

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yesafili 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

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

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas.

Skaidrus, bespalvis arba gelsvas, izoosmosinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Yesafili skirtas suaugusiems

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Yesafili vartojamas tik injekcijomis į stiklakūnį.

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

Dozavimas

Šlapioji SGDD

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

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

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

Jei regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatai pablogėja, turi būti atitinkamai trumpinami intervalai tarp injekcijų.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diabetinė geltonosios dėmės edema

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

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

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

Trumpesni nei 4 savaitių gydymo intervalai neištirti (žr. 5.1 skyrių).

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

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

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija

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

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

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

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

Ypatingos populiacijos

Kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas

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

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

Senyvo amžiaus populiacija

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

Vaikų populiacija

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

Vartojimo metodas

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

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

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

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

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

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

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

Nesuvartotą vaistinį preparatą po injekcijos reikia išmesti.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojimą instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

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

Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

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

Flakone yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį (žr. 4.2 ir 6.6 skyrius). Per 60 minučių po injekcijos į stiklakūnį, įskaitant aflibercepto injekcijas, buvo akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems prastai kontroliuojama glaukoma, reikia specialių atsargumo priemonių (kai akispūdis ≥ 30 mmHg, Ysafiili leisti negalima). Visais atvejais būtina ir matuoti akispūdį, ir tikrinti regos nervo disko perfuziją bei tinkamai gydyti šiuos sutrikimus.

Imunogeninės savybės

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

Sisteminis poveikis

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

Kita

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

- Nėra sistemiskai ištirtas gydymo saugumas ir veiksmingumas, afliberceptą skiriant į abi akis tuo pačiu metu (žr. 5.1 skyrių). Jei tuo pačiu metu gydomos abi akys, tai gali lemti padidėjusią sisteminę ekspoziciją, kuri gali padidinti sisteminių nepageidaujamų reiškinių riziką.
- Vartojimas kartu su kitais anti-KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius) vaistiniais preparatais.
Nėra jokių duomenų apie aflibercepto vartojimą kartu su kitais anti-KEAF vaistiniais preparatais (sistemiskai arba į akį).
- Rizikos veiksniams, susijusiems su tinklainės pigmentinio epitelio plyšimu po šlapiosios SGDD gydymo anti-KEAF preparatais, priskiriama plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka.

Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio plyšimo rizikos veiksnių, pradedant gydymą afliberceptu, reikia laikytis atsargumo priemonių.

- Pacientams, kuriems yra regmatogeninė tinklainės atšoka arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės skylės, gydymo taikyti negalima.
- Įvykus tinklainės plyšimui, vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti tik tada, kai plyšimas pakankamai sugis.
- Vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti ne anksčiau kitos numatytos injekcijos laiko, jei:
 - geriausiai koreguoto regėjimo aštrumas (GKRA) sumažėjo ≥ 30 raidžių, palyginti su ankstesniu regėjimo aštrumo vertinimu;
 - po tinklainės įvyko hemoragija, apimanti tinklainės duobutės centrą, arba jei hemoragijos apimtis yra ≥ 50 % viso pažeidimo ploto.
- Vaistinio preparato injekcijų negalima leisti 28 paras iki planuojamos chirurginės akies operacijos ir tiek pat laiko po jos.
- Nėštumo metu aflibercepto vartoti negalima, nebent galima naudoti viršijant galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 skyrių).
- Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės aflibercepto injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.6 skyrių).
- Pacientų, sergančių išemine CTVO ir TVŠO, gydymo patirtis yra ribota. Pacientams, kuriems yra nustatyti negrįžtami išemijos sukelti klinikiniai regėjimo funkcijos praradimo požymiai, gydymas nerekomenduojamas.

Populiacijos, apie kurias duomenų nepakanka

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

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

Pacientams ne azijiečiams, anksčiau nuo miopinės GNV gydytiems pacientams ir pacientams, kuriems yra pakitimų ne duobutėje, miopinės GNV gydymo afliberceptu patirties nėra.

Informacija apie pagalbines medžiagas

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

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

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

Nėštumas

Duomenų apie aflibercepto vartojimą nėštumo metu nėra.

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

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

Žindymas

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

Laikantis atsargumo priemonių, Aflibercepto vartojimo metu žindyti nerekomenduojama..

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

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

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

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

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

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

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

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos atliekant III fazės tyrimus (jungtiniai III fazės tyrimų duomenys šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms) arba saugumo stebėjimą vaistinį preparatą pateikus į rinką

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

- * Būklės, susijusios su šlapiaja SGDD. Nustatyta tik šlapiosios SGDD tyrimais.
- ** Bakteriologiškai teigiamas ir bakteriologiškai neigiamas endoftalmitas.
- *** Saugumo stebėjimo vaistiniam preparatui patekus į rinką metu pranešta apie padidėjusį jautrumą, įskaitant bėrimą, niežėjimą, dilgėlinę ir pavieniais atvejais sunkias anafilaksines / anafilaktoidines reakcijas.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų į vaistinį preparatą apibūdinimas

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

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

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

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

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

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Yesafili yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

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

Veikimo mechanizmas

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

Farmakodinaminis poveikis

Šlapioji SGDD

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

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

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

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

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

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO ir TVŠO

Esant CTVO ir TVŠO, pasireiškia tinklainės išemija, sukelianti kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) atpalaidavimą, kuris destabilizuoja tvirtas jungtis ir skatina endotelio ląstelių

proliferaciją. KEAF stimuliavimas yra susijęs su kraujo-tinklainės barjero suardymo, padidėjusio kraujagyslių pralaidumo, tinklainės edemos ir neovaskuliarizacijos komplikacijomis.

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

Diabetinė geltonosios dėmės edema

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

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

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

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

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

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šlapioji SGDD

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

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

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

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

52-ąją VIEW1 tyrimo savaitę 95,1 % aflibercepto 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. 52-ąją VIEW2 tyrimo savaitę 95,6 % aflibercepto 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. Nustatyta, kad abiejų tyrimų metu afliberceptas buvo ne prastesnis ir kliniškai lygiavertis ranibizumabo 0,5Q4 grupei.

