**I PIELIKUMS**

ZĀĻU APRAKSTS

BT_1000x858pxŠīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. **ZĀĻU NOSAUKUMS**

Opuviz 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā

1. **KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

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

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

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

1. **ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens, izoosmotisks šķīdums.

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

Opuviz ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

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

Opuviz ir paredzēts tikai intravitreālai injekcijai.

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

Devas

*Eksudatīvā (mitrā) SMD*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Diabētiskā makulas tūska*

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

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

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

Novērošanas vizīšu biežumu nosaka ārsts.

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

*Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija*

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

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

Uzraudzības grafiks jānosaka ārstējošajam ārstam.

Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks kā viens mēnesis.

Īpašas pacientu grupas

*Aknu un/vai nieru darbības traucējumi*

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

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

*Gados vecāki pacienti*

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

*Pediatriskā populācija*

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

Lietošanas veids

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

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

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

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

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

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

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

Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāizmet.

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

* 1. **Kontrindikācijas**

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

Aktīva okulāra vai periokulāra infekcija vai aizdomas par to.

Aktīvs, smags intraokulārs iekaisums.

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

Izsekojamība

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

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

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

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

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

Imunogenitāte

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

Sistēmiska iedarbība

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

Cita informācija

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

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

Populācijas ar ierobežotu ārstēšanas pieredzi

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

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

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

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur

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

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

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

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

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

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

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

Barošana ar krūti

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

Piesardzības nolūkos Opuviz lietošanas laikā barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

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

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

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

* 1. **Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Astoņos III fāzes pētījumos kopumā 3102 pacienti veidoja drošuma populāciju. No tiem 2501 pacients ārstēšanā saņēma ieteicamo 2 mg devu.

Nopietnas nevēlamas okulāras blakusparādības pētītajā acī, kas saistītas ar injekcijas procedūru, novēroja retāk nekā 1 gadījumā no 1900 intravitreālām injekcijām ar afliberceptu, un tās ietvēra aklumu, endoftalmītu, tīklenes atslāņošanos, traumatisku kataraktu, kataraktu, asinsizplūdumu stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa atslāņošanos un intraokulārā spiediena paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

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

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

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

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

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

\*\* Kultūru pozitīvs un kultūru negatīvs endoftalmīts.

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

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

*Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts*

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

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

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

* 1. **Pārdozēšana**

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

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

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

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

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

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

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

Darbības mehānisms

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

Opuviz ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinamiskā iedarbība

*Eksudatīvā SMD*

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

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

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

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

2 mg injekcijas, kurām sekoja viena injekcija pēc turpmākajiem 2 mēnešiem, un tad ārstēšanu turpinot ar “ārstēt un pagarināt” shēmu, lietojot dažādus intervālus starp zāļu ievadīšanu (2 nedēļu vai 4 nedēļu pielāgojumi) līdz maksimāli 16 nedēļu intervālam atbilstoši iepriekš precizētiem kritērijiem. 52. nedēļā bija vidējs samazinājums tīklenes centrālajā biezumā (TCB) OKT -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 nedēļu pielāgojuma grupai un 4 nedēļu pielāgojuma grupai. Pacientu proporcija bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija attiecīgi 68,3% un 69,1% 2 un 4 nedēļu pielāgojumu grupās. TCB samazināšanās abās grupās saglabājās ALTAIR pētījuma otrajā gadā.

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

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

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

Pacientiem, kuri saņēma 6 secīgas ikmēneša aflibercepta 2 mg injekcijas, novēroja konsekventu, ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (noteikts pēc vidējā TCB uzlabošanās). 24. nedēļā TCB samazināšanās bija statistiski pārāka salīdzinājumā ar kontroles grupām visos trīs pētījumos (COPERNICUS pētījumā (TCVO): -457 pret -145 mikroniem; GALILEO pētījumā (TCVO): -449 pret -169 mikroniem; VIBRANT pētījumā (TVZO): -280 pret -128 mikroniem). Šī TCB samazināšanās salīdzinājumā ar sākuma stāvokli saglabājās līdz katra pētījuma beigām – 100. nedēļai COPERNICUS pētījumā, 76. nedēļai GALILEO pētījumā un 52. nedēļai VIBRANT pētījumā.

*Diabētiskā makulas tūska*

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

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

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

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

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

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

*Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija*

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

*Eksudatīvā SMD*

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar SMD eksudatīvo formu (VIEW1 un VIEW2) ar kopumā

2412 ārstētiem pacientiem, un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (1817 saņēma afliberceptu). Pacientu vecums bija diapazonā no 49 līdz 99 gadiem, vidējais vecums – 76 gadi. Šajos klīniskajos pētījumos apmēram 89% (1616/1817) ārstēšanai ar afliberceptu randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 63% (1139/1817) bija 75 gadus veci vai vecāki. Katrā pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1:1:1, tika iedalīti 1 no 4 devas lietošanas režīmiem:

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

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākums** | **Aflibercepts 2Q8E)**  (2 mg aflibercepta reizi 8 nedēļās pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām)  **(N = 607)** | | **Ranibizumabs 0,5Q4**  0,5 mg ranibizumaba reizi 4 nedēļās)  **(N = 595)** | |
|  | 52. nedēļa | 96. nedēļa | 52. nedēļa | 96. nedēļa |
| Vidējais injekciju skaits | 7,6 | 11,2 | 12,3 | 16,5 |
| Vidējais injekciju skaits (no  52. līdz 96. nedēļai) |  | 4,2 |  | 4,7 |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar < 15 burtu zudumu no sākuma stāvokļa (PPSA)) | 95,33%B) | 92,42% | 94,42% B) | 91,60% |
| StarpībaC)  (95% TI)D) | 0,9%  (-1,7; 3,5)F) | 0,8%  (-2,3; 3,8)F) |  |  |
| Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRSA) noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 8,40 | 7,62 | 8,74 | 7,89 |
| Vidējā starpība LSA)  (ETDRS burti)C)  (95% TI)D) | -0,32  (-1,87; 1,23) | -0,25  (-1,98; 1,49) |  |  |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem no sākuma stāvokļa | 30,97% | 33,44% | 32,44% | 31,60% |
| StarpībaC)  (95% TI)D) | -1,5%  (-6,8; 3,8) | 1,8%  (-3,5; 7,1) |  |  |

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

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

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

PPS: *Per Protocol Set*- protokolā noteiktā grupa.

