

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm 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

Baiama 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Viena pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml ievēljamu tilpumu, kas atbilst vismaz 3,6 mg aflibercepta. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,05 ml devas ievadīšanai, kas satur 2 mg aflibercepta.

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz iedzeltens, izosmotisks šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Baiama ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem, lai ārstētu:

- neovaskulāro (eksudatīvo jeb mitro) senilo (vecuma) makulas deģenerāciju (SMD) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- redzes traucējumus makulas tūskas dēļ pēc tīklenes vēnas oklūzijas (tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO) vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- redzes traucējumus diabētiskās makulas tūskas dēļ (DMT) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- ar miopiju saistītas dzīslenes neovaskularizācijas (miopiskās DNV) izraisītus redzes traucējumus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Baiama ir paredzēta tikai intravitreālai injekcijai.

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

Devas

Eksudatīvā (mitrā) SMD

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

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

Pamatojoties uz ārsta slēdzienu 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.

Novērošana starp injekcijām nav obligāta. Pamatojoties uz ārsta slēdzienu, novērošanas vizītes var būt biežākas nekā injekciju vizītes.

Intervāli starp zāļu ievadīšanas injekcijām, kas ir garāki par 4 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 Baiama deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

Pēc terapijas uzsākšanas injekcijas jāturpina vienu reizi mēnesī. Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Ja redzes un anatomiskie iznākumi liecina, ka pacientam nav uzlabošanās no ilgstošas terapijas, Baiama 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 nav pietiekami, lai lemtu par šo intervālu garumu. Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

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

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

Diabētiskā makulas tūska

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

Baiama terapiju uzsāk ar vienu injekciju mēnesī, tā piecas devas pēc kārtas, pēc tam tiek veikta viena injekcija ik pēc 2 mēnešiem.

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. Dati par ārstēšanas intervāliem, kas pārsniedz 4 mēnešus, ir ierobežoti. Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

Ārstēšanas intervāli, kas mazāki par 4 nedēļām starp injekcijām, nav pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

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

Uzraudzības grafiks jānosaka ārstējošam ārstam.

Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Īpašas pacientu grupas

Aknu un/vai nieru darbības traucējumi

Aflibercepts nav īpaši pētīts pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem.

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediatriskā populācija

Baiama drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Aflibercepts nav piemērots lietošanai pediatriskā populācijā eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV indikācijas gadījumā.

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 plakstiņu pletēja (vai līdzvērtīga instrumenta) lietošana.

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

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

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

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml šķīduma injekcijām). Šļirces ievēljamais tilpums ir viss šķīduma daudzums, ko var izvadīt no šļirces, un tas nav paredzēts

izmantošanai pilnā apjomā. Baiama pilnšļirces ievēlamais tilpums ir vismaz 0,09 ml. **Pirms ieteicamās devas injekcijas liekais tilpums jāizvada** (skatīt 6.6. apakšpunktu).

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

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

Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāizmet.

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

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva okulāra vai periokulāra infekcija vai aizdomas par to.
- Aktīvs, smags intraokulārs iekaisums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

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

Pilnšļirces 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 Baiama, ja intraokulārais spiediens ir ≥ 30 mmHg). Visos gadījumos atbilstoši jākontrolē un jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva diska perfūzija.

Imūngenitāte

Tā kā šis ir terapeitisks proteīns, pastāv imūngenitātes iespējamība, lietojot Baiama (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānorāda, ka viņiem jāziņo par jebkādam 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 saistītas DNV, kuriem anamnēzē pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, pārejoša išēmiska lēkme vai miokarda infarkts, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Cita informācija

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

- 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;
- vienlaicīga lietošana ar citām anti-VEGF (asinsvadu endoteliālais augšanas faktors) zālēm;
- dati par aflibercepta lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām) nav pieejami;
- riska faktori, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsumu pēc anti-VEGF terapijas eksudatīvas SMD ārstēšanai, ietver plašu un/vai izteiktu tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanu. Uzsākot aflibercepta terapiju, pacientiem ar šiem tīklenes pigmentepitēlija plīsumu riska faktoriem jāievēro piesardzība;
- ārstēšana jāpārtrauc pacientiem ar tīklenes plaisveida atslāņošanu 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 nekā nākamajā paredzētajā terapijas reizē šādos gadījumos:
 - labākā koriģētā redzes asuma (LKRA) samazināšanās par ≥ 30 burtiem, salīdzinot ar iepriekšējo redzes asuma novērtējumu;
 - subretināls asinsizplūdums, kas skāris centrālo bedrīti (*fovea*), vai, ja asinsizplūduma lielums ir $\geq 50\%$ no kopējā bojājuma laukuma;
- deva jāatliek 28 dienas pirms vai pēc veiktas vai plānotas intraokulāras ķirurģiskas iejaukšanās;
- afliberceptu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien iespējama ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jāizmanto 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 ierobežotiem datiem

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 pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju. Ārstējot šādus pacientus, ārstam ir jāņem vērā šīs informācijas trūkums.

Nav pieredzes par aflibercepta lietošanu 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 0,015 mg polisorbāta 20 katrā ievadītajā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās aflibercepta intravitreālās injekcijas jāizmanto 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, afliberceptu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums neatsver 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 sagaidāms, ka zīdaiņa organismā absorbēto zāļu daudzums būs minimāls. Aflibercepta ietekme uz jaundzimušo/zīdaiņi, kas tiek baroti ar krūti, nav zināma.

Piesardzības nolūkos aflibercepta 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 sagaidāma pēc okulāras ievadīšanas ar ļoti mazu sistēmisko iedarbību.

4.7. 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 atjaunojusies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nopietnas nevēlamas okulāras blakusparādības pētītajā acī, kas saistītas ar injekcijas procedūru, novēroja retāk nekā 1 no 1 900 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, kuri 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 saistītās DNV III fāzes pētījumos un kurām ir pamatota iespējama cēloņsakarība ar injekcijas procedūru vai zālēm.

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma,

izmantojot šādu iedalījumu:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ 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 pacientiem III fāzes pētījumos (apvienotie dati no III fāzes pētījumiem SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV indikācijai) 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	Tīkles pigmentepitēlija plīsums*, tīkles pigmentepitēlija atslāpošanās, tīkles degenerācija, asinsizplūdums stiklveida ķermenī, katarakta, kortikāla katarakta, nukleāra katarakta, subkapsulāra katarakta, radzenes erozija, radzenes abrāzija, intraokulārā spiediena paaugstināšanās, neskaidra redze, stiklveida ķermeņa apduļķojumi, stiklveida ķermeņa atslāpošanās, sāpes injekcijas vietā, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, plakstiņa tūska, asinsizplūdums injekcijas vietā, punktveida keratīts, konjunktīvas hiperēmija, acs hiperēmija
	Retāk	Endoftalmīts**, tīkles atslāpošanās, tīkles 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, vitrits, strutu uzkrāšanās acs priekšējā kamerā
	Nav zināms	Sklerīts****

* Stāvokļi, kas zināmi kā saistīti ar eksudatīvo SMD. Novēroti tikai eksudatīvās SMD pētījumos.

** Pozitīva un negatīva uzsējuma 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 konjunktīvas hemorāģijas palielinātu sastopamību pacientiem, kuri lietoja antitrombotiskos līdzekļus. Šī palielinātā sastopamība bija salīdzināma 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 novērota maza arteriālas trombembolijas sastopamība pacientiem ar SMD, DMT, CVO un miopiju saistītu DNV. Ņemot vērā indikācijas, būtiskas atšķirības starp pacientu grupām, kas tika ārstēti ar afliberceptu un attiecīgām salīdzinājuma pacientu grupām, netika novērotas.

Tāpat kā lietojot citus terapeitiskus proteīnus, lietojot Baiama, pastāv imūngenitātes 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi antineovaskularizācijas līdzekļi
ATĶ kods: S01LA05

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

Aflibercepts ir iegūts no Ķīnas kāmjū 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.

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

Darbības mehānisms

Vaskulārais endoteliālais augšanas faktors-A (VEGF-A) un placentas augšanas faktors (*placental growth factor* – PlGF) ir VEGF angiogēnētisko faktoru grupas locekļi, kas var darboties kā spēcīgi endoteliālo šūnu mitogēnēzes, 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 leukocītu 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 leukocītu infiltrāciju un asinsvadu iekaisumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Eksudatīvā SMD

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

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma afliberceptu (viena injekcija mēnesī 3 mēnešus pēc kārtas, pēc tam – viena injekcija ik pēc 2 mēnešiem), 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 vienu reizi mēnesī.

VIEW1 pētījumā bija vidējā TCB samazināšanās optiskās koherences tomogrāfijā (OKT) (-130 un -129 mikroni 52. nedēļā attiecīgi pētījuma grupā 2 mg aflibercepta vienu reizi ik pēc diviem mēnešiem un 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi mēnesī). Arī VIEW2 pētījuma 52. nedēļā bija vidējā TCB samazināšanās OKT (-149 un -139 mikroni attiecīgi pētījuma grupā 2 mg aflibercepta vienu reizi ik pēc diviem mēnešiem un 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi mēnesī). DNV bojājuma 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 kā VIEW pētījums, izmantojot 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 tīklenes centrālajā biezumā (TCB) vidējā samazināšanās OKT bija -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 -nedēļu pielāgojuma grupā un 4 -nedēļu pielāgojuma grupā. Pacientu īpatsvars bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija 68,3% un 69,1% attiecīgi 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 viena papildu injekcija veikšana 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 ik pēc 8 nedēļām) vismaz vienu reizi, TCB saglabājās augstāks, bet vidējā TCB samazināšanās no sākuma stāvokļa līdz 104. nedēļai bija -160,4 mikroni, kas bija līdzīgi pacientiem, kuri tika ārstēti Q8 (vienu reizi ik pēc 8 nedēļām) vai retākos intervālos.

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas un vēnas zara oklūzijas

TCVO un TVZO gadījumā sākas tīklenes išēmija un pastiprināta VEGF izdalīšanās, 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 injekcijas, novēroja konsekventu, ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (noteikta pēc vidējā TCB uzlabošanās). 24. nedēļā TCB samazināšanās bija ievērojami pārkā salīdzinājumā ar kontroles grupām visos trīs pētījumos (COPERNICUS pētījumā (TCVO): -457 vs. -145 mikroni; GALILEO pētījumā (TCVO): -449 vs. -169 mikroni; VIBRANT pētījumā (TVZO): -280 vs. -128 mikroni).

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

Diabētiskā makulas tūska

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

VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos 52. nedēļā noteiktā vidējā TCB samazināšanās bija statistiski nozīmīgi lielāka pacientiem, kuri tika ārstēti ar afliberceptu, nekā lāzera kontroles grupā, attiecīgi -192,4 un -183,1 mikroni aflibercepta 2Q8 grupās un -66,2 un -73,3 mikroni kontroles grupās. 100.

nedēļā samazināšanās saglabājās, un bija -195,8 un -191,1 mikroni 2Q8 aflibercepta grupās un -85,7 un -83,9 mikroni kontroles grupās, attiecīgi VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos.

VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos tika izvērtēta ≥ 2 pakāpju uzlabošanās digitālās retinopātijas skrīningā (DRS) iepriekš noteiktā veidā. DRS rezultāts bija novērtējams 73,7% pacientu VIVID^{DME} pētījumā un 98,3% pacientu VISTA^{DME} pētījumā. 52. nedēļā ≥ 2 pakāpju uzlabošanās DRS bija 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 redzei visbīstamākais 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, ievadot 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 (VIEW 1 un VIEW 2) ar kopumā 2 412 ārstētiem pacientiem, un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (1 817 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 tika randomizēti attiecībā 1:1:1:1, lai saņemtu 1 no 4 devas lietošanas shēmām:

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

Pētījumu otrajā gadā pacienti turpināja saņemt sākotnēji randomizēto devu, bet tika izmantota modificēta devas ievadīšanas shēma, 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 īpatsvars, kuri saglabāja redzi, tas ir, 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 kombinētās analīzes rezultāti norādīti turpmāk 2. tabulā un 1. attēlā.

2. tabula. Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā (primārā analīze) un 96. nedēļā; kombinēti dati no VIEW1 un VIEW2 pētījumiem^{B)}

Efektivitātes iznākums	Aflibercepts 2Q8 ^{E)} (2 mg aflibercepta vienu reizi ik pēc 8 nedēļām pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām) (N = 607)		Ranibizumabs 0,5Q4 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi ik pēc 4 nedēļām) (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 īpatsvars ar < 15 burtu zudumu no sākuma stāvokļa (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Starpība ^{C)} (95% TI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS ^{A)} noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	8,40	7,62	8,74	7,89
Vidējā starpība LS ^{A)} (ETDRS burti) ^{C)} (95% TI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Pacientu īpatsvars ar ≥ 15 papildu burtiem no sākuma stāvokļa	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Starpība ^{C)} (95% TI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākais koriģētais redzes asums.

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 kopa), *Last Observation Carried Forward* (LOCF – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamo periodu) visām analīzēm, izņemot pacientu īpatsvaram, kuriem saglabājās redzes asums 52. nedēļā, kas ir protokolā noteiktā grupa (PPS – *Per Protocol Set*).

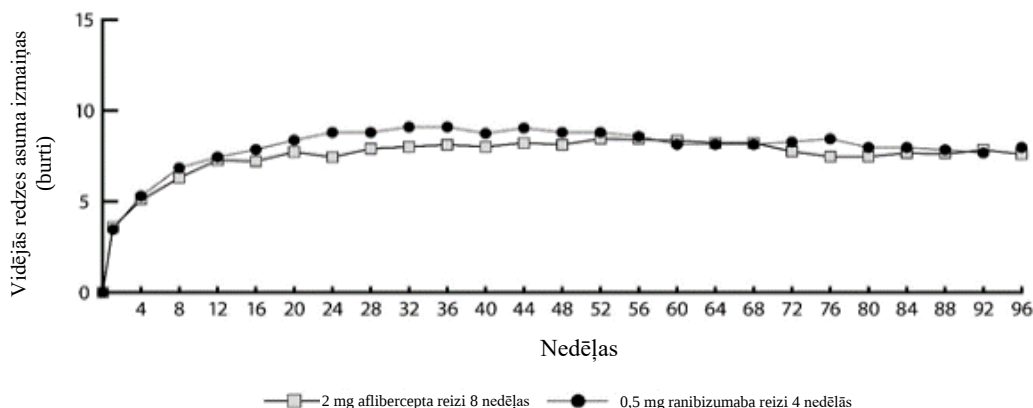
C) Starpība ir aflibercepta grupas vērtība, no kuras atņemta ranibizumaba grupas vērtība. Pozitīva vērtība liecina par ieguvumu aflibercepta grupai.