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

2 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ąją savaitę (pirminė analizė) ir 96-ąją savaitę; VIEW1 ir VIEW2 tyrimų^{B)} bendrieji duomenys

Veiksmingumo rezultatas	Afliberceptas 2Q8 ^{E)} (afliberceptas po 2 mg kas 8 savaites, 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį) (N = 607)		Ranibizumabas 0,5Q4 (ranibizumabas po 0,5 mg kas 4 savaites) (N = 595)	
	52-oji savaitė	96-oji savaitė	52-oji savaitė	96-oji savaitė
Vidutinis injekcijų skaičius nuo tyrimo pradžios	7,6	11,2	12,3	16,5
Vidutinis injekcijų skaičius nuo 52-osios iki 96-osios savaitės		4,2		4,7
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pablogėjo < 15 raidžių nuo tyrimo pradžios (PAG ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Skirtumas ^{C)} (95 % PI) ^{D)}	0,9 % (-1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3, 3,8) ^{F)}		
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT ^{A)} raidžių skalę	8,40	7,62	8,74	7,89

MK ^{A)} vidurkio pokyčio skirtumas (ADRG ^T raidės) ^{C)} (95 % PI) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skirtumas ^{C)} (95 % PI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

A) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

ADRG^T: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas

MK: mažiausiais kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

PAG: protokolą atitinkanti grupė

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

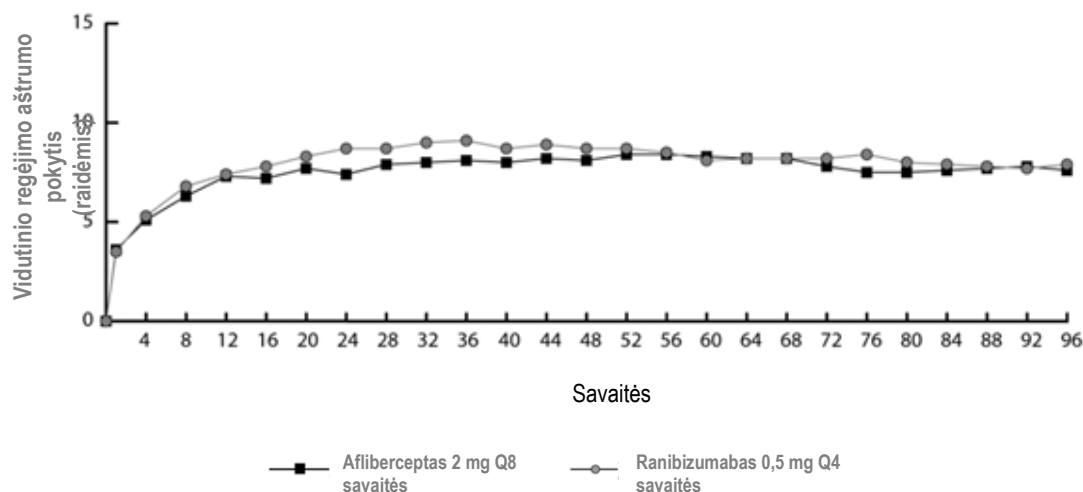
C) Skirtumą sudaro aflibercepto grupės reikšmė minus ranibizumabo grupės reikšmė. Teigiama reikšmė priskiriama afliberceptui.

D) Pasikliautinasis intervalas (PI), apskaičiuotas pagal normalią apytikrę reikšmę.

E) 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį.

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

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



Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (NEI VFQ25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra aflibercepto VIEW1 ir VIEW2 duomenų analizė parodė klinikinių požiūrių reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios, be klinikinių požiūrių reikšmingų skirtumų nuo ranibizumabo. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotų tyrimų metu nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

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

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

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

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

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

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

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

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

Akių ir sisteminiai saugumo duomenys buvo panašūs į saugumo, nustatyto pagrindinių VIEW1 ir VIEW2 tyrimų metu, duomenis.

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

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

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO

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

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

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

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

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

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24-ąją, 52-ąją ir 76/100-ąją COPERNICUS ir GALILEO tyrimų savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP^{C)})

Veiksmingumo rezultatai	COPERNICUS						GALILEO					
	24 savaitės		52 savaitės		100 savaitių		24 savaitės		52 savaitės		76 savaitės	
	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrolinė grupė (N = 73)	Afliberceptas 2 mg (N = 114)	Kontrolinė grupė ^{E)} (N = 73)	Afliberceptas ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrolinė grupė ^{E),F)} (N = 73)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrolinė grupė (N = 68)	Afliberceptas 2 mg (N = 103)	Kontrolinė grupė (N = 68)	Afliberceptas ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrolinė grupė ^{G)} (N = 68)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Reikšminis skirtumas ^{A,B,E)} (95 % PI) p vertė	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3, 42,6) p = 0,0004	
Vidutinis GKRA ^{C)} pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT ^{C)} raidžių skalę (SN)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
MK vidurkio skirtumas ^{A,C,D,E)} (95 % PI) p vertė	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) p = 0,0070	

A) Skirtumą sudaro aflibercepto 2 mg Q4 grupės reikšmė minus kontrolinės grupės reikšmė

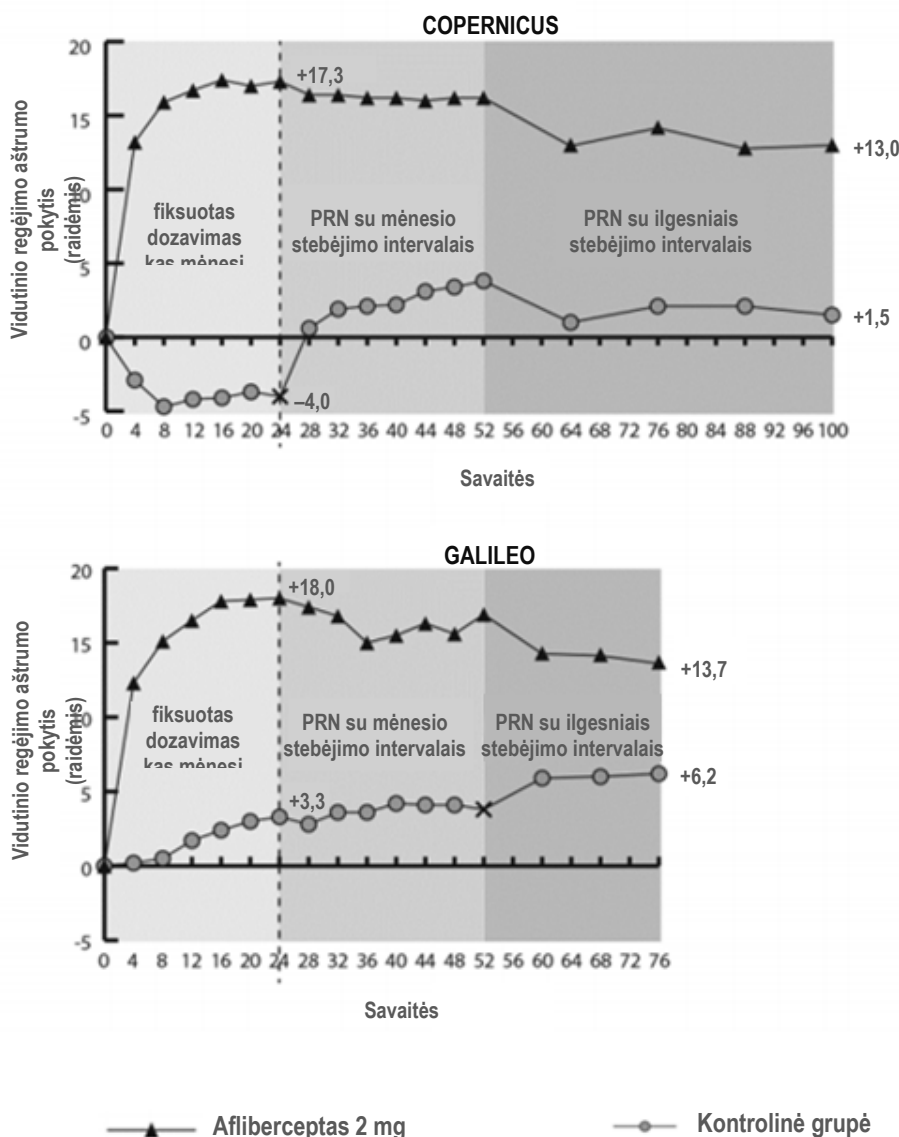
B) Skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) skaičiuojami naudojant Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testą, pritaikytą regionui (Amerika plg. likęs pasaulis COPERNICUS tyrime ir Europa plg. Azija / Ramiojo vandenyno pakrančių šalys GALILEO tyrimo metu) ir GKRA vertes tyrimo pradžioje ($> 20/200$ ir $\leq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

C) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas SN: standartinis nuokrypis MK: mažiausiais kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

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

- ^{E)} COPERNICUS tyrimo metu kontrolinės grupės pacientai nuo 24-osios iki 52-osios savaitės galėjo vartoti afliberceptą pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai lankėsi pas gydytoją kas 4 savaites.
- ^{F)} COPERNICUS tyrimo metu kontrolinės grupės ir aflibercepto 2 mg grupės pacientai nuo 52-osios iki 96-osios savaitės vartojo 2 mg afliberceptą pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas tris mėnesius, tačiau prireikus galėjo lankytis dažniau – kas 4 savaites.
- ^{G)} GALILEO tyrimo metu kontrolinės grupės ir aflibercepto 2 mg grupės pacientai nuo 52-osios iki 68-osios savaitės vartojo aflibercepto 2 mg dozes pagal poreikį kas 8 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas 8 savaites.

2 pav. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 76 os iš 100 savaitių pagal gydymo grupę COPERNICUS ir GALILEO tyrimų metu (visa analizės grupė)



✕ Rodo kontrolinės grupės perėjimą prie gydymo PRN vartojant aflibercepto 2 mg dozes

GALILEO tyrimo pradžioje 86,4 % (n = 89) pacientų aflibercepto grupėje ir 79,4 % (n = 54) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ąją savaitę ji buvo 91,8 % (n = 89) pacientų aflibercepto grupėje ir 85,5 % (n = 47) placebo grupėje. Šios procentinės dalys išliko iki 76-osios savaitės: 84,3 % (n = 75) aflibercepto grupėje ir 84,0 % (n = 42) placebo grupėje.

COPERNICUS tyrimo pradžioje 67,5 % (n = 77) pacientų aflibercepto grupėje ir 68,5 % (n = 50) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ąją savaitę ji buvo 87,4 % (n = 90) pacientų aflibercepto grupėje ir 58,6 % (n = 34) placebo grupėje. Šios procentinės dalys išliko iki 100-osios savaitės: 76,8 % (n = 76) aflibercepto grupėje ir 78 % (n = 39) placebo grupėje. Nuo 24-osios savaitės placebo grupės pacientai galėjo būti atrinkti vartoti afliberceptą.

Naudingas aflibercepto poveikis regėjimo funkcijai išlikusios ir neišlikusios perfuzijos pacientų pogrupiuose buvo panašus. Gydymo poveikis visuose vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių,

lytį, rasę, regėjimo aštrumą tyrimo pradžioje, CTVO trukmę) kiekvieno tyrimo metu iš esmės atitiko visos tyrimo populiacijos rezultatus.

Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (angl. NEI VFQ25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra aflibercepto GALILEO ir COPERNICUS tyrimų duomenų analizė parodė klinikinio požiūriu reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotuose tyrimuose nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

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

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

VIBRANT tyrimo metu pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ne mažiau kaip 15 raidžių pagal GKRA 24-ą savaitę lyginant su tyrimo pradžia, ir aflibercepto grupėje nustatytas veiksmingumas buvo geresnis nei lazerio kontrolinėje grupėje.

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

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

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

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

Veiksmingumo rezultatai	VIBRANT			
	24 savaitės		52 savaitės	
	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 91)	Veikliojo gydymo metodo kontrolinė grupė (lazeris) (N = 90)	Afliberceptas 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Veikliojo gydymo metodo kontrolinė grupė (lazeris) / afliberceptas 2 mg ^{E)} (N = 90)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo $\geq$ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %

Reikšminis skirtumas ^{A,B)} (%) (95 % PI) p vertė	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę (SN)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
MK vidurkio skirtumas ^{A,C)} (95 % PI) p vertė	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

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

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

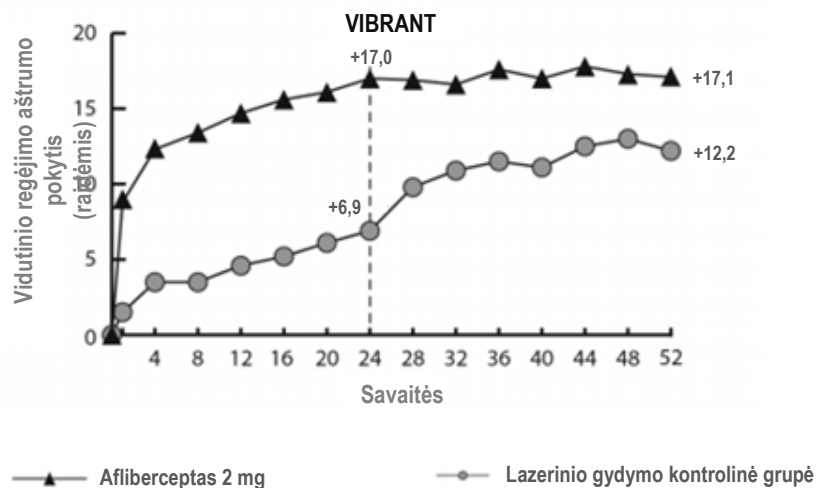
C) MK vidurkio skirtumas ir 95 % pasikliautinis intervalas (PI) pagal ANCOVA, kai vertinamos gydymo grupės, GKRA vertės tyrimo pradžioje ($> 20/200$ ir $\leq 20/200$) ir regionai (Šiaurės Amerika plg. Japonija) – kaip fiksuoti poveikiai, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas.

D) Gydymose pacientų grupėse aflibercepto vartojimo intervalas buvo padidintas nuo 4 savaičių (pradedant 24-ąją gydymo savaitę) iki 8 savaičių (48-ąją savaitę).

E) Pradedant nuo 24-osios savaitės lazeriu gydoma grupė galėjo gauti gelbstintįjį gydymą afliberceptu, jeigu jie atitiko bent vieną tinkamumo kriterijų. 67 asmenims šioje grupėje buvo pritaikytas gelbstintysis gydymas afliberceptu. Fiksuoto aflibercepto gelbstinčiojo gydymo režimo metu tris kartus kas 4 savaites buvo atliekamos 2 mg aflibercepto injekcijos, po to – kas 8 savaites.