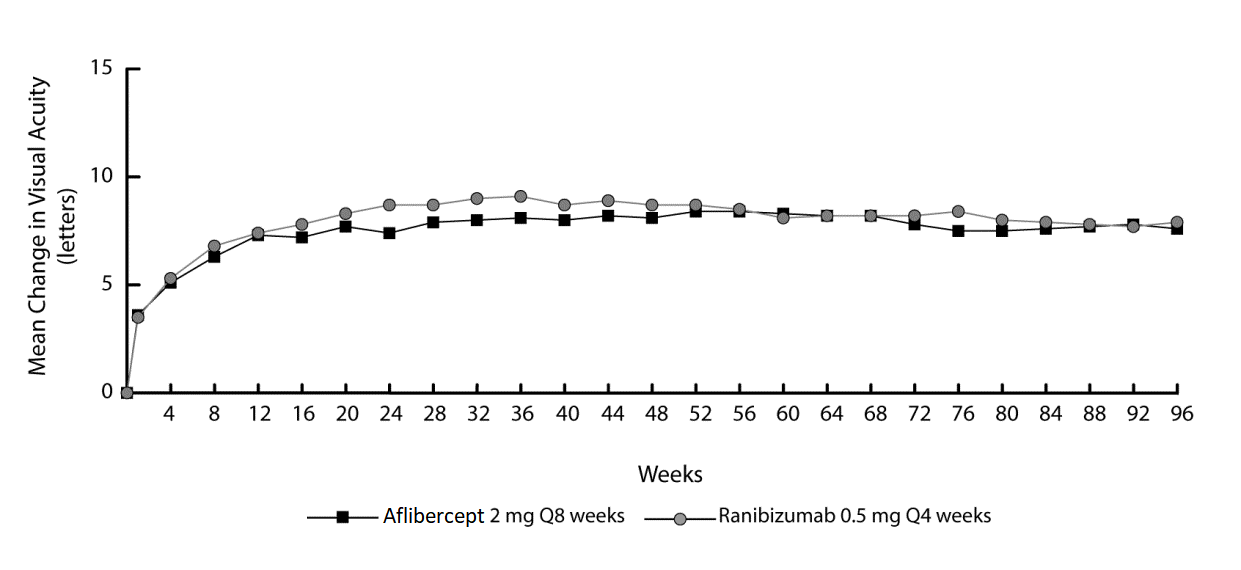
B) *Full Analysis Set* (FAS – pilnas analīzes komplekts), *Last Observation Carried Forward* (LOCF – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu) visām analīzēm, izņemot pacientu proporcionālajai attiecībai, kurai saglabājās redzes asums 52. nedēļā, kas ir protokolā noteiktā grupa (PPS – *Per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

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

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

E) Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar trīs ikmēneša devām.

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



2 mg aflibercepts reizi 8 nedēļas

Nedēļas

Vidējās redzes asuma izmaiņas

(burti)

0,5 mg ranibizumaba reizi 4 nedēļas\*

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

**no VIEW1 un VIEW2 pētījuma.**

Analizējot kombinētos datus no VIEW1 un VIEW2, aflibercepts uzrādīja klīniski pamatotas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta vizuālo funkciju anketā (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25) bez klīniski pamatotas atšķirības no ranibizumaba. Šo izmaiņu apjoms bija līdzīgs apjomam, ko novēroja publicētajos pētījumos, kas atbilda 15 burtu redzes asuma ieguvumam Labākā koriģētā redzes asuma skalā (BCVA).

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

Vidējais DNV samazinājums bija acīmredzams visās devu grupās abos pētījumos.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar makulas tūsku pēc TCVO (COPERNICUS un GALILEO) ar kopumā 358 ārstētiem pacientiem un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (217 saņēma afliberceptu). Pacientu vecums bija diapazonā no 22 līdz 89 gadiem, vidējais vecums – 64 gadi. TCVO pētījumos apmēram 52% (112/217) ārstēšanai ar afliberceptu randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 18% (38/217) pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 3:2, tika iedalīti grupā, kas saņēma 2 mg aflibercepta ik pēc 4 nedēļām (2Q4), vai kontroles grupā, kas saņēma placebo injekcijas ik pēc 4 nedēļām – kopumā 6 injekcijas.

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **COPERNICUS** | | | | | | | | **GALILEO** | | | | | | | | |
| **24 nedēļas** | | **52 nedēļas** | | | | **100 nedēļas** | | **24 nedēļas** | | | | **52 nedēļas** | | | **76 nedēļas** | |
| **Aflibercepts**  **2 mg Q4**  **(N = 114)** | **Kontroles**  **grupa**  **(N = 73)** | | **Aflibercepts**  **2 mg**  **(N = 114)** | **Kontroles grupa**E)  **(N = 73)** | **Aflibercepts**  **F)**  **2 mg**  **(N = 114)** | | **Kontroles grupaE,F)**  **(N = 73)** | | **Aflibercepts**  **2 mg Q4**  **(N = 103)** | **Kontroles**  **Grupa**  **(N = 68)** | **Aflibercepts**  **2 mg**  **(N = 103)** | | **Kontroles grupa**  **(N = 68)** | **Aflibercepts**  **G)**  **2 mg**  **(N = 103)** | | **Kontroles**  **grupa G)**  **(N = 68)** | |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 56% | 12% | | 55% | 30% | 49,1% | | 23,3% | | 60% | 22% | 60% | | 32% | 57,3% | | 29,4% | |
| Svērtā starpībaA,B,E) (95% TI)  p-vērtība | 44,8%  (33,0; 56,6)  p < 0,0001 |  | | 25,9%  (11,8; 40,1)  p = 0,0006 |  | 26,7%  (13,1; 40,3)  p = 0,0003 | |  | | 38,3%  (24,4; 52,1)  p < 0,0001 |  | 27,9%  (13,0; 42,7)  p = 0,0004 | |  | 28,0%  (13,3; 42,6)  p = 0,0004 | |  | |
| Vidējās BCVAC) izmaiņas atbilstoši ETDRSC) noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 17,3  (12,8) | -4,0  (18,0) | | 16,2  (17,4) | 3,8  (17,1) | 13,0  (17,7) | | 1,5  (17,7) | | 18,0  (12,2) | 3,3  (14,1) | 16,9  (14,8) | | 3,8  (18,1) | 13,7  (17,8) | | 6,2  (17,7) | |
| Vidējā starpība LSA,C,D,E) (95% TI)  p-vērtība | 21,7  (17,4; 26,0)  p < 0,0001 |  | | 12,7  (7,7; 17,7)  p < 0,0001 |  | 11,8  (6,7; 17,0)  p < 0,0001 | |  | | 14,7  (10,8; 18,7)  p < 0,0001 |  | 13,2  (8,2; 18,2)  p < 0,0001 | |  | 7,6  (2,1; 13,1)  p = 0,0070 | |  | |

A) Starpība ir aflibercepta 2 mg Q4 grupas vērtība mīnus kontroles vērtība.

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

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

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

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

SD: Standarta novirze.