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

1. attēls. Redzes asuma vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai kombinētiem datiem no View1 un View2 pētījuma



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

Vidējā DNV samazināšanās bija acīmredzama 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 analizē atbilda rezultātiem visā populācijā.

ALTAIR bija 96 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts pētījums, kas tika veikts 247 japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, ar mērķi noskaidrot 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) afliberceptu “ārstēt un pagarināt” ar 2 nedēļu pielāgojumu un 2) afliberceptu “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.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vidējās izmaiņas BCVA no sākotnējām vērtībām līdz 52. nedēļai. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri nezaudēja ≥ 15 burtus un pacientu īpatsvars, kuri 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 īpatsvars, kuri nezaudēja ≥ 15 burtus, divās ārstēšanas grupās bija līdzīgs (96,7 % 2 nedēļu un 95,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupās). Pacientu īpatsvars, kuri ieguva ≥ 15 burtus, 52. nedēļā bija 32,5% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 30,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Pacientu īpatsvars, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām un vairāk, bija 42,3%

2 nedēļu pielāgojuma grupā un 49,6% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Turklāt 4 nedēļu pielāgojuma grupā 40,7% pacientu zāļu ievadīšanu intervāls tika pagarināts līdz 16 nedēļām. Pēdējā vizītē līdz 52. nedēļai attiecīgi 56,8% un 57,8% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu pielāgojuma grupās bija ieplānota nākamā injekcija ar intervālu 12 nedēļas vai vairāk.

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

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

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

ARIES pētījumā tika noteikts arī to pacientu īpatsvars, kuriem, pamatojoties uz pētnieka lēmumu, bija nepieciešama biežāka ārstēšana, nekā ik pēc 8 nedēļām. Pētījuma laikā 62 pacienti no 269 pacientiem saņēma biežākas devas vismaz vienu reizi. Šādi pacienti palika pētījumā un saņēma ārstēšanu atbilstoši pētnieka labākajam klīniskajam vērtējumam, bet ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām, un šo pacientu ārstēšanas intervālus pēc tam varēja pagarināt. 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 $+2,3 \pm 15,6$ 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 tika randomizēti attiecībā 3:2, lai saņemtu 2 mg aflibercepta ik pēc 4 nedēļām (2Q4), vai kontroles grupā, lai saņemtu 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 (kontrolē kontrolē) līdz 52. nedēļai. No šī brīža visi pacienti tika ārstēti, ja atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, 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.

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

3. tabula. Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā, 52. nedēļā un 76./100. nedēļā (pilnas analīzes kopa ar LOCF^{C)}) 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 s grupa (N = 73)	Aflibercepts 2 mg (N = 114)	Kontroles grupa ^{E)} (N = 73)	Aflibercepts ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroles grupa ^{E,F)} (N = 73)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroles s Grupa (N = 68)	Aflibercepts 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Aflibercepts ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroles s grupa ^{G)} (N = 68)
Pacientu īpatsvars 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 starpība ^{A,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 BCVA ^{C)} izmaiņas atbilstoši ETDRS ^{C)} noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Vidējā starpība LS ^{A,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 salīdzinājumā ar pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa salīdzinājumā ar Āzijas/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī (> 20/200 un ≤ 20/200).

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākais koriģētais redzes asums.

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

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

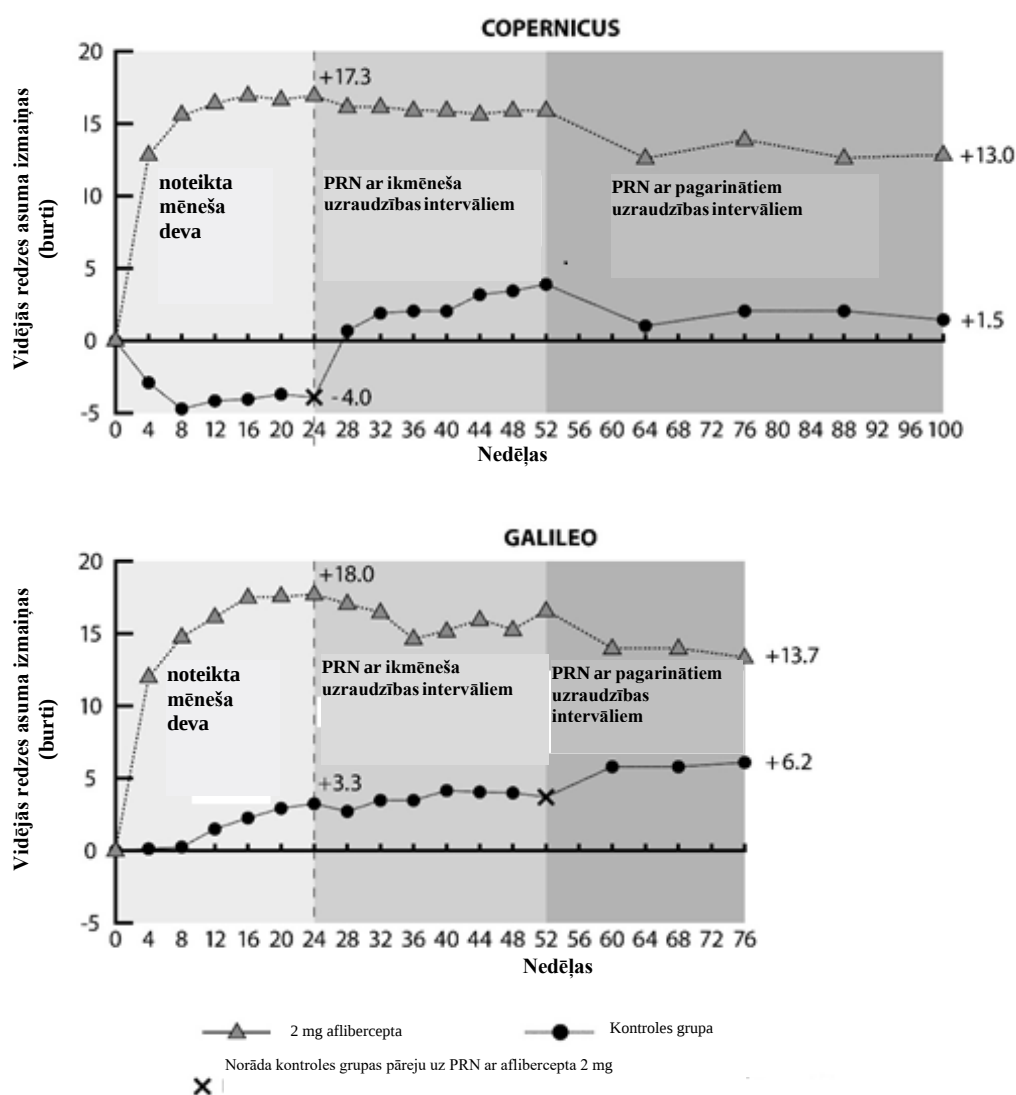
SD: Standarta deviācija.

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

D) Mazāko kvadrātu metode un ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, reģions (Amerika salīdzinājumā ar pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa salīdzinājumā ar 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 aflibercepta 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 aflibercepta 2 mg, sākot ar katru 8. nedēļu laika periodā no 52. līdz 68. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru 8. nedēļu.

2. attēls. Redzes asuma vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 76./100. nedēļai pēc ārstēšanas grupas COPERNICUS un GALILEO pētījumos (pilnas analīzes kopa)



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 ietekme visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, vecums, dzimums, rase, sākotnējais redzes asums, TCVO ilgums) katrā pētījumā kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

Analizējot kombinētos datus no GALILEO un COPERNICUS pētījuma, aflibercepts uzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā Redzes 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 ieguvumam Labākajā koriģētās redzes asumā (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 tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 2 mg aflibercepta vienu reizi ik pēc 8 nedēļām pēc 6 sākotnējām ikmēneša injekcijām vai lāzerfotokoagulāciju (lāzera kontroles grupa). 12. nedēļas sākumā pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu lāzerfotokoagulāciju (sauktu par „glābēj-lāzerterapiju”) ar minimālo intervālu 12 nedēļas. Pamatojoties uz iepriekš noteiktiem kritērijiem, pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu glābējterapiju ar aflibercepta 2 mg no 24. nedēļas, ievadot vienu reizi ik pēc 4 nedēļām 3 mēnešus ik pēc 8 nedēļām.

VIBRANT pētījumā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri 24. nedēļā BCVA sasniedza vismaz 15 burtus salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, un aflibercepta grupā novēroja pārkumu salīdzinājumā ar lāzera kontroles grupu.

Sekundārais mērķa kritērijs bija redzes asuma izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, kas VIBRANT pētījumā bija statistiski nozīmīgs, lietojot afliberceptu. Redzes uzlabošanās bija strauja un sasniedza tās stabilizēšanos 3. mēnesī ar sekojošu ietekmes 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 4. tabulā un 3. attēlā.

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

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

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

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

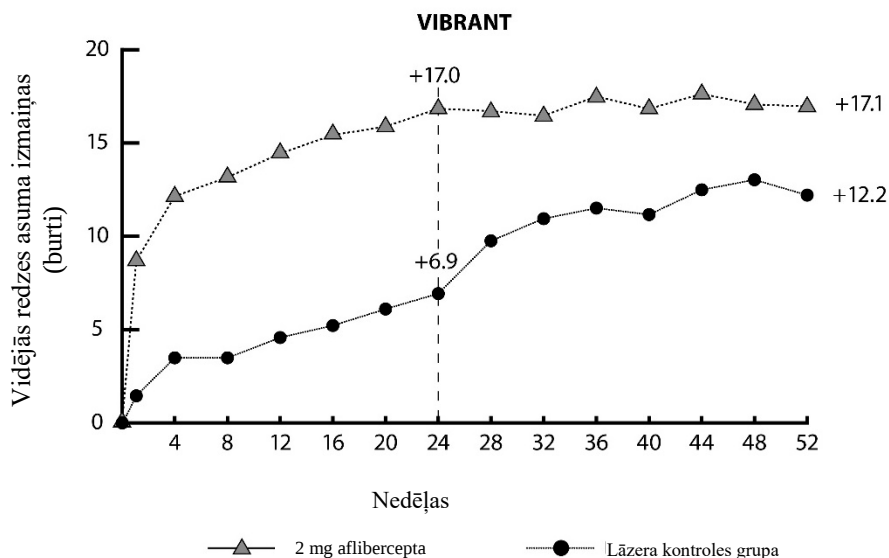
C) Mazāko kvadrātu metode un 95% ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un $\leq 20/200$) un reģions (Ziemeļamerika salīdzinājumā ar Japānu) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariāta.

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 pēc injekcijām ik pēc 8. nedēļām.

F) Nominālā p-vērtība.

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



Sākuma stāvoklī perfuzēto pacientu īpatsvars aflibercepta un lāzera grupā bija attiecīgi 60% un 68%. 24. nedēļā šis īpatsvars bija attiecīgi 80% un 67%. Aflibercepta grupā perfuzēto pacientu īpatsvars saglabājās 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 (VIVID^{DME} un VISTA^{DME}). Kopumā tika ārstēti un efektivitāti varēja izvērtēt 862 pacienti, 576 ārstēti 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 tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu 1 no 3 devas lietošanas shēmām:

- 1) 2 mg aflibercepta ievadīšana vienu reizi ik pēc 8 nedēļām pēc 5 sākotnējām ikmēneša injekcijām (aflibercepts 2Q8);
- 2) 2 mg aflibercepta ievadīšana vienu reizi ik pēc 4 nedēļām (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 abās aflibercepta 2Q8 un aflibercepta 2Q4 grupās pierādīja statistiski nozīmīgāku un pārāku efektivitāti salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šis ieguvums saglabājās līdz 100. nedēļai.

Sīkāki VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumu analīzes rezultāti norādīti zemāk 5. tabulā un 4. attēlā.

5. tabula. Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā un 100. nedēļā (pilnas analīzes kopa ar LOCF) VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos

Efektivitātes iznākumi	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 nedēļas			100 nedēļas			52 nedēļas			100 nedēļas		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 154)
Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS ^E noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājuma 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 īpatsvars ar > 15 papildu burtiem salīdzinājuma ar sākuma stāvokli	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Pielāgo tā starpība ^{D,C,E} (97,5% TI)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

^A Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 5 ikmēneša injekcijām.

^B LS vidējais un TI, pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur sākuma stāvokļa BCVA vērtība ir neatkarīgais mainīgais lielums un faktors ir ārstēšanas grupa.

VIVID^{DME} pētījumā kā papildu faktoru iekļāva reģionu (Eiropa/Austrālija salīdzinājumā ar Japānu pētījumā), bet VISTA^{DME} 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 salīdzinājumā ar Japānu pētījumā) VIVID^{DME} pētījumā un anamnēzē esošu MI vai CVN VISTA^{DME} pētījumā.

^E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākais koriģētās redzes asums.