F) Nominalinė p vertė.

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



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

Diabetinė geltonosios dėmės edema

Pacientams, sergantiems DGDE, aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, veikliuoju gydymo metodu kontroliuojamų

klinikinių tyrimų (VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE}) metu. Iš viso 862 pacientams buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas, 576 pacientai vartojo afliberceptą. Pacientų amžius buvo nuo 23 iki 87 metų, vidutiniškai 63 metai. DGDE tyrimų metu maždaug 47 % (268/576) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 9 % (52/576) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Dauguma pacientų abiejuose tyrimuose sirgo II tipo cukriniu diabetu.

Abiejų tyrimų metu pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1, skiriant 1 iš 3 dozavimo režimų:

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

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

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

Išsamūs VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 5 lentelėje ir 4 pav.

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ąją savaitę ir 100-ąją savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP) VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu

Veiksmingumo rezultatai	VIVID ^{DGDE}						VISTA ^{DGDE}					
	52 savaitės			100 savaitių			52 savaitės			100 savaitių		
	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 136)	Veikliojo gydymo metodo kontrolinė grupė (lazeris) (N = 132)	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 136)	Veikliojo gydymo metodo kontrolinė grupė (lazeris) (N = 132)	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 154)	Veikliojo gydymo metodo kontrolinė grupė (lazeris) (N = 154)	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 154)	Veikliojo gydymo metodo kontrolinė grupė (lazeris) (N = 154)
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT ^E raidžių skalę (SN)	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
MK vidurkio skirtumas ^{B,C,E} (97,5 % PI)	9,1 (6,3, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Koreguotas skirtumas ^{D,C,E} (97,5 % PI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0, 29,9)	26,1 % (14,8, 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6, 30,6)	25,8 % (15,1, 36,6)	

^A 5 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį

^B MK vidurkis ir PI pagal ANCOVA modelį, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas ir faktorius. Taip pat įtraukti regionai (Europa/Australija plg. Japonija) kaip VIVID^{DGDE} faktorius ir anksčiau buvęs miokardo infarktas (MI) ir (arba) koreguotas regėjimo aštrumas (KRA) kaip VISTA^{DGDE} faktorius

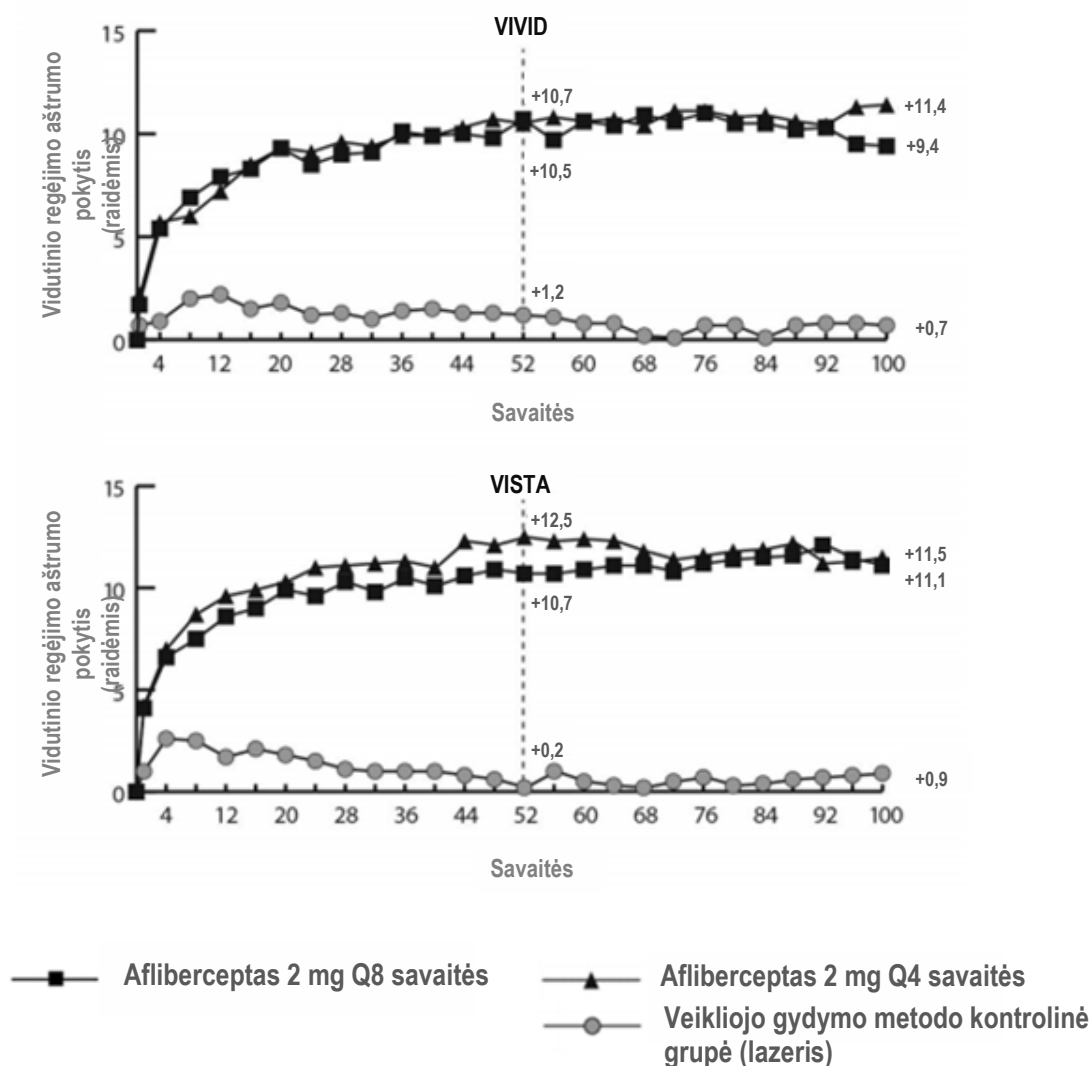
^C Skirtumą sudaro aflibercepto grupės reikšmė minus kontrolinės (lazerio) grupės reikšmė

^D Skirtumas su pasikliautinuoju intervalu (PI) ir statistinis testas skaičiuojami naudojant Mantel-Haenszel testą, pritaikytą regionui (Europa/Australija plg. Japonija) VIVID^{DGDE} tyrimo metu ir MI medicininę anamnezę arba KRA VISTA^{DGDE} tyrimo metu

^E GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

ADRG: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas; PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas; MK: mažiausiais kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA; PI: pasikliautinis intervalas

4 pav. Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 100-osios savaitės, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę, VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu



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

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

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

Nepriklausomo palyginamojo tyrimo metu (DRCR.net Protocol T) lankstus dozavimo režimas rėmėsi griežtais OKT ir kartotino regėjimo gydymo kriterijais. Aflibercepto grupėje (n = 224) pagal šį gydymo režimą 52-ą savaitę pacientai vidutiniškai gavo 9,2 injekcijos, kas yra panašu į dozių kiekį,

kurių gavo VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų aflibercepto 2Q8 grupės pacientai. Bendras veiksmingumas aflibercepto grupėje Protocol T tyrimo metu buvo panašus į veiksmingumą aflibercepto 2Q8 grupėje VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu. Protocol T tyrimo metu pacientų dalis, kurių regėjimas nuo gydymo pradžios buvo pagerėjęs mažiausiai 15 raidžių (vidutiniškai 13,3 raidės) buvo 42 %. Saugumo rezultatai parodė, kad bendras akių ir nesusijusių su akimis nepageidaujamų reiškinių (įskaitant ATE) dažnis buvo panašus visose gydymo grupėse kiekviename tyrime ir tarp tyrimų.