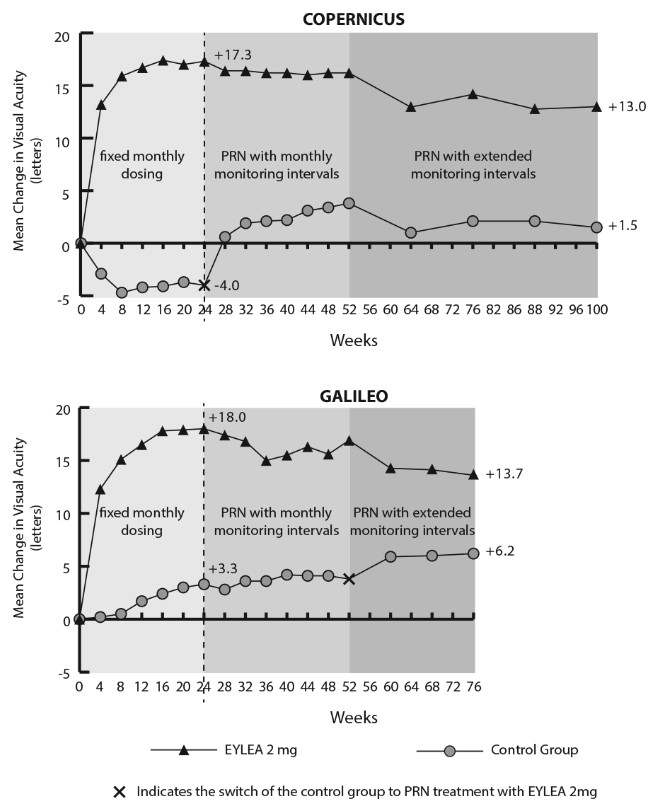
LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes.

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

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

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

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



**noteikta**

**mēneša deva**

**PRN ar ikmēneša**

**uzraudzības intervāliem**

**PRN ar pagarinātiem**

**uzraudzības intervāliem**

**Nedēļas**

**noteikta**

**mēneša deva**

**PRN ar ikmēneša**

**uzraudzības intervāliem**

**PRN ar pagarinātiem**

**uzraudzības ntervāliem**

**Nedēļas**

**Kontroles grupa**

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

**Vidējās redzes asuma izmaiņas**

**(burti)**

**Vidējās redzes asuma izmaiņas**

**(burti)**

**Aflibercepts 2 mg**

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

GALILEO pētījumā 86,4% (n = 89) pacientu aflibercepta grupā un 79,4% (n = 54) pacientu placebo grupā bija perfūzija TCVO sākuma stāvoklī. 24. nedēļā tā bija 91,8% (n = 89) pacientu aflibercepta grupā un 85,5% (n = 47) pacientu placebo grupā. Pacienti saglabāja šīs attiecības līdz 76. nedēļai, 84,3% (n = 75) pacientu aflibercepta grupā un 84,0% (n = 42) pacientu placebo grupā.

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

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

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

*Sekundāra makulas tūska sakarā ar TVZO*

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

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

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

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

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

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

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **VIBRANT** | | | |
| **24. nedēļa** | | **52. nedēļa** | |
|  | **Aflibercepts 2mg Q4**  **(N = 91)** | **Aktīvā kontrole (lāzers)**  **(N = 90)** | **Aflibercepts 2 mg Q8**  **(N = 91)D)** | **Aktīvā kontrole (lāzers)/aflibercepts 2 mgE)**  **(N = 90)** |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (%) | 52,7% | 26,7% | 57,1% | 41,1% |
| Svērtā starpībaA,B) (%)  (95% TI)  p-vērtība | 26,6%  (13,0; 40,1)  p = 0,0003 |  | 16,2%  (2,0; 30,5)  p = 0,0296 |  |
| Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD) | 17,0  (11,9) | 6,9  (12,9) | 17,1  (13,1) | 12,2 (11,9) |
| Vidējā starpība LSA,C)  (95% TI)  p-vērtība | 10,5  (7,1; 14,0)  p < 0,0001 |  | 5,2  (1,7; 8,7)  p = 0,0035F) |  |

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

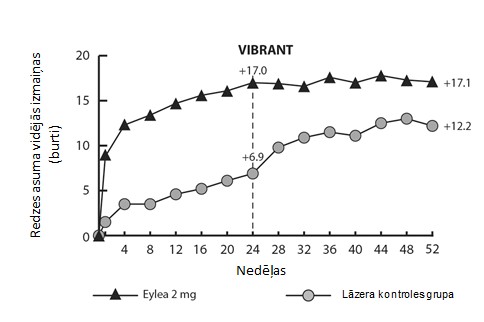
B) Starpība un ticamības intervāls (TI) 95% ir aprēķināti, izmantojot Mantela-Henzela vērtēšanas testu, pielāgotu reģionam (Ziemeļamerika pret Japānu) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī (> 20/200 un ≤ 20/200).

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

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

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

F) Nominālā p-vērtība.



Aflibercepts 2 mg

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

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

*Diabētiskā makulas tūska*

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

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

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

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

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

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

4. attēlā.

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

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Efektivitātes iznākumi** | **VIVIDDME** | | | | | | **VISTADME** | | | | | | | |
| **52 nedēļas** | | | **100 nedēļas** | | | **52 nedēļas** | | | | **100 nedēļas** | | | |
| **Aflibercepts**  **2 mg Q8**A)  **(N = 135)** | **Aflibercepts**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 132)** | **Aflibercepts**  **2 mg Q8**A)  **(N = 135)** | **Aflibercepts**  **2 mg Q4**  **(N = 136)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 132)** | | **Aflibercepts**  **2 mg Q8**A)  **(N = 151)** | **Aflibercepts**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 154)** | | **Aflibercepts**  **2 mg Q8**A)  **(N = 151)** | **Aflibercepts**  **2 mg Q4**  **(N = 154)** | **Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija)**  **(N = 154)** | |
| Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRSE) noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 10,7 | 10,5 | 1,2 | 9,4 | 11,4 | 0,7 | | 10,7 | 12,5 | 0,2 | | 11,1 | 11,5 | 0,9 | |
| Vidējā starpība LS B,C,E)  (97,5% TI) | 9,1  (6,3; 11,8) | 9,3  (6,5; 12,0) |  | 8,2  (5,2; 11,3) | 10,7  (7,6;  13,8) |  | | 10,45  (7,7; 13,2) | 12,19  (9,4; 15,0) |  | | 10,1  (7,0; 13,3) | 10,6  (7,1;  14,2) |  | |
| Pacientu proporcionālā attiecība ar > 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli | 33% | 32% | 9% | 31,1% | 38,2% | 12,1% | | 31% | 42% | 8% | | 33,1% | 38,3% | 13,0% | |
| Pielāgotā starpībaD,C,E)  (97,5% TI) | 24%  (13,5; 34,9) | 23%  (12,6; 33,9) |  | 19,0%  (8,0; 29,9) | 26,1%  (14,8; 37,5) |  | | 23%  (13,5; 33,1) | 34%  (24,1; 44,4) |  | | 20,1%  (9,6; 30,6) | 25,8%  (15,1; 36,6) |  | |

A) Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 5 ikmēneša injekcijām.

