

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 jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MYNZEPLI 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšīrcē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

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

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

MYNZEPLI ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- neovaskulāras (eksudatīvas jeb mitrās) senilās (vecuma) makulas deģenerācijas (SMD) ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- redzes traucējumi makulas tūskas dēļ pēc tīklenes vēnas oklūzijas (tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO) vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- redzes traucējumi diabētiskās makulas tūskas dēļ (DMT) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- ar miopiju saistītas dzīslenes neovaskularizācijas (miopiskās DNV) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

MYNZEPLI ir paredzēta tikai intravitreālai injekcijai.

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

Devas

Eksudatīvā (mitrā) SMD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diabētiskā makulas tūska

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

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

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

Kontroles grafiks jānosaka ārstējošajam ārstam.

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

Ja redzes un/vai anatomiskie iznākumi norāda, ka slimība turpinās, var ievadīt papildu devas. Recidīvi jāārstē kā jauna slimības izpausme.

Kontroles grafiks jānosaka ārstējošam ārstam.

Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Īpašas pacientu grupas

Aknu un/vai nieru darbības traucējumi

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

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediatriskā populācija

MYNZEPLI drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam, 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 acs plakstiņa spoguļa (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 pieaugušie pacienti jāapmāca, 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 vienas pilnšļirces var paaugstināt iespējamu piesārņojuma risku un tam sekojošu infekciju.

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml šķīduma injekcijām). Šļirces iegūstamais tilpums ir viss šķīduma daudzums, kas var tikt izvadīts no šļirces, un tas nav paredzēts izmantošanai pilnā apjomā. MYNZEPLI pilnšļirces iegūstamais 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 (nevis 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 adata jāievada 3,5 – 4,0 mm aiz *limbus* stiklveida ķermenī, izvairoties no horizontālā meridiāna un mērķējot uz acs ābola centru. Tad ievada 0,05 ml injekciju šķīduma; turpmākajām injekcijām jāizmanto cita sklēras vieta.

Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāizmet.

Ieteikumus 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 MYNZEPLI injekcijas, bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, traumatisku tīklenes atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot MYNZEPLI, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānovēro nedēļu pēc injekcijas, lai infekcijas rašanās gadījumā to varētu uzreiz ārstēt. Pieaugušie pacienti jāapmāca, ka viņiem nekavējoties jāziņo par jebkādiem iespējamiem endoftalmīta simptomiem vai iepriekš minētajiem traucējumiem.

Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml) pieaugušiem pacientiem. Pirms injekcijas liekais tilpums ir jāizvada (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu). Intraokulārā spiediena paaugstināšanās novērota 60 minūšu laikā pēc intravitreālām injekcijām, tai skaitā MYNZEPLI injekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar nepietiekami kontrolētu glaukomu (neinjicējiet MYNZEPLI, 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 afliberceptu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāapmāca, 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 kopā ar citiem anti-VEGF (vaskulārā endotēlija augšanas faktors);
- nav pieejami dati par aflibercepta lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām);
- riska faktori, kas saistīti ar tīkles pigmentepitēlija plīsumu pēc anti-VEGF terapijas eksudatīvas SMD ārstēšanai, ietver plašu un/vai izteiktu tīkles pigmentepitēlija atslāņošanos. Uzsākot aflibercepta terapiju, pacientiem ar šiem tīkles pigmentepitēlija plīsumu riska faktoriem jāievēro piesardzība;
- ārstēšana jāpārtrauc pacientiem ar tīkles plaisveida atslāņošanos vai 3. vai 4. stadijas makulas caurumiem;
- tīkles plīsuma gadījumā devas ievadīšana jāatliek un terapiju drīkst atsākt tikai pēc plīsuma pienācīgas izārstēšanas;
- devas ievadīšana jāatliek un terapiju nedrīkst atsākt ātrāk kā nākamajā paredzētajā terapijas reizē sekojošos gadījumos:
 - labākā koriģētā redzes asuma (LKRA) samazināšanās par ≥ 30 burtiem, salīdzinot ar iepriekšējo redzes asuma novērtējumu;
 - subretināls asinsizplūdums, kas skāris 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;
- MYNZEPLI grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- pieredze, ārstējot pacientus ar išēmisku TCVO un TVZO, ir ierobežota. Pacientiem, kuriem novēro neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zudumu, terapija nav ieteicama.

Populācijas ar ierobežotiem datiem

Pieejami ierobežoti dati par zāļu lietošanu pacientiem ar 1. tipa diabēta izraisītu DMT un cukura diabēta 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 tīkles 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 aflibercepta lietošanā 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 mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devas vienībā, - 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.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

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

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

Barošana ar krūti

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

Piesardzības nolūkos MYNZEPLI lietošanas laikā barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

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 gadījumā 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, kas saņēma afliberceptu terapiju) bija asinsizplūdums konjunktīvā (25%), asinsizplūdums tīklenē (11%), redzes asuma samazināšanās (11%), sāpes acī (10%), katarakta (8%), paaugstināts intraokulārais spiediens (8%), stiklveida ķermeņa atslāņošanās (7%) un stiklveida ķermeņa apduļķojumi (7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

ļoti bieži ($\geq 1/10$), 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 (datu apkopojums no III fāzes pētījumiem pacientiem ar SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV) vai pēcreģistrācijas laikā

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

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

** Kultūru pozitīvs un kultūru negatīvs endoftalmīts.

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

**** No pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

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

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

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 ar 8 mg.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi/antineovaskularizācijas līdzekļi ATĶ kods: S01LA05

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

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.

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, hemotaksē 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 leikocītu 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 tīkles sabiezēšanos vai tūsku un/vai asinsizplūdumus zem tīkles/tīklenē, izraisot redzes asuma samazināšanos.

Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma afliberceptu (viena injekcija mēnesī trīs mēnešus pēc kārtas, pēc tam – viena injekcija ik pēc 2 mēnešiem), tīkles 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 tika noteikts vidējais TCB samazinājums optiskās koherences tomogrāfijā (OKT) (-130 un -129 mikroni 52. nedēļā attiecīgi 2 mg aflibercepta ik pēc diviem mēnešiem un 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi mēnesī pētījuma grupām). Arī VIEW2 pētījuma 52. nedēļā tika noteikts vidējais TCB samazinājums OKT (-149 un -139 mikroni attiecīgi 2 mg aflibercepta ik pēc diviem mēnešiem un 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi mēnesī pētījuma grupām). DNV izmēru samazināšanās un TCB samazināšanās kopumā saglabājās otrajā pētījumu gadā.

Japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, tika veikts ALTAIR pētījums, kas uzrādīja līdzīgus rezultātus VIEW pētījumam, 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 pielāgošana) līdz maksimāli 16 nedēļu intervālam atbilstoši iepriekš precizētiem kritērijiem. 52. nedēļā tīkles centrālā biezuma (TCB) OKT vidējā samazināšanās bija -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 -nedēļu pielāgošanas grupā un 4 -nedēļu pielāgošanas grupā. Pacientu īpatsvars bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija attiecīgi 68,3% un 69,1% 2 - un 4 -nedēļu pielāgošanas grupās. TCB samazināšanās abās ārstēšanas grupās saglabājās ALTAIR pētījuma otrajā gadā.

