktu, kataraktu, krvácení do sklivce, odloučení sklivce a zvýšení nitroočního tlaku (viz bod 4.4).

Nejčastěji pozorované nežádoucí účinky (u minimálně 5 % pacientů léčených afliberceptem) byly konjunktivální krvácení (25 %), retinální krvácení (11 %), snížení zrakové ostrosti (11 %), bolest oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšení nitroočního tlaku (8 %), odloučení sklivce (7 %) a sklivcové vločky (7 %).

Seznam nežádoucích účinků uvedený v tabulce

Údaje o bezpečnosti, popsané níže, zahrnují všechny nežádoucí účinky z osmi studií fáze III u indikací vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV s opodstatněným předpokladem příčinné souvislosti s aplikací injekce nebo s léčivým přípravkem samotným.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence jejich výskytu za použití následující konvence:
velmi časté (≥1/10), časté (≥1/100 až <1/10), méně časté (≥1/1000 až <1/100), vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000), není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

V každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Všechny s léčbou související nežádoucí účinky hlášené u pacientů ve studiích fáze III (souhrnné údaje ze studií fáze III u indikací vlhké formy VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopické CNV) nebo nebo během sledování po uvedení na trh

Třída orgánového systému	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersensitivity***
Poruchy oka	Velmi časté	Snížení zrakové ostrosti, retinální krvácení, konjunktivální krvácení, bolest oka
	Časté	Trhlina v pigmentovém epitelu sítnice*, odchlípení pigmentového epitelu sítnice, degenerace sítnice, krvácení do sklivce, katarakta, kortikální katarakta, nukleární katarakta, subkapsulární katarakta, eroze rohovky, abraze rohovky, zvýšení nitroočního tlaku, rozmazané vidění, sklivcové vločky, odloučení sklivce, bolest v místě aplikace injekce, pocit cizího tělesa v očích, zvýšené slzení, otok víček, krvácení v místě aplikace injekce, keratitis punctata, konjunktivální hyperemie, okulární hyperemie
	Méně časté	Endoftalmitida**, odchlípení sítnice, trhlina sítnice, iritida, uveitida, iridocyklitida, lentikulární opacita, defekt korneálního epitelu, podráždění v místě aplikace injekce, abnormální citlivost oka, podráždění očního víčka, tyndalizace („flare“) v přední oční komoře, korneální edém
	Vzácné	Slepota, traumatická katarakta, vitritida, hypopyon, retinální vaskulitida
	Není známo	Skleritida****, retinální okluzivní vaskulitida****

* Stavy, o kterých je známo, že souvisí s vlhkou formou VPMD. Pozorované pouze ve studiích u vlhké formy VPMD.
** Endoftalmitida s pozitivním nebo negativním výsledkem kultivace.
*** Během postmarketingového období, případy hypersenzitivity zahrnovaly vyrážku, svědění, kopřivku a izolované případy závažných anafylaktických/anafylaktoidních reakcí
**** Z hlášení po uvedení na trh.

Popis vybraných nežádoucích účinků

V rámci studií fáze III s vlhkou formou VPMD byla pozorována zvýšená incidence konjunktiválního krvácení u pacientů, kteří dostávali antitrombotika. Tato zvýšená incidence byla srovnatelná mezi pacienty, kteří dostávali ranibizumab či aflibercept.
Arteriální tromboembolické příhody (ATEs) jsou nežádoucí účinky potenciálně související se systémovou inhibicí VEGF. Po intravitreálním použití inhibitorů VEGF existuje teoretické riziko arteriální tromboembolické příhody, včetně mozkové příhody a infarktu myokardu.
V klinických studiích s afliberceptem byla u pacientů s VPMD, DME, RVO a myopickou CNV pozorována nízká incidence arteriálních tromboembolických příhod. U všech indikací nebyl pozorován významný rozdíl mezi skupinami léčenými afliberceptem a příslušnými srovnávacími skupinami. Jako u všech terapeutických proteinů existuje u afliberceptu možnost imunogenity.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

V klinických studiích byly použity dávky až 4 mg v měsíčních intervalech a objevily se ojedinělé případy předávkování při dávce 8 mg.

Předávkování společně s větším objemem injekce může vést ke zvýšení nitroočního tlaku. Proto má být v případě předávkování monitorován nitrooční tlak a je-li to podle ošetřujícího lékaře nezbytné, má být zahájena odpovídající léčba (viz bod 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Oftalmologika/antineovaskularizační látky ATC kód: S01LA05

Afiveg je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky https://www.ema.europa.eu.

Aflibercept je rekombinantní fúzní protein skládající se z částí extracelulárních domén humánního VEGF receptoru 1 a 2, fúzovaných na Fc fragment humánního IgG1.

Aflibercept se vyrábí rekombinantní DNA technologií v buňkách K1 ovarií křečíka čínského.

Aflibercept působí jako rozpustný falešný („decoy“) receptor, který váže VEGF-A a PlGF s vyšší afinitou než jejich přirozené receptory a tím může inhibovat vazbu a aktivaci těchto příbuzných receptorů VEGF.

Mechanismus účinku
Vaskulární endoteliální růstový faktor-A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF) jsou zástupci VEGF skupiny angiogenních faktorů, které mohou působit jako silné mitogenní, chemotaktické a vaskulární permeabilitu ovlivňující faktory pro endoteliální buňky. VEGF působí přes dva tyrosinkinázové receptory; VEGFR-1 a VEGFR-2 nacházející se na povrchu endoteliálních buněk. PlGF se váže pouze na VEGFR-1, který se také nachází na povrchu leukocytů. Nadměrná aktivace těchto receptorů působením VEGF-A může vést k patologické neovaskularizaci a nadměrné cévní permeabilitě. PlGF může v těchto procesech synergicky působit s VEGF-A a je také známo, že podporuje leukocytární infiltraci a cévní zánět.

Farmakodynamické účinky

Vlhká forma VPMD

Vlhká forma VPMD je charakterizována patologickou choroidální neovaskularizací (CNV). Průsak krve a tekutiny z CNV může způsobit ztluštění nebo edém sítnice a/nebo subretinální/intraretinální hemoragii, které následně vedou ke ztrátě zrakové ostrosti.

U pacientů léčených afliberceptem (jedna injekce měsíčně po dobu tří po sobě jdoucích měsíců s následnou jednou injekcí každé dva měsíce) se snížila centrální tloušťka sítnice [CRT] brzy po zahájení léčby a také se snížila průměrná velikost CNV léze, což odpovídalo výsledkům, které byly pozorovány u ranibizumabu 0,5 mg podávaného každý měsíc.

Ve studii VIEW1 došlo k průměrnému snížení CRT při vyšetření pomocí optické koherentní tomografie (OCT) (-130 mikrometrů v 52. týdnu léčby afliberceptem 2 mg každé dva měsíce a - 129 mikrometrů v 52. týdnu léčby ranibizumabem v dávce 0,5 mg každý měsíc). V 52. týdnu došlo také ve studii VIEW2 k průměrnému snížení CRT na OCT (-149 mikrometrů ve skupinách léčených afliberceptem 2 mg podávaným každé dva měsíce a -139 mikrometrů ranibizumabem 0,5 mg podávaným každý měsíc). Snížení velikosti CNV a snížení CRT byly obecně udržovány v druhém roce studií.

Studie ALTAIR provedená u japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMDukázala podobné výsledky jako studie VIEW s použitím 3 počátečních injekcí afliberceptu 2 mg podávaných měsíčně, dále jedné injekce podávané po dalších 2 měsících s následným pokračováním „*treat and extend*“ režimem s různými léčebnými intervaly (jejich 2týdenní nebo 4týdenní úprava) až do maximálního intervalu 16 týdnů podle předem stanovených kritérií. V týdnu 52 došlo k průměrnému poklesu centrální tloušťky sítnice (CRT) na OCT o -134,4 mikrometrů a -126,1 mikrometrů pro skupiny s 2týdenní, respektive 4týdenní úpravou intervalu. Podíl pacientů bez tekutiny na OCT v týdnu 52 byl 68,3% a 69,1% ve skupinách s 2týdenní, respektive se 4týdenní úpravou intervalu. V obou léčebných ramenech byl pokles CRT ve druhém roce studie ALTAIR obecně udržen.

Studie ARIES byla navržená k posouzení non-inferiority afliberceptu 2 mg v dávkovacím režimu„treat and extend“ zahájeným ihned po podání 3 úvodních injekcí podávaných měsíčně a jedné další injekce podané po 2 měsících oproti dávkovacímu režimu „treat and extend“ zahájenému po 1 roce léčby. U pacientů vyžadujících dávkování častější než každých 8 týdnů alespoň jednou v průběhu studie zůstala CRT vyšší, ale průměrné snížení CRT od výchozí hodnoty po hodnotu v týdnu 104 bylo -160,4 mikrometrů, podobně jako u pacientů léčených v intervalech každých 8 týdnů nebo méně častých.

Makulární edém v důsledku CRVO a BRVO

U CRVO a BRVO dochází k retinální ischemii, která signalizuje uvolnění VEGF, který střídavě destabilizuje těsná spojení a podporuje proliferaci endoteliálních buněk. Zvýšená tvorba VEGF souvisí s rozpadem bariéry mezi krví a sítnicí, zvýšením vaskulární permeability, edémem sítnice a komplikacemi spojenými s neovaskularizací.

U pacientů léčených 6 následnými injekcemi afliberceptu 2 mg jednou měsíčně byla pozorována konzistentní, rychlá a silná morfologická odpověď (při měření zlepšení průměrné CRT). V týdnu 24 byla redukce CRT statisticky významně lepší (superior) oproti kontrole ve všech třech studiích (COPERNICUS u CRVO: -457 vs. -145 mikrometrů; GALILEO u CRVO: -449 vs. -169 mikrometrů; VIBRANT u BRVO: -280 vs. -128 mikrometrů).
Tento pokles od výchozího stavu CRT byl udržen do konce každé studie, týdne 100 u studie COPERNICUS, týdne 76 u studie GALILEO a týdne 52 u studie VIBRANT.

Diabetický makulární edém

Diabetický makulární edém je následek diabetické retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou cévní permeabilitou a poškozením retinálních kapilár, což může vést ke ztrátě zrakové ostrosti.

U pacientů léčených afliberceptem, z nichž většina byla klasifikována jako pacienti s diabetem typu II, byla brzy po zahájení léčby pozorována rychlá a masivní morfologická odpověď (CRT, stupeň DRSS).

Ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME} bylo statisticky významné větší průměrné snížení CRT od výchozího stavu do týdnu 52 pozorováno u pacientů léčených afliberceptem než v kontrolní skupině léčené laserem, -192,4 a -183,1 mikrometrů pro skupiny léčené afliberceptem 2Q8 a -66,2 a -73,3 mikrometrů pro kontrolní skupiny, v uvedeném pořadí. V týdnu 100 bylo udrženo snížení - 195,8 a -191,1 mikrometrů pro skupiny afliberceptu 2Q8 a -85,7 a -83,9 mikrometrů pro kontrolní skupiny ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, v uvedeném pořadí.

Ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME} bylo předem definovaným způsobem hodnoceno zlepšení o ≥ 2 stupně (nebo úrovně) škály DRSS. Skóre DRSS bylo hodnotitelné u 73,7 % pacientů ve studii VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientů ve studii VISTA^{DME}. V 52. týdnu došlo ke zlepšení o ≥ 2 stupně (nebo úrovně) škály DRSS u 27,7 % a 29,1 % pacientů ve skupinách léčených afliberceptem 2Q8 a7,5 % a 14,3 % v kontrolních skupinách. V týdnu 100 byla příslušná procenta 32,6 % a 37,1 % ve skupinách léčených afliberceptem 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolních skupinách.

Studie VIOLET srovnávala 3 různé dávkovací režimy afliberceptu 2 mg v léčbě DME po proběhlém nejméně jednom roce léčby ve fixních intervalech, kdy léčba byla zahájena 5 po sobě jdoucími měsíčními dávkami následovanými dávkováním každé 2 měsíce. V týdnu 52 a v týdnu 100 studie, to je ve druhém a třetím roce léčby, průměrné změny CRT byly klinicky podobné v režimu *„treat and extend“* (2T&E), *„pro re nata“* (2PRN) a 2Q8, což bylo -2,1; 2,2 a -18,8 mikrometrů v týdnu 52 a 2,3; -13,9 a -15,5 mikrometrů v týdnu 100.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Myopická chorioideální neovaskularizace (myopická CNV) je častá příčina ztráty zraku u dospělých s patologickou myopií. Vyvíjí se v důsledku mechanismu hojení rány, které následuje po rupturách Bruchovy membrány a představuje nejnebezpečnější zrak ohrožující příhodu u patologické myopie.

U pacientů léčených afliberceptem ve studii MYRROR (jedna injekce podávaná na začátku léčby s dalšími injekcemi podávanými v případě přetrvávání nebo rekurence onemocnění) se CRT snížila brzy po zahájení léčby ve prospěch afliberceptu v týdnu 24 (-79 mikrometrů a -4 mikrometry u skupiny léčené afliberceptem 2 mg a kontrolní skupinou, v uvedeném pořadí), a která přetrvávala do týdne 48. Navíc poklesla průměrná velikost CNV léze.

Klinická účinnost a bezpečnost

Vlhká forma VPMD

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s vlhkou formou VPMD (VIEW1 a VIEW2) s celkem 2412 pacienty léčenými a hodnotitelnými pro účinnost (1817 s afliberceptem). Věk pacientů se pohyboval od 49 do 99 let s průměrným věkem 76 let. V těchto klinických hodnoceních bylo přibližně 89 % (1 616/1 817) pacientů randomizovaných k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 63 % (1 139/1 817) ve věku 75 let nebo starších. V každé studii byli pacienti náhodně přiřazeni v poměru 1:1:1:1 do 1 ze 4 dávkovacích režimů:

1) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 3 úvodních měsíčních dávkách (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (aflibercept 2Q4);
3) aflibercept podávaný v dávce 0,5 mg každé 4 týdny (aflibercept 0,5Q4);
4) ranibizumab podávaný v dávce 0,5 mg každé 4 týdny (ranibizumab 0,5Q4).

Ve druhém roce studií pokračovali pacienti v léčbě na dávce, do které byli původně randomizováni, ale s upraveným plánem dávkování na základě výsledků vyšetření zraku a anatomických poměrů při protokolem definovaném maximálním intervalu dávkování 12 týdnů.
V obou studiích byl primární cílový ukazatel účinnosti podíl pacientů v souboru podle protokolu, u kterých byl udržen zrak, to znamená ztráta méně než 15 písmen zrakové ostrosti v týdnu 52 oproti výchozímu stavu.

Ve studii VIEW1 byl zrak udržen v týdnu 52 u 95,1 % pacientů ve skupině afliberceptu 2Q8 ve srovnání s 94,4 % pacientů ve skupině ranibizumabu 0,5Q4.
Ve studii VIEW2 byl zrak udržen v týdnu 52 u 95,6 % pacientů ve skupině afliberceptu 2Q8 ve srovnání s 94,4 % pacientů ve skupině ranibizumabu 0,5Q4. V obou studiích aflibercept prokázal, že není horší (non-inferior) a že je klinicky ekvivalentní skupině léčené ranibizumabem 0,5Q4.