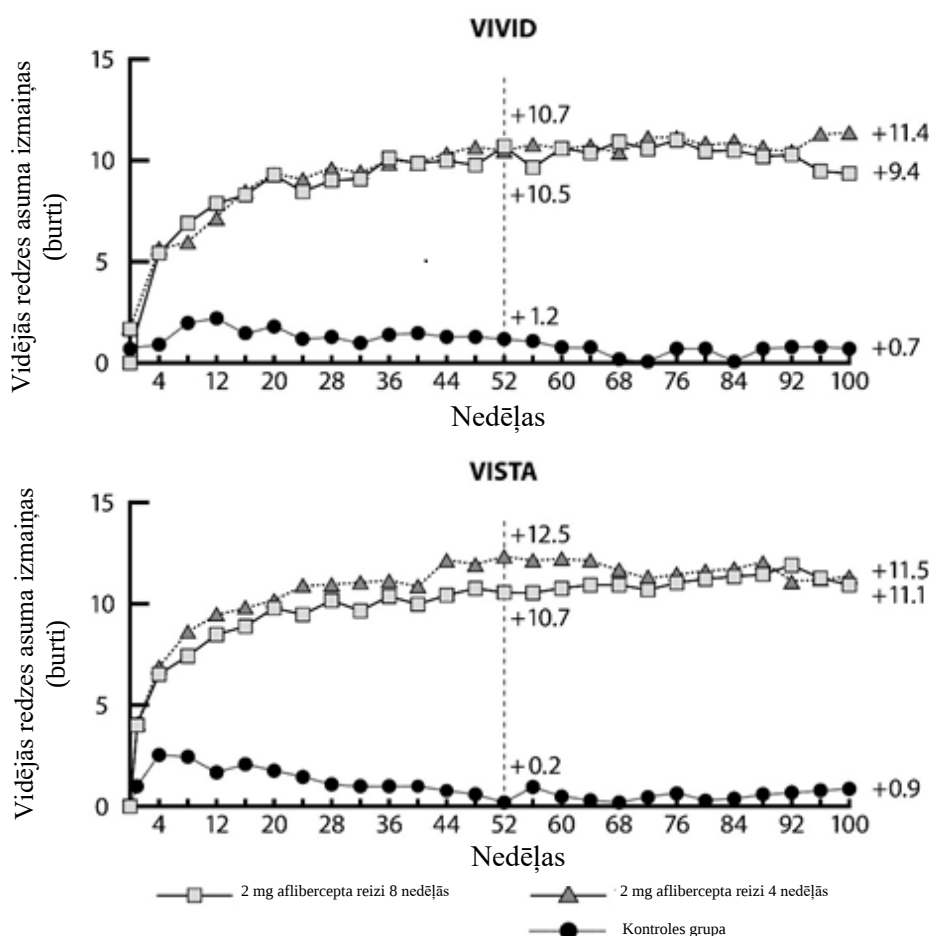
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums.

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

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

TI: Ticamības intervāls.

4. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam no sākuma stāvokļa līdz 100. nedēļai VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos



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

VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos attiecīgi 36 (9%) un 197 (43%) pacienti iepriekš saņēma anti-VEGF terapiju ar 3 mēnešu vai ilgāku zāļu izdalīšanās periodu. Ārstēšanas ietekme pacientu apakšgrupā, kas pirms pētījuma saņēma VEGF inhibitoru, bija līdzīga pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši VEGF inhibitorus.

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

Neatkarīgs salīdzinošs pētījums (*DRCR.net Protocol T*) izmantoja noteiktu lietošanas shēmu, pamatojoties uz noteiktu TCB un atkārtotu redzes ārstēšanas kritēriju. Ievērojot šādu ārstēšanas shēmu, 52. nedēļā aflibercepta ārstēšanas grupā (n = 224) pacienti saņēma vidēji 9,2 injekcijas, kas ir vienāds ar saņemto injekciju skaitu aflibercepta 2Q8 lietotāju grupā VIVID^{DME} un VISTA^{DME}, bet neatkarīgā salīdzinošā pētījuma (*Protocol T*) kopējā efektivitāte aflibercepta terapijas grupā tika salīdzināta ar aflibercepta 2Q8 grupu VIVID^{DME} un VISTA^{DME}. Neatkarīgajā salīdzinošajā pētījumā (*Protocol T*) tika novēroti vidēji 13,3 papildu burti 42 % pacientu, iegūstot vismaz 15 burtus no sākuma stāvokļa. Drošuma rezultāti liecināja, ka kopējā acu un ar acīm nesaistītu blakusparādību (tai skaitā 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 klīniskiem un anatomiskiem 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 sākuma stāvokli 52. nedēļā) bija $0,5 \pm 6,7$ burti 2T&E grupā un $1,7 \pm 6,8$ burti 2PRN grupā salīdzinājumā ar $0,4 \pm 6,7$ burtiem 2Q8 grupā, sasniedzot statistisko līdzvērtību ($p < 0,0001$ abiem salīdzinājumiem; NI starpība 4 burti). BCVA izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 100. nedēļai atbilda 52. nedēļas rezultātiem: $-0,1 \pm 9,1$ burts 2T&E grupā un $1,8 \pm 9,0$ burti 2PRN grupā salīdzinājumā ar $0,1 \pm 7,2$ 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 intervālus starp injekcijām palielināja un samazināja pēc pētnieka ieskatiem; pētījumā bija ieteicams izmantot intervālu palielināšanu 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 tika randomizēti attiecībā 3:1, lai saņemtu 2 mg aflibercepta intravitreāli, vai placebo injekcijas vienu reizi pētījuma sākumā un papildu injekcijas vienu reizi mēnesī slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā līdz 24. nedēļai, kad tika novērtēts primārais mērķa kritērijs. 24. nedēļā pacienti, kuri sākotnēji randomizēti 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 īpatsvars, kuriem 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 6. tabulā un 5. attēlā.

6. tabula. Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā (primārā analīze) un 48. nedēļā MYRROR pētījumā (pilnas analīzes kopa ar LOCF^{A)})

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 BCVA ^{B)} izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Vidējā starpība LS ^{C,D,E)} (95% TI)	14,1 10,8 (17,4)		9,5 5,4 (13,7)	
Pacientu īpatsvars ar ≥ 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Svērtā starpība ^{D,F)} (95% TI)	29,2% 14,4 (44,0)		21,0% 1,9 (40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā periodu.

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity – labākais koriģētās redzes asums.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums.
SD: Standarta deviācija.

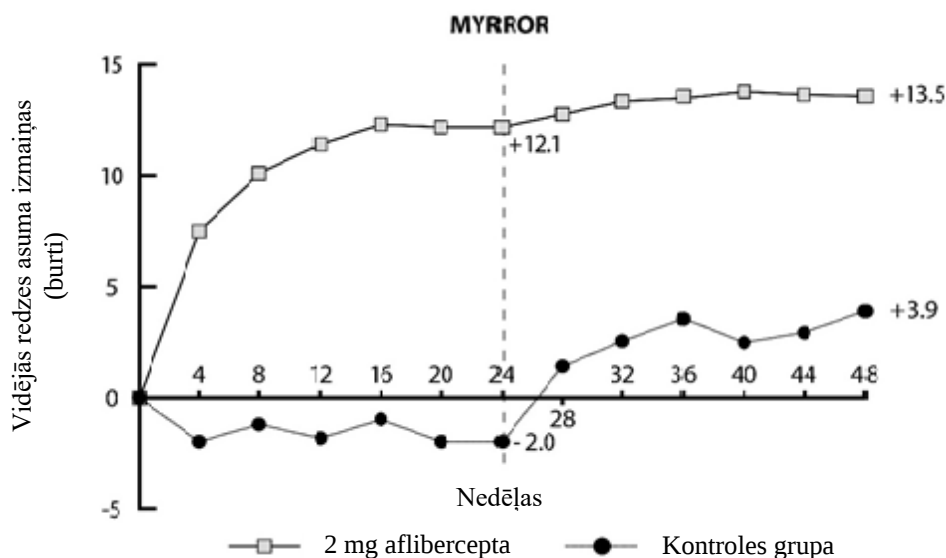
C) LS vidējais: mazāko kvadrātu metode atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa.

D) TI: Ticamības intervāls.

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

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

5. attēls. Redzes asuma izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai pēc ārstēšanas grupas MYRROR pētījumā (pilnas analīzes kopa, LOCF)



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus aflibercepta visās

pediatrikās populācijas apakšgrupās eksudatīvas SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītām DNV populācijās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās/izkliede

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD, kuriem bieži tika ņemti paraugi, maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija (sistēmiskais C_{max}) bija zema; 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 vienu reizi ik pēc 4 nedēļām.

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV vidējā brīvā aflibercepta C_{max} 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 nākamās lietošanas pēc 4 nedēļām koncentrācijas nebija nosakāmas.

Eliminācija

Aflibercepts ir proteīnu saturošas zāles; metabolisma pētījumi nav veikti.

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

Nieru darbības traucējumi

Īpaši aflibercepta pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Farmakokinētikas analīzē VIEW2 pētījuma pacientiem, no kuriem 40% bija nieru darbības traucējumi (24% viegli, 15% vidēji smagi un 1% smagi), neatklāja atšķirības attiecībā uz aktīvās vielas koncentrāciju pēc intravitreālas ievadīšanas vienu reizi ik pēc 4 vai 8 nedēļām.

Līdzīgus rezultātus novēroja pacientiem ar TCVO GALILEO pētījumā, pacientiem ar DMT VIVID^{DME} pētījumā un pacientiem ar miopiju saistītu DNV MYRROR pētījumā.

5.3. 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 C_{max} un AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām, kas konstatētas cilvēkiem pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. 0,5 mg deva/acī pērtiķiem atbilda koncentrācijai, kuras gadījumā nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*), un šajā gadījumā sistēmiskā iedarbība bija 42 un 56 reizes lielāka, pamatojoties attiecīgi uz C_{max} un AUC.

Pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti nav veikti.

Aflibercepta ietekme uz intrauterīno attīstību tika novērtēta embriofetālās attīstības pētījumos, grūsnēm trušiem, ievadot afliberceptu intravenozi (no 3 līdz 60 mg/kg) un zemādā (0,1 līdz 1 mg/kg). Zāļu koncentrācija, kuras gadījumā nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL), mātītēm bija attiecīgi 3 mg/kg un 1 mg/kg. Attīstības NOAEL netika noteikta. Deva (0,1 mg/kg) izraisīja brīvā aflibercepta sistēmisku iedarbību, kas bija aptuveni 17 un 10 reizes lielāka, pamatojoties uz attiecīgi C_{max} un AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām, kas novērotas cilvēkiem pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas.

Ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti tika novērtēta 6 mēnešu pētījumā ar 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 C_{max} un kumulatīvo AUC, ko novēroja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4 900 reizes un 1 500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko novēroja cilvēkam pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 20 (E 432)
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts (pH korekcijai)
Histidīns (pH korekcijai)
Nātrija hlorīds
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Šķīdums pilnšļircē (cikliskais olefīna polimērs); uz pilnšļirces ir atzīmēta dozēšanas līnija, pilnšļircei ir virzuļa aizbāznis (hlorbutilgumija) un *Luer-lock* adapteris ar šļirces gala vāciņu (hlorbutilgumija). Katra pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml izvelkamu tilpumu. Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai vienā acī. Vairāku devu ievilkšana no pilnšļirces var paaugstināt piesārņojuma risku un tam sekojošu infekciju.

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

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml).

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu, vai tajā nav redzamas daļiņas un/vai krāsas izmaiņas, vai citas pamanāmas šķīduma izskata izmaiņas. Ja tādas tiek novērotas, iznīciniet zāles.

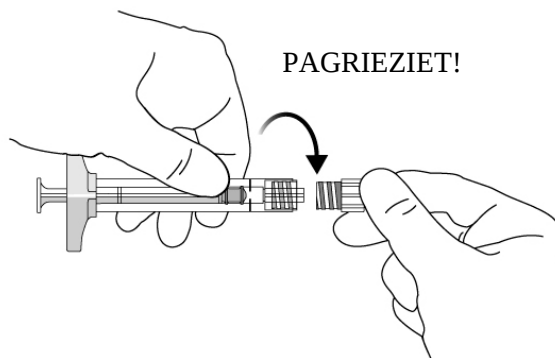
Intravitreālai injekcijai ir jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adats.

Šīs medicīniskās ierīces nav iekļautas šajā iepakojumā.

Norādījumi pilnšļirces lietošanai:

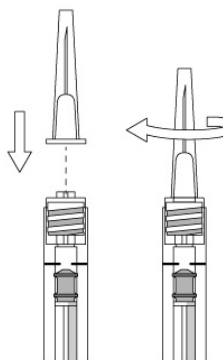
Lai sagatavotu pilnšļirci zāļu ievadīšanai pieaugušajiem, izpildiet visas turpmāk minētās darbības.

1. Kad esat gatavs ievadīt Baiaa, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blisteri. Uzmanīgi atplēsiet blistera iepakojumu, nodrošinot tā satura sterilitātes saglabāšanu. Izņemiet šļirci no sterilās paplātes tikai tad, kad varat pievienot injekcijas adatu.
2. Izmantojot aseptisku metodi, izņemiet šļirci no sterilā blistera iepakojuma.
3. Lai noņemtu šļirces vāciņu, turiet šļirci vienā rokā un ar otras rokas īkšķi un rādītājpirkstu satveriet šļirces vāciņu. Piezīme. Šļirces vāciņš ir jāpagriež un jānoņem, to nedrīkst nolauzt.

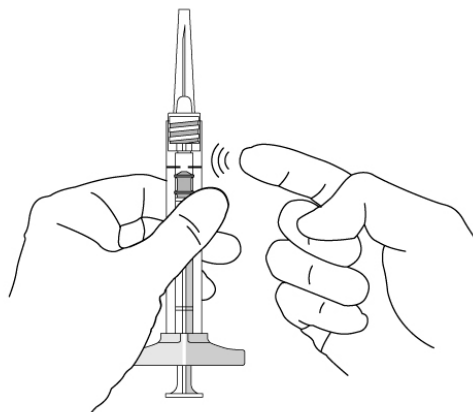


4. Piezīme. Lai neapdraudētu produkta sterilitāti, virzuļa stienis nav piestiprināts pie gumijas aizbāžņa.

5. Ar aseptisku metodi stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz *Luer-lock* šļirces gala.

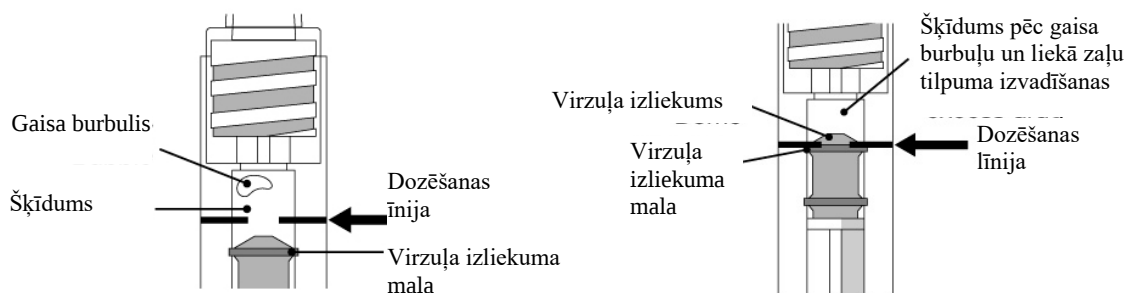


6. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbulis, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbulis paceļas uz augšu.



7. Pirms lietošanas jāizvada liekais tilpums. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa izliekuma mala (nevis tā augšējais gals) atrodas uz vienas līnijas ar dozēšanas līniju uz šļirces (atbilst 0,05 ml, t.i., 2 mg aflibercepta).