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

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

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

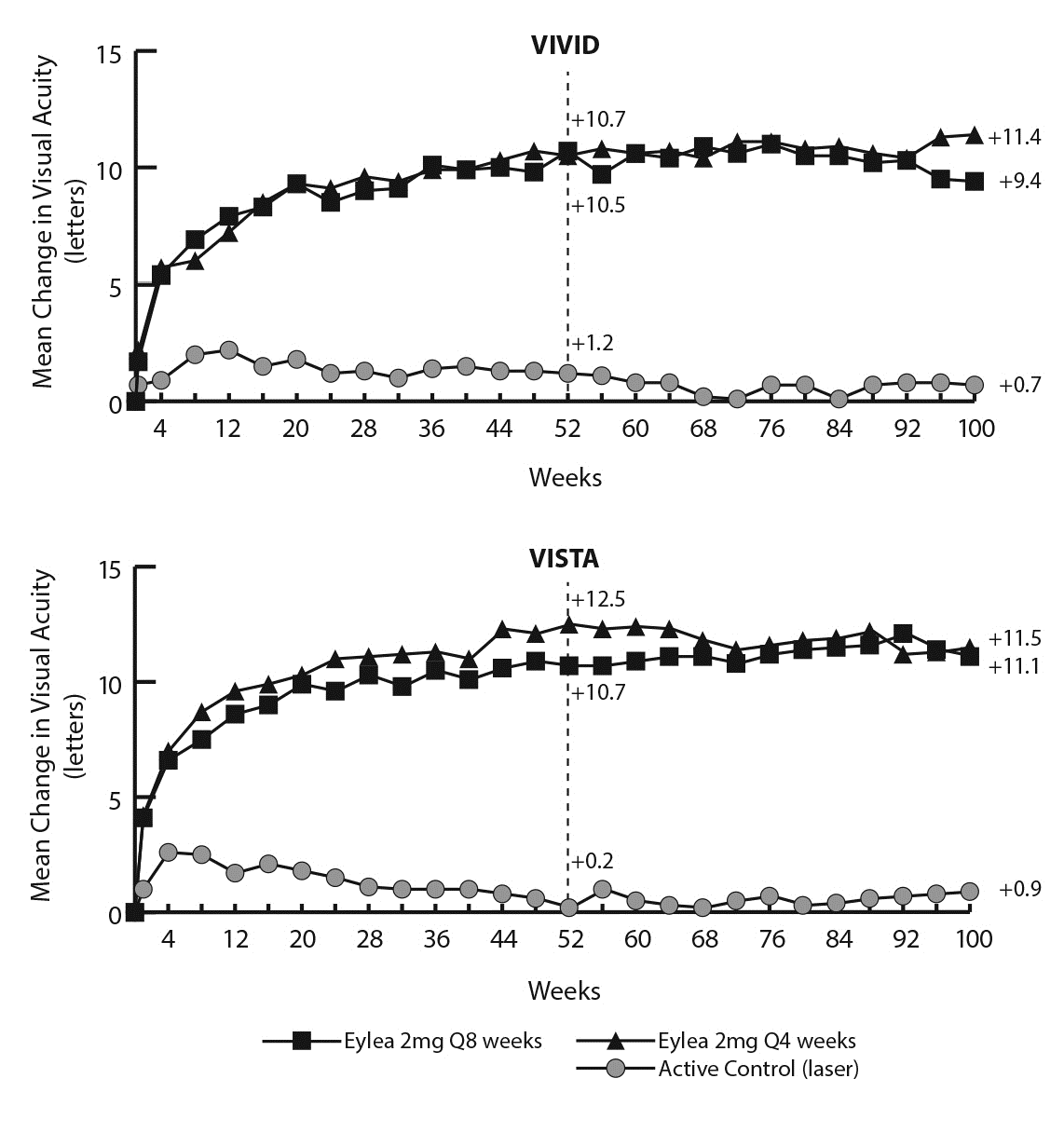
E) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala.

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

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

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

TI: Ticamības intervāls.



Nedēļas

Nedēļas

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

Vidējās redzes asuma izmaiņas

(burti)

Vidējās redzes asuma izmaiņas

(burti)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SD: Standarta novirze.

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

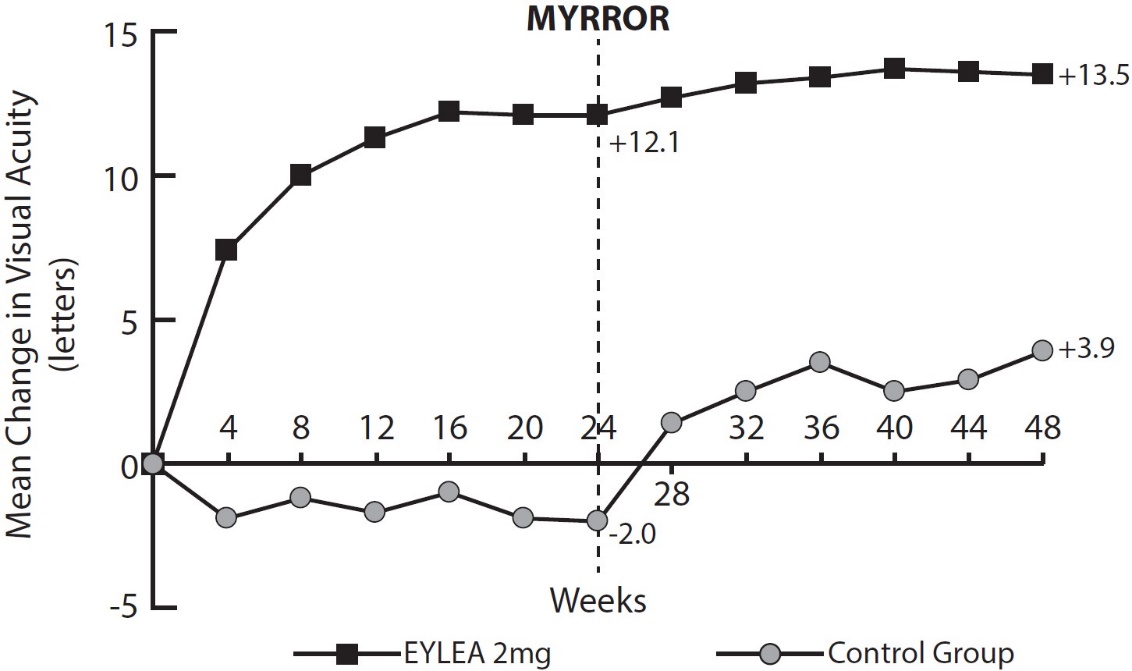
D) TI: Ticamības intervāls.

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

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

**Vidējās redzes asuma izmaiņas**

**(burti)**



Nedēļas

**Kontroles grupa**

**Afilbercepts 2 mg**

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

Pediatriskā populācija

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

* 1. **Farmakokinētiskās īpašības**

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

Uzsūkšanās/izkliede

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

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

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

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

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

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

Eliminācija

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

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

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti īpaši aflibercepta pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

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

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

* 1. **Preklīniskie dati par drošumu**

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

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

Nav veikti pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti.