Podrobné výsledky kombinované analýzy obou studií jsou uvedeny v tabulce 2 a na obrázku 1 níže.

Tabulka 2: Výsledky účinnosti v týdnu 52 (primární analýza) a v týdnu 96; kombinovaná data ze studií VIEW1 a VIEW2[B)]

Výsledek účinnosti	**Aflibercept 2Q8** [E] (aflibercept 2 mg každých 8 týdnů po 3 úvodních měsíčních dávkách) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týdny) **(N = 595)**	
	týden 52	týden 96	týden 52	týden 96
Průměrný počet injekcí od výchozího stavu.	7,6	11,2	12,3	16,5
Průměrný počet injekcí od týdne 52 do 96.		4,2		4,7
Podíl pacientů se ztrátou < 15 písmen oproti výchozímu stavu (PPS[A]).	95,33 %[B]	92,42 %	94,42 %[B]	91,60 %
Rozdíl[C] (95 % CI)[D]	0,9 % (-1,7; 3,5)[F]	0,8 % (-2,3; 3,8)[F]		
Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS[A] od výchozího stavu.	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdíl v průměrné změně LS [A] (písmena ETDRS)[C] (95 % CI)[D]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Podíl pacientů se ziskem ≥ 15 písmen oproti výchozímu stavu.	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Rozdíl[C] (95 % CI)[D]	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

[A] BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlepší korigovaná zraková ostrost. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
LS: Průměry nejmenších čtverců (Least Square) odvozené od ANCOVA. PPS: Per Protocol Set (soubor dle protokolu)

[B] Soubor pro plnou analýzu (Full Analysis Set - FAS), metoda extrapolace posledních získaných údajů (Last Observation Carried Forward, LOCF) pro všechny analýzy kromě podílu pacientů s udrženou zrakovou ostrostí v týdnu 52, což je soubor dle protokolu (PPS).

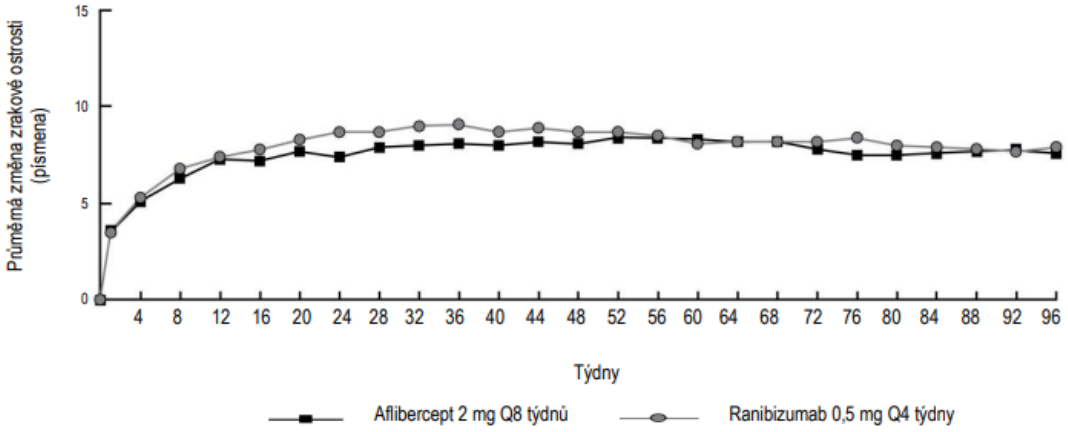
[C] Rozdíl je hodnota ve skupině afliberceptu minus hodnota ve skupině ranibizumabu. Pozitivní hodnoty jsou ve prospěch afliberceptu.

[D] Interval spolehlivosti (Confidence Interval - CI) vypočtený normálním odhadem.

[E] Po zahájení léčby třemi dávkami po 1 měsíci.

[F] Interval spolehlivosti ležící zcela nad -10 % ukazuje non-inferioritu afliberceptu proti ranibizumabu.

Obrázek 1. Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 96 pro kombinovaná data ze studií VIEW1 a VIEW2.



V kombinované analýze dat ze studií VIEW1 a VIEW2 prokázal aflibercept klinicky významné změny oproti výchozímu stavu v předem specifikovaném sekundárním cílovém ukazateli účinnosti dotazníku Národního očního institutu pro oční funkci (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdílů oproti ranibizumabu. Velikost těchto změn byla podobná jako v publikovaných studiích, které odpovídaly zisku 15 písmen při nejlépe korigované ostrosti zraku (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

V druhém roce studií byla účinnost obecně udržena do posledního hodnocení v týdnu 96, a u 2-4 % pacientů bylo třeba podávat všechny injekce po měsíci a třetině pacientů bylo třeba podat minimálně jednu injekci v jednoměsíčním léčebném intervalu.

Snížení průměrné plochy CNV bylo patrné ve všech skupinách v obou studiích.

Výsledky účinnosti u všech hodnocených podskupin (např. dle věku, pohlaví, rasy, výchozí zrakové ostrosti, typu léze, velikosti léze) v každé studii a v kombinované analýze odpovídaly výsledkům u celkové populace.

ALTAIR byla 96týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená studie u 247 japonských pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD, která byla navržena k posouzení účinnosti a bezpečnosti afliberceptu po dvou různých úpravách intervalu (2týdenní a 4týdenní) „*treat and extend*“ režimu dávkování.

Všichni pacienti dostávali měsíční dávky afliberceptu 2 mg měsíčně po dobu 3 měsíců a následovala jedna injekce po dalším 2měsíčním intervalu. V týdnu 16 byli pacienti randomizováni v poměru 1: 1 do dvou léčebných skupin: 1) aflibercept v režimu „*treat and extend*“ s 2 týdenní úpravou intervalu a 2) aflibercept v režimu „*treat and extend*“ se 4 týdenní úpravou intervalu. O prodloužení nebo zkrácení intervalu léčby bylo rozhodnuto na základě vizuálních a/nebo anatomických kritérií definovaných protokolem, s maximálním intervalem léčby 16 týdnů pro obě skupiny.

Primárním cílovým ukazatelem účinnosti byla průměrná změna v BCVA od výchozí hodnoty až do týdne 52. Sekundární cílové ukazatele účinnosti představovaly podíl pacientů, kteří neztratili ≥ 15 písmen, a podíl pacientů, kteří získali nejméně 15 písmen BCVA od výchozí hodnoty až do týdne 52.

V týdnu 52 pacienti ve skupině s režimem „treat and extend“ s 2 týdenní úpravou intervalu získali průměrně 9,0 písmen od výchozí hodnoty ve srovnání s 8,4 písmeny u pacientů ve skupině se 4 týdenní úpravou intervalu [LS průměrný rozdíl písmen (95 % CI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Podíl pacientů, kteří neztratili ≥ 15 písmen ve dvou léčebných skupinách, byl podobný (96,7 % ve skupině s 2týdenní úpravou režimu a 95,9 % ve skupině se 4týdenní úpravou). Podíl pacientů, kteří získali ≥ 15 písmen v týdnu 52, byl 32,5 % ve skupině s 2 týdenní úpravou intervalu a 30,9 % ve skupině se 4 týdenní úpravou intervalu). Podíl pacientů, u nichž byl interval léčby prodloužený na 12 nebo více týdnů, byl

42,3 % ve skupině s 2 týdenní úpravou intervalu a 49,6 % ve skupině se 4 týdenní úpravou intervalu. Kromě toho ve skupině se 4 týdenní úpravou došlo u 40,7 % pacientů k prodloužení léčebného intervalu na 16 týdnů. Při poslední návštěvě do týdne 52 mělo 56,8 % pacientů ve skupině s 2 týdenní a 57,8 % pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu naplánovanou svoji další injekci v intervalu 12 týdnů nebo déle.

Ve druhém roce studie byla účinnost obecně udržena až do posledního hodnocení v týdnu 96 včetně, a to s průměrným ziskem 7,6 písmen od výchozí hodnoty pro skupinu s 2 týdenní úpravou a 6,1 písmen pro skupinu se 4týdenní úpravou intervalu. Podíl pacientů, u nichž byl interval léčby prodloužený na 12 týdnů nebo déle, byl 56,9 % ve skupině s 2týdenní úpravou intervalu a 60,2 % ve skupině se 4 týdenní úpravou intervalu. Při poslední návštěvě před týdnem 96 mělo 64,9 % pacientů ve skupině s 2 týdenní a 61,2 % pacientů ve skupině se 4týdenní úpravou intervalu naplánovanou svoji další injekci v intervalu 12 týdnů nebo delším. Během druhého roku léčby pacienti ve skupině s 2 týdenní a 4týdenní úpravou intervalu dostali v průměru 3,6, respektive 3,7 injekcí. Během 2letého období léčby dostali pacienti v průměru 10,4 injekcí.

Oční a systémové bezpečnostní profily byly podobné těm, které byly pozorovány v pivotních studiích VIEW1 a VIEW2.

ARIES byla 104 týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie u 269 pacientů s dosud neléčenou vlhkou formou VPMD navržená k posouzení non-inferiority z hlediska účinnosti i bezpečnosti dávkovacího režimu „*treat and extend*“ zahájeného po 3 po sobě jdoucích měsíčních dávkách následovaných prodloužením na 2 měsíční léčebný interval oproti dávkovacímu režimu *treat and extend* zahájenému po prvním roce léčby.

Studie ARIES také posuzovala procentuální podíl pacientů, kteří na základě rozhodnutí zkoušejícího vyžadovali léčbu častější než každých 8 týdnů. Z 269 pacientů 62 dostávalo častější dávkování alespoň jednou v průběhu studie. Tito pacienti zůstali ve studii a dostávali léčbu dle nejlepšího klinického úsudku zkoušejícího, ale ne častěji než každé 4 týdny a poté mohly být jejich léčebné intervaly znovu prodlouženy. Průměrný léčebný interval po rozhodnutí léčit častěji byl 6,1 týdnů. BCVA v týdnu 104 byla u pacientů vyžadujících intenzivnější léčbu alespoň jednou v průběhu studie nižší ve srovnání s pacienty, kteří toto nevyžadovali, a průměrná změna BCVA na konci studie ve srovnání s výchozí hodnotou byla +2,3 ± 15,6 písmen. Mezi pacienty léčenými častěji si jich 85,5 % udrželo vizus, tj. ztratilo méně než 15 písmen a 19,4 % získalo 15 nebo více písmen. Bezpečnostní profil pacientů léčených častěji než každých 8 týdnů byl srovnatelný s bezpečnostními údaji ze studií VIEW1 a VIEW2.

Makulární edém v důsledku CRVO

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích kontrolovaných předstíranou („sham“) procedurou u pacientů s makulárním edémem v důsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO) s celkem 358 pacienty léčenými a hodnotitelnými pro účinnost (217 na afliberceptu). Věk pacientů se pohyboval od 22 do 89 let s průměrným věkem 64 let. V těchto CRVO studiích bylo přibližně 52 % (112/217) pacientů randomizovaných k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 18 % (38/217) ve věku 75 let nebo starších. V obou studiích byli pacienti randomizováni v poměru 3:2 buď do léčby afliberceptem 2 mg podávaného každé 4 týdny (2Q4) nebo do kontrolní skupiny, která dostávala předstírané („sham“) injekce každé 4 týdny s celkovým počtem 6 injekcí.

Po 6 po sobě následujících měsíčních injekcích dostali pacienti léčbu pouze, pokud splnili předem specifikovaná kritéria pro opětovnou léčbu, kromě pacientů v kontrolní skupině ve studii GALILEO, kteří dále dostávali předstírané injekce (kontrola kontroly) do týdne 52. Od tohoto časového bodu byli všichni pacienti léčeni, pokud byla splněna předem specifikovaná kritéria.

V obou studiích byl primární cílový ukazatel účinnosti podíl pacientů, kteří získali minimálně 15 písmen na BCVA v týdnu 24 ve srovnání s výchozím stavem. Sekundárním cílovým ukazatelem účinnosti byla změna zrakové ostrosti v týdnu 24 ve srovnání s výchozím stavem.

Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ve prospěch afliberceptu v obou studiích. Maximálního zlepšení zrakové ostrosti bylo dosaženo v měsíci 3 s následnou stabilizací zrakové ostrosti a CRT až do 6 měsíců. Statisticky významný rozdíl byl udržen až do týdne 52.

Podrobné výsledky z analýzy obou studií jsou uvedeny v tabulce 3 a na obrázku 2 níže.

Tabulka 3: Parametry účinnosti v týdnu 24, 52 a 76/100 (soubor pro plnou analýzu s LOCF[C)]) ve studiích COPERNICUS a GALILEO

Parametry účinnosti	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 týdnů		**52 týdnů**		**100 týdnů**		**24 týdnů**		**52 týdnů**		**76 týdnů**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	**Kontrola (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg (N = 114)**	**Kontrola [E)] (N = 73)**	**Aflibercept [F)] 2 mg (N = 114)**	**Kontrola [E,F)] (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept [G)] 2 mg (N = 103)**	**Kontrola [G)] (N = 68)**
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdíl[A,B)] (95% CI) p-hodnota	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	
Průměrná změna v BCVA[C)] měřená podle skóre písmen ETDRS[C)] od výchozího stavu (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Rozdíl v průměru LS [A,C,D)] (95% CI) p-hodnota	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 = ,0070	

[A)] Rozdíl u afliberceptu 2 mg Q4 týdny mínus kontrola

[B)] Rozdíl a interval spolehlivosti (CI) jsou vypočteny pomocí Cochran-Mantel-Haenszelova (CMH) testu upraveného na region (Amerika vs zbytek světa pro studii COPERNICUS a Evropa vs Asie/Pacifik pro studii GALILEO) a výchozí kategorii BCVA (>20/200 a ≤20/200)

[C)] BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje SD: Standard Deviation - Standardní odchylka