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



8. Injicējiet, uzmanīgi un ar nemainīgu spiedienu nospiežot virzuli. Nepielieciet papildu spēku, kad virzulis sasniedz šļirces dibenu. **Neinjicējiet pilnšļircē atlikušo šķīdumu.**
9. Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārnesšanas risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1887/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 13. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baiama 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz iedzeltens, izoosmotisks šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Baiama ir paredzēta lietošanai pieaugušajiem, lai ārstētu:

- neovaskulāro (eksudatīvo jeb mitro) senilo (vecuma) makulas deģenerāciju (SMD) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- redzes traucējumus makulas tūskas dēļ pēc tīklenes vēnas oklūzijas (tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO) vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- redzes traucējumus diabētiskās makulas tūskas dēļ (DMT) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- ar miopiju saistītas dzīslenes neovaskularizācijas (miopiskās DNV) izraisītus redzes traucējumus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Baiama ir paredzēta tikai intravitreālai injekcijai.

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

Devas

Eksudatīvā (mitrā) SMD

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

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

Pamatojoties uz ārsta slēdzienu 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.

Novērošana starp injekcijām nav obligāta. Pamatojoties uz ārsta slēdzienu, novērošanas vizītes var būt biežākas nekā injekciju vizītes.

Intervāli starp zāļu ievadīšanas injekcijām, kas ir garāki par 4 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 Baiama deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

Pēc terapijas uzsākšanas injekcijas jāturpina vienu reizi mēnesī. Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Ja redzes un anatomiskie iznākumi liecina, ka pacientam nav uzlabošanās no ilgstošas terapijas, Baiama 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 nav pietiekami, lai lemtu par šo intervālu garumu. Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

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

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

Diabētiskā makulas tūska

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

Baiama terapiju uzsāk ar vienu injekciju mēnesī, tā piecas devas pēc kārtas, pēc tam tiek veikta viena injekcija ik pēc 2 mēnešiem.

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. Dati par ārstēšanas intervāliem, kas pārsniedz

4 mēnešus, ir ierobežoti. Ja redzes un/vai anatomiskais iznākums pasliktinās, ārstēšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.
Ārstēšanas intervāli, kas mazāki par 4 nedēļām starp injekcijām, nav pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

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

Uzraudzības grafiks jānosaka ārstējošam ārstam.

Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Īpašas pacientu grupas

Aknu un/vai nieru darbības traucējumi

Aflibercepts nav īpaši pētīts pacientiem ar aknu un/vai nieru darbības traucējumiem.

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediātriskā populācija

Baiama drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Aflibercepts nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV indikācijas gadījumā.

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 plakstiņu pletēja (vai līdzvērtīga instrumenta) lietošana.

Injekcijas adatu 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 jākontrolē, vai nepaaugstinās intraokulārais spiediens. Atbilstoša kontrole var sastāvēt no redzes nerva diska perfūzijas pārbaudes vai tonometrijas. Nepieciešamības gadījumā jābūt pieejamam sterilam paracentēzes aprīkojumam.

Pēc intravitreālas injekcijas pacientiem ir jānorāda, 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 paaugstināt iespējamu infekcijas pārnesšanas risku un tam sekojošu infekciju.

Flakona tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml šķīduma injekcijām). Flakona ievēlamais tilpums ir viss šķīduma daudzums, ko var ievilkt no flakona, un tas nav paredzēts izmantošanai pilnā apjomā. Baiama flakona ievēlamais 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.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Aktīva okulāra vai periokulāra infekcija vai aizdomas par to.
- Aktīvs, smags intraokulārs iekaisums.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

Intravitreālas injekcijas, tai skaitā aflibercepta injekcijas, bija saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, tīklenes plaisveida atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatroģēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot afliberceptu, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānkontrolē nedēļu pēc injekcijas, lai infekcijas rašanās gadījumā to varētu uzreiz ārstēt. Pacienti 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 Baima, ja intraokulārais spiediens ir ≥ 30 mmHg). Visos gadījumos atbilstoši jākontrolē un jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva diska perfūzija.

Imūngenitāte

Tā kā šis ir terapeitisks proteīns, pastāv imūngenitātes iespējamība, lietojot Baima (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānorāda, ka viņiem jāziņo par jebkādam 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 saistītas DNV, kuriem anamnēzē pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, pārejoša išēmiska lēkme vai miokarda infarkts, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Cita informācija

Tāpat kā lietojot citu intravitreālu anti-VEGF terapiju SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju

saistītas DNV ārstēšanai, jāņem vērā arī šādi nosacījumi:

- 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;
- vienlaicīga lietošana ar citām anti-VEGF (asinsvadu endoteliālais augšanas faktors) zālēm;
- dati par aflibercepta lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām) nav pieejami;
- 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 nekā nākamajā paredzētajā terapijas reizē šādos gadījumos:
 - labākā koriģētā redzes asuma (LKRA) samazināšanās par ≥ 30 burtiem, salīdzinot ar iepriekšējo redzes asuma novērtējumu;
 - subretināls asinsizplūdums, kas skāris centrālo bedrīti (*fovea*), vai, ja asinsizplūduma lielums ir $\geq 50\%$ no kopējā bojājuma laukuma;
- deva jāatliek 28 dienas pirms vai pēc veiktas vai plānotas intraokulāras ķirurģiskas iejaukšanās;
- afliberceptu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien iespējams ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jāizmanto 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 ierobežotiem datiem

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 pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju. Ārstējot šādus pacientus, ārstam ir jāņem vērā šīs informācijas trūkums.

Nav pieredzes par aflibercepta lietošanu ar miopiju saistītas DNV ārstēšanā neaziātu pacientiem, pacientiem, kuriem iepriekš veikta ar miopiju saistītas DNV ārstēšana, un pacientiem ar ektrafoveāliem bojājumiem.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur 0,015 mg polisorbāta 20 katrā ievadītajā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā, t.i., būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās aflibercepta

intravitreālās injekcijas jāizmanto 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, afliberceptu nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums neatsver 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 sagaidāms, ka zīdaiņa organismā absorbēto zāļu daudzums būs minimāls. Aflibercepta ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kas tiek barots ar krūti, nav zināma.

Piesardzības nolūkos aflibercepta 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 sagaidāma pēc okulāras ievadīšanas ar ļoti mazu sistēmisko iedarbību.

4.7. 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 atjaunojusies.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nopietnas nevēlamas okulāras blakusparādības pētītajā acī, kas saistītas ar injekcijas procedūru, novēroja retāk nekā 1 no 1 900 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, kuri 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 datus iekļautas visas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas astoņos eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV III fāzes pētījumos un kurām ir pamatota iespējama cēloņsakarība ar injekcijas procedūru vai zālēm.

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

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ 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 pacientiem III fāzes pētījumos (apvienotie dati no III fāzes pētījumiem SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV indikācijai) 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, kas zināmi kā saistīti ar eksudatīvo SMD. Novēroti tikai eksudatīvās SMD pētījumos.

** Pozitīva un negatīva uzsējuma 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 konjunktīvas hemorāģijas palielinātu sastopamību pacientiem, kuri lietoja antitrombotiskos līdzekļus. Šī palielinātā sastopamība bija salīdzināma 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 novērota maza arteriālas trombembolijas sastopamība pacientiem ar SMD, DMT, CVO un miopiju saistītu DNV. Ņemot vērā indikācijas, būtiskas atšķirības starp pacientu grupām, kas tika ārstēti ar afliberceptu un attiecīgām salīdzinājuma pacientu grupām, netika novērotas.

Tāpat kā lietojot citus terapeitiskus proteīnus, lietojot Baiama, pastāv imūngenitātes 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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi antineovaskularizācijas līdzekļi
ATĶ kods: S01LA05

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

Aflibercepts ir iegūts no Ķīnas kāmjū 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.

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

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 mitogēnēzes, 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 leukocītu 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 leukocītu infiltrāciju un asinsvadu iekaisumu.

Farmakodinamiskā iedarbība

Eksudatīvā SMD

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

Pacienti, kuri ārstēšanā saņēma afliberceptu (viena injekcija mēnesī 3 mēnešus pēc kārtas, pēc tam –

viena injekcija ik pēc 2 mēnešiem), 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 vienu reizi mēnesī.

VIEW1 pētījumā bija vidējā TCB samazināšanās optiskās koherences tomogrāfijā (OKT) (-130 un -129 mikroni 52. nedēļā attiecīgi pētījuma grupā 2 mg aflibercepta vienu reizi ik pēc diviem mēnešiem un 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi mēnesī). Arī VIEW2 pētījuma 52. nedēļā bija vidējā TCB samazināšanās OKT (-149 un -139 mikroni attiecīgi pētījuma grupā 2 mg aflibercepta vienu reizi ik pēc diviem mēnešiem un 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi mēnesī). DNV bojājuma 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 kā VIEW pētījums, izmantojot 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 tīklenes centrālajā biezumā (TCB) vidējā samazināšanās OKT bija -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 -nedēļu pielāgojuma grupā un 4 -nedēļu pielāgojuma grupā. Pacientu īpatsvars bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija 68,3% un 69,1% attiecīgi 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 viena papildu injekcija veikšana 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 ik pēc 8 nedēļām) vismaz vienu reizi, TCB saglabājās augstāks, bet vidējā TCB samazināšanās no sākuma stāvokļa līdz 104. nedēļai bija -160,4 mikroni, kas bija līdzīgi pacientiem, kuri tika ārstēti Q8 (vienu reizi ik pēc 8 nedēļām) vai retākos intervālos.

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas un vēnas zara oklūzijas

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

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

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

Diabētiskā makulas tūska

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

VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos 52. nedēļā noteiktā vidējā TCB samazināšanās bija statistiski nozīmīgi lielāka pacientiem, kuri tika ārstēti ar afliberceptu, nekā lāzera kontroles grupā, attiecīgi -192,4 un -183,1 mikroni aflibercepta 2Q8 grupās un -66,2 un -73,3 mikroni kontroles grupās. 100. nedēļā samazināšanās saglabājās, un bija -195,8 un -191,1 mikroni 2Q8 aflibercepta grupās un -85,7

un -83,9 mikroni kontroles grupās, attiecīgi VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos.

VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos tika izvērtēta ≥ 2 pakāpju uzlabošanās digitālās retinopātijas skrīningā (DRS) iepriekš noteiktā veidā. DRS rezultāts bija novērtējams 73,7% pacientu VIVID^{DME} pētījumā un 98,3% pacientu VISTA^{DME} pētījumā. 52. nedēļā ≥ 2 pakāpju uzlabošanās DRS bija 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 redzei visbīstamākais 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, ievadot 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 (VIEW 1 un VIEW 2) ar kopumā 2 412 ārstētiem pacientiem, un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (1 817 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 tika randomizēti attiecībā 1:1:1:1, lai saņemtu 1 no 4 devas lietošanas shēmām:

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

Pētījumu otrajā gadā pacienti turpināja saņemt sākotnēji randomizēto devu, bet tika izmantota modificēta devas ievadīšanas shēma, 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 īpatsvars, kuri saglabāja redzi, tas ir, 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 kombinētās analīzes rezultāti norādīti turpmāk 2. tabulā un 1. attēlā.

2. tabula. Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā (primārā analīze) un 96. nedēļā; kombinēti dati no VIEW1 un VIEW2 pētījumiem^{B)}

Efektivitātes iznākums	Aflibercepta 2Q8 ^{E)} (2 mg aflibercepta vienu reizi ik pēc 8 nedēļām pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām) (N = 607)		Ranibizumabs 0,5Q4 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi ik pēc 4 nedēļām) (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 īpatsvars ar < 15 burtu zudumu no sākuma stāvokļa (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Starpība ^{C)} (95% TI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS ^{A)} noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	8,40	7,62	8,74	7,89
Vidējā starpība LS ^{A)} (ETDRS burti) ^{C)} (95% TI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Pacientu īpatsvars ar ≥ 15 papildu burtiem no sākuma stāvokļa	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Starpība ^{C)} (95% TI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākais koriģētais redzes asums.

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 kopa), *Last Observation Carried Forward* (LOCF – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamo periodu) visām analīzēm, izņemot pacientu īpatsvaram, kuriem saglabājās redzes asums 52. nedēļā, kas ir protokolā noteiktā grupa (PPS – *Per Protocol Set*).

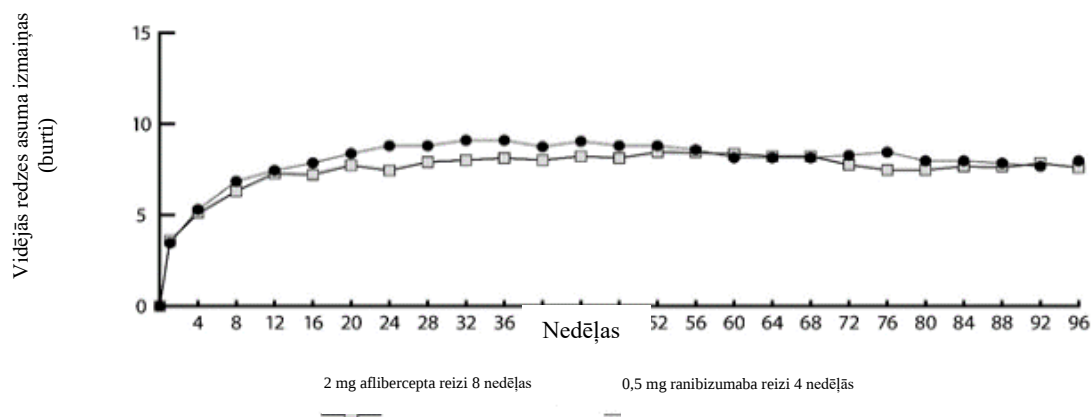
^{C)} Starpība ir aflibercepta grupas vērtība, no kuras atņemta ranibizumaba grupas vērtība. Pozitīva vērtība liecina par ieguvumu aflibercepta grupai.

^{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.

1. attēls. Redzes asuma vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 96. nedēļai kombinētiem datiem no View1 un View2 pētījuma



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

Vidējā DNV samazināšanās bija acīmredzama 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 analizē atbilda rezultātiem visā populācijā.