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

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

Akių ir sisteminės saugumo savybės visose 3 gydymo grupėse buvo panašios į stebėtąsias pagrindiniuose VIVID ir VISTA tyrimuose. 2T&E grupėje intervalų tarp injekcijų ilginimas ir trumpinimas vyko tyrėjo nuožiūra; tyrimo metu buvo rekomenduojama ilginti po 2 savaites.

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija

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

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

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

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

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24-ąją savaitę (pirminė analizė) ir 48-ąją savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP^{A)}) MYRROR tyrimo metu

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

A) PSDP: paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimas

B) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas

SN: standartinis nuokrypis

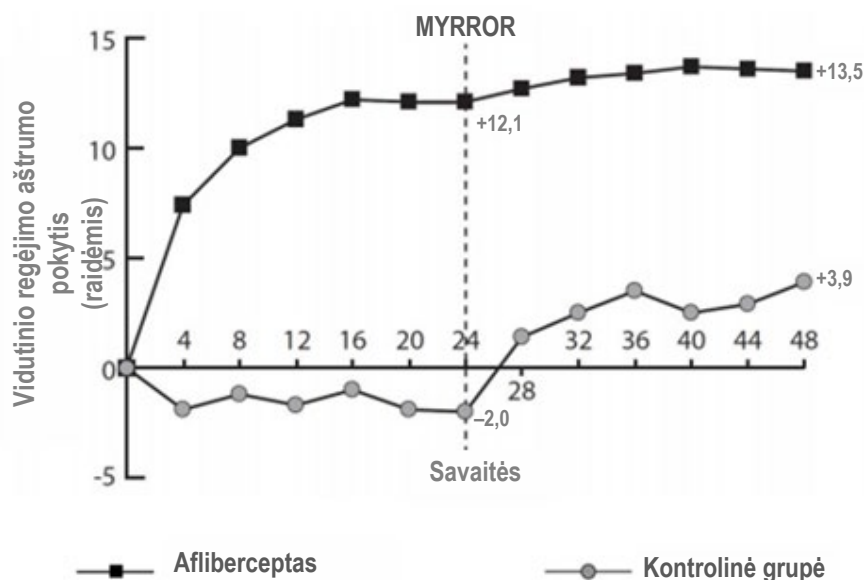
C) MK vidurkis: mažiausiais kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA modelį

D) PI: pasikliautinis intervalas

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

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

5 pav. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48-osios savaitės pagal gydymo grupę MYRROR tyrimo metu (visa analizės grupė, PSDP)



Vaikų populiacija

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

Absorbcija / pasiskirstymas

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

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

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

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

Eliminacija

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

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

Panašūs rezultatai gauti GALILEO tyrime pacientams, kuriems yra CTVO, ir VIVID^{DGDE} tyrime pacientams, kuriems yra DGDE, ir MYRROR tyrime pacientams, kuriems yra miopinė GNV.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

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

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

Aflibercepto mutageninio arba kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

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

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Histidinas
Histidino hidrochloridas monohidratas
Polisorbatas 20 (E432)
Trehalozė dihidratas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

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

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

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

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

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tirpalas flakone (I tipo stiklo), užkimštame kamščiu (chlorobutilo gumos). Kiekviename flakone yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio.

Yesafili tiekiamas 2 skirtingomis pakuotėmis.

Vienoje pakuotėje yra 1 flakonas ir 5 mikronų sterili filtro adata (18 G × 1½ colio).

Vienoje pakuotėje yra 1 flakonas, 5 mikronų sterili filtro adata (18 G × 1½ colio), 1 ml *Luer-lock* švirkštas ir injekcinė adata (30 G × ½ colio).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui į vieną akį.

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

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

Ruošiant injekciją į stiklakūnį reikalingos šios vienkartinio naudojimo medicinos priemonės.

Filtro adata

BD Blunt Filter (Fill) 5 mikronų sterili adata, neskirta injekcijai į odą.

BD Blunt Filter (Fill) adatos negalima autoklavuoti.

Filtro adata nepirogeniška. Nenaudokite, jei individuali pakuotė pažeista.

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

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

Švirkštas (jei tiekiamas)

BD 1 ml, *Luer-lock* švirkštas.

BD 1 ml *Luer-lock* švirkšto negalima autoklavuoti.

Švirkštas nepirogeniškas. Nenaudokite, jei individuali pakuotė pažeista.

Panaudotą BD 1 ml *Luer-lock* švirkštą su pritvirtinta injekcine adata išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį.

Išspėjimas: pakartotinis švirkšto naudojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą ir (arba) sužalojimą.

Injekcinė adata (jei tiekiama)

BD 30 G × ½ colio injekcinė adata.

BD 30 G × ½ colio injekcinės adatos negalima autoklavuoti.

Injekcinė adata nepirogeniška. Nenaudokite, jei individuali pakuotė pažeista.

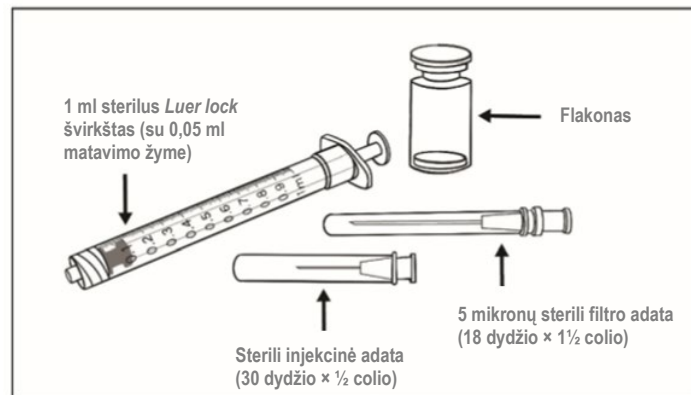
Panaudotą BD 30 G × ½ colio injekcinę adatą, pritvirtintą prie švirkšto, išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą konteinerį.