LS: Least Square - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA

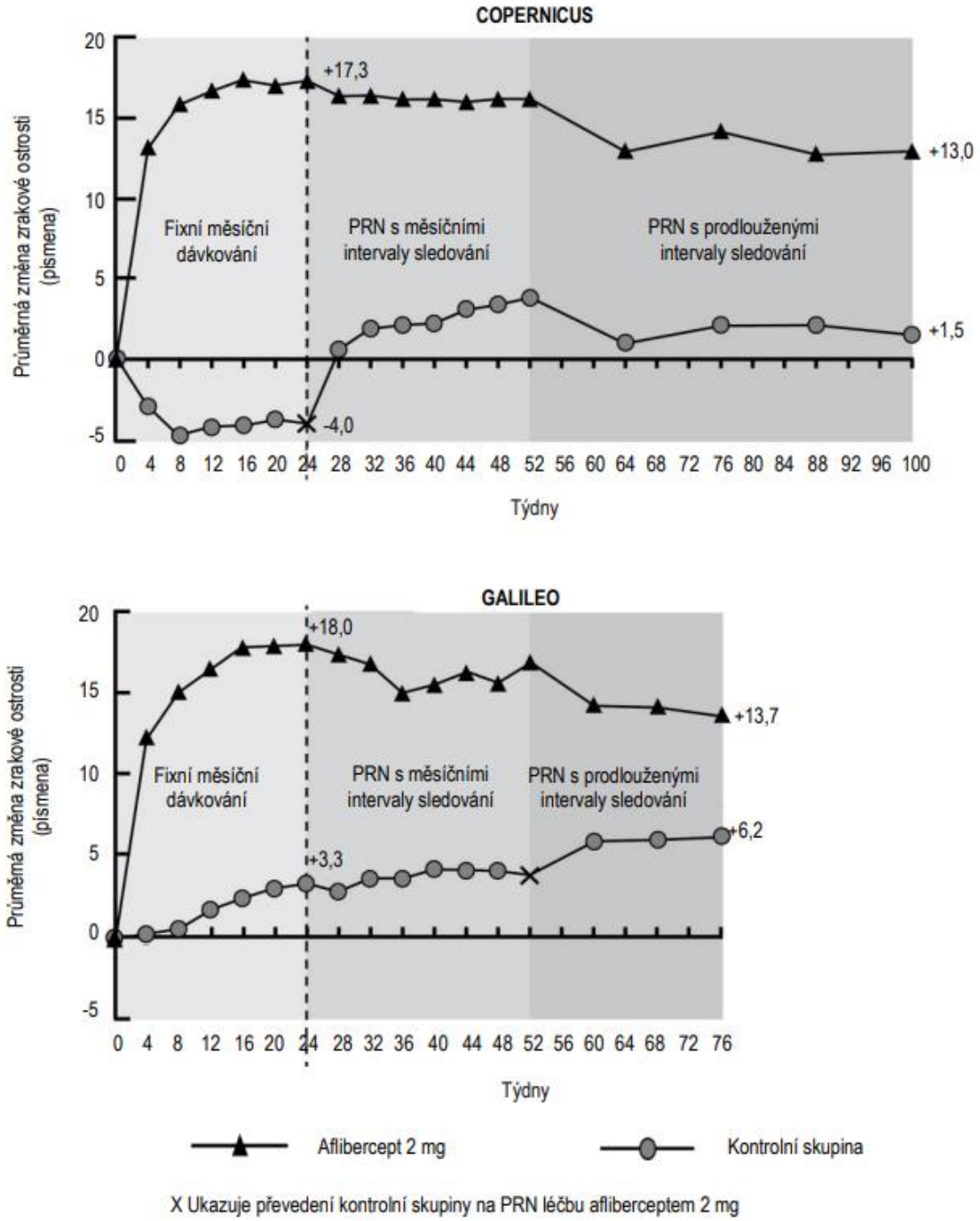
[D)] LS průměrný rozdíl a interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s faktory léčebné skupiny, regionu (Amerika vs zbytek světa pro studii COPERNICUS a Evropa vs Asie/Pacifik pro studii GALILEO) a výchozí kategorie BCVA (>20/200 a ≤20/200)

[E)] Ve studii COPERNICUS dostávala kontrolní skupina pacientů aflibercept podle potřeby každé 4 týdny během týdne 24 až týdne 52; pacienti měli návštěvy každé 4 týdny

[F)] Ve studii COPERNICUS dostávali jak pacienti v kontrolní skupině tak pacienti ve skupině afliberceptu 2 mg aflibercept 2 mg podle potřeby každé 4 týdny od týdne 52 do týdne 96; pacienti měli povinné čtvrtletní návštěvy, ale mohli mít návštěvy každé 4 týdny, podle potřeby

[G)]Ve studii GALILEO dostávali jak pacienti v kontrolní skupině tak pacienti ve skupině afliberceptu 2 mg aflibercept 2 mg podle potřeby každých 8 týdnů od týdne 52 do týdne 68; pacienti měli povinné návštěvy každých 8 týdnů.

Obrázek 2: Průměrná změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 76/100 podle léčebné skupiny ve studiích COPERNICUS a GALILEO (soubor pro plnou analýzu)



Ve studii GALILEO mělo 86,4 % (n = 89) pacientů ve skupině afliberceptu a 79,4 % (n = 54) pacientů v rameni s předstíranou („sham“) léčbou při vstupu do studie CRVO s perfuzí. V týdnu 24 to bylo 91,8 % (n = 89) ve skupině afliberceptu a 85,5 % (n = 47) v rameni s předstíranou („sham“) léčbou. Tyto podíly byly udrženy v týdnu 76 s 84,3 % (n = 75) ve skupině s afliberceptem a 84,0 % (n = 42) v rameni s předstíranou („sham“) léčbou.

Ve studii COPERNICUS mělo 67,5 % (n = 77) pacientů ve skupině afliberceptu a 68,5 % (n = 50) pacientů ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou při vstupu do studie CRVO s perfuzí. V týdnu 24 to bylo 87,4 % (n = 90) ve skupině afliberceptu a 58,6 % (n = 34) ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou. Tyto podíly byly udrženy v týdnu 100 s 76,8 % (n = 76) ve skupině s afliberceptem a 78 % (n = 39) ve skupině s předstíranou („sham“) léčbou. Pacienti v „sham“ skupině měli od týdne 24 nárok na léčbu afliberceptem.

Příznivý účinek léčby afliberceptem na zrakovou funkci byl u základních podskupin pacientů s perfuzí a bez perfuze obdobný. Léčebné účinky v ostatních hodnotitelných podskupinách (např. podle věku, pohlaví, rasy, výchozí zrakové ostrosti, doby trvání CRVO) v každé studii odpovídaly obecně výsledkům u celkové populace.

V kombinované analýze dat ze studií GALILEO a COPERNICUS prokázal aflibercept klinicky významné změny oproti výchozímu stavu v předem specifikovaném sekundárním cílovém ukazateli účinnosti dotazníku Národního očního institutu pro oční funkci (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI VFQ-25). Velikost těchto změn byla podobná jako v publikovaných studiích, což odpovídalo zisku 15 písmen u nejlépe korigované zrakové ostrosti (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Makulární edém v důsledku BRVO

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byla hodnocena v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii u pacientů s makulárním edémem v důsledku BRVO (VIBRANT), který zahrnoval hemiretinální žilní okluzi. Celkem bylo léčeno a hodnoceno z hlediska účinnosti 181 pacientů (91 léčeno afliberceptem). Věk pacientů se pohyboval od 42 do 94 let s průměrným věkem 65 let. Ve studii BRVO bylo přibližně 58 % (53/91) pacientů randomizovaných k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 23 % (21/91) ve věku 75 let nebo starších. V této studii byli pacienti náhodně přiřazeni v poměru 1:1 buď k léčbě afliberceptem 2 mg aplikovaným každých 8 týdnů po 6 úvodních injekcích aplikovaných jednou měsíčně nebo k léčbě fotokoagulací laserem aplikované na počátku léčby (kontrolní skupina léčená laserem). Pacienti v kontrolní skupině léčené laserem mohli být na počátku týdne 12 dodatečně léčeni fotokoagulací laserem (tzv. „rescue laser treatment“) s minimálním intervalem 12 týdnů. Na základě předem specifikovaných kritérií mohli pacienti ve skupině léčené laserem od týdne 24 obdržet záchrannou léčbu afliberceptem 2 mg, podávanou každé 4 týdny po dobu 3 měsíce následovanou léčbou každých 8 týdnů.

Ve studii VIBRANT byl primárním cílovým parametrem poměr pacientů, kteří dosáhli hodnotu alespoň 15 písmen v BCVA v týdnu 24 ve srovnání se stavem na počátku léčby, a skupina léčená afliberceptem byla lepší (superior) než kontrolní skupina léčená laserem.

Sekundární cílový parametr účinnosti ve studii VIBRANT byla změna zrakové ostrosti v týdnu 24 ve srovnání se stavem na počátku léčby, která byla statisticky významná ve prospěch afliberceptu. Průběh zlepšení zraku byl rychlý a maxima bylo dosaženo ve 3 měsících s udržením účinku až do 12. měsíce. 67 pacientů ve skupině léčené laserem dostávalo záchrannou léčbu afliberceptem na počátku týdne 24 (aktivní kontrola/ aflibercept 2 mg), která vedla od týdne 24 do týdne 52 ke zlepšení zrakové ostrosti asi o 5 písmen.

Podrobné výsledky z analýzy studie VIBRANT jsou v tabulce 4 a na obrázku 3 níže.

Tabulka 4: Parametry účinnosti v týdnu 24 a v týdnu 52 (soubor pro plnou analýzu LOCF) ve studii VIBRANT

Parametry účinnosti	**VIBRANT**			
	24 týdnů		**52 týdnů**	
	Aflibercept 2mg Q4 (N = 91)	**Aktivní kontrola (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2mg Q8 (N = 91) [D)]**	**Aktivní kontrola (laser)/ aflibercept 2mg[E)] (N = 90)**
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen oproti výchozímu stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdíl [A,B] (%) (95% CI)	26,6 % (13,0; 40,1)		16,2 % (2,0; 30,5)	

p-hodnota	p=0,0003		p=0,0296	
Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdíl v průměru LS [A,C] (95% CI) p-hodnota	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035[F)]	

A) Rozdíl u afliberceptu 2 mg Q4 týdny minus kontrola laserem

B) Rozdíl a 95% interval spolehlivosti (CI) jsou vypočteny pomocí Mantel-Haenszelova váženého schématu upraveného na region (Severní Amerika vs Japonsko) a výchozí kategorii BCVA (>20/200 a ≤20/200)

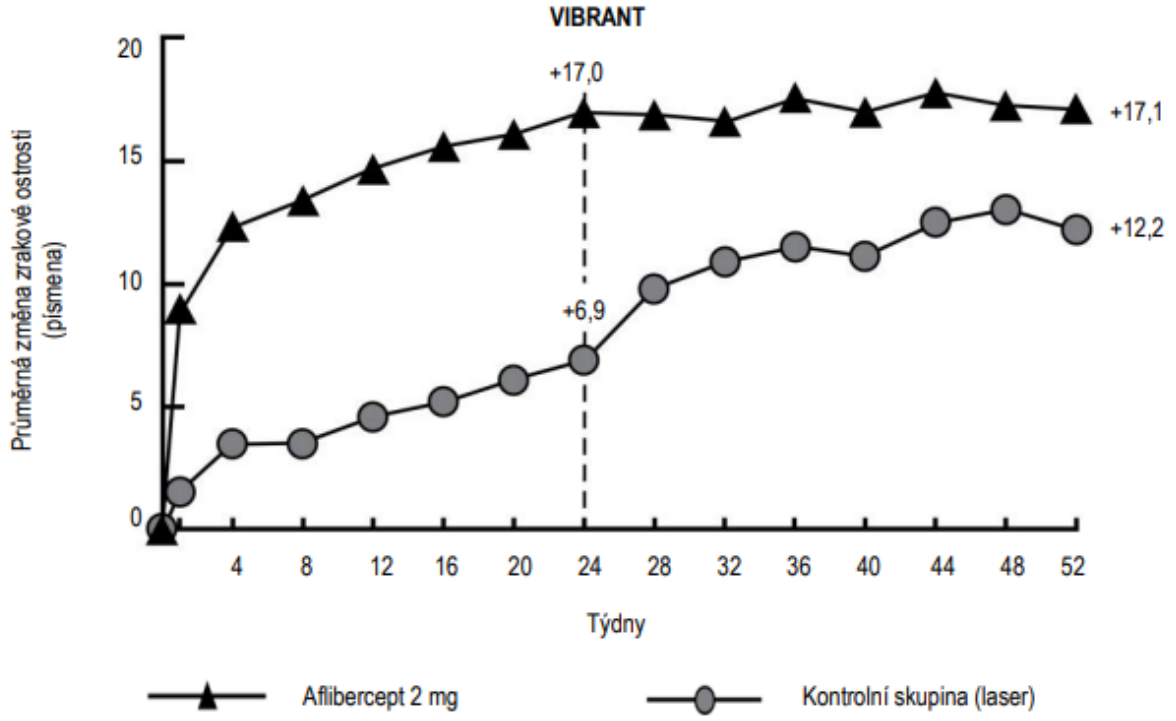
C) Průměrný rozdíl LS a 95% interval spolehlivosti na základě modelu ANCOVA s léčebnou skupinou, výchozí kategorie BCVA (>20/200 a ≤20/200) a regionu (Severní Amerika vs Japonsko) jako fixní účinky a výchozí BCVA jako kovariát

D) Od týdne 24 byl léčebný interval ve skupině s aflibercetem prodloužen pro všechny subjekty ze 4 týdnů na 8 týdnů do týdne 48.

E) Na počátku týdne 24 mohly subjekty ve skupině léčené laserem obdržet záchrannou léčbu aflibercetem, pokud splňovaly alespoň jedno předem specifikované kritérium zařaditelnosti. Celkem 67 subjektů v této skupině obdrželo aflibercept jako záchrannou léčbu. Fixní režim pro aflibercept jako záchrannou léčbu byl tři krát aflibercept 2 mg každé 4 týdny následované injekcemi každých 8 týdnů.

F) Nominální p-hodnota

Obrázek 3: Průměrná změna BCVA podle měření pomocí skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 52 ve studii VIBRANT



Na počátku léčby byl poměr pacientů s perfuzí ve skupině s aflibercetem 60 % a ve skupině léčené laserem 68 %. V týdnu 24 byl tento poměr 80 % a 67 %. Ve skupině s aflibercetem byl poměr pacientů s perfuzí udržován do týdne 52. Ve skupině léčené laserem, kde byli pacienti vhodní pro záchrannou léčbu aflibercetem od týdne 24, se do týdne 52 zvýšil poměr pacientů s perfuzí na 78 %.

Diabetický makulární edém

Bezpečnost a účinnost aflibercetu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, multicentrických, dvojitě zaslepených studiích s aktivní kontrolou u pacientů s DME (VIVID[DME] a VISTA[DME]). Celkem 862 pacientů bylo léčených a hodnotitelných pro účinnost, 576 aflibercetem. Věk pacientů se

pohyboval od 23 do 87 let s průměrným věkem 63 let. V DME studiích bylo přibližně 47 % (268/576) pacientů přiřazených k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 9 % (52/576) ve věku 75 let nebo starších. Většina pacientů v obou studiích měla diabetes mellitus II.typu.
V obou studiích byli pacienti náhodně zařazeni v poměru 1:1:1 do 1 ze 3 režimů dávkování:

1) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každých 8 týdnů po 5 úvodních měsíčních injekcích (aflibercept 2Q8),
2) aflibercept podávaný v dávce 2 mg každé 4 týdny (aflibercept 2Q4) a
3) makulární laserová fotokoagulace (aktivní kontrola).

Od 24. týdne byli pacienti, kteří splnili předem specifikovaný práh zrakové ztráty, zařaditelní do dodatečné léčby: pacienti ve skupinách léčených afliberceptem mohli dostat laserovou léčbu a pacienti v kontrolní skupině mohli dostat aflibercept.

V obou studiích byla primárním cílovým ukazatelem účinnosti průměrná změna od výchozího stavu v BCVA v týdnu 52, a obě skupiny afliberceptu 2Q8 a aflibercept 2Q4 prokázaly statistickou významnost a byly lepší (superior) než kontrolní skupina. Tento přínos byl udržen a přetrvával do týdne 100.

Podrobné výsledky z analýzy studií VIVID^{DME} a VISTA^{DME} jsou uvedeny v tabulce 5 a na obrázku 4 níže.