ARIES pētījums tika veikts, lai izpētītu, vai “ārstēt un pagarināt” shēma, kas tiek uzsākta uzreiz pēc 3 sākotnējām ikmēneša aflibercepta 2 mg injekcijām un vienas papildu injekcijas veikšanas pēc 2 mēnešiem, ir līdzvērtīga “ārstēt un pagarināt” shēmai, kas tiek uzsākta vienu gadu pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Pacientiem, kuriem pētījuma gaitā bija nepieciešamas biežākas injekcijas nekā Q8 vismaz vienu reizi, TCB saglabājās augstāks, bet vidējais TCB samazinājums no sākuma stāvokļa līdz 104. nedēļai bija -160,4 mikroni, kas bija līdzīgi pacientiem, kuri tika ārstēti Q8 vai retākos intervālos.

Makulas tūska pēc tīkles centrālās vēnas oklūzijas un vēnas zara oklūzijas

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

Pacientiem, kuri saņēma 6 secīgas ikmēneša aflibercepta injekcijas, novēroja konsekventu, ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (noteikts pēc vidējā TCB uzlabošanās). 24. nedēļā TCB samazināšanās bija ievērojami pārkāpa 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 noteiktais vidējais TCB samazinājums, salīdzinot ar sākumu, bija statistiski ievērojami augstāks 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 samazinājums 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 izvērtēts ≥ 2 pakāpju uzlabojums digitālās retinopātijas skrīningā (DRS) iepriekš noteiktā veidā. DRS rezultāts bija diferencējams 73,7% pacientu VIVID^{DME} pētījumā un 98,3% pacientu VISTA^{DME} pētījumā. 52. nedēļā ≥ 2 pakāpju uzlabojumu DRS konstatēja 27,7% un 29,1% aflibercepta 2Q8 grupās un 7,5% un 14,3% kontroles grupās. 100. nedēļā procentuālie rādītāji bija attiecīgi 32,6% un 37,1% aflibercepta 2Q8 grupās un 8,2% un 15,6% kontroles grupās.

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija (ar miopiju saistīta DNV) ir biežs redzes zuduma cēlonis pieaugušajiem ar patoloģisku miopiju. Tā attīstās kā brūces dzīšanas mehānisms Bruha membrānas plīsuma rezultātā un ir redzi visapdraudošākais notikums patoloģiskas miopijas apstākļos. Pacientiem, kuri saņēma afliberceptu MYRROR pētījumā (viena injekcija terapijas sākumā un papildu injekcijas slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā), TCB samazinājās neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas, lietojot 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, kuriem 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) pacientu randomizēti ārstēšanai ar afliberceptu 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 ik pēc 8 nedēļām pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām (aflibercepts 2Q8);

- 2) 2 mg aflibercepta ievadīšana ik pēc 4 nedēļām (aflibercepts 2Q4);
- 3) 0,5 mg aflibercepta ievadīšana ik pēc 4 nedēļām (aflibercepts 0,5Q4) un
- 4) 0,5 mg ranibizumaba ievadīšana 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 procentuālā attiecība, kuri saglabāja redzi, piemēram, mazāk nekā 15 burtu redzes asuma zudums 52. nedēļā no sākuma stāvokļa.

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

Detalizēti abu pētījumu kombinētā analīzē iegūtie rezultāti attēloti 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 ik pēc 8 nedēļām pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām) (N = 607)		Ranibizumabs 0,5Q4 0,5 mg ranibizumaba ik pēc 4 nedēļām) (N = 595)	
	52. nedēļa	96. nedēļa	52. nedēļa	96. nedēļa
Vidējais injekciju skaits no sākuma stāvokļa	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)} izmaiņas (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* – labākā koriģētā redzes asuma skala.

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

LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariātu analīzes PPS: *Per Protocol Set* - protokolam atbilstošā kopa.

^{B)} *Full Analysis Set* (FAS – pilnas analīzes kopa), *Last Observation Carried Forward* (LOCF – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā periodu) visām analīzēm, izņemot pacientu īpatsvaru, kuriem saglabājās redzes asums 52. nedēļā, kas ir protokolam atbilstošā kopa (PPS – *Per Protocol Set*)

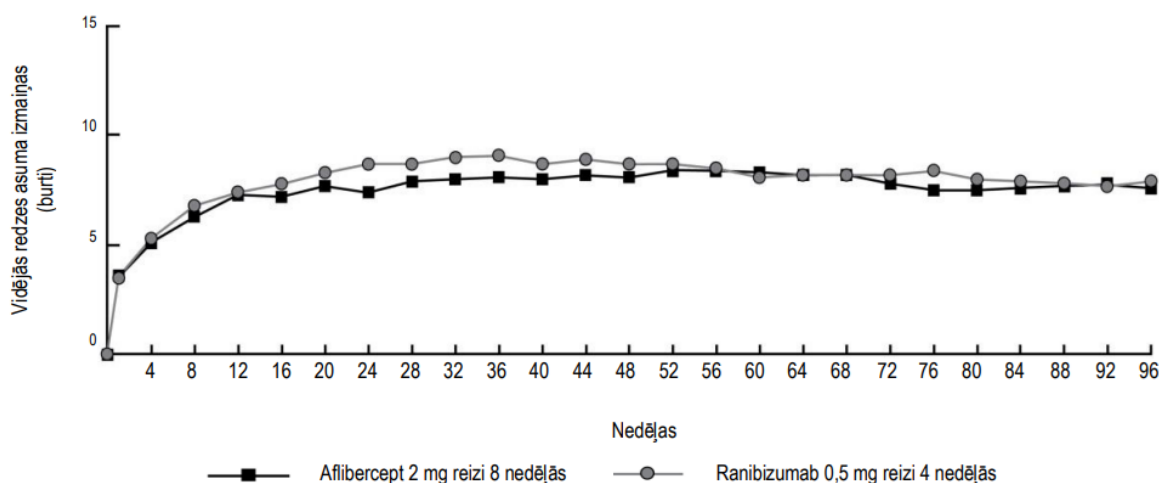
^{C)} Starpība ir aflibercepta grupas vērtība, no kuras atņemta ranibizumaba grupas vērtība. Pozitīva vērtība liecina par ieguvumu aflibercepta grupā.

^{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. Vidējās redzes asuma izmaiņas, salīdzinot sākuma stāvokli un 96. nedēļu kombinētiem datiem no View1 un View2 pētījuma



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

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

Vidējais DNV samazinājums bija acīmredzams visās devu grupās abos pētījumos.

Efektivitātes rezultāti visās izvērtējamās apakšgrupās (piem., vecums, dzimums, rase, sākotnējais redzes asums, bojājuma tips, bojājuma lielums) katrā pētījumā un kombinētajā 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) aflibercepta “ārstēt un pagarināt” ar 2 - nedēļu pielāgošanu un 2) aflibercepta “ārstēt un pagarināt” ar 4 – nedēļu pielāgošanu. Par intervālu starp zāļu ievadīšanu, pagarināšanu vai saīsināšanu tika lemts atbilstoši vizuāliem un/vai anatomiskiem kritērijiem, kas norādīti protokolā, ar 16 nedēļu maksimālo intervālu starp zāļu ievadīšanu abām grupām.