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

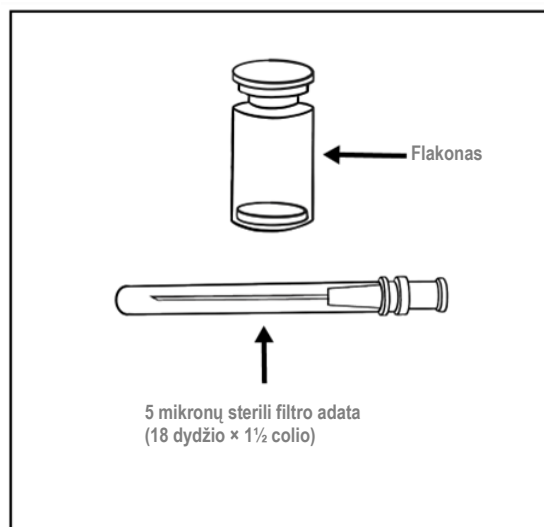
Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

Yesafili tiekiamas 2 skirtingomis pakuotėmis

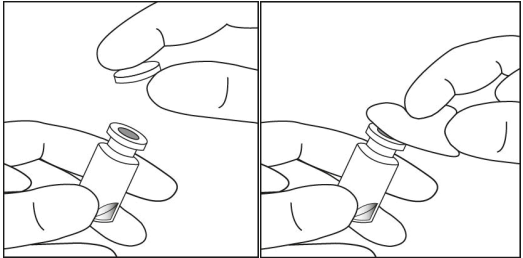
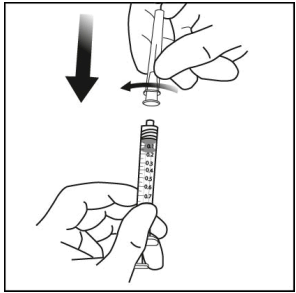
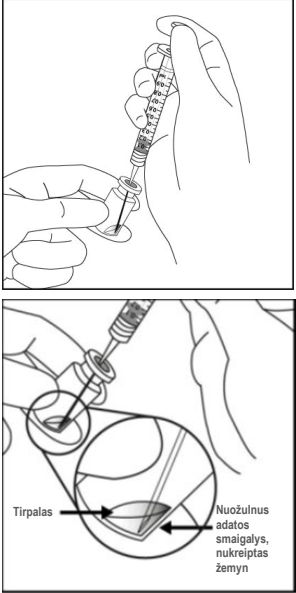
A pav. Pakuotėje yra 1 flakonas + 1 filtro adata + 1 švirkštas + 1 injekcinė adata

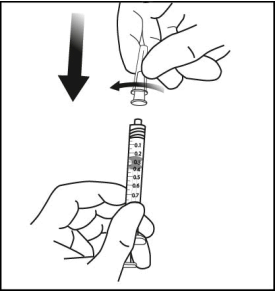
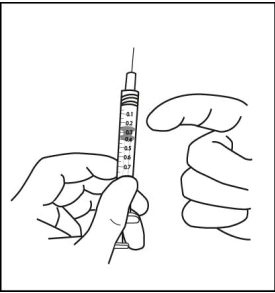
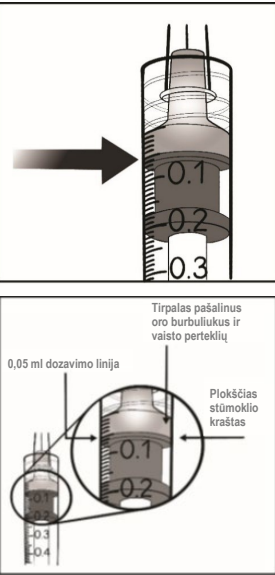


B pav. Pakuotėje yra 1 flakonas + 1 filtro adata



Naudojimo instrukcija

1. Nuimkite plastikinį dangtelį ir dezinfekuokite išorinę guminio flakono kamščio dalį.	
2. 18 G × 1½ colio, 5 mikronų filtro adata naudojama išsiurbti vaistinį preparatą iš jo pakuotės. Išimkite 18 G × 1½ colio, 5 mikronų filtro adatą ir 1 ml švirkštą iš jų pakuočių. Pritvirtinkite filtro adatą prie švirkšto, užsukdami ją ant <i>Luer-lock</i> švirkšto antgalio.	
3. Stumkite filtro adatą į flakono kamščio centrą, kol adata bus visiškai įstumta į flakoną, o jos smaigalys pasieks flakono dugną arba dugno kraštą. 4. Laikydami aseptinės technikos, ištraukite visą Yesafili flakono turinį į švirkštą, laikydami flakoną stačioje padėtyje, šiek tiek pakreiptą, kad būtų lengviau pabaigti ištraukti tirpalą. Kad nebūtų įtraukta oro, įsitikinkite, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys yra panardintas į skystį. Traukdami tirpalą, dar labiau pakreipkite flakoną, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys liktų panardintas į skystį.	
5. Baigdami ištraukti tirpalą iš flakono, įsitikinkite, jog stūmoklio trauklė pakankamai atitraukta, kad filtro adata liktų visiškai tuščia.	
6. Nuimkite filtro adatą ir tinkamai ją išmeskite. Pastaba: filtro adatos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.	

7. Injekcijai į stiklakūnį naudokite 30 G × ½ colio injekcinę adatą. Išimkite 30 G × ½ colio injekcinę adatą iš pakuotės ir tvirtai užsukite ant <i>Luer-lock</i> švirkšto antgalio.	
8. Kai būsite pasiruošę švirkšti, nuimkite nuo adatos plastikinį gaubtelį. Laikydami švirkštą su vertikaliai į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.	
9. Pašalinkite visus oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspausdami stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su 0,05 ml žyma ant švirkšto.	 Tirpalas pašalinus oro burbuliukus ir vaisto perteklių 0,05 ml dozavimo linija Plokščias stūmoklio kraštas
10. Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš vienkartinio flakono gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.	

7. REGISTRUOTOJAS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Airija
D13 R20R

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1751/001
EU/1/23/1751/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2023 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

II PRIEDAS

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

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

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

WuXi Biologics Co. Ltd.
108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District,
Wuxi, Jiangsu 214092
Kinija

Gamintojo, atsakingo už serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Airija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedą [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

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

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

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

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

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

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

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

Farmakologinio budrumo sistema

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

- Papildomos rizikos mažinimo priemonės

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

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

- gydytojui skirta informacija,
- injekcijos į stiklakūnį atlikimo procedūros vaizdo medžiaga,
- injekcijos į stiklakūnį atlikimo procedūros piktograma,
- paciento informaciniai paketai.

Gydytojui skirtoje mokomosios medžiagos informacijoje yra šios svarbiausios dalys:

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

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

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

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖS

Kartono dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Yesafili 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone

afliberceptum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

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

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbato 20 (E432), trehalozė dihidratas, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

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

4 mg/0,1 ml.