ALTAIR bija 96 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts pētījums, kas tika veikts 247 japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, ar mērķi noskaidrot 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) afliberceptu “ārstēt un pagarināt” ar 2 nedēļu pielāgojumu un 2) afliberceptu “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.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vidējās izmaiņas BCVA no sākotnējām vērtībām līdz 52. nedēļai. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri nezaudēja ≥ 15 burtus un pacientu īpatsvars, kuri 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 īpatsvars, kuri nezaudēja ≥ 15 burtus, divās ārstēšanas grupās bija līdzīgs (96,7 % 2 nedēļu un 95,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupās). Pacientu īpatsvars, kuri ieguva ≥ 15 burtus, 52. nedēļā bija 32,5% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 30,9% 4 nedēļu pielāgojuma

grupā. Pacientu īpatsvars, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām un vairāk, bija 42,3% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 49,6% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Turklāt 4 nedēļu pielāgojuma grupā 40,7% pacientu zāļu ievadīšanu intervāls tika pagarināts līdz 16 nedēļām. Pēdējā vizītē līdz 52. nedēļai attiecīgi 56,8% un 57,8% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu pielāgojuma grupās bija ieplānota nākamā injekcija ar intervālu 12 nedēļas vai vairāk.

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

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

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

ARIES pētījumā tika noteikts arī to pacientu īpatsvars, kuriem, pamatojoties uz pētnieka lēmumu, bija nepieciešama biežāka ārstēšana, nekā ik pēc 8 nedēļām. Pētījuma laikā 62 pacienti no 269 pacientiem saņēma biežākas devas vismaz vienu reizi. Šādi pacienti palika pētījumā un saņēma ārstēšanu atbilstoši pētnieka labākajam klīniskajam vērtējumam, bet ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām, un šo pacientu ārstēšanas intervālus pēc tam varēja pagarināt. 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 $+2,3 \pm 15,6$ 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 tika randomizēti attiecībā 3:2, lai saņemtu 2 mg aflibercepta ik pēc 4 nedēļām (2Q4), vai kontroles grupā, lai saņemtu 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 (kontrolē kontrolē) līdz 52. nedēļai. No šī brīža visi pacienti tika ārstēti, ja atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, 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.

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

3. tabula. Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā, 52. nedēļā un 76./100. nedēļā (pilnas analīzes kopa ar LOCF^{C)}) 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)	Kontrole s grupa (N = 73)	Aflibercepts 2 mg (N = 114)	Kontroles grupa ^{E)} (N = 73)	Aflibercepts ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroles grupa ^{E,F)} (N = 73)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrole s Grupa (N = 68)	Aflibercepts 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Aflibercepts ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrole s grupa ^{G)} (N = 68)
Pacientu īpatsvars 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 starpība ^{A,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 BCVA ^{C)} izmaiņas atbilstoši ETDRS ^{C)} noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Vidējā starpība LS ^{A,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 salīdzinājumā ar pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa salīdzinājumā ar Āzijas/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī (> 20/200 un ≤ 20/200).

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākais koriģētais redzes asums.

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

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

SD: Standarta deviācija.

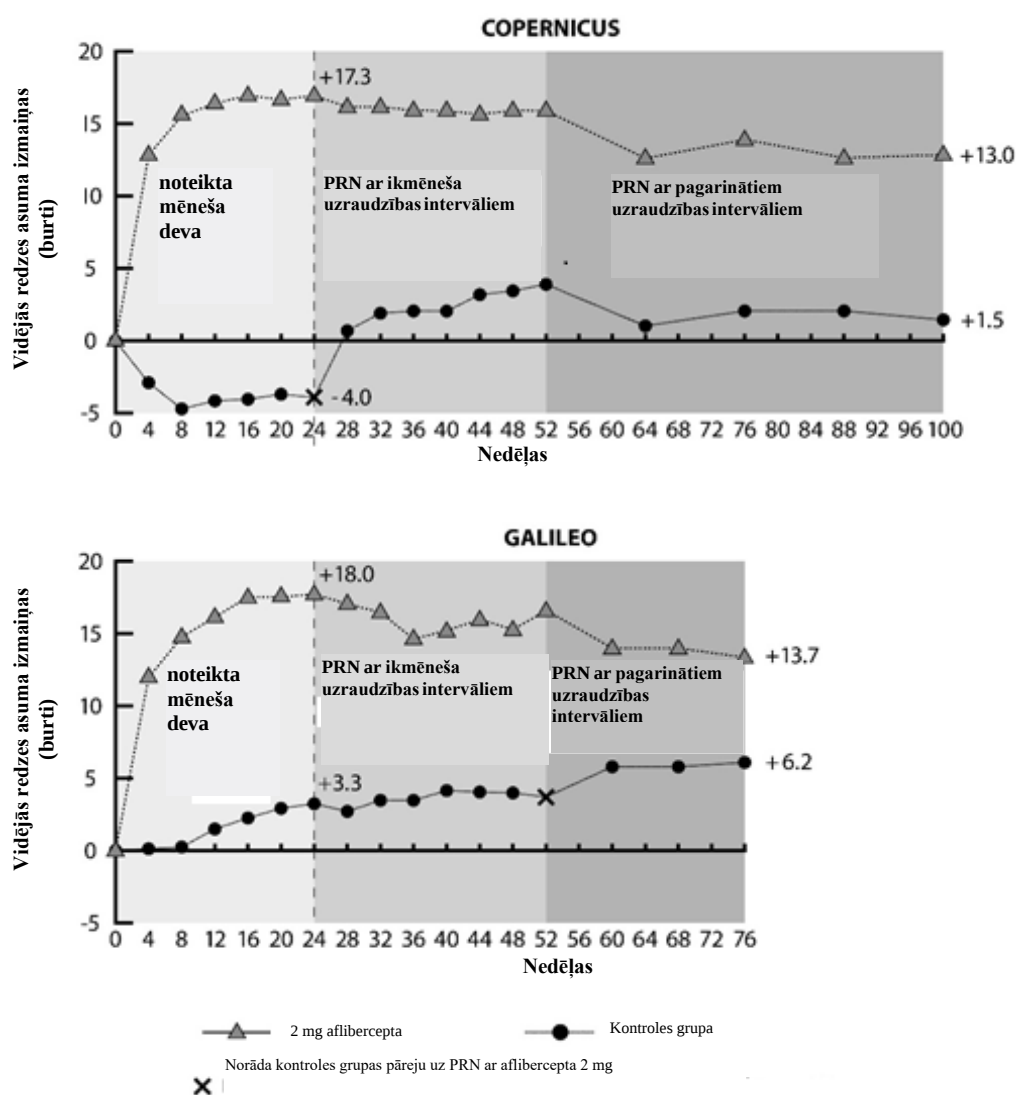
LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes.

D) Mazāko kvadrātu metode un ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, reģions (Amerika

salīdzinājumā ar pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa salīdzinājumā ar Āziju/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un $\leq 20/200$).

- 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 aflibercepta 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 aflibercepta 2 mg, sākot ar katru 8. nedēļu laika periodā no 52. līdz 68. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru 8. nedēļu.

2. attēls. Redzes asuma vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 76./100. nedēļai pēc ārstēšanas grupas COPERNICUS un GALILEO pētījumos (pilnas analīzes kopa)



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 ietekme visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, vecums, dzimums, rase, sākotnējais redzes asums, TCVO ilgums) katrā pētījumā kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

Analizējot kombinētos datus no GALILEO un COPERNICUS pētījuma, aflibercepts uzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā Redzes 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 ieguvumam Labākajā koriģētās redzes asumā (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 tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu 2 mg aflibercepta vienu reizi ik pēc 8 nedēļām pēc 6 sākotnējām ikmēneša injekcijām vai lāzerfotokoagulāciju (lāzera kontroles grupa). 12. nedēļas sākumā pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu lāzerfotokoagulāciju (sauktu par „glābējglāzertapiju”) ar minimālo intervālu 12 nedēļas. Pamatojoties uz iepriekš noteiktiem kritērijiem, pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu glābējterapiju ar aflibercepta 2 mg no 24. nedēļas, ievadot vienu reizi ik pēc 4 nedēļām 3 mēnešus ik pēc 8 nedēļām.

VIBRANT pētījumā primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuri 24. nedēļā BCVA sasniedza vismaz 15 burtus salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, un aflibercepta grupā novēroja pārkumu salīdzinājumā ar lāzera kontroles grupu.

Sekundārais mērķa kritērijs bija redzes asuma izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, kas VIBRANT pētījumā bija statistiski nozīmīgs, lietojot afliberceptu. Redzes uzlabošanās bija strauja un sasniedza tās stabilizēšanos 3. mēnesī ar sekojošu ietekmes 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.

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

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

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

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

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

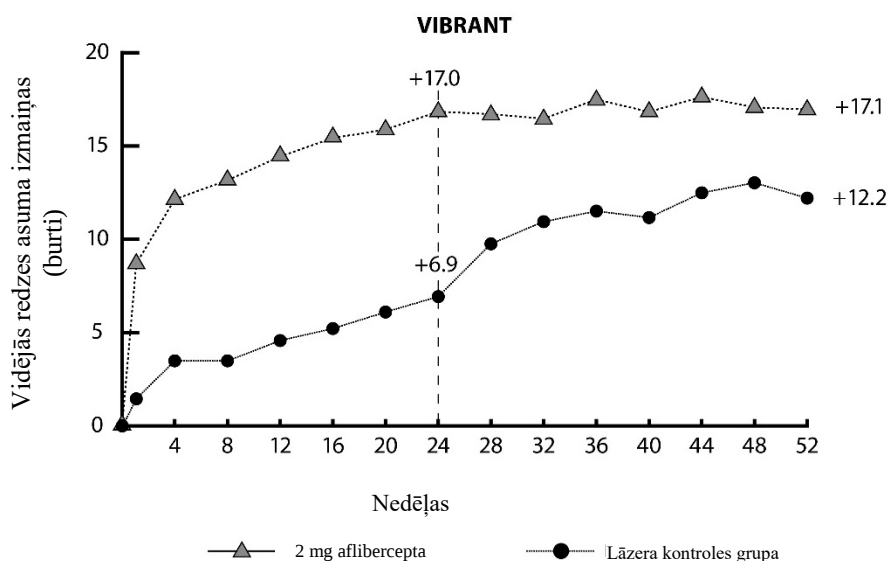
C) Mazāko kvadrātu metode un 95% ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un $\leq 20/200$) un reģions (Ziemeļamerika salīdzinājumā ar Japānu) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariāta.

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 pēc injekcijām ik pēc 8. nedēļām.

F) Nominālā p-vērtība.

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



Sākuma stāvoklī perfuzēto pacientu īpatsvars aflibercepta un lāzera grupā bija attiecīgi 60% un 68%. 24. nedēļā šis īpatsvars bija attiecīgi 80% un 67%. Aflibercepta grupā perfuzēto pacientu īpatsvars saglabājās 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 (VIVID^{DME} un VISTA^{DME}). Kopumā tika ārstēti un efektivitāti varēja izvērtēt 862 pacienti, 576 ārstēti 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 tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu 1 no 3 devas lietošanas shēmām:

- 1) 2 mg aflibercepta ievadīšana vienu reizi ik pēc 8 nedēļām pēc 5 sākotnējām ikmēneša injekcijām (aflibercepts 2Q8);
- 2) 2 mg aflibercepta ievadīšana vienu reizi ik pēc 4 nedēļām (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 abās aflibercepta 2Q8 un aflibercepta 2Q4 grupās pierādīja statistiski nozīmīgāku un pārāku efektivitāti salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šis ieguvums saglabājās līdz 100. nedēļai.

Sīkāki VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumu analīzes rezultāti norādīti zemāk 5. tabulā un 4. attēlā.

5. tabula. Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā un 100. nedēļā (pilnas analīzes kopa ar LOCF) VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos

Efektivitātes iznākumi	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 nedēļas			100 nedēļas			52 nedēļas			100 nedēļas		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 154)
Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS ^E noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājuma 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 īpatsvars ar > 15 papildu burtiem salīdzinājuma ar sākuma stāvokli	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Pielāgo tā starpība ^{D,C,E} (97,5% TI)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

^A Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 5 ikmēneša injekcijām.

^B LS vidējais un TI, pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur sākuma stāvokļa BCVA vērtība ir neatkarīgais mainīgais lielums un faktors ir ārstēšanas grupa.

VIVID^{DME} pētījumā kā papildu faktoru iekļāva reģionu (Eiropa/Austrālija salīdzinājumā ar Japānu pētījumā), bet VISTA^{DME} 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 salīdzinājumā ar Japānu pētījumā) VIVID^{DME} pētījumā un anamnēzē esošu MI vai CVN VISTA^{DME} pētījumā.

^E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākais koriģētās redzes asums.

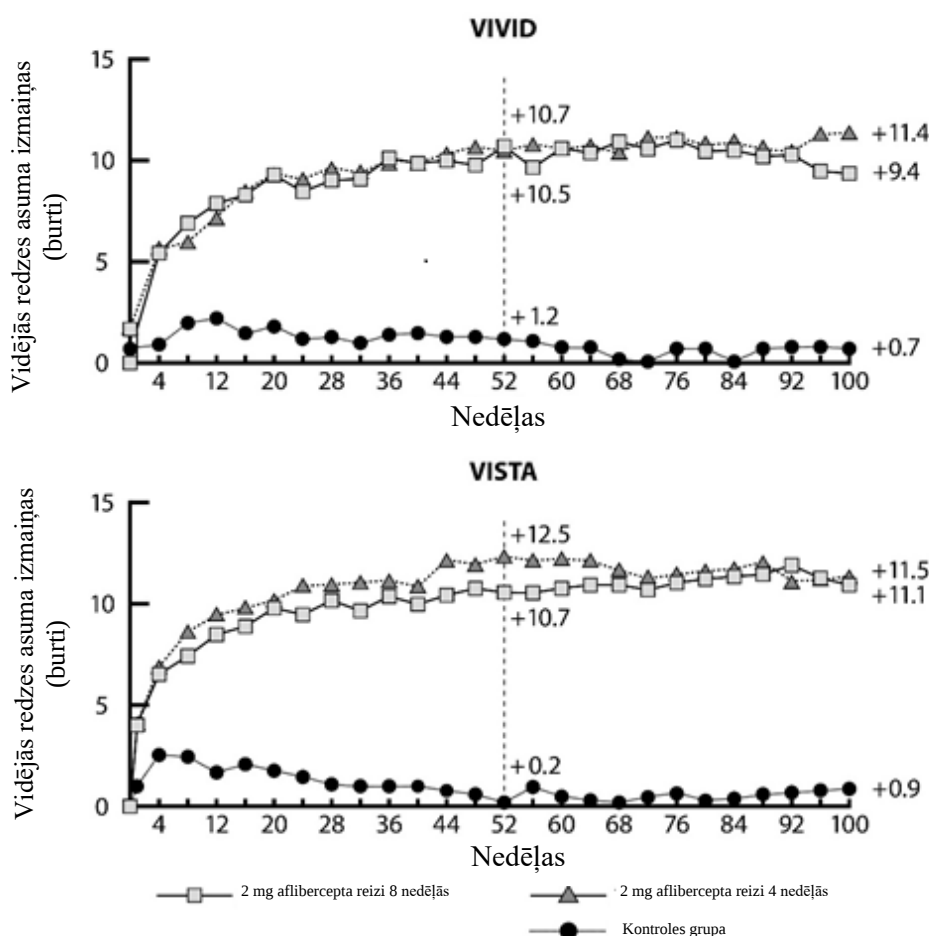
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums.