Primārās efektivitātes mērķa kritērijs bija BCVA vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 52. nedēļai. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri nezaudēja ≥ 15 burtus, un pacientu īpatsvars, kuri ieguva vismaz 15 burtus BCVA no sākuma stāvokļa līdz 52. nedēļai.

52. nedēļā pacienti “ārstēt un pagarināt” grupā ar 2 nedēļu pielāgošanu ieguva vidēji 9,0 burtus no sākuma stāvokļa, salīdzinot ar 8,4 burtiem 4 nedēļu pielāgošanas grupā [LS vidēja atšķirība burtos (95% TI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Pacientu īpatsvars, kuri nezaudēja ≥ 15 burtus, divās ārstēšanas

grupās bija līdzīga (96,7 % 2 nedēļu un 95,9% 4 nedēļu pielāgošanas grupās). Pacientu īpatsvars, kuri ieguva ≥ 15 burtus, 52. nedēļā bija 32,5% 2 nedēļu pielāgošanas grupā un 30,9% 4 nedēļu pielāgošanas grupā. Pacientu īpatsvars, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām vai vairāk, bija 42,3% 2 nedēļu pielāgošanas grupā un 49,6% 4 nedēļu pielāgošanas grupā. Turklāt 4 nedēļu pielāgojuma grupā 40,7% pacientu zāļu ievadīšanas intervāls tika pagarināts līdz 16 nedēļām. Pēdējā vizītē līdz 52. nedēļai attiecīgi 56,8% un 57,8% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu pielāgojuma grupās bija ieplānota nākošā injekcija ar intervālu 12 nedēļas vai vairāk.

Pētījuma otrajā gadā efektivitāte kopumā saglabājās līdz pēdējam novērtējumam 96. nedēļā, ieskaitot vidējo pieaugumu, salīdzinot ar sākuma stāvokli, par 7,6 burtiem 2 nedēļu pielāgošanas grupā un 6,1 burtu 4 nedēļu pielāgošanas grupā. To pacientu īpatsvars, kuri pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām vai ilgāk, bija 56,9% 2 nedēļu pielāgošanas grupā un 60,2% 4 nedēļu pielāgošanas grupā. Pēdējā vizītē pirms 96. nedēļas 64,9% un 61,2% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu ilgā pielāgošanas grupā attiecīgi ieplānoja nākamo injekciju 12 nedēļu laikā vai vēlāk. Otrajā ārstēšanas gadā pacienti gan 2 nedēļu, gan 4 nedēļu pielāgošanas 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 pacientu īpatsvars, kuriem, pamatojoties uz pētnieka lēmumu, bija nepieciešama biežāka ārstēšana, nekā ik pēc 8 nedēļām. Pētījuma laikā 62 pacienti no 269 pacientiem saņēma biežākas devas vismaz vienu reizi. Šādi pacienti palika pētījumā un saņēma ārstēšanu atbilstoši pētnieka labākajam klīniskajam vērtējumam, bet ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām, un šo pacientu ārstēšanas intervāli pēc tam varēja tikt pagarināti. Vidējais ārstēšanas intervāls pēc lēmuma par biežāku injekciju bija 6,1 nedēļa. Pacientiem, kuriem bija nepieciešama biežāka ārstēšana vismaz vienu reizi pētījuma gaitā, 104. nedēļā BCVA bija zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tā nebija nepieciešama, un vidējās BCVA izmaiņas no pētījuma sākuma līdz beigām bija $+2,3 \pm 15,6$ burti. 85,5% no biežāk ārstētajiem pacientiem saglabājās redze, t. i., tika zaudēti mazāk nekā 15 burti, bet 19,4% pacientu ieguva 15 burtus vai vairāk. Pacientu, kuri tika ārstēti biežāk nekā ik pēc 8 nedēļām, drošuma profils bija salīdzināms ar VIEW1 un VIEW2 pētījuma drošuma datiem.

Makulas tūska sekundāri pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar sekundāru 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, kas saņēma placebo injekcijas ik pēc 4 nedēļām - kopumā 6 injekcijas.

Pēc 6 secīgām ikmēneša injekcijām pacienti saņēma atkārtotu ārstēšanas kursu, ja vien atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem, izņemot pacientus GALILEO pētījuma kontroles grupā, kuri turpināja saņemt placebo (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 turpmāk 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 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 Grupa (N = 68)	Afliberceptu 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Aflibercept s ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroles 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	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 pret pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa pret Āzijas/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī ($> 20/200$ un $\leq 20/200$)

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

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā periodu

SN: Standarta novirze.

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

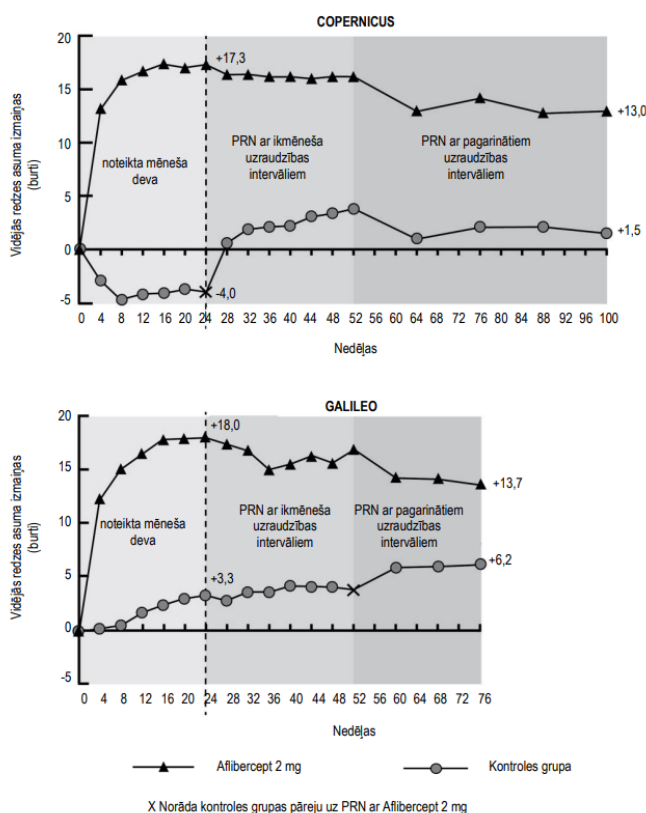
D) Mazāko kvadrātu metode un ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, reģions (Amerika pret pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa pret Āziju/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un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

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 afliberceptu 2 mg, sākot ar katru 4. nedēļu laika periodā no 52. līdz 96. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru ceturksni, bet, ja nepieciešams, varēja ierasties katru 4. nedēļu.

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

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. Šāds īpatsvars saglabājās 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. Šāds īpatsvars saglabājās 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 labvēlīgā ietekme uz redzes funkciju bija līdzīga kā pacientiem ar perfūziju un bez perfūzijas sākuma stāvoklī. Ārstēšanas efekts 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, aflibercepts uzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta vizuālo funkciju anketā (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25). Šo izmaiņu apjoms bija līdzīgs apjomam, ko novēroja publicētajos pētījumos, kas atbilda 15 burtu redzes asuma ieguvumam Labākā koriģētā redzes asuma skalā (BCVA).