Tabulka 5: Parametry účinnosti v týdnu 52 a v týdnu 100 (soubor pro plnou analýzu s LOCF[J]) ve studiích VIVID[DME] a VISTA[DME]

Parametry účinnosti	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 týdnů			**100 týdnů**			**52 týdnů**			**100 týdnů**		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktivní kontrola (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktivní kontrola (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Aktivní kontrola (laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N=151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N=154)**	**Aktivní kontrola (laser) (N=154)**
Průměrná změna v BCVA měřená podle skóre písmen ETDRS [E] od výchozího stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdíl v průměru LS[B,C,E] (97,5 % CI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1%	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdíl [D,C,E] (97,5 % CI)	24 % (13,5; 34,9)	23 % (12,6; 33,9)		19 % (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] Po zahájení léčby 5 injekcemi aplikovanými v měsíčním intervalu (1 injekce měsíčně)

[B] Průměr minimálních čtverců (LS) a CI na základě modelu ANCOVA s výchozím měřením BCVA jako kovariátou a faktorem pro léčebnou skupinu. Kromě toho byl region (Evropa/Austrálie vs. Japonsko) přidán jako faktor pro studii VIVID[DME] a anamnéza infarktu myokardu a/nebo cévní mozkové příhody jako faktor pro studii VISTA[DME].

[C] Rozdíl u afliberceptu minus aktivní kontrola (laser)

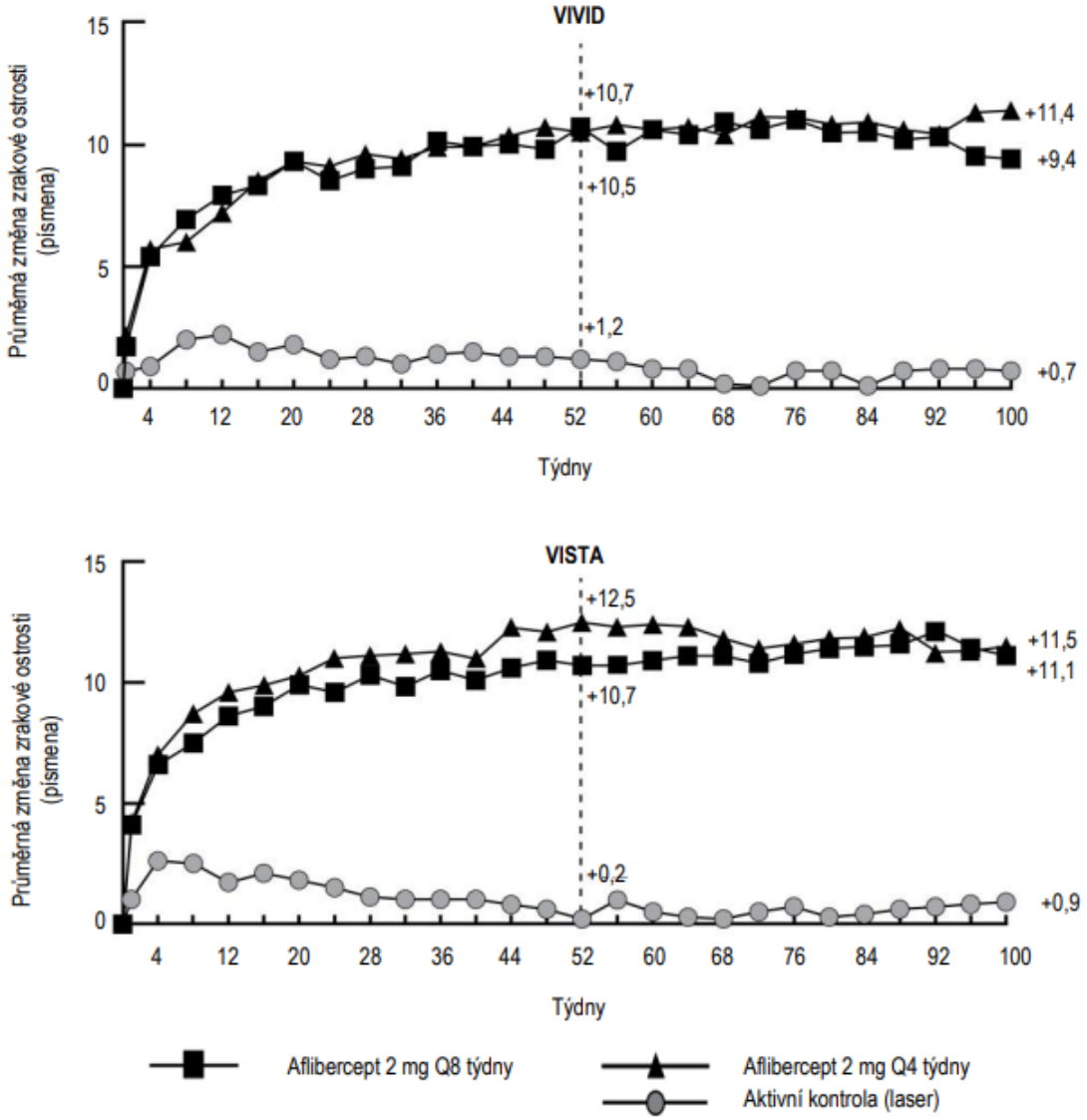
[D] Rozdíl s intervalem spolehlivosti (CI) a statistickým testem je vypočten pomocí Mantel-Haenszelova váženého schéma upraveného podle regionu (Evropa/Austrálie vs. Japonsko) pro VIVID[DME] a anamnézy IM nebo cévní mozkové příhody pro studii VISTA[DME] [E] BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje

LS: Least Square Means - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA CI: Confidence Interval - Interval spolehlivosti

Obrázek 4: Průměrná změna BCVA podle měření skóre písmen ETDRS od výchozího stavu do týdne 100 ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME}



Léčebné účinky u hodnotitelných podskupin (např. věk, pohlaví, rasa, výchozí HbA1c, výchozí zraková ostrost, předchozí anti-VEGF léčba) v každé studii a v kombinované analýze obecně odpovídaly výsledkům u celkové populace.

Ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME} dostávalo 36 (9 %) a 197 (43 %) pacientů předchozí anti-VEGF léčbu, v uvedeném pořadí, s 3měsíční nebo delší dobou bez léčby (wash-out period). Léčebné účinky v podskupině pacientů, kteří měli předchozí léčbu VEGF inhibitorem, byly podobné jako u pacientů, kteří léčbu VEGF inhibitorem neměli.

Pacienti s bilaterálním onemocněním byli zařaditelní do léčby pomocí anti-VEGF na jejich druhém oku, pokud bylo posouzeno lékařem, že je to nutné. Ve studii VISTA^{DME} dostalo 217 (70,7 %) pacientů léčených afliberceptem bilaterální injekce afliberceptu do týdne 100; ve studii VIVID^{DME} dostalo 97 (35,8 %) pacientů léčených afliberceptem různou anti-VEGF léčbu u jejich druhého oka.

Nezávislá srovnávací studie (DRCR.net Protocol T) použila flexibilní dávkovací režim na základě striktních kritérií při měření OCT a kritérií pro opětovnou léčbu zraku. Ve skupině léčené afliberceptem (n = 224) v týdnu 52 bylo v tomto dávkovacím režimu pacientům podáno průměrně 9,2

injekcí, což bylo podobné podané množství dávek jako ve skupině aflibercept 2Q8 ve studiích VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, zatímco celková účinnost ve skupině léčené afliberceptem ve studii Protocol T byla srovnatelná se skupinou aflibercept 2Q8 ve studiích VIVID^{DME} and VISTA^{DME}. Ve studii Protocol T byl pozorován průměrný zisk 13,3 písmen, přičemž 42 % pacientů získalo nejméně 15 písmen ve srovnání s výchozím stavem. Výsledky týkající se bezpečnosti ukázaly, že celková incidence očních a neočních nežádoucích účinků (včetně ATE) byla srovnatelná napříč všemi léčebnými skupinami ve všech studiích a mezi studiemi.

Studie VIOLET, 100týdenní multicentrická, randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná studie u pacientů s DME srovnávala 3 různé dávkovací režimy afliberceptu 2 mg v léčbě DME po proběhlém nejméně jednom roce léčby ve fixních intervalech, kdy léčba byla zahájena 5 po sobě jdoucími měsíčními dávkami následovanými dávkováním každé 2 měsíce. Studie hodnotila non-inferioritu afliberceptu 2 mg dávkovaného podle režimu *treat and extend* (2T&E, kdy intervaly mezi injekcemi byly udržovány na minimu 8 týdnů a postupně prodlužovány na základě anatomických a klinických výsledků) a afliberceptu 2 mg dávkovaného dle potřeby (2PRN, kdy pacienti byli sledováni každé 4 týdny a dostávali injekci dle potřeby na základě klinických a anatomických výsledků), ve srovnání s afliberceptem 2 mg dávkovaným každých 8 týdnů (2Q8) ve druhém a třetím roce léčby.

Primární ukazatel účinnosti (změna BCVA od výchozí hodnoty do 52. týdne) byl 0,5 ± 6,7 písmen ve skupině 2T&E a 1,7 ± 6,8 písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s 0,4 ± 6,7 písmen ve skupině 2Q8, ukázal statistickou non-inferioritu ($p<0,0001$ pro obě srovnání; rozpětí NI 4 písmena). Změny BCVA od výchozí hodnoty do týdne 100 byly konzistentní s výsledky v 52. týdnu: -0,1 ± 9,1 písmen ve skupině 2T&E a 1,8 ± 9,0 písmen ve skupině 2PRN ve srovnání s 0,1 ± 7,2 písmen ve skupině 2Q8. Průměrný počet injekcí v průběhu 100 týdnů byl 12,3; 10,0 a 11,5 pro 2Q8 fix, 2T&E a 2PRN.

Oční a systémový bezpečnostní profil u všech 3 léčebných skupin byl podobný profilu pozorovanému v pivotních studiích VIVID a VISTA.

Ve skupině 2T&E bylo prodloužení a zkrácení intervalů na zvážení lékaře; ve studii bylo doporučeno prodlužování o 2 týdny.

Myopická chorioideální neovaskularizace

Bezpečnost a účinnost afliberceptu byly hodnoceny v randomizované, multicentrické, dvojitě zaslepené studii kontrolované „sham“ ramenem u dosud neléčených (naivních) asijských pacientů s myopickou CNV. Celkem 121 pacientů bylo léčených a hodnotitelných pro účinnost (90 afliberceptem). Věk pacientů se pohyboval od 27 do 83 let s průměrným věkem 58 let. V myopické CNV studii bylo přibližně 36 % (33/91) pacientů randomizovaných k léčbě afliberceptem ve věku 65 let nebo starších a přibližně 10 % (9/91) ve věku 75 let nebo starších.

Pacienti byli náhodně přiřazeni v poměru 3:1 do léčby buď 2 mg afliberceptu intravitreálně nebo do léčby předstíranými („sham“) injekcemi podávanými jednou na začátku studie s dalšími injekcemi podávanými měsíčně v případě přetrvávání onemocnění nebo jeho rekurence do týdne 24, kdy byl hodnocen primární cílový ukazatel. V týdnu 24 byli pacienti, kteří byli v úvodu randomizováni do předstírané („sham“) léčby, zařaditelní pro podání první dávky afliberceptu. Poté byli pacienti v obou skupinách dále zařaditelní do podání dalších injekcí v případě přetrvávání nebo rekurence onemocnění.

Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl statisticky významný ve prospěch afliberceptu pro primární cílový ukazatel (změna BCVA) a konfirmační sekundární cílový ukazatel účinnosti (podíl pacientů, kteří získali 15 písmen v BCVA) v týdnu 24 v porovnání s výchozím stavem. Rozdíly v obou cílových ukazatelích byly udrženy do týdne 48.

Podrobné výsledky z analýzy studie MYRROR jsou uvedeny v tabulce 6 a na obrázku 5 níže.

Tabulka 6: Výsledky účinnosti v týdnu 24 (primární analýza) a týdnu 48 ve studii MYRROR (soubor pro plnou analýzu s LOCF[A)])

Výsledky účinnosti	**MYRROR**			
	24 týdnů		**48 týdnů**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Sham (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Sham/ aflibercept 2 mg (N = 31)**
Průměrná změna v BCVA[B)] měřená podle skóre písmen ETDRS od výchozího stavu (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdíl v průměru LS [C,D,E)] (95 % CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podíl pacientů se ziskem ≥15 písmen od výchozího stavu	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vážený rozdíl [D,F)] (95 % CI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward - Poslední získané údaje

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity - Nejlépe korigovaná zraková ostrost ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standard Deviation - Standardní odchylka

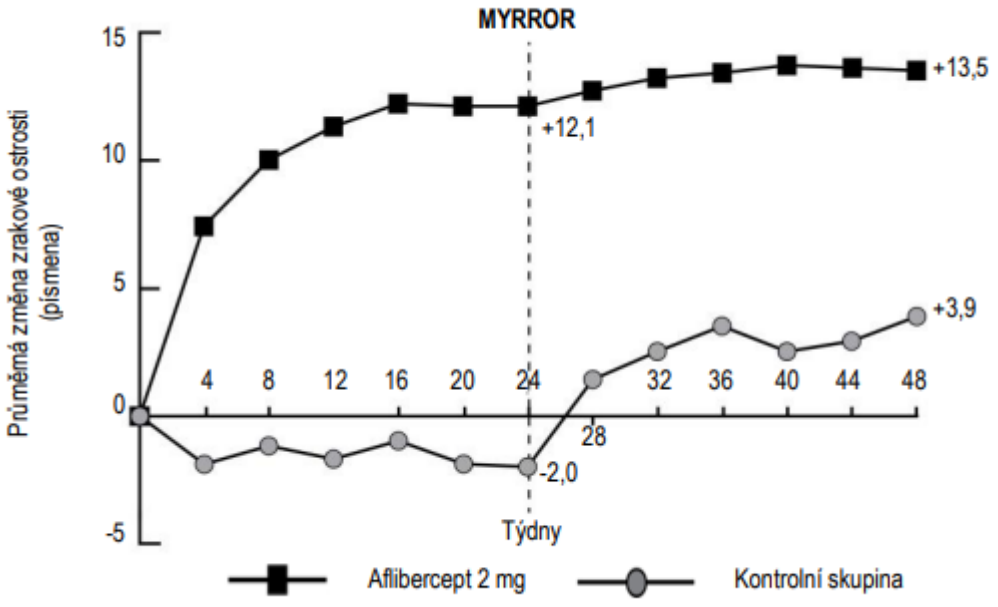
C) LS průměr: Least Square Means - Průměry minimálních čtverců odvozených z modelu ANCOVA

D) CI: Confidence Interval - Interval spolehlivosti

E) Rozdíl průměru minimálních čtverců a 95 % CI na základě modelu ANCOVA s léčebnou skupinou a země (označení země) jako fixní účinky a výchozí BCVA jako kovariátou.

F) Rozdíl a 95 % CI jsou vypočteny pomocí Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) schématu upraveného podle země (označení země)

Obrázek 5: Průměrný změna zrakové ostrosti od výchozího stavu do týdne 48 podle léčebné skupiny pro studii MYRROR (soubor pro plnou analýzu, LOCF)



5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Afiveg se podává přímo do sklivce pro dosažení lokálního účinku v oku.

Absorpce/distribuce

Aflibercept je po intravitreálním podání pomalu absorbován z oka do krevního oběhu a je převážně pozorován v systémovém oběhu jako neaktivní, stabilní komplex s VEGF; avšak pouze „volný aflibercept“ je schopen vázat endogenní VEGF.