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

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

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

Pamatojoties uz brīvā aflibercepta Cmax un kumulatīvo AUC, ko konstatēja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4900 reizes un 1500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko konstatēja cilvēkam pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

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

Nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts

Dinātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts

Saharoze

Polisorbāts 20

Ūdens injekcijām

* 1. **Nesaderība**

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

* 1. **Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

* 1. **Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu flakonu 3 dienas var uzglabāt ārpus ledusskapja istabas temperatūrā līdz 30°C. Pēc flakona atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

* 1. **Iepakojuma veids un saturs**

Iepakojums, kurā ietilpst tikai flakons

Šķīdums flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (butilgumija). Katrs flakons satur vismaz 0,1 ml izvelkama tilpuma. Iepakojumā ir 1 flakons.

Iepakojums, kurā ietilpst flakons + adata ar filtru

Šķīdums flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (butilgumija) un 18 G × 1½ collu adata ar 5 mikronu filtru. Katrs flakons satur vismaz 0,1 ml izvelkama tilpuma. Iepakojumā ir 1 flakons + 1 adata ar filtru.

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

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai vienā acī.

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

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu, vai tajā nav redzamas svešas daļiņas un/vai notikušas krāsas izmaiņas, vai arī jebkādas fiziskā izskata izmaiņas. Izmetiet zāles, ja novērojat kādu no šīm pazīmēm.

Iepakojums, kurā ietilpst tikai flakons

Lai sagatavotu un veiktu intravitreālu injekciju, nepieciešamas šādas vienreizlietojamās medicīniskās ierīces:

* adata ar 5 µm filtru (18 G × 1½ collas);
* injekciju adata (30 G × ½ colla);
* 1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi).

Šīs ierīces neietilpst šajā iepakojumā.

Iepakojums, kurā ietilpst flakons + adata ar filtru

Lai sagatavotu un veiktu intravitreālu injekciju, nepieciešamas šādas vienreizlietojamās medicīniskās ierīces:

* adata ar 5 µm filtru (18 G × 1½ collas, 1,2 mm × 40 mm, ietilpst komplektā);
* injekciju adata (30 G × ½ colla, neietilpst šajā komplektā);
* 1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi, neietilpst šajā komplektā).

Adata ar filtru

Adata ar filtru nav paredzēta injicēšanai ādā. Neapstrādājiet adatu ar filtru autoklāvā.

Nelietojiet to, ja individuālais iepakojums ir bojāts. Izlietoto adatu ar filtru izmetiet atbilstošā asu priekšmetu savākšanas konteinerā.

Uzmanību: adatas ar filtru atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/ievainojumu. Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G × ½ collu injekciju adata.

*Norādījumi flakona lietošanai*

Attēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, līniju zīmēšana

Apraksts ģenerēts automātiski1. Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.

2. Pievienojiet sterilajai 1 ml šļircei iepakojumā iekļauto 18 G × 1½ collu adatu ar 5 mikronu filtru.

Attēls, kurā ir skečs, dizains, antena, ilustrācija

Apraksts ģenerēts automātiski

3.Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei.

Attēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, māksla

Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, balts

Apraksts ģenerēts automātiski4. Izmantojot aseptisku tehniku, ievelciet visu Opuviz flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu satura ievilkšanu. Lai izvairītos no gaisa ievilkšanas, pārliecinieties, ka filtra adatas slīpais gals ir iegremdēts šķīdumā. Satura ievilkšanas laikā sagāziet flakonu, lai filtra adatas slīpais gals turpinātu atrasties šķīdumā.

Šķīdums

Adatas slīpajam galam jābūt

vērstam uz leju

5. Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru.

6. Noņemiet adatu ar filtru un piemērotā veidā izmetiet to.

Piezīme: adatu ar filtru nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.

7. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet 30 G × ½ collas injekciju adatu šļirces galam.

Attēls, kurā ir instruments, adata

Apraksts ģenerēts automātiski

Attēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, krāsojamā grāmata

Apraksts ģenerēts automātiski8. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.

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

0,05 ml

Šķīdums pēc gaisa burbuļu un lieko zāļu izspiešanas

Virzuļa augšējā plakanā mala

Dozēšanas līnija

0,05 ml

Attēls, kurā ir teksts, ekrānuzņēmums, dizains

Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir teksts, diagramma, aplis

Apraksts ģenerēts automātiski

10.Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no viena flakona var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

1. **REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

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

EU/1/24/1865/001

EU/1/24/1865/002

1. **PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2024. gada 13. novembris.

1. **TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

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

**II PIELIKUMS**

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

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

Samsung Biologics Co., Ltd.

300, Songdo bio-daero,

Yeonsu-gu, Incheon, 21987

Koreja

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LDelft

Nīderlande

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

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

Farmakovigilances sistēma

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

* **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

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

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

* informāciju ārstam;
* intravitreālās injekcijas procedūras video;
* intravitreālās injekcijas procedūras piktogrammu;
* informācijas paketi pacientam.

Izglītojošajos materiālos informācijai ārstam jāsatur sekojoši pamatelementi:

* intravitreālas injekcijas tehnika, tai skaitā 30G adatas lietošana un injekcijas veikšanas leņķis;
* flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai;
* nepieciešamība izvadīt lieko šķīdumu no šļirces pirms Opuviz lietošanas, lai izvairītos no pārdozēšanas;
* pacienta novērošana pēc intravitreālas injekcijas, tai skaitā redzes asuma un pēcinjekcijas intraokulārā spiediena noteikšana;
* ar intravitreālu injekciju saistītu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi, tai skaitā endoftalmīts, intraokulārs iekaisums, paaugstināts intraokulārais spiediens, tīklenes pigmentepitēlija plīsums un katarakta;
* pacientēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija un grūtnieces nedrīkst lietot Opuviz.

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

* lietošanas instrukcija;
* kas tiks ārstēti ar Opuviz;
* kā sagatavoties terapijai ar Opuviz;
* kas jādara pēc Opuviz terapijas;
* blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi, tai skaitā endoftalmīts, intraokulārs iekaisums, paaugstināts intraokulārais spiediens, tīklenes pigmentepitēlija plīsums un katarakta;
* kādos gadījumos nekavējoties jākonsultējas ar ārstu;
* pacientēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija un grūtnieces nedrīkst lietot Opuviz.