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

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

TI: Ticamības intervāls.

4. attēls. Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam no sākuma stāvokļa līdz 100. nedēļai VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos



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

VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos attiecīgi 36 (9%) un 197 (43%) pacienti iepriekš saņēma anti-VEGF terapiju ar 3 mēnešu vai ilgāku zāļu izdalīšanās periodu. Ārstēšanas ietekme pacientu apakšgrupā, kas pirms pētījuma saņēma VEGF inhibitoru, bija līdzīga pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši VEGF inhibitorus.

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

Neatkarīgs salīdzinošs pētījums (*DRCR.net Protocol T*) izmantoja noteiktu lietošanas shēmu, pamatojoties uz noteiktu TCB un atkārtotu redzes ārstēšanas kritēriju. Ievērojot šādu ārstēšanas shēmu, 52. nedēļā aflibercepta ārstēšanas grupā (n = 224) pacienti saņēma vidēji 9,2 injekcijas, kas ir vienāds ar saņemto injekciju skaitu aflibercepta 2Q8 lietotāju grupā VIVID^{DME} un VISTA^{DME}, bet neatkarīgā salīdzinošā pētījuma (*Protocol T*) kopējā efektivitāte aflibercepta terapijas grupā tika salīdzināta ar aflibercepta 2Q8 grupu VIVID^{DME} un VISTA^{DME}. Neatkarīgajā salīdzinošajā pētījumā (*Protocol T*) tika novēroti vidēji 13,3 papildu burti 42 % pacientu, iegūstot vismaz 15 burtus no sākuma stāvokļa. Drošuma rezultāti liecināja, ka kopējā acu un ar acīm nesaistītu blakusparādību (tai skaitā 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 klīniskiem un anatomiskiem 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 sākuma stāvokli 52. nedēļā) bija $0,5 \pm 6,7$ burti 2T&E grupā un $1,7 \pm 6,8$ burti 2PRN grupā salīdzinājumā ar $0,4 \pm 6,7$ burtiem 2Q8 grupā, sasniedzot statistisko līdzvērtību ($p < 0,0001$ abiem salīdzinājumiem; NI starpība 4 burti). BCVA izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 100. nedēļai atbilda 52. nedēļas rezultātiem: $-0,1 \pm 9,1$ burts 2T&E grupā un $1,8 \pm 9,0$ burti 2PRN grupā salīdzinājumā ar $0,1 \pm 7,2$ 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 intervālus starp injekcijām palielināja un samazināja pēc pētnieka ieskatiem; pētījumā bija ieteicams izmantot intervālu palielināšanu 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 tika randomizēti attiecībā 3:1, lai saņemtu 2 mg aflibercepta intravitreāli, vai placebo injekcijas vienu reizi pētījuma sākumā un papildu injekcijas vienu reizi mēnesī slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā līdz 24. nedēļai, kad tika novērtēts primārais mērķa kritērijs. 24. nedēļā pacienti, kuri sākotnēji randomizēti 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 īpatsvars, kuriem 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 6. tabulā un 5. attēlā.

6. tabula. Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā (primārā analīze) un 48. nedēļā MYRROR pētījumā (pilnas analīzes kopa ar LOCF^{A)})

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 BCVA ^{B)} izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Vidējā starpība LS ^{C,D,E)} (95% TI)	14,1 10,8 (17,4)		9,5 5,4 (13,7)	
Pacientu īpatsvars ar ≥ 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Svērtā starpība ^{D,F)} (95% TI)	29,2% 14,4 (44,0)		21,0% 1,9 (40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā periodu.

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity – labākais koriģētās redzes asums.

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums.
SD: Standarta deviācija.

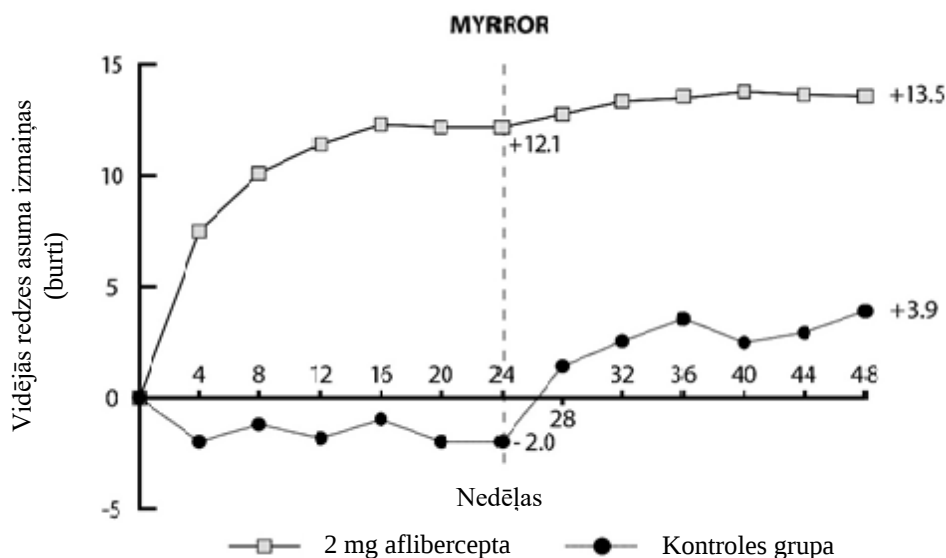
C) LS vidējais: mazāko kvadrātu metode atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa.

D) TI: Ticamības intervāls.

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

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

5. attēls. Redzes asuma izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai pēc ārstēšanas grupas MYRROR pētījumā (pilnas analīzes kopa, LOCF)



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus aflibercepta visās

pediatrikās populācijas apakšgrupās eksudatīvas SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītām DNV populācijās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās/izkliede

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD, kuriem bieži tika ņemti paraugi, maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija (sistēmiskais C_{max}) bija zema; 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 vienu reizi ik pēc 4 nedēļām.

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV vidējā brīvā aflibercepta C_{max} 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 nākamās lietošanas pēc 4 nedēļām koncentrācijas nebija nosakāmas.

Eliminācija

Aflibercepts ir proteīnu saturošas zāles; metabolisma pētījumi nav veikti.

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

Nieru darbības traucējumi

Īpaši aflibercepta pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Farmakokinētikas analīzē VIEW2 pētījuma pacientiem, no kuriem 40% bija nieru darbības traucējumi (24% viegli, 15% vidēji smagi un 1% smagi), neatklāja atšķirības attiecībā uz aktīvās vielas koncentrāciju pēc intravitreālas ievadīšanas vienu reizi ik pēc 4 vai 8 nedēļām.

Līdzīgus rezultātus novēroja pacientiem ar TCVO GALILEO pētījumā, pacientiem ar DMT VIVID^{DME} pētījumā un pacientiem ar miopiju saistītu DNV MYRROR pētījumā.

5.3. 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 C_{max} un AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām, kas konstatētas cilvēkiem pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. 0,5 mg deva/acī pērtiķiem atbilda koncentrācijai, kuras gadījumā nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*), un šajā gadījumā sistēmiskā iedarbība bija 42 un 56 reizes lielāka, pamatojoties attiecīgi uz C_{max} un AUC.

Pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti nav veikti.

Aflibercepta ietekme uz intrauterīno attīstību tika novērtēta embriofetālās attīstības pētījumos, grūsnēm trušiem, ievadot afliberceptu intravenozi (no 3 līdz 60 mg/kg) un zemādā (0,1 līdz 1 mg/kg). Zāļu koncentrācija, kuras gadījumā nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL), mātītēm bija attiecīgi 3 mg/kg un 1 mg/kg. Attīstības NOAEL netika noteikta. Deva (0,1 mg/kg) izraisīja brīvā aflibercepta sistēmisku iedarbību, kas bija aptuveni 17 un 10 reizes lielāka, pamatojoties uz attiecīgi C_{max} un AUC, salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām, kas novērotas cilvēkiem pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas.

Ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti tika novērtēta 6 mēnešu pētījumā ar 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 C_{max} un kumulatīvo AUC, ko novēroja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4 900 reizes un 1 500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko novēroja cilvēkam pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Polisorbāts 20 (E 432)
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts (pH korekcijai)
Histidīns (pH korekcijai)
Nātrija hlorīds
Saharoze
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai vienā acī.

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

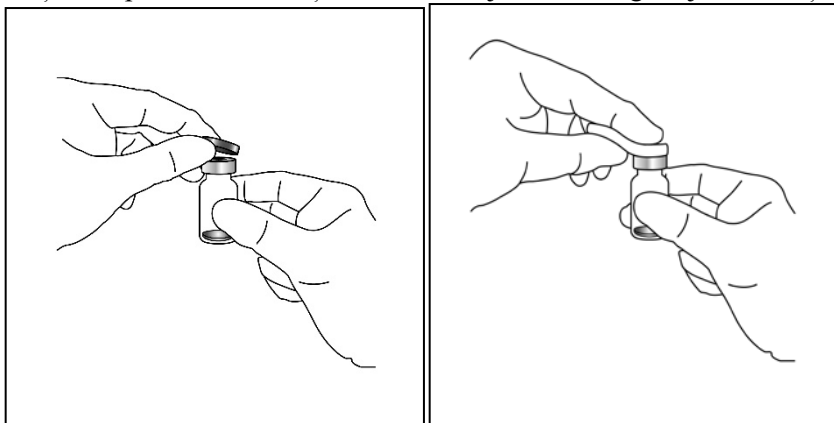
Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu, vai tajā nav redzamas daļiņas un/vai krāsas izmaiņas, vai citas pamanāmas šķīduma izskata izmaiņas. Ja tādas tiek novērotas, iznīciniet zāles.

Sagatavošanai un intravitreālai injekcijai ir nepieciešamas šādas vienreizējas lietošanas medicīniskās ierīces:

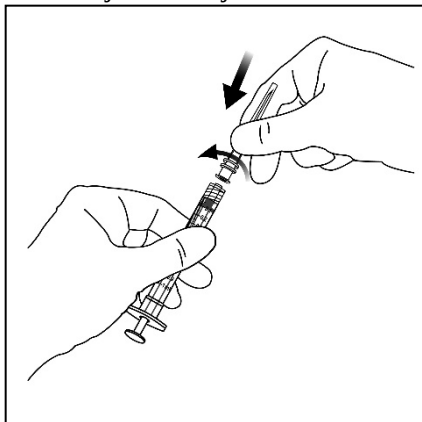
- 5 mikronu sterila filtra adata (18. izmērs $\times$ 1½ collas)
 - 1 ml sterila *Luer-lock* šļirce
 - 30 G $\times$ ½ collas sterila injekciju adata, kas nepieciešama intravitreālai injekcijai
- Šīs medicīniskās ierīces nav iekļautas šajā iepakojumā.

Norādījumi flakona lietošanai:

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

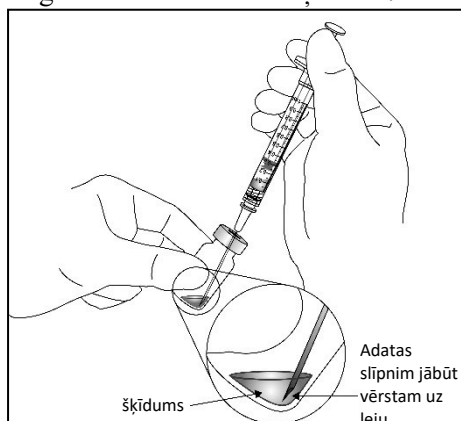
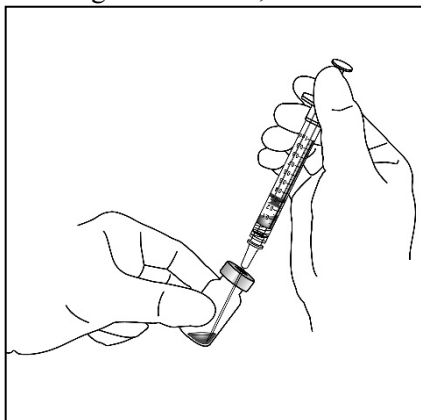


2. Pievienojiet sterilajai 1 ml *Luer-lock* šļircei 18 G adatu ar 5 mikronu filtru.

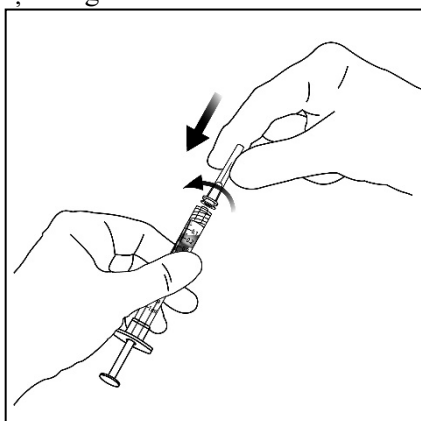


3. Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei.
4. Izmantojot aseptisku tehniku, ievelciet visu Baiama flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu satura ievilkšanu. Lai izvairītos no gaisa

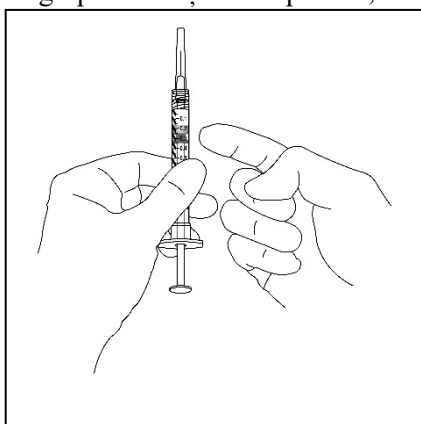
ievilkšanas, pārliecinieties, ka filtra adatas slīpais gals ir iegremdēts šķīdumā. Satura ievilkšanas laikā sagāziet flakonu, lai filtra adatas slīpais gals vēl aizvien būtu šķīdumā.