Ve farmakokinetické podstudii u 6 pacientů s neovaskulární vlhkou formou VPMD s častým odběrem vzorků byly maximální plazmatické koncentrace volného aflibercepu (systémová C_{max}) nízké, s průměrnou hodnotou přibližně 0,02 mikrogramů/ml (rozmezí 0 - 0,054) během 1 až 3 dnů po intravitreální injekci dávky 2 mg, a byly nedetekovatelné dva týdny po dávce téměř u všech pacientů. Při intravitreálním podání každé 4 týdny se aflibercept neakumuluje v plazmě.

Průměrná maximální plazmatická koncentrace volného aflibercepu je přibližně 50 až 500krát nižší než koncentrace aflibercepu nutná pro inhibici biologické aktivity systémového VEGF o 50 % u zvířecích modelů, u kterých byly pozorovány změny krevního tlaku, kdy hladiny cirkulujícího volného aflibercepu dosáhly přibližně 10 mikrogramů/ml a vrátily se k výchozím hodnotám, když hladina poklesla pod přibližně 1 mikrogram/ml. Odhaduje se, že po intravitreálním podání dávky 2 mg je maximální plazmatická koncentrace volného aflibercepu u pacientů více než 100krát nižší než koncentrace aflibercepu nutná pro polovinu maximální vazby na systémový VEGF (2,91 mikrogramů/ml) ve studii u zdravých dobrovolníků. Systémové farmakodynamické účinky, jako jsou změny krevního tlaku, jsou proto nepravděpodobné.

Ve farmakokinetických podstudiích u pacientů s CRVO, BRVO, DME nebo myopickou CNV byly průměrné C_{max} volného aflibercepu v plazmě podobné hodnotám v rozmezí 0,03 až 0,05 mikrogramů/ml a individuálním hodnotám nepřesahujícím 0,14 mikrogramů/ml. Poté plazmatické koncentrace volného aflibercepu všeobecně klesly v jednom týdnu pod úroveň nebo blízko hodnotě dolního limitu kvantifikace; nedetekovatelné koncentrace byly dosaženy před dalším podáním po 4 týdnech u všech pacientů.

Eliminace
Protože Afiveg je léčivý přípravek na bázi proteinu, nebyly provedeny žádné studie hodnotící metabolismus.

Volný aflibercept se váže na VEGF za tvorby stabilního a inertního komplexu. Jako u jiných velkých proteinů se očekává, že jak volný tak vázaný aflibercept budou eliminovány proteolytickým katabolismem.

Porucha funkce ledvin
S afliberceptem nebyly provedeny žádné specifické studie u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Farmakokinetická analýza pacientů ve studii VIEW2, z nichž 40 % mělo poruchu funkce ledvin (24 % lehkou, 15 % středně těžkou a 1 % těžkou), neodhalila po intravitreálním podání každých 4 nebo 8 týdnů žádné rozdíly s ohledem na plazmatické koncentrace aktivního léku.

Podobné výsledky byly pozorovány u pacientů s CRVO ve studii GALILEO, u pacientů s DME ve studii VIVID^{DME} a u pacientů s myopickou CNV ve studii MYRROR.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích toxicity po opakovaném podávání byly pozorovány pouze při systémových expozicích významně převyšujících maximální expozici u člověka po intravitreálním podání zamýšlené klinické dávky, což svědčí o malém významu pro klinické použití.

Při systémové expozici přesahující maximální expozici u člověka byly pozorovány eroze a ulcerace respiračního epitelu nosních průduchů u opic léčených afliberceptem aplikovaným intravitreálně. Systémová expozice založená na C_{max} a AUC pro volný aflibercept byla asi 200krát, respektive 700krát vyšší při srovnání s odpovídajícími hodnotami pozorovanými u člověka po intravitreálním podání dávky 2 mg. Při dávce, kdy ještě nebylo možné pozorovat nežádoucí účinek látky (No Observed Adverse Effect Level (NOAEL)),0,5 mg/oko u opic byla systémová expozice 42krát vyšší na základě C_{max} a 56krát vyšší na základě AUC.

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící mutagenní nebo karcinogenní potenciál aflibercepu.

Účinek aflibercептu na intrauterinní vývoj byl prokázán ve studiích embryo-fetálního vývoje u březích samic králíků při intravenózním podání (3 až 60 mg/kg) a rovněž při subkutánním podání (0,1 až 1 mg/kg). NOAEL pro matku byla 3 mg/kg nebo 1 mg/kg, v uvedeném pořadí. Vývojová NOAEL nebyla identifikována. Při dávce 0,1 mg/kg byly systémové expozice na základě C_{max} a kumulativní AUC pro volný aflibercept přibližně 17krát, respektive 10krát vyšší ve srovnání s odpovídajícími hodnotami pozorovanými u člověka po intravitreálním podání dávky 2 mg.

Účinky na mužskou a ženskou fertilitu byly hodnoceny v rámci 6měsíční studie u opic při intravenózním podání aflibercептu v dávkách od 3 do 30 mg/kg. Chybějící nebo nepravidelná menstruace spojená se změnami hladin ženských pohlavních hormonů a změny morfologie a motility spermií byly pozorovány při všech úrovních dávek. Na základě C_{max} a AUC pro volný aflibercept pozorovanými při aplikaci intravenózní dávky 3 mg/kg byly systémové expozice asi 4900krát, respektive 1500krát vyšší než expozice pozorované u člověka po dávce 2 mg aplikované intravitreálně. Všechny změny byly reverzibilní.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Histidin
Monohydrát histidin-hydrochloridu
Dihydrát trehalózy
Poloxamer 188
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Neotevřená lahvička může být uchovávána mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.
Po otevření lahvičky pokračujte za dodržení aseptických podmínek.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Roztok v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (elastomerní brombutylová pryž) a jehlou 18 G s filtrem. Jedna lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml. Velikost balení: 1 injekční lahvička + 1 jehla s filtrem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

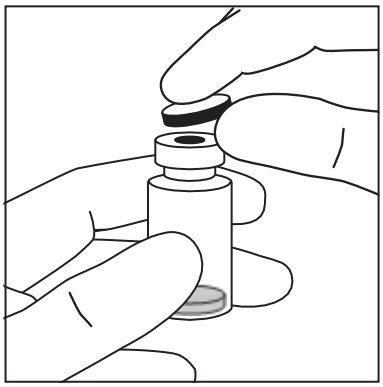
Injekční lahvička je pouze na jedno použití u jednoho oka.
Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg aflibercептu (odpovídá 0,05 ml).
Přebytečný objem musí být před podáním zlikvidován.

Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.

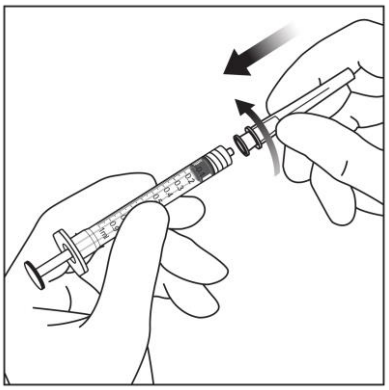
Jehla s filtrem
Tupá plnicí jehla (BD Blunt fill Needle) s filtrem, není určena k injekci do kůže. Tupou plnicí jehlu (BD Blunt fill Needle) s filtrem nesterilizujte v autoklávu.
Jehla s filtrem není pyrogenní. Nepoužívejte ji, pokud je její obal poškozený.
Tupou plnicí jehlu (BD Blunt fill Needle) s filtrem vyhoďte do schválené sběrné nádoby pro ostrý odpad.
Upozornění: Opakované použití jehly s filtrem může vést k infekci nebo k jinému onemocnění / zranění.
K intravitreální injekci má být použita injekční jehla 30 G x ½ palce.

Návod k použití injekční lahvičky:

1. Sejměte plastové víčko a dezinfikujte vnější část pryžové zátky lahvičky.

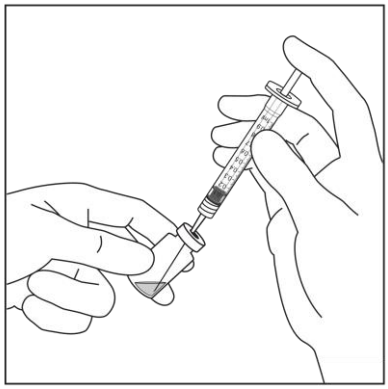


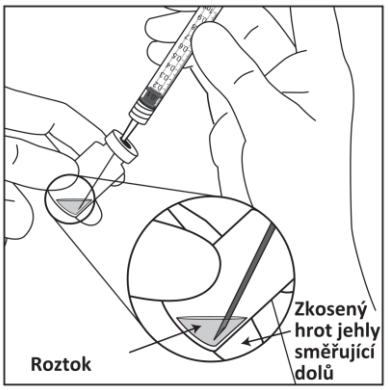
2. Nasaďte jehlu 18 G s filtrem o velikosti 5 mikronů dodávanou v balení k 1ml sterilní stříkačce Luer-lock.



3. Zasuňte jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky tak, aby byla jehla zasunuta do lahvičky celá a hrotem se dotýkala dna nebo okraje dna lahvičky.

4. S použitím aseptické techniky natáhněte celý obsah injekční lahvičky s přípravkem Afiveg do injekční stříkačky a držte přitom injekční lahvičku ve svislé poloze mírně nakloněnou pro usnadnění úplného nasátí. Abyste zabránil(a) vniknutí vzduchu, zajistěte, aby byl zkosený hrot jehly s filtrem ponořen v tekutině. Během plnění injekční stříkačky udržujte injekční lahvičku nakloněnou tak, aby byl zkosený hrot jehly ponořený v tekutině.

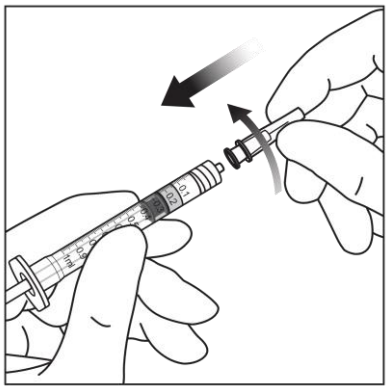




5. Ujistěte se, že píst injekční stříkačky je při vyprazdňování lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna.

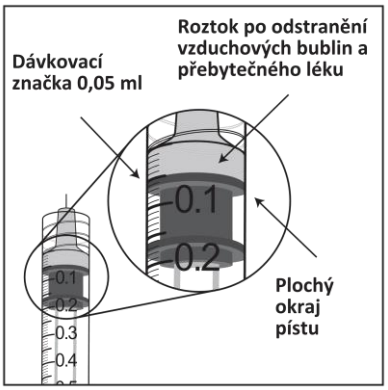
6. Sejměte jehlu s filtrem ze stříkačky a správně ji zlikvidujte.
Pozn.: Jehla s filtrem **není** určena k aplikaci do sklivce.

7. Při dodržení aseptické techniky pevně nasaďte otáčením injekční jehlu 30 G x ½ palce na Luer- lock hrot stříkačky.



8. Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru, zkontrolujte, zda nejsou v injekční stříkačce bubliny. Pokud jsou v ní bubliny, jemně na injekční stříkačku poklepejte prstem, dokud se bubliny nedostanou nahoru.

9. Odstraňte všechny bubliny a vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením pístu tak, že plochý okraj pístu bude zarovnán s dávkovací značkou, která označuje 0,05 ml na injekční stříkačce



10. Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Extrakce více dávek z jedné injekční lahvičky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1965/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. srpna 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. 0VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

Systém farmakovigilance

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby byl zaveden funkční systém farmakovigilance uvedený v modulu 1.8.1 schválené registrace předtím, než bude léčivý přípravek uveden na trh, a dále po celou dobu, kdy bude léčivý přípravek na trhu.

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) souhlasil s poskytnutím edukačních materiálů pro přípravek Mynzepli pro použití v EU. Před uvedením přípravku na trh a v průběhu jeho životního cyklu musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) v každém členském státě předložit národnímu kompetentnímu úřadu ke schválení edukační materiály. MAH musí v každém členském státě, kde je přípravek Afiveg uveden na trh, zajistit, aby ve všech očních klinikách, kde se předpokládá, že může být přípravek Afiveg používán, byly k dispozici následující aktualizované materiály, které byly prodiskutovány a schváleny příslušným národním úřadem:

- Informace pro lékaře
- Videozáznam procedury intravitreálního podání
- Piktogram procedury intravitreálního podání
- Soubor informací pro pacienta (pouze pro dospělou populaci)

Informace pro lékaře mají obsahovat následující nejdůležitější složky:

- Techniky podání intravitreální injekce včetně použití jehly 30 G a úhlu injekce
- Injekční lahvička a předplněná injekční stříkačka jsou pouze na jedno použití
- Potřeba vytlačit přebytečný objem z předplněné injekční stříkačky před aplikací přípravku Afiveg, aby se zabránilo předávkování
- Sledování pacienta po podání intravitreální injekce, včetně sledování zrakové ostrosti a zvýšení nitroočního tlaku po injekci
- Hlavní známky a příznaky nežádoucích účinků souvisejících s podáním intravitreální injekce, zahrnující endoftalmitidu, nitrooční zánět, zvýšení nitroočního tlaku, trhlinu v pigmentovém epitelu sítnice a kataraktu
- Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci a těhotné ženy nemají používat přípravek Afiveg

Soubor informací pro pacienta (pro dospělou populaci) má být zajištěn ve formě informační brožury pro pacienta a její audio verze. Informační brožura pro pacienta obsahuje následující nejdůležitější složky (části):

- Příbalová informace pro pacienta
- Kdo má být léčen přípravkem Afiveg
- Jak se připravit na léčbu přípravkem Afiveg
- Jaké jsou kroky, které následují po podání přípravku Afiveg
- Hlavní známky a příznaky závažných nežádoucích účinků, zahrnující endoftalmitidu, nitrooční zánět, zvýšení nitroočního tlaku, trhlinu v pigmentovém epitelu sítnice a kataraktu
- Kdy vyhledat okamžitou pomoc u poskytovatele zdravotní péče
- Ženy ve fertilním věku musí používat účinnou antikoncepci a těhotné ženy nemají používat přípravek Afiveg

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA
Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Afiveg 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
aflibercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 3,6 mg afliberceptu v 0,09 ml roztoku (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalózy, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

Jedna předplněná injekční stříkačka
Balení poskytuje 1 jednorázovou dávku 2 mg/0,05 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravitreální podání.
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Otevřete sterilní blistr v čisté místnosti určené k aplikaci.
Přebytečný objem má být před aplikací ze stříkačky vytlačen.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1965/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH

Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Afiveg 40 mg/ml injekční roztok
aflibercept
Intravitreální podání.

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

Pouze k jednorázovému použití.
0,09 ml

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK
Předplněná injekční stříkačka

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Afiveg 40 mg/ml injekce
aflibercept

Intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,09 ml.

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Afiveg 40 mg/ml injekční roztok
aflibercept

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 4 mg afliberceptu v 0,1 ml roztoku (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát, trehalózy, poloxamer 188, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 injekční lahvička o objemu 0,1 ml
jehla 18 G s filtrem

Balení poskytuje 1 jednorázovou dávku 2 mg/0,05 ml.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravitreální podání.
Pouze k jednorázovému použití.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Přebytečný objem má být před aplikací vytlačen.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1965/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
ŠTÍTEK
Injekční lahvička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Afiveg 40 mg/ml injekce
aflibercept

Intravitreální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,1 ml.