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**Flakons + adata ar filtru**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Opuviz 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā

afliberceptum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

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

18 G adata ar filtru

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

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravitreālai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Liekais zāļu tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

**6.**

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

**NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

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

EU/1/24/1865/002

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC

SN

NN

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

**Flakons + adata ar filtru**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Opuviz 40 mg/ml injekcijām

afliberceptum

Intravitreālai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Izvelkamais tilpums 0,1 ml

**6. CITA**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**KASTĪTE**

**Flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Opuviz 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā

afliberceptum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

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

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, saharoze, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām

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

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

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Intravitreālai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Liekais zāļu tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

**6.**

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

**NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande

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

EU/1/24/1865/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

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

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

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

PC

SN

NN

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

**Flakons**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Opuviz 40 mg/ml injekcijām

afliberceptum

Intravitreālai lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

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

Izvelkamais tilpums 0,1 ml

**6. CITA**

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija pieaugušajam lietotājam**

**Opuviz 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā**

afliberceptum

BT_1000x858pxŠīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Opuviz un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Opuviz ievadīšanas
3. Kā tiks ievadīts Opuviz
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Opuviz
6. Iepakojuma saturs un cita informācija
7. **Kas ir Opuviz un kādam nolūkam tās/to lieto**

Opuviz ir šķīdums, ko injicē acī, lai pieaugušajiem ārstētu acs slimības, kuras sauc par

* neovaskulāru (mitro jeb eksudatīvo) senīlu (vecuma) makulas deģenerāciju, ko bieži sauc par (mitro SMD);
* redzes traucējumiem sakarā ar makulas tūsku pēc tīklenes vēnas oklūzijas (tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO) vai centrālās vēnas oklūzijas (TCVO));
* redzes traucējumiem sakarā ar diabētisko makulas tūsku (DMT);
* redzes traucējumiem sakarā ar miopiju saistītu dzīslenes neovaskularizāciju (miopisko DNV).

Aflibercepts – Opuviz aktīvā viela, bloķē aktivitāti grupai faktoru, ko sauc par VEGF-A (vaskulārais endoteliālais augšanas faktors A) un PlGF (placentas augšanas faktors).

Pacientiem ar mitro SMD un miopisko DNV, ja šie faktori ir pārāk daudz, tie ierosina patoloģisku jaunu asinsvadu veidošanos acī. Caur šiem jaunajiem asinsvadiem acī var izsūkties asins sastāvdaļas un bojāt acs audus, kas nodrošina redzi.

TCVO gadījumā tiek aizsprostots galvenais asinsvads, kas transportē asinis no tīklenes. Tā rezultātā paaugstinās VEGF līmenis, izraisot šķidruma izplūšanu tīklenē un līdz ar to makulas (tīklenes daļa, kas nodrošina labu redzi) pietūkumu, ko sauc par makulas tūsku. Kad makulā ieplūst šķidrums, centrālā redze kļūst neskaidra.

Pacientiem ar TVZO viens vai vairāki galvenā asinsvada zari, kas transportē asinis no tīklenes, ir bloķēti. VEGF līmenis paaugstinās kā atbildes reakcija šķidruma noplūdei tīklenē, kas tādejādi izraisa makulas tūsku.

Diabētiskā makulas tūska ir tīklenes tūska diabēta slimniekiem, ko izraisa šķidruma izplūšana no makulas asinsvadiem. Makula ir tīklenes daļa, kas nodrošina labu redzes asumu. Šķidruma uzkrāšanās makulā izraisa centrālās redzes pasliktināšanos.

Ir pierādīts, ka Opuviz aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī, no kuriem bieži izplūst šķidrums vai asinis. Opuviz var palīdzēt stabilizēt, un daudzos gadījumos – uzlabot redzes pasliktināšanos, kas saistīta ar mitro SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV.

1. **Kas Jums jāzina pirms Opuviz ievadīšanas**

**Jums neievadīs Opuviz:**

* ja Jums ir alerģija pret afliberceptu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
* ja Jums ir aktīva acs vai apkārtējo audu infekcija vai aizdomas par šādu infekciju (okulāra vai periokulāra infekcija);
* ja Jums ir nopietns acs iekaisums (par kuru liecina sāpes vai apsārtums).

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Opuviz lietošanas konsultējieties ar ārstu:

* ja Jums ir glaukoma;
* ja kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai apduļķojumus un ja pēkšņi palielinājies

apduļķojumu izmērs vai to parādīšanās biežums;

* ja Jums veikta acs operācija iepriekšējo četru nedēļu laikā vai paredzēts veikt operāciju nākamajās četrās nedēļās;
* ja Jums ir smaga TCVO vai TVZO (išēmiska TCVO vai TVZO), ārstēšana ar Opuviz nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

* Opuviz drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav pētīta un šāda ievadīšana var palielināt blakusparādību risku;
* Opuviz injekcija dažiem pacientiem var izraisīt acs spiediena (intraokulārā spiediena) paaugstināšanos 60 minūšu laikā pēc injekcijas. Ārsts to uzraudzīs pēc katras injekcijas;
* ja Jums attīstās infekcija vai iekaisums acs iekšpusē (endoftalmīts) vai citas komplikācijas, Jums var rasties sāpes acīs vai pieaugošs diskomforts, pieaugošs acs apsārtums, neskaidra redze vai redzes pasliktināšanās, paaugstināta jutība pret gaismu. Ļoti svarīgi ir pēc iespējas ātrāk diagnosticēt un ārstēt jebkādus simptomus;
* ārsts pārbaudīs, vai Jums nav citi riska faktori, kas var paaugstināt plīsuma vai atslāņošanās iespēju kādā no acs aizmugurējiem slāņiem, kuru gadījumā Opuviz ievadīs, ievērojot piesardzību;
* Opuviz nav ieteicams lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku nedzimušajam bērnam;
* sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Opuviz injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Opuviz līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas) risku, kas var izraisīt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu notikumu risks pēc Opuviz injekcijas acī. Dati par drošumu pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV, kuriem pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, mini insults (pārejoša išēmiska lēkme) vai sirdslēkme, ir ierobežoti. Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, Opuviz tiks lietots ar piesardzību.

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

* pacienti ar 1. tipa diabēta izraisītu DMT;
* diabēta slimnieki ar ļoti augstu vidējo cukura līmeni asinīs (HbA1c virs 12%);
* diabēta slimnieki ar diabēta izraisītu acu slimību, ko sauc par proliferatīvo diabētisko retinopātiju.

Nav pieejama pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

* pacienti ar akūtām infekcijām;
* pacienti ar citām acu slimībām, piemēram, tīklenes atslāņošanos vai makulas caurumu;
* cukura diabēta pacienti ar nekontrolētu augstu asinsspiedienu.
* neaziātu pacienti, kuriem ir ar miopiju saistīta DNV;
* pacienti, kuriem iepriekš veikta ar miopiju saistītas DNV ārstēšana;
* pacienti ar bojājumiem, kas neatrodas makulas centrālajā daļā (ekstrafoveāliem bojājumiem) ar miopiju saistītai DNV.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, ārsts ņems vērā šo informācijas trūkumu, ārstējot Jūs ar Opuviz.

**Bērni un pusaudži**

Opuviz lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta, jo mitrā SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistīta DNV rodas galvenokārt pieaugušajiem. Tādēļ uz šo vecuma grupu Opuviz lietošanas norādījumi neattiecas.