Sekundāra makulas tūska pēc TVZO

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā pacientiem ar sekundāru makulas tūska pēc 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 ik pēc 8 nedēļām pēc 6 sākotnējām ikmēneša injekcijām vai grupā, kas saņēma lāzerfotokoagulāciju (lāzera kontroles grupa).

12. nedēļas sākumā pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu lāzerfotokoagulāciju (sauktu par „glābējlāzerterapiju”) ar minimālo intervālu 12 nedēļas. Pamatojoties uz iepriekš noteiktiem kritērijiem, pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu glābējterapiju ar afliberceptu 2 mg no 24. nedēļas, ievadot 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 konstatēja pārkumu salīdzinājumā ar lāzera kontroles grupu.

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

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

Sīkākī abu pētījumu analīzes rezultāti norādīti turpmāk 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 2mg Q4 (N = 91)	Aktīvā kontrole (lāzers) (N = 90)	Aflibercepts 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktīvā kontrole (lāzers)/Aflibercept s 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 LS A,C) (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 ticamības intervāls (TI) 95% ir aprēķināti, izmantojot Mantela-Henzela vērtēšanas testu, pielāgotu reģionam (Ziemeļamerika salīdzinājumā ar Japānu) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī ($> 20/200$ un $\leq 20/200$).

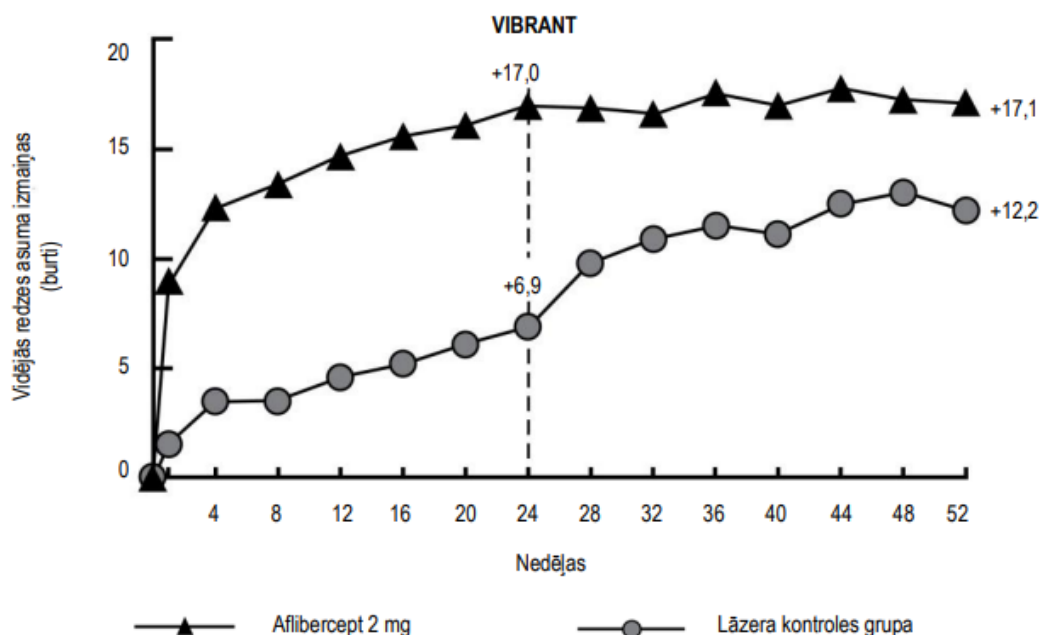
^{C)} Mazāko kvadrātu metode un 95% ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un $\leq 20/200$) un reģions (Ziemeļamerika salīdzinājumā ar Japānu) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariāta.

^{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 aflibercepts 2 mg katru 4. nedēļu pēc injekcijām katru 8. nedēļu.

^{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, kurā no 24. nedēļas pacienti bija piemēroti aflibercepta glābējterapijai, perfuzēto pacientu īpatsvars 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 pacientiem, 576 ar afliberceptu. Pacienti bija vecumā no 23 līdz 87 gadiem, vidējais vecums – 63 gadi. DMT pētījumos apmēram 47% (268/576) pacientu, kuri tika randomizēti aflibercepta terapijai, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 9% (52/576) bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos lielākajai daļai pacientu bija II tipa cukura diabēts.

Abos pētījumos pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu 1 no 3 devas lietošanas shēmām:

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

Sākot no 24. nedēļas, pacienti, kuri atbilda iepriekš noteiktiem redzes zuduma kritērijiem, varēja saņemt papildu ārstēšanu: pacienti Aflibercepta grupās varēja saņemt lāzerterapiju un pacienti kontroles grupās 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 nozīmīgu un pārāku efektivitāti salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šis ieguvums saglabājās līdz 100. nedēļai.

Sīkāk VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumu analīzes rezultāti norādīti turpmāk 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		
	Aflibercepts 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Aflibercepts 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Aflibercepts 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 154)	Aflibercepts 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 154)
Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS ^E noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Vidējā starpība LS ^{B,C,E} (97,5% TI)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Pacientu īpatsvars ar > 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Pielāgotā 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.

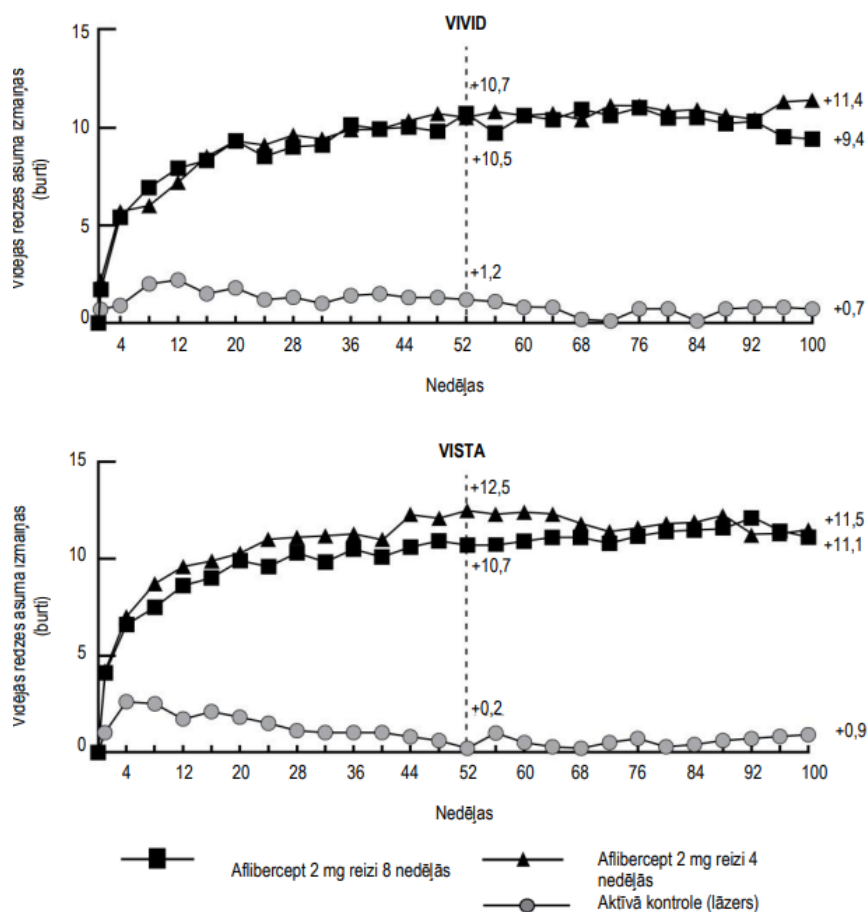
^D Starpība starp ticamības intervālu (TI) un statistikas testu ir aprēķināta, izmantojot Mantela-Henzela (MH) svērto sistēmu, pielāgotu reģionam (Eiropa/Austrālija salīdzinājumā ar Japānu pētījumā) VIVID^{DME} pētījumā un anamnēzē esošu MI vai CVN VISTA^{DME} pētījumā.