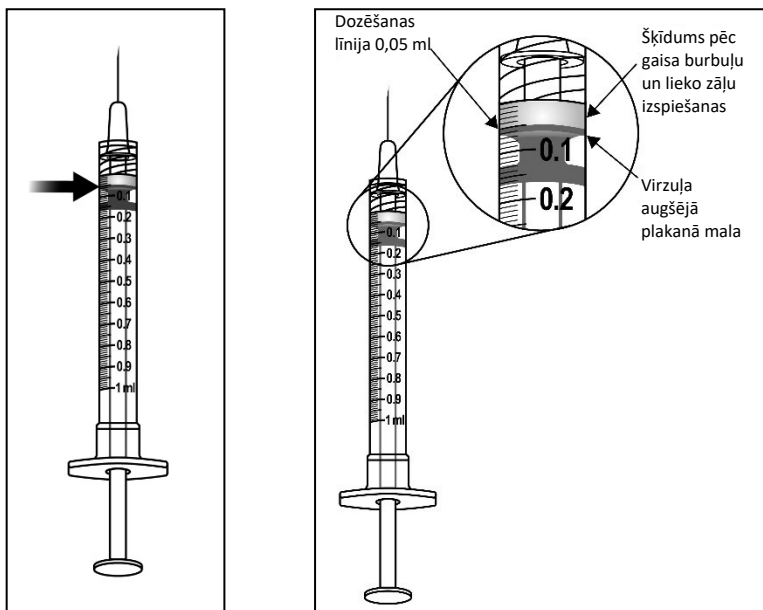
5. Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru.
6. Noņemiet adatu ar filtru no šļirces un piemērotā veidā izmetiet to.
Piezīme. Adatu ar filtru nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.
7. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet 30 G × ½ collas injekciju adatu *Luer-lock* šļirces galam.



8. 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. Izvadiet visus gaisa burbuļus un, lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz plakana virzuļa mala atrodas uz vienas līnijas ar līniju uz šļirces, kas atbilst 0,05 ml iedaļai.



10. Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu ekstrakcija no viena flakona var palielināt inficēšanās un sekojošas infekcijas risku.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1887/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 13. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. 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

AGC Biologics, Inc.
21511 23rd Dr. SE, Bothell
Washington (WA) 98021
ASV

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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

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 atsaucē 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 Baiama izglītojošos materiālus ES. RAĪ pirms zāļu laišanas apgrozībā konkrētā dalībvalstī vienosies ar valsts kompetento iestādi par izglītojošiem materiāliem.

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

- Informācijas buklets ārstam
- Intravitreālās injekcijas procedūras video
- Intravitreālās injekcijas procedūras piktogrammu
- Informācijas paketi pacientam

Izglītojošajos materiālos informācijai ārstam jāsaturs sekojoši pamatelementi:

- Intravitreālas injekcijas tehnika, tai skaitā 30 G adatas lietošana un injekcijas veikšanas leņķis
- Apstiprinājums, ka flakons un pilnšļirce ir paredzēti vienreizējai lietošanai tikai pieaugušajiem
- Nepieciešamība izvairīties no šķīduma no šļirces pirms Baiama 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 Baiama.

Izglītojošo materiālu pacienta informācijas pakete jānodrošina gan pacienta informācijas ceļveža, gan tā audioversijas veidā. Pacienta informācijas ceļvedim "Baiama informācijas ceļvedis" jāsaturs sekojoši elementi:

- Lietošanas instrukcija
- Kas tiks ārstēti ar Baiama
- Kā sagatavoties terapijai ar Baiama
- Kas jādara pēc Baiama 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 Baiama.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baiana 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
afliberceptum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20 (E 432), histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

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

Vienreizēja deva 2 mg/0,05 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravitreālai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Sterilo blisteri atvērt tikai tīrā zāļu ievadīšanas telpā.
Liekais tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1887/002

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
BLISTERA FOLIJAŠ IEPAKOJUMS
PILNŠĻIRCE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Baiama 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
afliberceptum
Intravitreālai lietošanai

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Formycon AG

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

3,6 mg/0,09 ml

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
ETIĶETE
PILNŠĻIRCE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Baiama 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

3,6 mg/0,09 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Baiama 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā
afliberceptum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: polisorbāts 20, (E 432), histidīna hidrohlorīda monohidrāts, histidīns, nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

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

Vienreizēja deva 2 mg/0,05 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravitreālai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Liekais tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/24/1887/001

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

Baiama 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

4 mg/0,1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Baiama 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšīrcē *afliberceptum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam 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 Baiama un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Baiama ievadīšanas
3. Kā ievadīs Baiama
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Baiama
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Baiama un kādam nolūkam tās lieto

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

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

Aflibercepts – Baiama 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 izplūst 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 tādējādi izraisa makulas tūsku.

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

Ir pierādīts, ka aflibercepts aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī, no kuriem bieži izplūst šķidrums vai asinis. Aflibercepts var palīdzēt stabilizēt, un daudzos gadījumos – uzlabot redzes

pasliktināšanos, kas saistīta ar mitro SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV.

2. Kas Jums jāzina pirms Baiama ievadīšanas

Jums neievadīs Baiama:

- 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 Baiama lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir glaukoma;
- ja kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai peldošas „mušīņas” un ja pēkšņi palielināties „mušīņu” 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 Baiama nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

- aflibercepta drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav pētīta un šāda ievadīšana var palielināt blakusparādību risku;
- Baiama 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 paslikstināšanās, 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 afliberceptu ievadīs, ievērojot piesardzību;
- aflibercepts 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 Baiama injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Baiama līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostošuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas) risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu notikumu risks pēc Baiama 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, Baiama tiks lietots ar piesardzību.

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

Nav pieejama pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

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

Bērni un pusaudži

Aflibercepta 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 Baiama lietošanas norādījumi neattiecas.

Citas zāles un Baiama

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Baiama satur polisorbātu un nātriju

Baiama satur polisorbātu 20 (E 432) un nātrija hlorīdu.

Šīs zāles satur 0,015 mg polisorbāta 20 katrā ievadītajā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, kas nozīmē, ka būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā ievadīs Baiama

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

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

Baiama Jūs saņemsiet kā injekciju acī (intravitreāla injekcija).

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

Mitrā SMD

Pacienti ar mitro SMD saņems vienu injekciju vienu reizi mēnesī pirmos trīs mēnešus pēc kārtas un pēc tam vēl vienu injekciju pēc turpmākajiem diviem mēnešiem. Jūsu ārsts izlems, vai intervāls starp zāļu ievadīšanas injekcijām tiks saglabāts ik pēc diviem mēnešiem, vai tas tiks pakāpeniski palielināts ar 2 vai 4 nedēļu intervālu, ja Jūsu rādītāji būs stabili.

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

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

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

Jūsu ārsts noteikts vispiemērotāko ārstēšanas grafiku Jums. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Baiama 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 Baiama.

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

Ārsts kontrolēs Jūsu atbildes reakciju uz 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 saīsina.

Atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai uz ārstēšanu ārsts pieņems lēmumu par turpmāko uzraudzības un ārstēšanas grafiku.

Diabētiskā makulas tūska (DMT)

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

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

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

Ar miopiju saistīta DNV

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

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

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

Sīkākus norādījumus par lietošanu skatīt instrukcijas beigās punktā "Kā sagatavot un ievadīt Baiama".

Ja tiek izlaista Baiama deva

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

Bauma terapijas pārtraukšana

Pirms terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ievadot afliberceptu, iespējamās 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 atslāņošanās, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanās vai plīsumu), **lēcas apduļķošanās** (kataraktu), **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī), **gēlam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšienē** (stiklveida ķermeņa atslāņošanās) un **acs iekšējā spiediena paaugstināšanos**, skatīt 2. punktu. Klīniskajos pētījumos šīs nopietnās blakusparādības, kas skar acis, novēroja retāk kā 1 gadījumā no 1 900 injekcijām.

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

Ziņoto blakusparādību saraksts

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

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

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

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

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

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

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

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

** Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagas alerģijas (anafilaktiskām/anafilaktoīdām) reakciju gadījumiem

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

- aklums;
- lēcas apduļķošanās, ko izraisījis ievainojums (traumatiska katarakta);
- gelam līdzīgās 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 Baiama līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostošuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas risku), kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu blakusparādību risks pēc aflibercepta injekcijas acī.

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, Baiama 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](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Baiama

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Neatvērtu blisteri var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25 °C līdz 24 stundām.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Baiama satur

- Aktīvā viela ir aflibercepts. Viena pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml ievēlāma tilpuma, kas atbilst vismaz 3,6 mg aflibercepta. Vienā pilnšļircē ir 2 mg aflibercepta deva 0,05 ml.
- Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 20 (E 432), histidīna hidrohlorīda monohidrāts (pH korekcijai), histidīns (pH korekcijai), nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu “*Baiama*

satur polisorbātu un nātriju”.

Baiama ārējais izskats un iepakojums

Baiama ir šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē. Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens. Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

BG / CZ / DE / EE / IE / EL / HR / IS / CY / LV / LT / HU / MT / NO / AT / PL / PT / SI / SK:

Formycon AG
Tel.: + 49 89 864667 100

BE / LU:

Horus Pharma Belux
Tel.: +32 (0)2 528 05 26

DK / FI / SE:

Horus Pharma Nordic AB
Tel.: +46 703 796 603

ES:

Horus Pharma Iberica
Tel.: +34 930 156 528

FR:

Horus Pharma
Tel.: +33 4 93 19 54 03

IT:

NTC s.r.l.
Tel.: +39 02 4385041

NL:

Horus Pharma Nederland BV
Tel.: +31 10 282 12 35

RO:

Inocare Pharm SRL
Tel.: +40 743 199 938

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Kā sagatavot un ievadīt Baiama

Pilnšļirces saturs ir paredzēts injicēšanai **tikai vienā acī**.

Neatveriet sterilo pilnšļirces blisteri ārpus tīras zāļu ievadīšanas telpas.

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

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu, vai tajā nav redzamas daļiņas un/vai krāsas izmaiņas, vai citas pamanāmas šķīduma izskata izmaiņas. Ja tādas tiek novērotas, iznīciniet zāles.

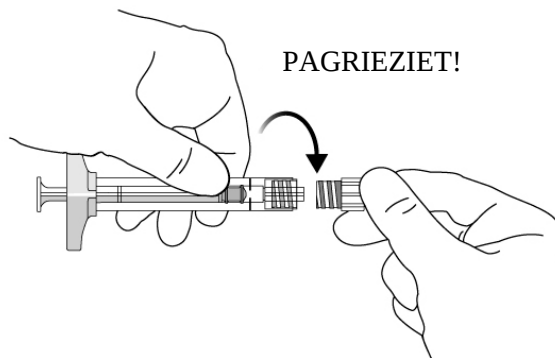
Neatvērtu blisteri var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25 °C līdz 24 stundām. Pēc blistera iepakojuma atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

Intravitreālai injekcijai ir jāizmanto 30 G x ½ collas sterila injekciju adata.

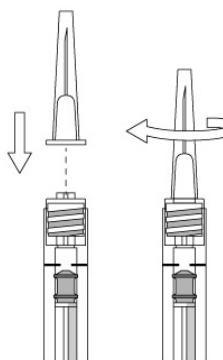
Šī medicīniskā ierīce nav iekļauta šajā iepakojumā.

Norādījumi pilnšļirces lietošanai:

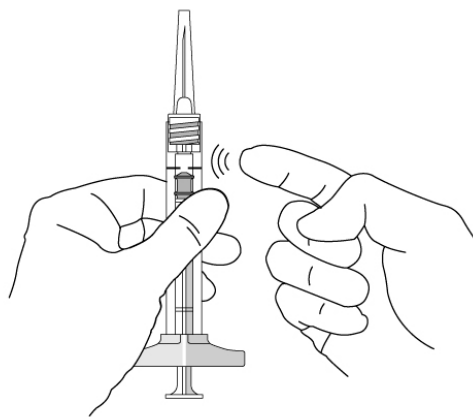
1. Kad var ievadīt Baiama, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blisteri. Uzmanīgi atplēsiet blistera iepakojumu, nodrošinot tā satura sterilitātes saglabāšanu. Izņemiet šļirci no sterilās paplātes tikai tad, kad varat pievienot injekcijas adatu.
2. Izmantojot aseptisku metodi, izņemiet šļirci no sterilā blistera iepakojuma.
3. Lai noņemtu šļirces vāciņu, turiet šļirci vienā rokā un ar otras rokas īkšķi un rādītājpirkstu satveriet šļirces vāciņu. Piezīme. Šļirces vāciņš ir jāpagriež un jānoņem, to nedrīkst nolauzt.



4. Piezīme. Lai neapdraudētu produkta sterilitāti, virzuļa stienis nav piestiprināts pie gumijas aizbāžņa.
5. Ar aseptisku metodi stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz *Luer-lock* šļirces gala.

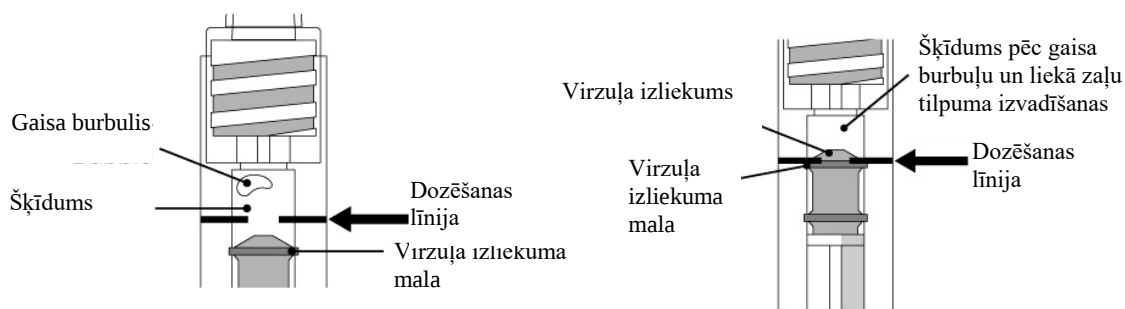


6. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.



7. Pirms lietošanas jāizvada liekais tilpums. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un **lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa izliekuma mala (nevis tā augšējais gals) atrodas uz vienas līnijas ar dozēšanas līniju uz šļirces** (atbilst 0,05 ml, t.i., 2 mg aflibercepta).