1 x 18 G × 1½ colio filtro adata

1 x 18 G × 1½ colio filtro adata

1 x 1 ml *Luer-lock* švirkštas

1 x 30 G × ½ colio injekcinė adata

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

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti į stiklakūnį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš leidžiant reikia pašalinti perteklinį tūrį.

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

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

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

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

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

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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Airija
D13 R20R

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1751/001

EU/1/23/1751/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

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

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ ETIKEČIŲ

Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Yesafili 40 mg/ml injekcija
afliberceptum
Vartoti į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Ištraukiamas tūris 0,1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Yesafili 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone afliberceptas (*afliberceptum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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

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

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

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

1. Kas yra Yesafili ir kam jis vartojamas

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

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

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

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

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

Pacientams, kuriems pasireiškia TVŠO, užsikemša viena ar daugiau pagrindinių kraujagyslių, kuriomis iš tinklainės nuteka kraujas, šakų. Reaguodama į tai, padidėja KEAF koncentracija. Tai sukelia skysčio prasisunkimą į tinklainę, kuris sukelia geltonosios dėmės edemą.

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

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

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Yesafili

Jums nebus skiriama Yesafili

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

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš tai, kai Jums skirs Yesafili:

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

Taip pat svarbu, kad žinotumėte, jog:

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

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

Yra tik ribota patirtis gydant:

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

Nėra patirties gydant:

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

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

Vaikai ir paaugliai

Aflibercepto vartojimas vaikams ar paaugliams iki 18 metų neištirtas, nes šlapiaja SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopine GNV daugiausiai serga suaugusieji. Taigi šis vaistas nėra skirtas vartoti šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Yesafili

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

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent tris mėnesius po paskutinės Yesafili injekcijos.

Aflibercepto vartojimo patirties nėščiosioms nėra. Yesafili negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima naudoti viršijama riziką vaisiui. Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradėdant gydymą Yesafili pasitarkite su gydytoju.

Nedideli aflibercepto kiekiai gali patekti į motinos pieną. Poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas. Yesfili nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu. Jei esate žindanti moteris, prieš pradėdant gydymą Yesfili, pasitarkite su gydytoju..

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

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

Yesafili sudėtyje yra natrio

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

3. Kaip Jums bus skiriama Yesafili

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

Rekomenduojama dozė yra 2 mg aflibercepto (0,05 ml).

Yesafili skiriama injekcijomis į akį (injekcijomis į stiklakūnį).

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

Šlapioji SGDD

Pacientai, sergantys šlapiaja SGDD, gydomi viena injekcija vieną kartą per mėnesį, kol paciliui suleidžiamos trys dozės, o vėliau skiriama kita injekcija po dar dviejų mėnesių.

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

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

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

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

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

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

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

Jūsų gydymas injekcijomis kas mėnesį tęsis iki tol, kol Jūsų būklė taps stabili. Tam gali prireikti trijų arba daugiau injekcijų kas mėnesį.

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

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

Diabetinė geltonosios dėmės edema (DGDE)

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

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

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

Miopinė GNV

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

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

Jeigu Jūsų liga praeis ir po to vėl pasikartos, gydytojas gali iš naujo pradėti gydymą. Gydytojas Jums nustatys kontrolinių apžiūrų grafiką.

Praleidus Yesafili dozę

Susitarkite dėl kito apsilankymo apžiūrai ir injekcijai.

Gydymo Yesafili nutraukimas

Prieš nutraukdami gydymą, pasitarkite su savo gydytoju.

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

4. Galimas šalutinis poveikis

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

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

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

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

Nustatyto šalutinio poveikio sąrašas

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

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

- regėjimo pablogėjimas;
- kraujavimas akies dugne (tinklainės kraujavimas);
- akies kraujosruva, kurią sukelia kraujavimas iš mažų kraujagyslių, esančių išoriniuose akies sluoksniuose;
- akies skausmas.

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

- akies viduje esančio vieno iš sluoksnių atšoka arba plyšimas, dėl kurio atsiranda šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, ir kuris kartais progresuoja iki regos netekimo (tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas*/ atšoka, tinklainės atšoka / plyšimas);
- tinklainės degeneracija (sukelianti regos sutrikimą);
- kraujavimas akyje (stiklakūnio hemoragija);
- tam tikrų formų lęšiuko padrumstėjimas (katarakta);
- priekinio akies obuolio sluoksnio (ragenos) pažeidimas;
- padidėjęs akispūdis (padidėjęs akies vidinis spaudimas);
- judančios dėmelės regėjimo lauke („skraidančios muselės“);
- į drebučius panašios medžiagos akies viduje atšoka nuo tinklainės (stiklakūnio atšoka, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai, ir „skraidančios muselės“);
- pojūtis, kad kažkas yra akyje;
- padidėjęs ašarų išsiskyrimas;
- akies voko tinimas;
- kraujavimas injekcijos vietoje;
- akies paraudimas.

* Būklės, susijusios su šlapiaja SGDD; nustatytos tik pacientams, sergantiems šlapiaja SGDD.

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

- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos**;
- sunkus uždegimas ar infekcija akies viduje (endofthalmitas);

- rainelės arba kitų akies dalių uždegimas (iritas, uveitas, iridociklitas, priekinės kameros uždegimas);
- neįprastas pojūtis akyje;
- akies voko sudirginimas;
- priekinio akies obuolio sluoksnio patinimas (ragenos edema).

****** Buvo pranešta apie alergines reakcijas, tokias kaip bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, ir apie keletą sunkių alerginių reakcijų (anafilaksinį / anafilaktoidinių) atvejų.

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1 000 asmenų):

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

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

Sisteminis KEAF inhibitorių (medžiagų, panašių į esančias Yesafili sudėtyje) vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Aflibercepto suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika.

Vartojant Yesafili, kaip ir kitus gydomuosius baltymus, gali pasireikšti imuninė reakcija (susidaryti antikūnų).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Yesafili

- Laikyti šį vaistą vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Neatidarytą flakoną galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje nei 25 °C temperatūroje iki 24 valandų.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Yesafili sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra afliberceptas. Viename flakone yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 4 mg aflibercepto. Iš vieno flakono yra gaunama 2 mg aflibercepto dozė, esanti 0,05 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra histidinas, histidino hidrochloridas monohidratas, polisorbata 20 (E432), trehalozė dihidratas ir injekcinis vanduo.

Yesafili išvaizda ir kiekis pakuotėje

Yesafili yra injekcinis tirpalas (injekcija) flakone. Tirpalas yra bespalvis arba gelsvas.

Yesafili tiekiamas pakuotėmis, kuriose yra 1 flakonas ir 1 filtro adata, arba pakuotėse, kuriose yra 1 flakonas, 1 filtro adata, 1 švirkštas ir 1 injekcinė adata.

Registruotojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36
Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13
DUBLIN
Airija
D13 R20R

Gamintojas

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin
D09 C6X8
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε
Τηλ.: 0080008250910

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

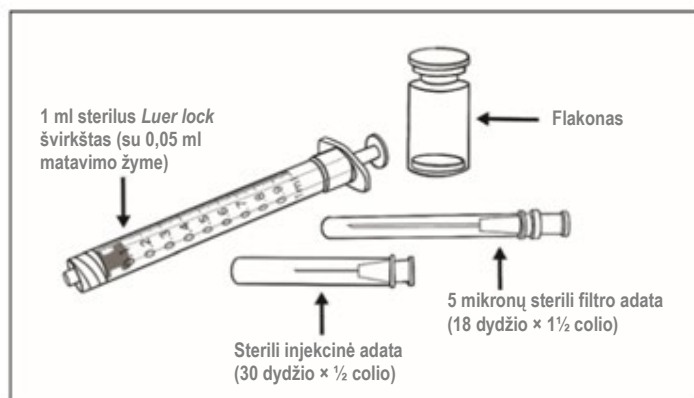
Flakoną galima vartoti tik **vienos akies gydymui**.

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

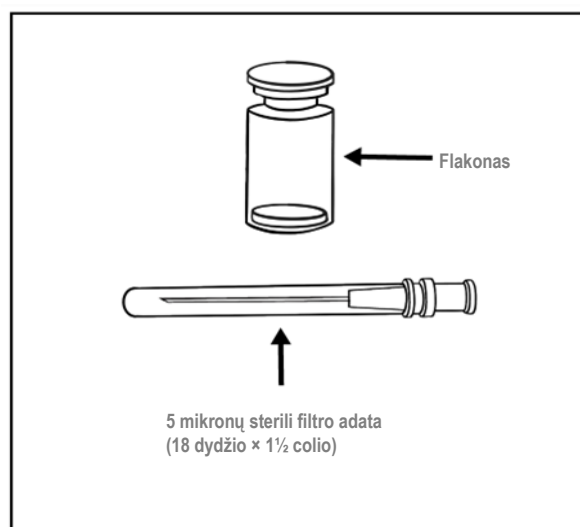
Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniame tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Neatidarytą flakoną galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje nei 25 °C temperatūroje iki 24 valandų. Atidarius flakoną, reikia laikyti aseptinių sąlygų. Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

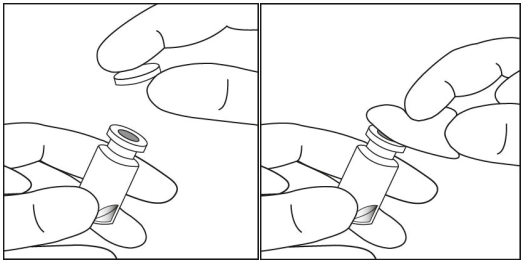
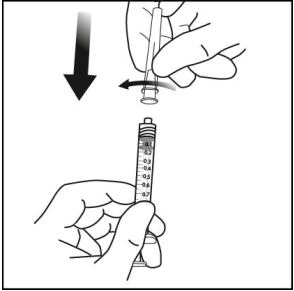
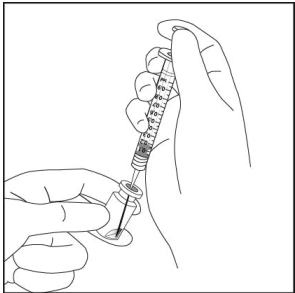
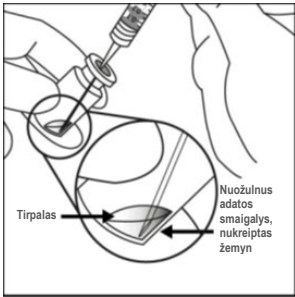
A pav. Pakuotėje yra 1 flakonas + 1 filtro adata + 1 švirkštas + 1 injekcinė adata

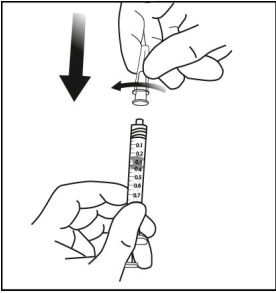
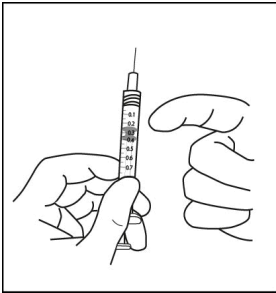
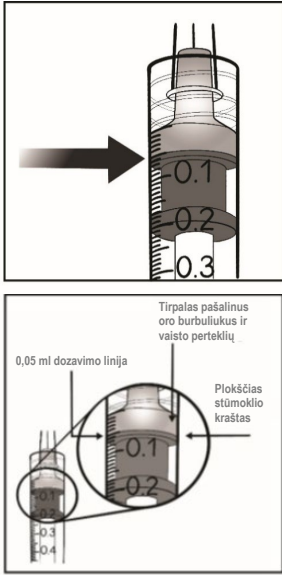


B pav. Pakuotėje yra 1 flakonas + 1 filtro adata



Naudojimo instrukcija

1. Nuimkite plastikinį dangtelį ir dezinfekuokite išorinę guminio flakono kamščio dalį.	
2. 18 G × 1½ colio, 5 mikronų filtro adata naudojama išsiurbti vaistinį preparatą iš jo pakuotės. Išimkite 18 G × 1½ colio, 5 mikronų filtro adatą ir 1 ml švirkštą iš jų pakuočių. Pritvirtinkite filtro adatą prie švirkšto, užsukdami ją ant <i>Luer-lock</i> švirkšto antgalio.	
3. Stumkite filtro adatą į flakono kamščio centrą, kol adata bus visiškai įstumta į flakoną, o jos smaigalys pasieks flakono dugną arba dugno kraštą. 4. Laikydami aseptinės technikos, ištraukite visą Yesafili flakono turinį į švirkštą, laikydami flakoną stačioje padėtyje, šiek tiek pakreiptą, kad būtų lengviau pabaigti ištraukti tirpalą. Kad nebūtų įtraukta oro, įsitikinkite, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys yra panardintas į skystį. Traukdami tirpalą, dar labiau pakreipkite flakoną, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys liktų panardintas į skystį.	 
5. Baigdami ištraukti tirpalą iš flakono, įsitikinkite, jog stūmoklio trauklė pakankamai atitraukta, kad filtro adata liktų visiškai tuščia.	
6. Nuimkite filtro adatą ir tinkamai ją išmeskite. Pastaba: filtro adatos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.	

7. Injekcijai į stiklakūnį naudokite 30 G × ½ colio injekcinę adatą. Išimkite 30 G × ½ colio injekcinę adatą iš pakuotės ir tvirtai užsukite ant <i>Luer-lock</i> švirkšto antgalio.	
8. Kai būsite pasiruošę švirkšti, nuimkite nuo adatos plastikinį gaubtelį. Laikydami švirkštą su vertikaliai į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.	
9. Pašalinkite visus oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspausdami stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su 0,05 ml žyma ant švirkšto.	
10. Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš vienkartinio flakono gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.	