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

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums. LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā 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 efekts 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 zaļu izdalīšanās periodu. Ārstēšanas efekts pacientu apakšgrupā, kas pirms pētījuma saņēma VEGF inhibitoru, bija līdzīgs pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši VEGF inhibitorus.

Pacienti ar abpusēju slimību varēja saņemt anti-VEGF terapiju otrā acī, ja ārsts to noteica par nepieciešamu. 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 salīdzinošajā pētījumā (*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 pierādīja, ka kopējā acu un ar acīm nesaistītu blakusparādību (tajā skaitā ATE) sastopamība bija salīdzināma visās ārstēšanas grupās katrā no pētījumiem un starp pētījumiem.

VIOLET bija 100 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atvērts, 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 (2 “ārstēt un pagarināt”, 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 2 “ārstēt un pagarināt” 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 uz 100. nedēļu atbilda 52. nedēļas rezultātiem: $-0,1 \pm 9,1$ burts 2 “ārstēt un pagarināt” 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, 2 “ārstēt un pagarināt” 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.

2 “ārstēt un pagarināt” grupā intervālu starp injekcijām palielināšana un samazināšanas notika pēc pētnieka ieskatiem; pētījumā bija ieteicams palielināt intervālu 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 izvērtēti 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 sākotnējā randomizācijā tika iedalīti placebo grupā, varēja saņemt pirmo aflibercepta devu. Pēc tam pacienti abās grupās joprojām varēja saņemt papildu injekcijas slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā.

Atšķirība starp ārstēšanas grupām liecināja par statistiski nozīmīgu aflibercepta pārākumu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju (BCVA izmaiņas) un apstiprināja sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (pacientu 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 turpmāk 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	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Placebo (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Placebo/aflibercept 2 mg (N = 31)
Vidējās BCVA ^{B)} izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam	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 pārnests uz nākamo periodu.

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

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

SN: Standarta novirze.

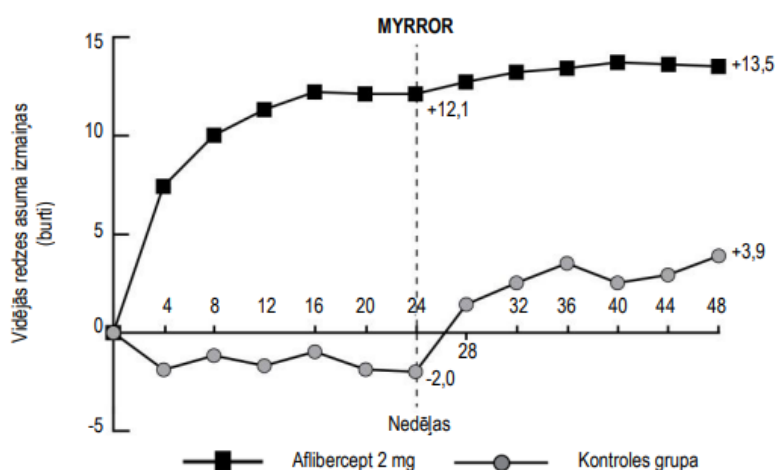
C) LS vidējais: mazāko kvadrātu metode atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa.

D) TI: Ticamības intervāls.

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

F) Starpība un ticamības intervāls (TI) 95% ir aprēķināti, izmantojot Kohrāna-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)



Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur

afliberceptu visās pediatrikās populācijas apakšgrupās eksudatīvai SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītām DNV populācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās/izkliede

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā, kurā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD bieži tika ņemti paraugi, tika konstatētas zemas maksimālās brīvā aflibercepta koncentrācijas (sistēmiskais C_{max}), 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 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 izmaiņas asinsspiedienā pēc tam, kad brīvā aflibercepta koncentrācija cirkulācijā sasniedza apmēram 10 mikrogramus/ml, un asinsspiediens normalizējās, tiklīdz koncentrācija bija mazāka nekā apmēram 1 mikrogrami/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

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

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

Nieru darbības traucējumi

Nav veikti īpaši aflibercepta pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Veicot farmakokinētikas analīzi VIEW2 pētījuma pacientiem, no kuriem 40% bija nieru darbības traucējumi (24% viegli, 15% vidēji smagi un 1% smagi), netika konstatētas atšķirības attiecībā uz aktīvās zāļu vielas koncentrāciju pēc intravitreālas ievadīšanas 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 intravitrēalas ievadīšanas. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Pērtiķiem, kuriem intravitrēali tika ievadīts aflibercepts, attīstījās elpošanas trakta epitēlija erozijas un čūlas uz deguna konhām, ja sistēmiskā iedarbība pārsniedza maksimālo iedarbību cilvēkam. 0,5 mg deva/acī pērtiķiem atbilda koncentrācijai, pie kuras nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*), un šajā gadījumā brīvā aflibercepta sistēmiskā iedarbība bija 42 un 56 reizes lielāka, pamatojoties uz C_{max} un AUC salīdzinājumā ar atbilstošām vērtībām pieaugušiem pacientiem.

Pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti nav veikti.

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

Ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti tika novērtēta 6 mēnešu pētījuma ietvaros, kas tika veikts pērtiķiem, intravenozi ievadot afliberceptu devu diapazonā no 3 līdz 30 mg/kg. Pēc visu devu lietošanas tika novērota mēnešreižu izzušana vai neregulāras mēnešreizes kombinācijā ar izmaiņām sieviešu dzimumhormonu koncentrācijā un izmaiņas spermas morfoloģijā un kustīgumā. Pamatojoties uz brīvā aflibercepta C_{max} un AUC, ko konstatēja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4 900 reizes un 1 500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko konstatēja cilvēkam pēc intravitrēalas 2 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns
L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts
Trehalozes dihidrāts
Poloksamērs 188
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 blistera iepakojumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām. Pēc blistera

atvēršanas jāievēro aseptiski apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Šķīdums pilnšļircē (I klases stikls); uz pilnšļirces ir atzīmēta dozēšanas līnija, pilnšļircei ir virzulis-aizbāznis (elastomēra bromobutilgumija) un *Luer-lock* adapteris ar gala vāciņu (elastomēra gumija). Katra pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml ievēljamu 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 iespējamu infekcijas pārnesšanas risku un tam sekojošu infekciju.