**Citas zāles un Opuviz**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

**-** Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Opuviz injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

* Nav pieredzes par Opuviz lietošanu grūtniecības laikā. Opuviz grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums nepārsniedz iespējamo risku vēl nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, pirms Opuviz terapijas lietošanas pārrunājiet to ar ārstu.
* Neliels aflibercepta daudzums var izdalīties cilvēka pienā. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, nav zināma. Opuviz nav ieteicams lietot barošanas ar krūti laikā. Ja barojat bērnu ar krūti, pirms ārstēšanas ar Opuviz pārrunājiet to ar ārstu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Opuviz injekcijas Jums var rasties pārejoši redzes traucējumi. Šo traucējumu laikā nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

**Opuviz satur**

* mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, kas nozīmē, ka būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.
* 0,003 mg polisorbāta 20 katrā 0,01 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jūsu zīdainim ir alerģija.

1. **Kā ievadīs Opuviz**

Opuviz Jums acī ievadīs ārsts, kuram ir pieredze acs injekciju veikšanā, aseptiskos (tīros un sterilos) apstākļos.

Ieteicamā deva ir 2 mg aflibercepta (0,05 ml).

Opuviz Jūs saņemsiet kā injekciju acī (intravitreāla injekcija).

Pirms injekcijas ārsts izmantos dezinficējošu acs šķīdumu, lai rūpīgi notīrītu aci un pasargātu no infekcijas attīstības. Ārsts Jums nozīmēs arī vietējas iedarbības pretsāpju līdzekli, lai novērstu sāpes, kas var rasties injekcijas laikā.

**Mitrā SMD**

Pacienti ar mitro SMD saņems vienu injekciju vienu reizi mēnesī pirmos trīs mēnešus pēc kārtas un pēc tam vēl vienu injekciju pēc turpmākajiem diviem mēnešiem.

Ārsts izlems, vai intervāls starp zāļu ievadīšanas injekcijām tiks saglabāts ik pēc diviem mēnešiem, vai tas tiks pakāpeniski palielināts ar 2 vai 4 nedēļu intervālu, ja Jūsu rādītāji būs stabili.

Ja Jūsu rādītāji pasliktinās, intervāli starp injekcijām var tikt samazināti.

Ja vien Jūs nenovērojat kādas problēmas vai to nav ieteicis ārsts, ārsta apmeklējumi starp injekciju izdarīšanas reizēm nav nepieciešami.

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

Ārsts noteikts vispiemērotāko ārstēšanas grafiku Jums. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Opuviz injekciju, kas tiks veikta vienu reizi mēnesī.

Intervāls starp divu devu ievadīšanu nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Ja Jūsu stāvoklis neuzlabojas no nepārtrauktas terapijas, ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt ārstēšanu ar Opuviz.

Jūsu ārstēšanu turpinās ar ikmēneša injekcijām, kamēr Jūsu stāvoklis būs stabils. Var būt nepieciešamas trīs vai vairākas ikmēneša injekcijas.

Ārsts uzraudzīs Jūsu reakciju pret ārstēšanu un, lai uzturētu stabilu stāvokli, turpmākajā ārstēšanā var pakāpeniski pagarināt intervālu starp injekcijām. Ja pēc garākiem terapijas intervāliem Jūsu stāvoklis sāks pasliktināties, ārsts attiecīgi intervālus saīsinās.

Atbilstoši Jūsu reakcijai pret ārstēšanu ārsts pieņems lēmumu par turpmāko grafiku, lai veiktu pārbaudes un ārstēšanu.

**Diabētiskā makulas tūska (DMT)**

Pacienti ar DMT saņems vienu injekciju vienu reizi mēnesī pirmos piecus mēnešus pēc kārtas un pēc tam vienu injekciju reizi 2 mēnešos.

Intervālu starp zāļu ievadīšanu var turpināt vienu reizi 2 mēnešos vai piemērot atbilstoši Jūsu stāvoklim, pamatojoties uz ārsta izmeklējumiem. Ārsts sagatavos Jūsu turpmāko izmeklējumu grafiku.

Ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt terapiju ar Opuviz, ja tiks noteikts, ka Jums nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas.

**Ar miopiju saistīta DNV**

Pacienti, kuriem ir ar miopiju saistīta DNV, tiks ārstēti ar vienu injekciju. Jūs saņemsiet papildu injekcijas tikai tad, ja ārsts izmeklējumos nosaka, ka Jūsu stāvoklis nav uzlabojies.

Intervāls starp divu devu ievadīšanu nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Ja Jūs izārstējaties, bet pēc tam atkal saslimstat, ārsts var atkārtoti uzsākt ārstēšanu. Ārsts sagatavos Jūsu turpmāko izmeklējumu grafiku.

Detalizēti lietošanas norādījumi sniegti lietošanas instrukcijas beigās sadaļā “Opuviz sagatavošana un ievadīšana pieaugušajiem”.

**Ja tiek izlaista Opuviz deva**

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

**Opuviz terapijas pārtraukšana**

Pirms terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

1. **Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Varētu attīstīties **alerģiskas reakcijas** (paaugstināta jutība). **Tās var būt nopietnas, tāpēc Jums nekavējoties jāsazinās ar ārstu**.

Ievadot Opuviz, iespējamas dažas blakusparādības, kas skar acis un ir saistītas ar injekcijas procedūru. Dažas no tām var būt **nopietnas** un iekļaut **aklumu**, **smagu infekciju vai iekaisumu acī** (endoftalmītu), **gaismas jutīgās acs mugurējās daļas atslāņošanos, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanos vai plīsumu)**, lēcas apduļķošanos** (kataraktu), **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī), **gelam līdzīgas vielas atslāņošanos no tīklenes acs iekšienē** (stiklveida ķermeņa atslāņošanos) un **acs iekšējā spiediena paaugstināšanos**, skatīt 2. punktu. Klīniskajos pētījumos šīs nopietnās blakusparādības, kas skar acis, novēroja retāk kā 1 gadījumā no 1900 injekcijām.

Ja pēc injekcijas Jums pēkšņi pasliktinās redze vai pastiprinās sāpes vai apsārtums acī, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

**Ziņoto blakusparādību saraksts**

Zemāk norādītas ziņotās blakusparādības, kas varētu būt saistītas ar injekcijas procedūru vai zāļu iedarbību. Lūdzu, neuztraucieties, jo iespējams, ka neviena no tām neradīsies. Vienmēr konsultējieties ar ārstu, ja parādās aizdomas par blakusparādībām.

**Ļoti bieži sastopamas blakusparādības** (*var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*):

* redzes pasliktināšanās;
* asiņošana acs aizmugurējā daļā (asinsizplūdums tīklenē);
* asinīm pieplūdusi acs, ko izraisa asinsizplūdums no mazajiem asinsvadiem acs ārējā slānī;
* sāpes acī.

**Bieži sastopamās blakusparādības** (*var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem*):

* acs mugurējās daļas vienas kārtas atslāņošanās vai plīsums, kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes pigmentepitēlija plīsums\*/atslāņošanās, tīklenes atslāņošanās/plīsums);

\*Stāvokļi, kuru rašanos saista tikai ar mitro SMD. Novēroti tikai mitrās SMD pacientiem.