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Afiveg 40 mg/ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
aflibercept

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Afiveg a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Afiveg podán
3. Jak Vám bude přípravek Afiveg podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Afiveg uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Afiveg a k čemu se používá

Přípravek Afiveg je roztok, který se podává v injekci do oka pro léčbu onemocnění oka u dospělých označených jako
- neovaskulární (vlhká) forma věkem podmíněné makulární degenerace (vlhká forma VPMD),
- porucha zraku způsobená makulárním edémem v důsledku uzávěru (okluze) sítnicové žíly (okluze větve sítnicové žíly (BRVO) nebo centrální sítnicové žíly (CRVO)),
- porucha zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME),
- porucha zraku v důsledku myopické chorioideální neovaskularizace (myopická CNV).

Aflibercept, léčivá látka přípravku Afiveg, blokuje aktivitu skupiny faktorů, známých jako vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF).

Pokud jsou u pacientů s vlhkou formou VPMD a myopickou CNV v nadbytku, podílí se na abnormální tvorbě nových krevních cév v oku. Tyto nové krevní cévy mohou způsobit průsak složek krve do oka a eventuální poškození tkání v oku, které jsou důležité pro zrak.

U pacientů s CRVO dochází k blokádě hlavní cévy, která odvádí krev ze sítnice. Jako odpověď dochází ke zvýšení hladin VEGF, což způsobuje průsak tekutiny do sítnice, a tím zapříčiňuje otok žluté skvrny (makuly, tj. části sítnice zodpovědné za ostré vidění), což se označuje jako makulární otok (edém). Když je žlutá skvrna oteklá, centrální vidění se stává rozmazané.

U pacientů s BRVO je jedna nebo více větví hlavní krevní cévy, která odvádí krev ze sítnice, blokovaná. Hladiny VEGF jsou následkem toho zvýšené, což způsobuje prosakování tekutiny do sítnice, a tím zapříčiňuje makulární edém.

Diabetický makulární edém je otok sítnice, který se vyskytuje u pacientů s cukrovkou v důsledku prosakování tekutiny z cév v oblasti žluté skvrny (makuly). Makula je část sítnice, která je zodpovědná za ostré vidění. Když se vytvoří otok v oblasti makuly, dojde k rozmazání centrálního vidění.

Bylo prokázáno, že aflibercept zastavuje v oku růst nových abnormálních cév, které často krvácejí a uniká z nich tekutina. Přípravek Afiveg pomáhá stabilizovat a v mnoha případech zlepšit ztrátu zraku související s vlhkou formou VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Afiveg podán

Přípravek Afiveg Vám nebude podán
- Jestliže jste alergický(á) na aflibercept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte aktivní infekci v oku nebo kolem oka nebo existuje podezření na ni (okulární nebo periokulární infekce).
- Jestliže máte závažný zánět oka (projevuje se jako bolest nebo zarudnutí).

Upozornění a opatření
Před podáním přípravku se poraďte se svým lékařem
- Pokud máte glaukom (zelený zákal).
- Pokud se u Vás v minulosti objevily záblesky světla nebo pohybující se vločky v zorném poli a jestliže jste začali pozorovat náhlé zvýšení velikosti a počtu vloček.
- Pokud u Vás byl proveden nebo je plánován chirurgický výkon na oku během předchozích nebo následujících čtyř týdnů.
- Pokud máte závažnou formu CRVO nebo BRVO (ischemická CRVO nebo BRVO), léčba přípravkem Afiveg se nedoporučuje.

Dále je důležité, abyste věděl(a), že

- bezpečnost a účinnost afliberceptu při podávání do obou očí zároveň nebyly hodnoceny a tento způsob použití může vést ke zvýšenému riziku vzniku nežádoucích účinků,
- injekce přípravku Afiveg může u některých pacientů způsobit zvýšení tlaku v oku (nitrooční tlak) během 60 minut od podání injekce. Toto bude lékař po každé injekci sledovat.
- pokud u Vás dojde k rozvoji infekce nebo zánětu uvnitř oka (endoftalmitida) nebo jiných komplikací, objeví se bolest oka nebo zvýšený nepříjemný pocit v oku, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo zhoršené vidění a zvýšená citlivost na světlo. Je důležité, aby byly tyto příznaky diagnostikovány a léčeny co možná nejdříve,
- lékař zkontroluje, zda máte další rizikové faktory, které by mohly zvýšit riziko trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení sítnice nebo její trhlina a odchlípení pigmentového epitelu sítnice nebo trhliny v něm), v takovém případě musí být přípravek Afiveg podáván s opatrností,
- přípravek Afiveg nemá být použit během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě,
- ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a minimálně tři měsíce po poslední injekci přípravku Afiveg do sklivce používat účinnou antikoncepci.

Systémové použití inhibitorů VEGF, látek podobných těm, které jsou obsaženy v přípravku Afiveg, může souviset s rizikem tvorby krevních sraženin, které blokují krevní cévy, což může vést k srdečnímu infarktu nebo mrtvici. Po injekci přípravku Afiveg existuje teoretické riziko takových příhod. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti léčby pacientů s CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu nebo malou (přechodnou) mozkovou příhodu nebo srdeční záchvat během posledních 6 měsíců. Pokud se Vás jakýkoli z těchto stavů týká, bude přípravek Afiveg podáván s opatrností.

K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou
- pacientů s DME v důsledku diabetu (cukrovky) 1. typu,
- diabetiků s velmi vysokými průměrnými hladinami krevního cukru (tj. hladinami HbA1c nad 12 %),
- diabetiků s onemocněním oka způsobeným cukrovkou, které se označuje jako proliferativní diabetická retinopatie.

K dispozici nejsou žádné zkušenosti s léčbou
- pacientů s akutními infekcemi,
- pacientů s dalšími onemocněními oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra,
- diabetiků s nekontrolovaným vysokým krevním tlakem,
- pacientů jiné než asijské rasy s myopickou CNV,
- pacientů dříve léčených pro myopickou CNV,
- pacientů s poškozením mimo centrální část makuly (extrafoveolární léze) v důsledku myopické CNV.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, zváží lékař tento nedostatek informací během léčby přípravkem Afiveg.

Děti a dospívající
Použití aflibercept u dětí nebo dospívajících mladších 18 let nebylo hodnoceno, protože vlhká forma VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopická CNV se vyskytují především u dospělých. Proto použití v této věkové kategorii není relevantní.

Další léčivé přípravky a přípravek Afiveg
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
- Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a ještě minimálně tři měsíce po poslední injekci přípravku Afiveg do sklivce používat účinnou antikoncepci.
- Nejsou žádné zkušenosti s použitím afliberceptuu těhotných žen. Přípravek Afiveg nemá být používán během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě. Pokud jste těhotná nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem před léčbou přípravkem Afiveg.
- Malé množství přípravku Afiveg může přecházet do mateřského mléka. Účinky na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy. Afiveg není doporučena v období kojení. Pokud jste kojící žena, poraďte se s lékařem před léčbou přípravkem Afiveg.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po aplikaci injekce přípravku Afiveg se u Vás mohou dočasně objevit poruchy zraku. Neřiďte vozidla a neobsluhujte stroje, dokud tyto poruchy přetrvávají.

Důležitá informace o některých látkách přípravku Afiveg
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je. v podstatě „bez sodíku“ .

3. Jak Vám bude přípravek Afiveg podáván

Lékař se zkušeností s aplikací injekcí do oka Vám bude podávat přípravek Afiveg do oka za aseptických (čistých a sterilních) podmínek.

Doporučená dávka přípravku je 2 mg afliberceptu (0,05 ml).
Přípravek Afiveg se podává jako injekce do oka (injekce do sklivce).

Před aplikací injekce lékař použije dezinfekční prostředek k důkladnému očištění oka, aby zabránil infekci. Lékař Vám také podá lokální anestetikum ke snížení nebo zabránění bolesti, kterou můžete pociťovat během podávání injekce.

Vlhká forma VPMD
Pacientům s vlhkou formou VPMD bude podána jedna injekce měsíčně ve třech po sobě jdoucích dávkách, následně se podá další injekce za další dva měsíce.

Lékař rozhodne, zda léčebný interval mezi injekcemi zůstane každé dva měsíce nebo bude postupně prodloužen ve 2týdenních nebo 4týdenních intervalech, pokud bude Váš stav stabilní.
Pokud se Váš stav zhorší, interval mezi injekcemi může být zkrácen.

Jestliže nebudete mít potíže nebo Vám lékař nedá jiné pokyny, není třeba, abyste lékaře mezi podáním injekcí navštěvovali.

Makulární edém v důsledku okluze retinální žíly (BRVO nebo CRVO)
Lékař stanoví léčebný plán, který pro Vás bude nejvhodnější. Léčbu zahájíte sérií injekcí přípravku Afiveg podávaných jednou měsíčně.

Interval mezi dvěma injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Lékař může léčbu přípravkem Afiveg ukončit, pokud pokračující léčba pro Vás nemá přínos.
Léčba bude pokračovat injekcemi podávanými jednou měsíčně, dokud nebude Váš stav stabilní.
Mohou být zapotřebí tři nebo více injekcí aplikovaných jednou měsíčně.

Lékař bude sledovat odpověď na léčbu a může pokračovat v léčbě postupným prodlužováním intervalu mezi injekcemi, dokud nebude dosažen stabilní stav. Pokud se stav během léčby s prodlouženým léčebným intervalem začne zhoršovat, lékař odpovídajícím způsobem intervaly zkrátí.

Na základě odpovědi na léčbu lékař rozhodne o plánu následných vyšetření a následné léčbě.

Diabetický makulární edém (DME)
Pacienti s DME budou léčeni jednou injekcí měsíčně po dobu prvních pěti po sobě jdoucích dávek a poté s následným podáváním jedné injekce každé dva měsíce.

Léčebný interval může být udržován na základě vyšetření lékařem každé dva měsíce nebo přizpůsoben zdravotnímu stavu. Lékař také rozhodne o plánu následných vyšetření.

Lékař může rozhodnout léčbu přípravkem Afiveg ukončit, pokud bude zjištěno, že pokračující léčba pro Vás nemá přínos.

Myopická CNV
Pacienti s myopickou CNV budou léčeni jednorázovou injekcí. Další injekce dostanete pouze v případě, že vyšetření provedená lékařem zjistí, že se Váš stav nezlepšil.

Interval mezi injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Pokud onemocnění vymizí a pak se vrátí, lékař může znovu zahájit léčbu. Lékař rozhodne o plánu kontrolních vyšetření.

Podrobný návod k použití je uveden na konci příbalové informace v části „Jak připravit a podávat přípravek Afiveg“.

Jestliže došlo k vynechání dávky přípravku Afiveg
Domluvte si novou schůzku pro vyšetření a podání injekce.

Ukončení léčby přípravkem Afiveg
Před ukončením léčby se poraďte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se potenciálně objevit **alergické reakce** (přecitlivělost). **Tyto reakce mohou být závažné a může být nutné, abyste ihned kontaktoval(a) lékaře.**
Při podávání přípravku Afiveg se mohou objevit některé nežádoucí účinky postihující oči, které jsou důsledkem injekčního podání. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být **závažné** a zahrnují **slepotu, těžkou infekci nebo zánět uvnitř oka** (endoftalmitida), **odchlípení, trhlinu nebo krvácení vrstvy citlivé na světlo v zadní části oka** (odchlípení nebo trhlina sítnice), **zakalení čočky** (katarakta)**, krvácení v oku** (krvácení do sklivce)**, odchlípení gelové hmoty uvnitř oka od sítnice** (odchlípení sklivce) a **zvýšení tlaku uvnitř oka**, viz bod 2. Tyto závažné nežádoucí účinky postihující oči se vyskytly u méně než 1 z každých 1 900 injekcí v klinických studiích.

Jestliže u Vás dojde po podání injekce k náhlému zhoršení zraku nebo k zhoršení bolesti a k zarudnutí oka, **okamžitě kontaktujte svého lékaře.**

Seznam hlášených nežádoucích účinků
Dále je uveden seznam nežádoucích účinků hlášených jako pravděpodobně související s injekčním podáním nebo s léčivým přípravkem samotným. Prosím, nebuďte znepokojen(a), žádné z nich se u Vás nemusí objevit. Vždy se poraďte se svým lékařem, pokud budete mít podezření na jakékoli nežádoucí účinky.
Velmi časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):
- zhoršení zraku
- krvácení do zadní části oka (krvácení do sítnice)
- překrvení oka způsobené krvácením z drobných cév ve vnějších vrstvách oka
- bolest oka

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):
- odchlípení nebo trhlina jedné z vrstev v zadní části oka mající za následek záblesky světla s vločkami v zorném poli, což může někdy vést ke ztrátě zraku (trhlina/odchlípení v pigmentovém epitelu sítnice*, odchlípení/trhlina sítnice)
    - * Stavy, o kterých je známo, že souvisí s VPMD; pozorované pouze u pacientů s vlhkou formou VPMD.
- degenerace sítnice mající za následek poruchu zraku
- krvácení v oku (krvácení do sklivce)
- určité formy zakalení čočky (katarakta)
- poškození povrchové vrstvy oční koule (rohovky)
- zvýšení nitroočního tlaku
- pohybující se skvrny v zorném poli (vločky)
- odchlípení gelovité hmoty uvnitř oka od sítnice (odchlípení sklivce, mající za následek záblesky světla s vločkami)
- pocit cizího tělesa v oku
- zvýšená tvorba slz
- otok očního víčka
- krvácení v místě vpichu injekce
- zarudnutí oka

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):
- alergické reakce (přecitlivělost)**
    - ** Byly hlášeny alergické reakce, jako jsou vyrážka, svědění, kopřivka a několik případů závažných alergických (anafylaktických/anafylaktoidních) reakcí.
- těžký zánět nebo infekce uvnitř oka (endoftalmitida)
- zánět duhovky nebo jiných částí oka (iritida, uveitida, iridocyklitida, rozptyl světla v přední oční komoře pozorovaný při vyšetření oka)
- abnormální pocity v oku
- podráždění očního víčka

- otok přední vrstvy oční koule (rohovky)

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)
- slepota
- zakalení čočky následkem poranění (traumatická katarakta)
- zánět gelovité hmoty uvnitř oka
- hnis v oku
- zánět krevních cév v zadní části oka (retinální vaskulitida)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):
- zánět očního bělma spojený se zarudnutím a bolestí (skleritida)
- uzávěr krevních cév v zadní části oka, obvykle v souvislosti se zánětem (retinální okluzivní vaskulitida)

V klinických studiích byl u pacientů s vlhkou formou VPMD, kteří užívali přípravky na ředění krve, zaznamenán zvýšený výskyt krvácení z malých krevních cév ve vnější vrstvě oka (krvácení do spojivek). Zvýšený výskyt těchto příhod byl mezi pacienty, kteří byli léčeni ranibizumabem, a pacienty, kteří byli léčeni afliberceptem, srovnatelný.

Používání systémových inhibitorů VEGF, látek podobných jako látce obsažené v přípravku Afiveg, může souviset s rizikem krevních sraženin, které blokují krevní cévy (arteriálních tromboembolických příhod), které mohou vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Existuje teoretické riziko takových příhod po podání injekce přípravku Afiveg do oka.