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

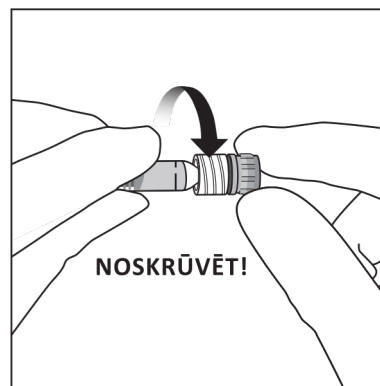
Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml) pacientiem. Skatīt turpmākos apakšpunktu "Norādījumi pilnšļirces lietošanai".

Pirms ievadīšanas šķīdums ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav svešķermeņu daļiņu un/vai nav mainījies krāsa vai ārējais izskats. Ja novēro jebkādas šādas izmaiņas, zāles ir jālikvidē. Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adatu.

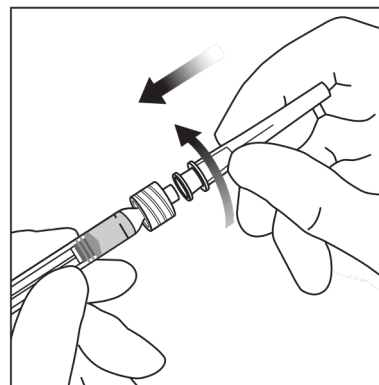
Norādījumi pilnšļirces lietošanai:

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

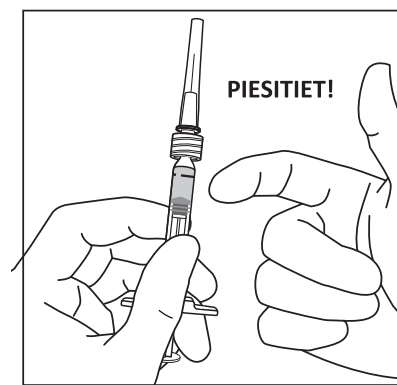
1. Tiklīdz esat gatavs MYNZEPLI ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Noplēšot uzmanīgi atveriet blistera iepakojumu, nodrošinot, ka tiek saglabāta satura sterilitāte. Atstājiet šļirci sterilajā paplātē, līdz esat gatavs salikšanai.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, izņemiet šļirci no sterilā blistera iepakojuma.
3. Lai noņemtu šļirces vāciņu, turiet šļirci vienā rokā un vienlaicīgi ar otras rokas īkšķi un rādītājpirkstu satveriet šļirces vāciņu. Lūdzu, ievērojiet: Jums ir jānoskrūvē (nelauziet) šļirces vāciņš.
4. Lai neietekmētu zāļu sterilitāti, neatvelciet virzuli.



5. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz šļirces Luer-lock gala.

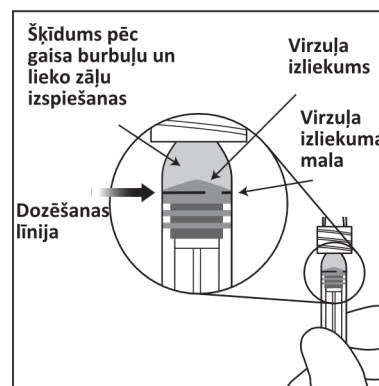
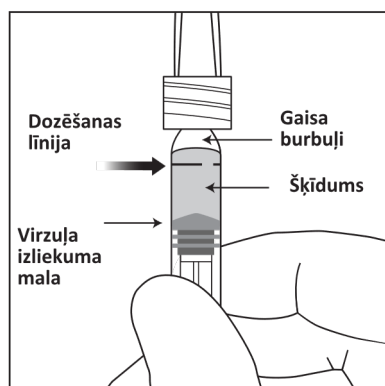


6. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.



7. Pirms lietošanas jāizvada liekais tilpums. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai **izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa izliekuma malas pamatne (nevis tās 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 paaugstināt iespējamu infekcijas pārnesšanas risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House

Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1964/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

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

MYNZEPLI 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 ievēlāma tilpuma, kas atbilst vismaz 4 mg aflibercepta. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,05 ml devas ievadīšanai, kas satur 2 mg aflibercepta.

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

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

MYNZEPLI ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

- neovaskulāras (eksudatīvas jeb mitrās) senilās (vecuma) makulas deģenerācijas (SMD) ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- redzes traucējumi makulas tūskas dēļ pēc tīklenes vēnas oklūzijas (tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO) vai tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- redzes traucējumi diabētiskās makulas tūskas dēļ (DMT) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- ar miopiju saistītas dzīslenes neovaskularizācijas (miopiskās DNV) izraisītu redzes traucējumu ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

MYNZEPLI ir paredzēta tikai intravitreālai injekcijai.

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

Devas

Eksudatīvā (mitrā) SMD

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

MYNZEPLI 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.

Prasības kontrolēt starp injekcijām nav. Pamatojoties uz ārsta slēdzienu, kontroles vizītes var būt biežākas nekā injekciju vizītes.

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

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

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

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

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

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

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

Ārstējošajam ārstam ir jānosaka kontroles un ārstēšanas grafiks atbilstoši pacienta individuālai atbildes reakcijai.

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

Diabētiskā makulas tūska

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

MYNZEPLI terapiju uzsāk ar vienu injekciju mēnesī, tā piecas devas pēc kārtas, pēc tam tiek veikta viena injekcija ik pēc diviem 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. Ir ierobežoti dati par ārstēšanas intervāliem, kas pārsniedz 4 mēnešus.

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

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

Kontroles grafiks jānosaka ārstējošam ārstam, un to intervāls var būt mazāks nekā injekciju vizītēm. Ja redzes un anatomiskie iznākumi norāda, ka pacientam nav ieguvuma no ilgstošas terapijas, MYNZEPLI lietošana jāpārtrauc.

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

Ja redzes un/vai anatomiskie iznākumi norāda, ka slimība turpinās, var ievadīt papildu devas. Recidīvi jāārstē kā jauna slimības izpausme.

Kontroles grafiks jānosaka ārstējošam ārstam. Intervāls starp divām injekcijām nedrīkst būt mazāks par vienu mēnesi.

Īpašas pacientu grupas

Aknu un/vai nieru darbības traucējumi

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

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediātriskā populācija

Aflibercepta drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, 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 atsāpīnāšana un aseptika, tai skaitā lokāla plaša spektra baktericīda līdzekļa lietošana (piemēram, povidona jodīda uzklāšana uz ādas periokulāri, uz plakstiņa un acs virsmas). Ieteicama ķirurģiska roku dezinfekcija, sterilu cimdu, sterila paladziņa un sterila acs plakstiņa spoguļa (vai līdzvērtīga instrumenta) lietošana.

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

Katru flakonu drīkst izmantot tikai vienas acs terapijai.

Vairāku devu lietošana no viena flakona var paaugstināt iespējamu piesārņojumu 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. MYNZEPLI 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.