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



8. Injicējiet, uzmanīgi un ar nemainīgu spiedienu nospiežot virzuli. Nepielieciet papildu spēku, kad virzulis sasniedzis šļirces dibenu. **Neinjicējiet pilnšļircē atlikušo šķīdumu.**
9. Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var paaugstināt infekcijas pārnesšanas risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Baiana 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā *afliberceptum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam 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 Baiana un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Baiana ievadīšanas
3. Kā ievadīs Baiana
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Baiana
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Baiana un kādam nolūkam tās lieto

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

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

Aflibercepts – Baiana 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 izplūst 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 aflibercepts aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī, no kuriem bieži izplūst šķidrums vai asinis. Aflibercepts var palīdzēt stabilizēt, un daudzos gadījumos – uzlabot redzes

pasliktināšanos, kas saistīta ar mitro SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV.

2. Kas Jums jāzina pirms Baiama ievadīšanas

Jums neievadīs Baiama:

- 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 Baiama lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir glaukoma;
- ja kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai peldošas „mušīņas” un ja pēkšņi palielināties „mušīņu” 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 Baiama nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

- aflibercepta drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav pētīta un šāda ievadīšana var palielināt blakusparādību risku;
- Baiama 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 paslikstināšanās, 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 afliberceptu ievadīs, ievērojot piesardzību;
- aflibercepts 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 Baiama injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Baiama līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostošuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas) risku, kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu notikumu risks pēc Baiama 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, Baiama tiks lietots ar piesardzību.

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

Nav pieejama pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

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

Bērni un pusaudži

Aflibercepta 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 Baiama lietošanas norādījumi neattiecas.

Citas zāles un Baiama

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Baiama satur polisorbātu un nātriju

Baiama satur polisorbātu 20 (E 432) un nātrija hlorīdu.

Šīs zāles satur 0,015 mg polisorbāta 20 katrā ievadītajā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir zināmas alerģijas.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, kas nozīmē, ka būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”.

3. Kā ievadīs Baiama

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

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

Baiama Jūs saņemsiet kā injekciju acī (intravitreāla injekcija).

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

Mitrā SMD

Pacienti ar mitro SMD saņems vienu injekciju vienu reizi mēnesī pirmos trīs mēnešus pēc kārtas un pēc tam vēl vienu injekciju pēc turpmākajiem diviem mēnešiem. Jūsu ārsts izlems, vai intervāls starp zāļu ievadīšanas injekcijām tiks saglabāts ik pēc diviem mēnešiem, vai tas tiks pakāpeniski palielināts ar 2 vai 4 nedēļu intervālu, ja Jūsu rādītāji būs stabili.

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

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

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

Jūsu ārsts noteikts vispiemērotāko ārstēšanas grafiku Jums. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Baiama 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 Baiama.

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

Ārsts kontrolēs Jūsu atbildes reakciju uz 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 atbildes reakcijai uz ārstēšanu ārsts pieņems lēmumu par turpmāko uzraudzības un ārstēšanas grafiku.

Diabētiskā makulas tūska (DMT)

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

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

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

Ar miopiju saistīta DNV

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

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

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

Ja tiek izlaista Baiama deva

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

Baīma terapijas pārtraukšana

Pirms terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ievadot afliberceptu, iespējamās 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 atslāņošanās, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanās vai plīsumu), **lēcas apduļķošanās** (kataraktu), **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī), **gēlam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšienē** (stiklveida ķermeņa atslāņošanās) un **acs iekšējā spiediena paaugstināšanos**, skatīt 2. punktu. Klīniskajos pētījumos šīs nopietnās blakusparādības, kas skar acis, novēroja retāk kā 1 gadījumā no 1 900 injekcijām.

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

Ziņoto blakusparādību saraksts

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

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

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

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

- acs mugurējās daļas vienas kārtas atslāņošanās vai plīsums, kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes pigmentepitēlija plīsums*/atslāņošanās, tīklenes atslāņošanās/plīsums);
- 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);
- gēlam līdzīgās vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
- sajūta, ka kaut kas ir acī (svešķermeņa sajūta acī);
- pastiprināta asarošana;
- acs plakstiņa pietūkums;
- asiņošana injekcijas vietā;
- acs apsārtums.

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

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

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība) **;
- smags iekaisums vai infekcija acs iekšpusē (endoftalmīts);

- acs varavīksnienes vai citu daļu iekaisums (irīts, uveīts, iridociklīts, priekšējās kameras iekaisums);
 - neparasta sajūta acī;
 - plakstiņa kairinājums;
 - acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) pietūkums.
- ** Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagas alerģijas (anafilakstiskām/anafilaktoīdām) reakciju gadījumiem**

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

- aklums;
- lēcas apduļķošanās, ko izraisījis ievainojums (traumatiska katarakta);
- gelam līdzīgās 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 Baiama līdzīgas vielas, lietošana ir saistīta ar paaugstinātu asinsvadu nosprostošuma ar asins recekli (arteriālās trombembolijas risku), kas var izsaukt sirdslēkmi vai insultu. Pastāv teorētisks šādu blakusparādību risks pēc aflibercepta injekcijas acī.

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, Baiama 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](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Baiama

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C). Nesasaldēt.
- Neatvērtu flakonu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25 °C līdz 24 stundām.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājjiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Baiama satur

- Aktīvā viela ir aflibercepts. Viens flakons satur vismaz 0,1 ml ievēlāma tilpuma, kas atbilst vismaz 4 mg aflibercepta.
Vienā flakonā ir 2 mg aflibercepta deva 0,05 ml.
- Citas sastāvdaļas ir: polisorbāts 20 (E 432), histidīna hidrohlorīda monohidrāts (pH korekcijai), histidīns (pH korekcijai), nātrija hlorīds, saharoze, ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu “*Baiama satur polisorbātu un nātriju*”.

Baiama ārējais izskats un iepakojums

Baiama ir šķīdums injekcijām (injekcija) flakonā. Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens. Iepakojumā ir 1 flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

BG / CZ / DE / EE / IE / EL / HR / IS / CY / LV / LT / HU / MT / NO / AT / PL / PT / SI / SK:

Formycon AG
Tel.: + 49 89 864667 100

BE / LU:

Horus Pharma Belux
Tel.: +32 (0)2 528 05 26

DK / FI / SE:

Horus Pharma Nordic AB
Tel.: +46 703 796 603

ES:

Horus Pharma Iberica
Tel.: +34 930 156 528

FR:

Horus Pharma
Tel.: +33 4 93 19 54 03

IT:

NTC s.r.l.
Tel.: +39 02 4385041

NL:

Horus Pharma Nederland BV
Tel.: +31 10 282 12 35

RO:

Inocare Pharm SRL
Tel.: +40 743 199 938

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Flakona saturs ir paredzēts injicēšanai **tikai vienā acī**.

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

Pirms ievadišanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu, vai tajā nav redzamas daļiņas un/vai krāsas izmaiņas, vai citas pamanāmas šķīduma izskata izmaiņas. Ja tādas tiek novērotas, iznīciniet zāles.

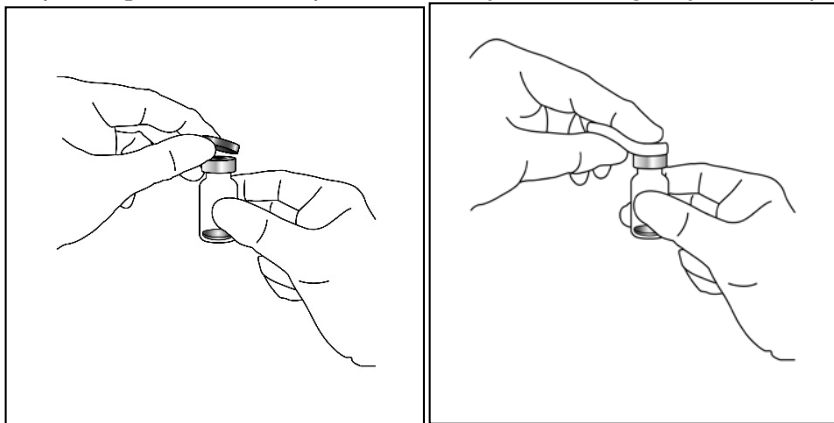
Neatvērtu flakonu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25 °C līdz 24 stundām. Pēc flakona atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

Sagatavošanai un intravitreālai injekcijai ir nepieciešamas šādas vienreizējas lietošanas medicīniskās ierīces:

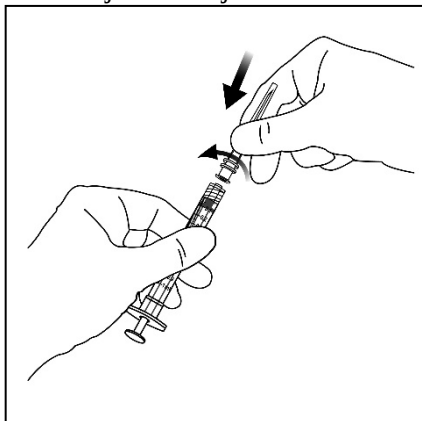
- 5 mikronu sterila filtra adata (18. izmērs × 1½ collas)
 - 1 ml sterila *Luer-lock* šļirce
 - 30 G × ½ collas sterila injekciju adata, kas nepieciešama intravitreālai injekcijai
- Šīs medicīniskās ierīces nav iekļautas šajā iepakojumā.

Norādījumi flakona lietošanai:

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

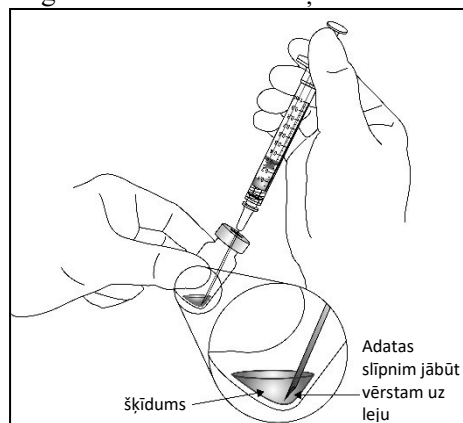
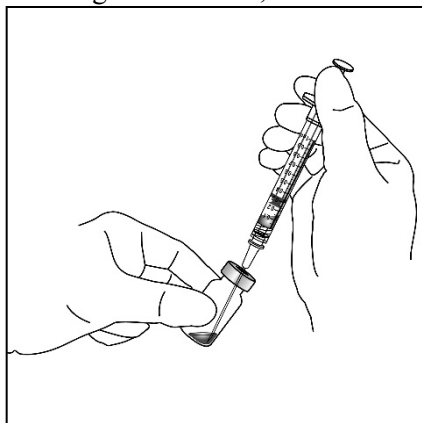


2. Pievienojiet sterilajai 1 ml *Luer-lock* šļircei 18 G adatu ar 5 mikronu filtru.

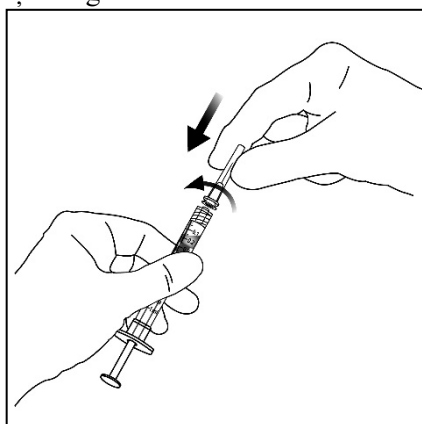


3. Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei.
4. Izmantojot aseptisku tehniku, ievelciet visu Baiama flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu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

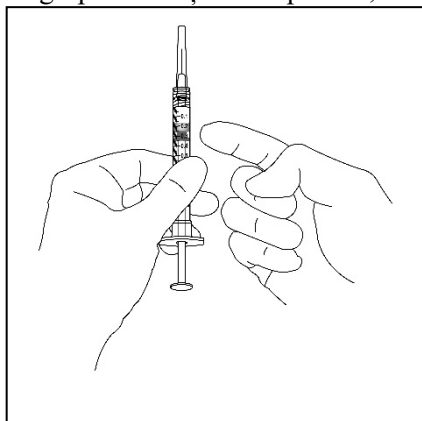
laikā sagāziet flakonu, lai filtra adatas slīpais gals vēl aizvien būtu šķīdumā.



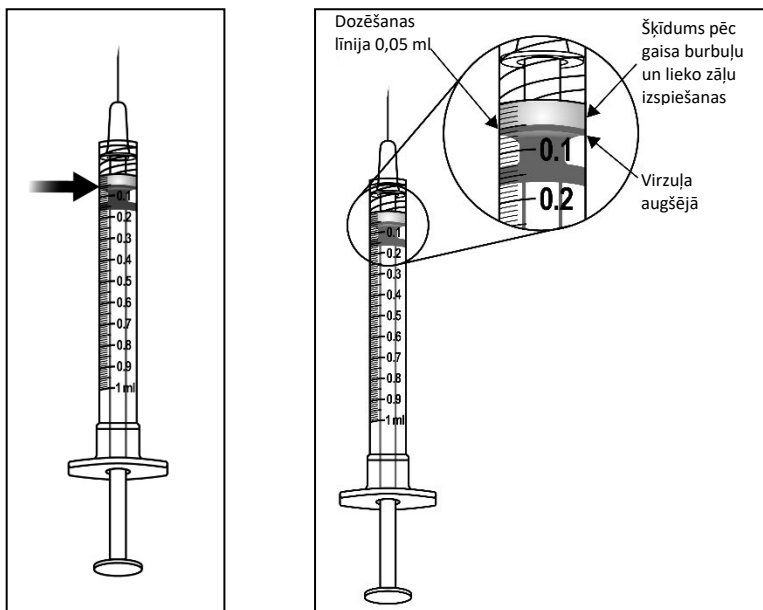
5. Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru.
6. Noņemiet adatu ar filtru no šļirces un piemērotā veidā izmetiet to. Piezīme. Adatu ar filtru nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.
7. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet 30 G × ½ collas injekciju adatu *Luer-lock* šļirces galam.



8. 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. Izvadiet visus gaisa burbuļus un, lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz plakanā virzuļa mala atrodas uz vienas līnijas ar līniju uz šļirces, kas atbilst 0,05 ml iedaļai.



10. Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu ekstrakcija no viena flakona var palielināt inficēšanās un turpmākas infekcijas risku.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.