Jako u jiných terapeutických proteinů existuje možnost imunitní reakce (tvorba protilátek) u přípravku Afiveg.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Afiveg uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Neotevřený blistr může být uchováván mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Afiveg obsahuje
- Léčivou látkou je: aflibercept. Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,09 ml, což odpovídá nejméně 3,6 mg afliberceptu. Jedna předplněná injekční stříkačka poskytuje dávku 2 mg afliberceptu v 0,05 ml.
- Dalšími složkami jsou: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalózy, poloxamer 188, voda pro injekci.

Jak přípravek Afiveg vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Afiveg je injekční roztok (injekce) v předplněné injekční stříkačce. Roztok je bezbarvý až světle žlutý.

Velikost balení: 1 předplněná injekční stříkačka.

Držitel rozhodnutí o registraci
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

Výrobce
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626
Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111
Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030
Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +37253072153
Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030
España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889
France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109
Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111
Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777
Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030
Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926
Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747
Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008
Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000
Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850
Polska
STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920
Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870
România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640
Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710
Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371
Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030
Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +37128016404

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888
Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroj informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.
.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Jak připravit a podávat přípravek Afiveg

Předplněná injekční stříkačka má být použita pouze na léčbu jednoho oka. Extrakce více dávek z předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.

Neotvírejte sterilní blistr předplněné injekční stříkačky mimo čistou místnost určenou k aplikaci. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadový materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

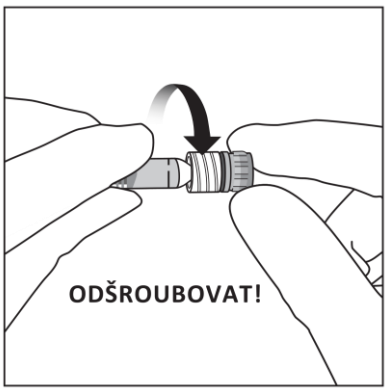
Předplněná stříkačka obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg aflibercептu (odpovídá 0,05 ml). Přebytečný objem musí být před aplikací zlikvidován.

Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.
K intravitreální injekci má být použita injekční jehla 30 G x ½palce.

Návod k použití předplněné injekční stříkačky:

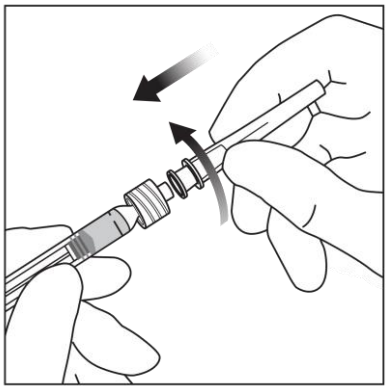
1. Až budete připraven(a) aplikovat přípravek Afiveg, otevřete krabičku a vyjměte sterilní blistr. Opatrně otevřete blistr při zajištění sterility jeho obsahu. Nechte stříkačku ve sterilním zásobníku, dokud nejste připraven(a) k sestavení.
2. Za použití aseptické techniky vyjměte stříkačku ze sterilního blistru.

3. K sejmutí krytu stříkačky držte stříkačku jednou rukou a druhou ruku uchopte kryt stříkačky palcem a ukazovákem. Pamatujte si, prosím: kryt stříkačky odšroubujte (neodlamujte).

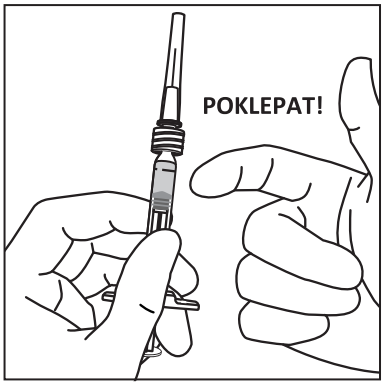


4. K zabránění ohrožení sterility přípravku nezatahujte píst zpět.

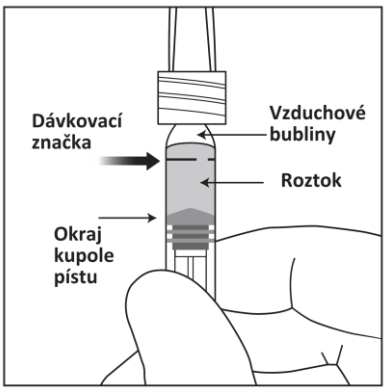
5. S použitím aseptické techniky pevně nasaďte otáčením injekční jehlu na Luer-lock hrot stříkačky

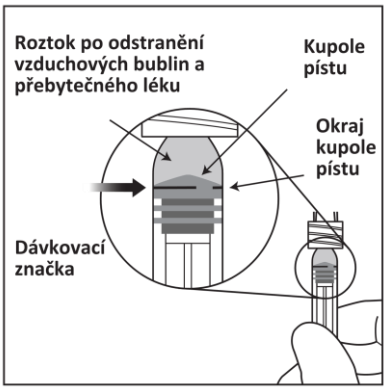


6. Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru a zkontrolujte, zda v ní nejsou bubliny. Pokud jsou tam bubliny, jemně poklepejte na stříkačku prstem, až se bubliny dostanou do horní části.



7. Přebytečný objem musí být před aplikací zlikvidován. Odstraňte všechny bubliny a **vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením pístu tak, aby byl okraj kupole pístu (nikoliv špička kupole pístu) zarovnán s dávkovací značkou na stříkačce** (odpovídá 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu).
Poznámka: toto přesné nastavení pístu je velmi důležité, protože nesprávné postavení pístu může vést k podání větší nebo menší dávky, než je dávka doporučená.





8. Injekci aplikujte opatrným a stálým tlakem na píst. Jakmile píst dosáhne na dno injekční stříkačky, nevyvíjejte na něj další tlak. **Nepodávejte žádné reziduální množství roztoku pozorované ve stříkačce.**

9. Předplněná stříkačka je pouze na jedno použití. Extrakce více dávek z předplněné injekční stříkačky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Příbalová informace: informace pro pacienta

Afiveg 40 mg/ml injekční roztok
aflibercept

▼Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Afiveg a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Afiveg podán
3. Jak Vám bude přípravek Afiveg podáván
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Afiveg uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Afiveg a k čemu se používá

Přípravek Afiveg je roztok, který se podává v injekci do oka pro léčbu onemocnění oka označených jako

- neovaskulární (vlhká) forma věkem podmíněné makulární degenerace (vlhká forma VPMD),
- porucha zraku způsobená makulárním edémem v důsledku uzávěru (okluze) sítnicové žíly (okluze větve sítnicové žíly (BRVO) nebo centrální sítnicové žíly (CRVO)),
- porucha zraku v důsledku diabetického makulárního edému (DME),
- porucha zraku v důsledku myopické chorioideální neovaskularizace (myopická CNV).

Aflibercept, léčivá látka přípravku Afiveg, blokuje aktivitu skupiny faktorů, známých jako vaskulární endoteliální růstový faktor A (VEGF-A) a placentární růstový faktor (PlGF).

Pokud jsou u pacientů s vlhkou formou VPMD a myopickou CNV v nadbytku, podílí se na abnormální tvorbě nových krevních cév v oku. Tyto nové krevní cévy mohou způsobit průsak složek krve do oka a eventuální poškození tkání v oku, které jsou důležité pro zrak.

U pacientů s CRVO dochází k blokádě hlavní cévy, která odvádí krev ze sítnice. Jako odpověď dochází ke zvýšení hladin VEGF, což způsobuje průsak tekutiny do sítnice, a tím zapříčiňuje otok žluté skvrny (makuly, tj. části sítnice zodpovědné za ostré vidění), což se označuje jako makulární otok (edém). Když je žlutá skvrna oteklá, centrální vidění se stává rozmazané.

U pacientů s BRVO je jedna nebo více větví hlavní krevní cévy, která odvádí krev ze sítnice, blokovaná. Hladiny VEGF jsou následkem toho zvýšené, což způsobuje prosakování tekutiny do sítnice, a tím zapříčiňuje makulární edém.

Diabetický makulární edém je otok sítnice, který se vyskytuje u pacientů s cukrovkou v důsledku prosakování tekutiny z cév v oblasti žluté skvrny (makuly). Makula je část sítnice, která je zodpovědná za ostré vidění. Když se vytvoří otok v oblasti makuly, dojde k rozmazání centrálního vidění.

Bylo prokázáno, že přípravek Afiveg zastavuje v oku růst nových abnormálních cév, které často krvácejí a uniká z nich tekutina. Přípravek Afiveg pomáhá stabilizovat a v mnoha případech zlepšit ztrátu zraku související s vlhkou formou VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Afiveg podán

Přípravek Afiveg Vám nebude podán
- Jestliže jste alergický(á) na aflibercept nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- Jestliže máte aktivní infekci v oku nebo kolem oka nebo existuje podezření na ni (okulární nebo periokulární infekce).
- Jestliže máte závažný zánět oka (projevuje se jako bolest nebo zarudnutí).

Upozornění a opatření

Před podáním přípravku se poraďte se svým lékařem:

- Pokud máte glaukom (zelený zákal).
- Pokud se u Vás v minulosti objevily záblesky světla nebo pohybující se vločky v zorném poli a jestliže jste začali pozorovat náhlé zvýšení velikosti a počtu vloček.
- Pokud u Vás byl proveden nebo je plánován chirurgický výkon na oku během předchozích nebo následujících čtyř týdnů.
- Pokud máte závažnou formu CRVO nebo BRVO (ischemická CRVO nebo BRVO), léčba přípravkem Afiveg se nedoporučuje.

Dále je důležité, abyste věděl(a), že

- bezpečnost a účinnost přípravku Afiveg při podávání do obou očí zároveň nebyla hodnocena a tento způsob použití může vést ke zvýšenému riziku vzniku nežádoucích účinků,
- injekce přípravku Afiveg může u některých pacientů způsobit zvýšení tlaku v oku (nitrooční tlak) během 60 minut od podání injekce. Toto bude Váš lékař po každé injekci sledovat.
- pokud u Vás dojde k rozvoji infekce nebo zánětu uvnitř oka (endoftalmitida) nebo jiných komplikací, objeví se bolest oka nebo zvýšený nepříjemný pocit v oku, zhoršující se zarudnutí oka, rozmazané nebo zhoršené vidění a zvýšená citlivost na světlo. Je důležité, aby byly tyto příznaky diagnostikovány a léčeny co možná nejdříve,
- Váš lékař zkontroluje, zda máte další rizikové faktory, které by mohly zvýšit riziko trhliny nebo odchlípení jedné z vrstev v zadní části oka (odchlípení sítnice nebo její trhlina a odchlípení pigmentového epitelu sítnice nebo trhliny v něm), v takovém případě musí být přípravek Afiveg podáván s opatrností,
- přípravek Afiveg nemá být použit během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě,
- ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a minimálně tři měsíce po poslední injekci přípravku Afiveg do sklivce používat účinnou antikoncepci.

Systémové použití inhibitorů VEGF, látek podobných těm, které jsou obsaženy v přípravku Afiveg, může souviset s rizikem tvorby krevních sraženin, které blokují krevní cévy, což může vést k srdečnímu infarktu nebo mrtvici. Po injekci přípravku Afiveg existuje teoretické riziko takových příhod. K dispozici jsou omezené údaje o bezpečnosti léčby pacientů s CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV, kteří prodělali cévní mozkovou příhodu nebo malou (přechodnou) mozkovou příhodu nebo srdeční záchvat během posledních 6 měsíců. Pokud se Vás jakýkoli z těchto stavů týká, bude přípravek Afiveg podáván s opatrností.

K dispozici jsou pouze omezené zkušenosti s léčbou
- pacientů s DME v důsledku diabetu (cukrovky) 1. typu,

- diabetiků s velmi vysokými průměrnými hladinami krevního cukru (tj. hladinami HbA1c nad 12 %),
- diabetiků s onemocněním oka způsobeným cukrovkou, které se označuje jako proliferativní diabetická retinopatie.

K dispozici nejsou žádné zkušenosti s léčbou
- pacientů s akutními infekcemi,
- pacientů s dalšími onemocněními oka, jako je odchlípení sítnice nebo makulární díra,
- diabetiků s nekontrolovaným vysokým krevním tlakem,
- pacientů jiné než asijské rasy s myopickou CNV,
- pacientů dříve léčených pro myopickou CNV,
- pacientů s poškozením mimo centrální část makuly (extrafoveolární léze) v důsledku myopické CNV.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká, zváží Váš lékař tento nedostatek informací během Vaší léčby přípravkem Afiveg.

Děti a dospívající
Použití přípravku Afiveg u dětí a dospívajících mladších 18 let nebylo hodnoceno, protože vlhká forma VPMD, CRVO, BRVO, DME a myopická CNV se vyskytuje hlavně u dospělých. Proto není jeho použití u této věkové skupiny relevantní.

Další léčivé přípravky a přípravek Afiveg
Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení
- Ženy, které mohou otěhotnět, musí během léčby a minimálně tři měsíce po poslední injekci přípravku Afiveg do sklivce používat účinnou antikoncepci.
- Nejsou žádné zkušenosti s použitím přípravku Afiveg u těhotných žen. Přípravek Afiveg nemá být používán během těhotenství, pokud potenciální přínos nepřeváží možné riziko pro nenarozené dítě. Pokud jste těhotná nebo plánujete těhotenství, poraďte se se svým lékařem před léčbou přípravkem Afiveg.
- Malé množství přípravku Afiveg může přecházet do mateřského mléka. Účinky na kojeného novorozence/malé dítě nejsou známy. Afiveg není doporučena během kojení. Pokud jste kojící žena, poraďte se s lékařem před léčbou přípravkem Afiveg.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Po aplikaci injekce přípravku Afiveg se u Vás mohou dočasně objevit poruchy zraku. Neřiďte vozidla a neobsluhujte stroje, dokud tyto poruchy přetrvávají.

Důležitá informace o některých látkách přípravku Afiveg
Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, tj. v podstatě je ‚bez sodíku'.

3. Jak Vám bude přípravek Afiveg podáván

Lékař se zkušeností s aplikací injekcí do oka Vám bude podávat přípravek Afiveg do oka za aseptických (čistých a sterilních) podmínek.

Doporučená dávka přípravku je 2 mg afliberceptu (0,05 ml). Přípravek Afiveg se podává jako injekce do oka (injekce do sklivce).

Před aplikací injekce Váš lékař použije dezinfekční prostředek pro důkladné očištění oka, aby zabránil infekci. Váš lékař Vám také podá lokální anestetikum pro snížení nebo zabránění bolesti, kterou můžete pociťovat během podávání injekce.

Vlhká forma VPMD

Pacientům s vlhkou formou VPMD bude podána jedna injekce měsíčně ve třech po sobě jdoucích dávkách, následně se podá další injekce za další dva měsíce.

Váš lékař rozhodne, zda léčebný interval mezi injekcemi zůstane každé dva měsíce nebo bude postupně prodloužen ve 2týdenních nebo 4týdenních intervalech, pokud bude Váš stav stabilní.

Pokud se Váš stav zhorší, interval mezi injekcemi může být zkrácen.

Jestliže nebudete mít potíže nebo Vám lékař nedá jiné pokyny, není třeba, abyste lékaře mezi podáním injekcí navštěvovali.