Ieteikumus 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, bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, traumatisku tīklenes atslāņošanu, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot MYNZEPLI, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānovēro 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 afliberceptu, 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 afliberceptu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāapmāca, 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;
- lietošana vienlaicīgi ar citiem anti-VEGF (vaskulārā endotēlija augšanas faktors);
- nav pieejami dati par aflibercepta lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām);
- riska faktori, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsumu pēc anti-VEGF terapijas eksudatīvas SMD ārstēšanai, ietver plašu un/vai izteiktu tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanos. Uzsākot aflibercepta terapiju, pacientiem ar šiem tīklenes pigmentepitēlija plīsumu riska faktoriem jāievēro piesardzība;
- ārstēšana jāpārtrauc pacientiem ar tīklenes plaisveida atslāņošanos vai 3. vai 4. stadijas makulas caurumiem;
- tīklenes plīsuma gadījumā devas ievadīšana jāatliek un terapiju drīkst atsākt tikai pēc plīsuma pienācīgas izārstēšanas;
- devas ievadīšana jāatliek un terapiju nedrīkst atsākt ātrāk kā nākamajā paredzētajā terapijas reizē sekojošos gadījumos:
 - labākā koriģētā redzes asuma (LKRA) samazināšanās par ≥ 30 burtiem, salīdzinot ar iepriekšējo redzes asuma novērtējumu;
 - subretināls asinsizplūdums, kas skāris centrālo bedrīti (*fovea*) centru, 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 lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu);
- sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- pieredze, ārstējot pacientus ar išēmisku TCVO un TVZO, ir ierobežota. Pacientiem, kuriem novēro neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zudumu, terapija nav ieteicama.

Populācijas ar ierobežotiem datiem

Pieejami ierobežoti dati par zāļu lietošanu pacientiem ar 1. tipa diabēta izraisītu DMT un cukura diabēta 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 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 ārstēšanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās aflibercepta

intravitreālās injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda embriofetālo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

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

Barošana ar krūti

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

Piesardzības nolūkos MYNZEPLI lietošanas laikā barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

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 gadījumā 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, kas saņēma afliberceptu terapiju) bija asinsizplūdums konjunktīvā (25%), asinsizplūdums tīklenē (11%), redzes asuma samazināšanās (11%), sāpes acī (10%), katarakta (8%), paaugstināts intraokulārais spiediens (8%), stiklveida ķermeņa atslāņošanās (7%) un stiklveida ķermeņa apduļķojumi (7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

ļoti bieži ($\geq 1/10$), 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 (datu apkopojums no III fāzes pētījumiem pacientiem ar SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV) vai pēcreģistrācijas laikā

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

- * Stāvokļi, kuru rašanos saista ar eksudatīvo SMD. Novēroti tikai eksudatīvās SMD pētījumos.
- ** Kultūru pozitīvs un kultūru negatīvs endoftalmīts.
- *** Ziņojumi pēcreģistrācijas laikā par paaugstinātas jutības reakcijām, tai skaitā izsitumiem, niezi, nātreni un atsevišķiem smagu anafilaktisku/anafilaktoīdu reakciju gadījumiem.
- **** No pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Eksudatīvās SMD III fāzes pētījumos novēroja palielinātu konjunktīvas hemorāģijas sastopamību pacientiem, kas lietoja antitrombotiskos līdzekļus. Šī palielinātā sastopamība bija salīdzināma starp pacientiem, kuri lietoja ranibizumabu un pacientiem, kuri lietoja afliberceptu.

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

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/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 ar 8 mg.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: oftalmoloģiskie līdzekļi/antivaskularizācijas līdzekļi ATĶ kods: S01LA05

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

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.

Darbības mehānisms

Vaskulārā endotēlija augšanas faktors-A (VEGF-A) un placentas augšanas faktors (*placental growth factor* – PlGF) ir VEGF angiogēnisko faktoru grupas locekļi, kas var darboties kā spēcīgi endoteliālo šūnu mitogēnes, 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 trīs 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 tika noteikts vidējais TCB samazinājums optiskās koherences tomogrāfijā (OKT) (-130 un -129 mikroni 52. nedēļā attiecīgi 2 mg aflibercepta ik pēc diviem mēnešiem un 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi mēnesī pētījuma grupām). Arī VIEW2 pētījuma 52. nedēļā tika noteikts vidējais TCB samazinājums OKT (-149 un -139 mikroni attiecīgi 2 mg aflibercepta ik pēc diviem mēnešiem un 0,5 mg ranibizumaba vienu reizi mēnesī pētījuma grupām). DNV izmēru samazināšanās un TCB samazināšanās kopumā saglabājās otrajā pētījumu gadā.

Japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, tika veikts ALTAIR pētījums, kas uzrādīja līdzīgus rezultātus VIEW pētījumam, 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 pielāgošana) līdz maksimāli 16 nedēļu intervālam atbilstoši iepriekš precizētiem kritērijiem. 52. nedēļā tīklenes centrālā biezuma (TCB) OKT vidējā samazināšanās bija -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 -nedēļu pielāgošanas grupā un 4 -nedēļu pielāgošanas grupā. Pacientu īpatsvars bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija attiecīgi 68,3% un 69,1% 2 - un 4 -nedēļu pielāgošanas grupās. TCB samazināšanās abās ārstēšanas grupās saglabājās ALTAIR pētījuma otrajā gadā.

ARIES pētījums tika veikts, lai izpētītu, vai “ārstēt un pagarināt” shēma, kas tiek uzsākta uzreiz pēc 3 sākotnējām ikmēneša aflibercepta 2 mg injekcijām un vienas papildu injekcijas veikšanas pēc 2 mēnešiem, ir līdzvērtīga “ārstēt un pagarināt” shēmai, kas tiek uzsākta vienu gadu pēc ārstēšanas uzsākšanas.

Pacientiem, kuriem pētījuma gaitā bija nepieciešamas biežākas injekcijas nekā Q8 (ik pēc 8 nedēļām) vismaz vienu reizi, TCB saglabājās augstāks, bet vidējais TCB samazinājums no sākuma stāvokļa līdz 104. nedēļai bija -160,4 mikroni, kas bija līdzīgi pacientiem, kuri tika ārstēti Q8 (ik pēc 8 nedēļām) vai retākos intervālos.

Sekundāra makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas un vēnas zara oklūzijas

TCVO un TVZO gadījumā sākas tīklenes išēmija un pastiprināta VEGF izdale, kas savukārt destabilizē ciešos savienojumus un veicina endoteliālo šūnu proliferāciju. VEGF aktivācija ir saistīta ar

tīklenes asins barjeras sabrukumu, pārmērīgu asinsvadu caurlaidību, tīklenes tūsku un neovaskularizācijas komplikācijām.

Pacientiem, kuri saņēma 6 secīgas ikmēneša aflibercepta injekcijas, novēroja konsekventu, ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (noteikts pēc vidējā TCB uzlabošanās). 24. nedēļā TCB samazināšanās bija ievērojami pārkāpta 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 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)

VIVIDME un VISTA^{DME} pētījumos 52. nedēļā noteiktais vidējais TCB samazinājums, salīdzinot ar sākumu, bija statistiski ievērojami augstāks 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 samazinājums saglabājās, un bija -195,8 un -191,1 mikroni 2Q8 aflibercepta grupās un -85,7 un -83,9 mikroni kontroles grupās, attiecīgi VIVIDME un VISTADME pētījumos.