* tīklenes deģenerācija (rada redzes traucējumus);
* asiņošana acī (asinsizplūdums stiklveida ķermenī);
* noteiktas lēcas apduļķošanās formas (katarakta);
* acs ābola priekšējā (radzenes) slāņa bojājums;
* acs spiediena palielināšanās;
* kustīgi plankumi redzes laukā (apduļķojumi);
* gelam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
* sajūta, ka kaut kas ir acī (svešķermeņa sajūta acī);
* pastiprināta asarošana;
* acs plakstiņa pietūkums;
* asiņošana injekcijas vietā;
* acs apsārtums.

**Retāk sastopamas blakusparādības** (*var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem*):

* alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība) \*\*;

\*\*Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagas alerģijas (anafilaktiskiem/anafilaktoīdiem) reakciju gadījumiem.

* smags iekaisums vai infekcija acs iekšpusē (endoftalmīts);
* acs varavīksnenes vai citu daļu iekaisums (irīts, uveīts, iridociklīts, priekšējās kameras iekaisums);
* neparasta sajūta acī;
* plakstiņa kairinājums;
* acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) pietūkums.

**Reti sastopamas blakusparādības** *(var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem):*

* aklums;
* lēcas apduļķošanās, ko izraisījis ievainojums (traumatiska katarakta);
* gelam līdzīgas vielas iekaisums acs iekšpusē;
* strutas acī.

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- acs baltās daļas iekaisums, kas saistīts ar apsārtumu un sāpēm (sklerīts).

Klīniskajos pētījumos novēroja palielinātu asiņošanas biežumu no mazajiem asinsvadiem acs ārējā slānī (konjunktīvas asiņošana) pacientiem ar eksudatīvo SMD, kuri lietoja asinis šķidrinošas zāles. Šis palielinātais biežums bija salīdzināms pacientiem, kuri lietoja ranibizumabu un afliberceptu.

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Opuviz līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostojuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas) risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu blakusparādību risks pēc Opuviz injekcijas acī.

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, Opuviz lietošanas laikā pastāv imūnas reakcijas (antivielu veidošanās) iespēja.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

1. **Kā uzglabāt Opuviz**

* Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
* Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
* Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
* Neatvērtu flakonu 3 dienas var uzglabāt ārpus ledusskapja istabas temperatūrā līdz , 30°C.
* Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
* Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

1. **Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Opuviz satur**

* Aktīvā viela ir aflibercepts. Viens flakons satur vismaz 0,1 ml izvelkama tilpuma, kas atbilst vismaz 4 mg aflibercepta.

Vienā flakonā ir 2 mg aflibercepta deva 0,05 ml.

* Citas sastāvdaļas ir: nātrija dihidrogēnfosfāta dihidrāts, dinātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts, saharoze, polisorbāts 20 (E 432), ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt 2. punktā “Opuviz satur”.

**Opuviz ārējais izskats un iepakojums**

Opuviz ir šķīdums injekcijām (injekcija) flakonā. Šķīdums ir caurspīdīgs, bezkrāsains līdz gaiši dzeltens.

Iepakojumā ir 1 flakons + 1 adata ar filtru.

Iepakojumā ir 1 flakons.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nīderlande



**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta MM/GGGG**

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

--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

**Opuviz sagatavošana un ievadīšana pieaugušajiem**

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai vienā acī.

Flakons satur vairāk par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml). Pirms injekcijas liekais tilpums jāizvada.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu, vai tajā nav redzamas svešas daļiņas un/vai notikušas krāsas izmaiņas, vai arī jebkādas fiziskā izskata izmaiņas. Izmetiet zāles, ja novērojat kādu no šīm pazīmēm.

Iepakojums, kurā ietilpst tikai flakons

Lai sagatavotu un veiktu intravitreālu injekciju, nepieciešamas šādas vienreizlietojamās medicīniskās ierīces:

* adata ar 5 µm filtru (18G × 1½ collas);
* injekciju adata (30G × ½ colla);
* 1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi).

Šīs ierīces neietilpst šajā iepakojumā.

Iepakojums, kurā ietilpst flakons + adata ar filtru

Lai sagatavotu un veiktu intravitreālu injekciju, nepieciešamas šādas vienreizlietojamās medicīniskās ierīces:

* adata ar 5 µm filtru (18G × 1½ collas, 1,2 mm × 40 mm, ietilpst komplektā);
* injekciju adata (30G × ½ colla, neietilpst šajā komplektā);
* 1 ml sterila šļirce (ar 0,05 ml atzīmi, neietilpst šajā komplektā).

Adata ar filtru

Adata ar filtru nav paredzēta injicēšanai ādā. Neapstrādājiet adatu ar filtru autoklāvā.

Nelietojiet to, ja individuālais iepakojums ir bojāts. Izlietoto adatu ar filtru izmetiet atbilstošā asu priekšmetu savākšanas konteinerā.

Uzmanību: adatas ar filtru atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/ievainojumu. Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30G × ½ collas injekciju adata.

*Norādījumi flakona lietošanai*

Attēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, līniju zīmēšana

Apraksts ģenerēts automātiski1. Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.

2. Pievienojiet sterilajai 1 ml šļircei iepakojumā iekļauto 18G × 1½ collu adatu ar 5 mikronu filtru.

Attēls, kurā ir skečs, dizains, antena, ilustrācija

Apraksts ģenerēts automātiski

3.Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei.

Attēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, māksla

Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, balts

Apraksts ģenerēts automātiski4. Izmantojot aseptisku tehniku, ievelciet visu Opuviz flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu satura ievilkšanu. Lai izvairītos no gaisa ievilkšanas, pārliecinieties, ka filtra adatas slīpais gals ir iegremdēts šķīdumā. Satura ievilkšanas laikā sagāziet flakonu, lai filtra adatas slīpais gals turpinātu atrasties šķīdumā.

Šķīdums

Adatas slīpajam galam jābūt

vērstam uz leju

5. Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru.

6. Noņemiet adatu ar filtru un piemērotā veidā izmetiet to.

Piezīme: adatu ar filtru nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.

Attēls, kurā ir instruments, adata

Apraksts ģenerēts automātiski7. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet 30G × ½ collas injekciju adatu šļirces galam.

Attēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, krāsojamā grāmata

Apraksts ģenerēts automātiski8. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.

Attēls, kurā ir teksts, diagramma, aplis

Apraksts ģenerēts automātiskiAttēls, kurā ir teksts, ekrānuzņēmums, dizains

Apraksts ģenerēts automātiski9.Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa augšējā plakanā mala atrodas uz vienas līnijas ar 0,05 ml atzīmi uz šļirces.

Šķīdums pēc gaisa burbuļu un lieko zāļu izspiešanas

Virzuļa augšējā plakanā mala

0,05 ml

Dozēšanas līnija

0,05 ml

10.Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no viena flakona var palielināt iespējamu infekcijas pārnešanas risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.