Makulární edém v důsledku okluze retinální žíly (BRVO nebo CRVO)

Lékař stanoví léčebný plán, který pro Vás bude nejvhodnější. Léčbu zahájíte sérií injekcí přípravku Afiveg podávaných jednou měsíčně.

Interval mezi dvěma injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Váš lékař může léčbu přípravkem Afiveg ukončit, pokud pokračující léčba pro Vás nemá přínos.

Vaše léčba bude pokračovat injekcemi podávanými jednou měsíčně, dokud nebude Váš stav stabilní. Mohou být zapotřebí tři nebo více injekcí aplikovaných jednou měsíčně.

Váš lékař bude sledovat Vaši odpověď na léčbu a může pokračovat v léčbě postupným prodlužováním intervalu mezi injekcemi, dokud nebude dosažen stabilní stav. Pokud se Váš stav během léčby s prodlouženým léčebným intervalem začne zhoršovat, Váš lékař odpovídajícím způsobem intervaly zkrátí.

Na základě Vaší odpovědi na léčbu Váš lékař rozhodne o plánu následných vyšetření a následné léčbě.

Diabetický makulární edém (DME)

Pacienti s DME budou léčeni jednou injekcí měsíčně po dobu prvních pěti po sobě jdoucích dávek a poté s následným podáváním jedné injekce každé dva měsíce.

Léčebný interval může být udržován na základě vyšetření Vaším lékařem každé dva měsíce nebo přizpůsoben Vašemu zdravotnímu stavu. Váš lékař také rozhodne o plánu následných vyšetření.

Váš lékař může rozhodnout léčbu přípravkem Afiveg ukončit, pokud bude zjištěno, že pokračující léčba pro Vás nemá přínos.

Myopická CNV

Pacienti s myopickou CNV budou léčeni jedinou injekcí. Další injekce dostanete pouze v případě, že vyšetření provedená Vaším lékařem zjistí, že se Vaše onemocnění nezlepšilo.

Interval mezi injekcemi nemá být kratší než jeden měsíc.

Pokud Vaše onemocnění vymizí a pak se vrátí, Váš lékař může znovu zahájit léčbu. Váš lékař rozhodne o plánu kontrolních vyšetření.

Jestliže došlo k vynechání dávky přípravku Afiveg
Domluvte si novou schůzku pro vyšetření a podání injekce.

Ukončení léčby přípravkem Afiveg
Před ukončením léčby se poraďte s lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se potenciálně objevit **alergické reakce** (přecitlivělost). **Tyto reakce mohou být závažné a může být nutné, abyste ihned kontaktoval(a) Vašeho lékaře.**

Při podávání přípravku Afiveg se mohou objevit některé nežádoucí účinky postihující oči, které jsou důsledkem injekčního podání. Některé z těchto nežádoucích účinků mohou být **závažné** a zahrnují **slepotu, těžkou infekci nebo zánět uvnitř oka** (endoftalmitida)**, odchlípení, trhlinu nebo krvácení vrstvy citlivé na světlo v zadní části oka** (odchlípení nebo trhlina sítnice), **zakalení čočky** (katarakta)**, krvácení v oku** (krvácení do sklivce)**, odloučení gelové hmoty uvnitř oka od sítnice** (odloučení sklivce) a **zvýšení tlaku uvnitř oka,** viz bod 2. Tyto závažné nežádoucí účinky postihující oči se vyskytly u méně než 1 z každých 1 900 injekcí v klinických studiích.

Jestliže u Vás dojde po podání injekce k náhlému zhoršení zraku nebo k zhoršení bolesti a k zarudnutí oka, **okamžitě kontaktujte svého lékaře.**

Seznam hlášených nežádoucích účinků
Dále je uveden seznam nežádoucích účinků hlášených jako pravděpodobně související s injekčním podáním nebo s léčivým přípravkem samotným. Prosím, nebuďte znepokojeni, žádné z nich se u Vás nemusí objevit. Vždy se poraďte se svým lékařem, pokud budete mít podezření na jakékoli nežádoucí účinky.

Velmi časté nežádoucí účinky *(mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 osob):*
- zhoršení zraku
- krvácení do zadní části oka (krvácení do sítnice)
- překrvení oka, způsobené krvácením z drobných cév ve vnějších vrstvách oka
- bolest oka

Časté nežádoucí účinky *(mohou postihnout až 1 z 10 osob):*
- odchlípení nebo trhlina jedné z vrstev v zadní části oka mající za následek záblesky světla s vločkami v zorném poli, což může někdy vést ke ztrátě zraku (trhlina/odchlípení v pigmentovém epitelu sítnice*, odchlípení/trhlina sítnice)
- degenerace sítnice (mající za následek poruchu zraku)
- krvácení v oku (krvácení do sklivce)
- určité formy zakalení čočky (katarakta)
- poškození povrchové vrstvy oční koule (rohovky)
- zvýšení nitroočního tlaku
- pohybující se skvrny v zorném poli (vločky)
- odchlípení gelovité hmoty uvnitř oka od sítnice (odchlípení sklivce, mající za následek záblesky světla s vločkami)
- pocit cizího tělesa v oku
- zvýšená tvorba slz
- otok očního víčka
- krvácení v místě vpichu injekce
- zarudnutí oka

* Stavy, o kterých je známo, že souvisí s VPMD; pozorované pouze u pacientů s vlhkou formou VPMD.

Méně časté nežádoucí účinky *(mohou postihnout až 1 ze 100 osob):*
- alergické reakce (přecitlivělost)**
- těžký zánět nebo infekce uvnitř oka (endoftalmitida)
- zánět duhovky nebo jiných částí oka (iritida, uveitida, iridocyklitida, rozptyl světla v přední oční komoře pozorovaný při vyšetření oka)
- abnormální pocity v oku
- podráždění očního víčka
- otok přední vrstvy oční koule (rohovky)

** Byly hlášeny alergické reakce, jako jsou vyrážka, svědění (pruritus), kopřivka (urtikarie) a několik případů závažných alergických (anafylaktických/anafylaktoidních) reakcí.

Vzácné nežádoucí účinky *(mohou postihnout až 1 z 1 000 pacientů)*
- slepota
- zakalení čočky následkem poranění (traumatická katarakta)
- zánět gelovité hmoty uvnitř oka
- hnis v oku
- zánět krevních cév v zadní části oka (retinální vaskulitida)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit):
- zánět očního bělma spojený se zarudnutím a bolestí (skleritida)
- uzávěr krevních cév v zadní části oka, obvykle v souvislosti se zánětem (retinální okluzivní vaskulitida)

V klinických studiích byl u pacientů s vlhkou formou VPMD, kteří užívali přípravky na ředění krve, zaznamenán zvýšený výskyt krvácení z malých krevních cév ve vnější vrstvě oka (krvácení do spojivek). Frekvence výskytu těchto příhod byla mezi pacienty, kteří byli léčeni ranibizumabem, a pacienty, kteří byli léčeni přípravkem Afiveg, srovnatelná.

Používání systémových inhibitorů VEGF, látek podobných jako látce v přípravku Afiveg, může souviset s rizikem krevních sraženin, které blokují krevní cévy (arteriálních tromboembolických příhod), které mohou vést k srdečnímu infarktu nebo cévní mozkové příhodě. Existuje teoretické riziko takových příhod po podání injekce přípravku Afiveg do oka.

Jako u jiných terapeutických proteinů existuje možnost imunitní reakce (tvorba protilátek) u přípravku Afiveg.

Hlášení nežádoucích účinků
Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři . Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Afiveg uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Neotevřená injekční lahvička může být uchovávána mimo chladničku při teplotě do 25 °C po dobu až 24 hodin.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu.

- Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Afiveg obsahuje
- Léčivou látkou je: aflibercept. Jedna injekční lahvička obsahuje extrahovatelný objem nejméně 0,1 ml, což odpovídá nejméně 4 mg afliberceptu. Jedna injekční lahvička poskytuje dávku 2 mg afliberceptu v 0,05 ml.
- Dalšími složkami jsou: histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, dihydrát trehalózy, poloxamer 188, voda pro injekci.

Jak přípravek Afiveg vypadá a co obsahuje toto balení
Přípravek Afiveg je injekční roztok (injekce) v injekční lahvičce. Roztok je bezbarvý až světle žlutý.
Velikost balení: 1 injekční lahvička + 1 jehla s filtrem.

Držitel rozhodnutí o registraci
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Německo

Výrobce
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626
Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111
Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030
Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +37253072153
Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030
España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889
Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926
Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747
Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008
Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000
Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850
Polska
STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920

France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109
Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111
Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777
Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030
Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371
Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030
Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +37128016404

Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870
România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640
Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710
Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933
Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888
Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

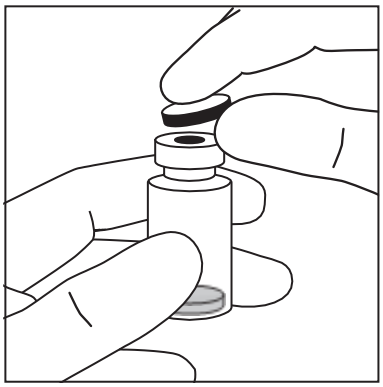
Injekční lahvička má být použita pouze na léčbu jednoho oka.

Injekční lahvička obsahuje více než doporučenou dávku 2 mg aflibercepu (odpovídá 0,05 ml). Přebytečný objem musí být před aplikací zlikvidován.
Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda nejsou přítomny jakékoli cizorodé částice a/nebo zabarvení, případně změněn fyzikální vzhled. Pozorujete-li takové změny, léčivý přípravek zlikvidujte.

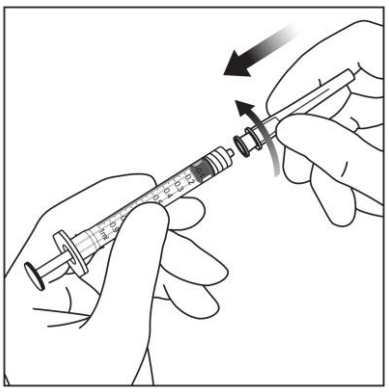
Jehla s filtrem
Tupá plnicí jehla (BD Blunt fill Needle) s filtrem, není určena k injekci do kůže.
Tupou plnicí jehlu (BD Blunt fill Needle) s filtrem nesterilizujte v autoklávu.
Jehla s filtrem není pyrogenní. Nepoužívejte ji, pokud je její obal poškozený. Tupou plnicí jehlu (BD Blunt fill Needle) s filtrem vyhoďte do schválené sběrné nádoby pro ostrý odpad. Upozornění: Opakované použití jehly s filtrem může vést k infekci nebo k jinému onemocnění / zranění.
K intravitreální injekci má být použita 30 G x ½ palcová injekční jehla.

Návod k použití injekční lahvičky:

1. Sejměte plastové víčko a dezinfikujte vnější část pryžové zátky lahvičky.

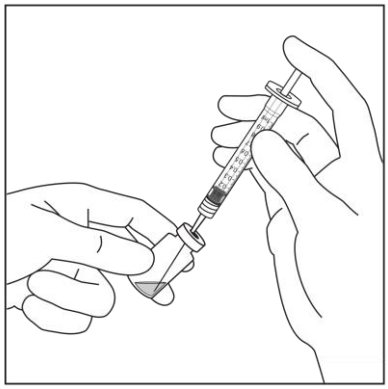


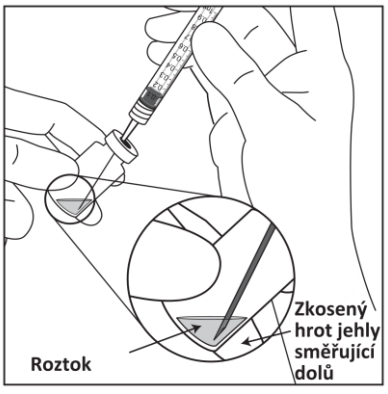
2. Nasaďte jehlu 18 G s filtrem o velikosti 5 mikronů dodávanou v balení k 1ml sterilní stříkačce Luer-lock o.



3. Zasuňte jehlu s filtrem do středu zátky lahvičky tak, aby byla jehla zasunuta do lahvičky celá a hrotem se dotýkala dna nebo okraje dna lahvičky.

4. Za použití aseptické techniky natáhněte celý obsah injekční lahvičky s přípravkem Afiveg do injekční stříkačky a držte přitom injekční lahvičku ve svislé poloze mírně nakloněnou pro usnadnění úplného nasátí. Abyste zabránil(a) vniknutí vzduchu, zajistěte, aby byl zkosený hrot jehly s filtrem ponořen v tekutině. Během plnění injekční stříkačky udržujte injekční lahvičku nakloněnou tak, aby byl zkosený hrot jehly ponořený v tekutině.

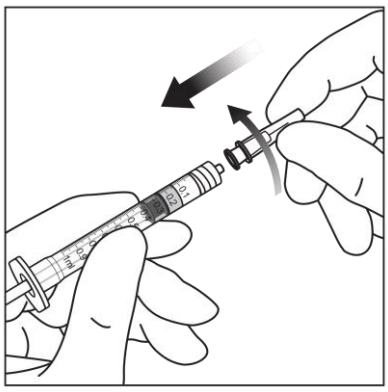




5. Ujistěte se, že píst injekční stříkačky je při vyprazdňování lahvičky vytažen dostatečně daleko tak, aby jehla s filtrem byla úplně vyprázdněna.

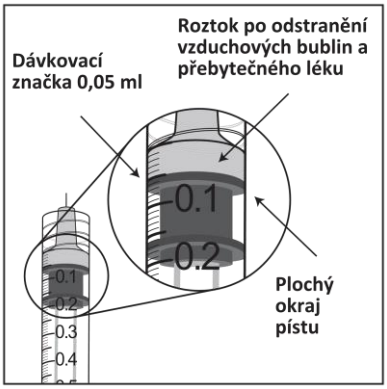
6. Sejměte jehlu s filtrem ze stříkačky a správně ji zlikvidujte.
Pozn.: Jehla s filtrem **není** určena pro aplikaci do sklivce.

7. Při dodržení aseptické techniky pevně nasaďte otáčením injekční jehlu 30 G x ½ palce na Luer- lock hrot stříkačky.



8. Držte stříkačku s jehlou směřující nahoru, zkontrolujte, zda nejsou v injekční stříkačce bubliny. Pokud jsou v ní bubliny, jemně na injekční stříkačku poklepejte prstem, dokud se bubliny nedostanou nahoru.

9. Odstraňte všechny bubliny a vytlačte přebytečný léčivý přípravek pomalým stlačením pístu tak, že plochý okraj pístu bude zarovnán s dávkovací značkou, která označuje 0,05 ml na injekční stříkačce



10. Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití. Extrakce více dávek z jedné injekční lahvičky může zvýšit riziko kontaminace a následné infekce.
Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

PŘÍLOHA IV

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) pro aflibercept (oftalmologická/-é indikace)s dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

Vzhledem k údajům o retinální vaskulitidě s okluzí nebo bez ní, dostupným z klinických studií, literatury, spontánních hlášení a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku, považuje výbor PRAC kauzální souvislost mezi afliberceptem a retinální vaskulitidou s okluzí nebo bez okluze je přinejmenším možnou.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že informace o přípravcích obsahujících aflibercept (všechny lékové formy) by měly být odpovídajícím způsobem upraveny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se afliberceptu (oftalmologická/-é indikace) výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku/léčivých přípravků obsahujících aflibercept (oftalmologická/-é indikace) zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.