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

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Eksudatīvā SMD

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar SMD eksudatīvo formu (VIEW 1 un VIEW 2) ar kopumā 2 412 ārstētiem pacientiem, kuriem 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 ik pēc 8 nedēļām pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām (MYNZEPLI 2Q8);
- 2) 2 mg aflibercepta ievadīšana ik pēc 4 nedēļām (aflibercepts 2Q4);
- 3) 0,5 mg aflibercepta ievadīšana ik pēc 4 nedēļām (aflibercepts 0,5Q4) un
- 4) 0,5 mg ranibizumaba ievadīšana 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 pacientu īpatsvars protokolam atbilstošajā kopā, 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 kombinētā analīzē iegūtie rezultāti attēloti 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 ik pēc 8 nedēļām pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām) (N = 607)		Ranibizumabs 0,5Q4 0,5 mg ranibizumaba 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)} izmaiņās (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* – labākā koriģētā redzes asuma skala.

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

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

PPS: *Per Protocol Set* – protokolam atbilstošā kopa.

B) *Full Analysis Set* (FAS – pilnas analīzes kopa), *Last Observation Carried Forward* (LOCF – pēdējais novērojums, kas pārnests uz nākamo periodu) visām analīzēm, izņemot pacientu īpatsvaru, kuriem saglabājās redzes asums 52. nedēļā, kas ir protokolam atbilstošā kopā (PPS – *Per Protocol Set*).

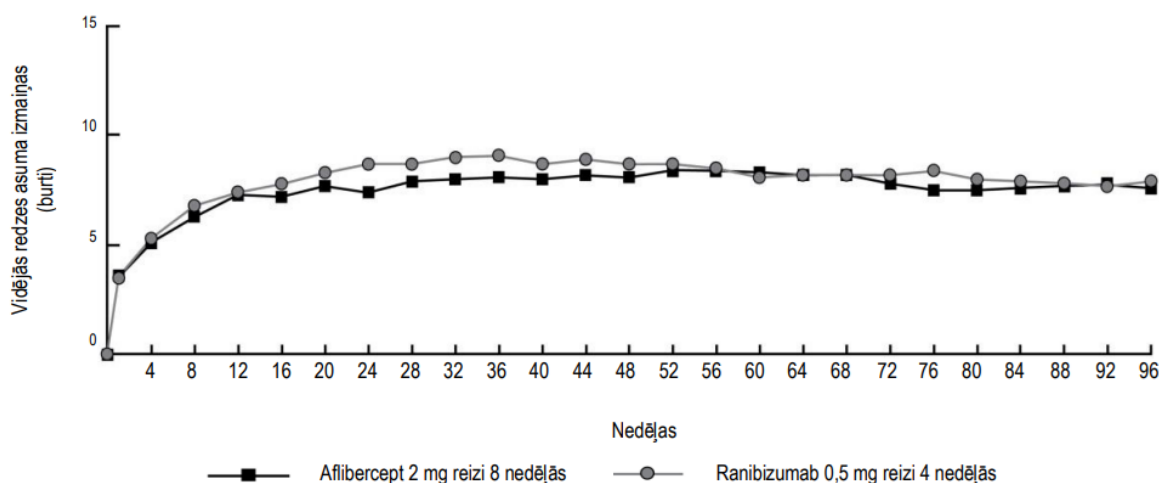
C) Starpība ir aflibercepta grupas vērtība, no kuras atņemta ranibizumaba grupas vērtība. Pozitīva vērtība liecina par ieguvumu aflibercepta grupā.

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. Vidējās redzes asuma izmaiņas, salīdzinot sākuma stāvokli un 96. nedēļu kombinētiem datiem no View1 un View2 pētījuma



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

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

Vidējais DNV samazinājums bija acīmredzams visās devu grupās abos pētījumos.

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

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

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

Primārās efektivitātes mērķa kritērijs bija BCVA vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa 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 pielāgošanu ieguva vidēji 9,0 burtus no sākuma stāvokļa, salīdzinot ar 8,4 burtiem 4 nedēļu pielāgošanas grupā [LS vidēja atšķirība burtos (95% TI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Pacientu īpatsvars, kuri nezaudēja ≥ 15 burtus, divās ārstēšanas grupās bija līdzīga (96,7 % 2 nedēļu un 95,9% 4 nedēļu pielāgošanas grupās). Pacientu īpatsvars, kuri

ieguva ≥ 15 burtus, 52. nedēļā bija 32,5% 2 nedēļu pielāgošanas grupā un 30,9% 4 nedēļu pielāgošanas grupā. Pacientu īpatsvars, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām un vairāk, bija 42,3% 2 nedēļu pielāgošanas grupā un 49,6% 4 nedēļu pielāgošanas grupā. Turklāt 4 nedēļu pielāgošanas 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 pielāgošanas grupās bija ieplānota nākamā injekcija ar intervālu 12 nedēļas vai vairāk.

Pētījuma otrajā gadā efektivitāte kopumā saglabājās līdz pēdējam novērtējumam 96. nedēļā, ieskaitot vidējo pieaugumu, salīdzinot ar sākuma stāvokli, par 7,6 burtiem 2 nedēļu pielāgošanas grupā un 6,1 burtu 4 nedēļu pielāgošanas grupā. Pacientu īpatsvars, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām vai ilgāk, bija 56,9% 2 nedēļu pielāgošanas grupā un 60,2% 4 nedēļu pielāgošanas grupā. Pēdējā vizītē pirms 96. nedēļas 64,9% un 61,2% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu pielāgošanas grupā attiecīgi ieplānoja nākamo injekciju 12 nedēļu laikā vai vēlāk. Otrajā ārstēšanas gadā pacienti gan 2 nedēļu, gan 4 nedēļu pielāgošanas 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 pacientu īpatsvars, kuriem, pamatojoties uz pētnieka lēmumu, bija nepieciešama biežāka ārstēšana, nekā ik pēc 8 nedēļām. Pētījuma laikā 62 pacienti no 269 pacientiem saņēma biežākas devas vismaz vienu reizi. Šādi pacienti palika pētījumā un saņēma ārstēšanu atbilstoši pētnieka labākajam klīniskajam vērtējumam, bet ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām, un šo pacientu ārstēšanas intervāli pēc tam varēja tikt pagarināti. Vidējais ārstēšanas intervāls pēc lēmuma par biežāku injekciju bija 6,1 nedēļa. Pacientiem, kuriem bija nepieciešama biežāka ārstēšana vismaz vienu reizi pētījuma gaitā, 104. nedēļā BCVA bija zemāks, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tā nebija nepieciešama, un vidējās BCVA izmaiņas no pētījuma sākuma līdz beigām bija $+2,3 \pm 15,6$ 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. Pacientu, kuri tika ārstēti biežāk nekā ik pēc 8 nedēļām, drošuma profils bija salīdzināms ar VIEW1 un VIEW2 pētījuma drošuma datiem.

Sekundāra makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar sekundāru makulas tūska 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, kas saņēma placebo injekcijas ik pēc 4 nedēļām - kopumā 6 injekcijas.

Pēc 6 secīgām ikmēneša injekcijām pacienti saņēma atkārtotu ārstēšanas kursu, ja vien atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem, izņemot pacientus GALILEO pētījuma kontroles grupā, kuri turpināja saņemt placebo (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.

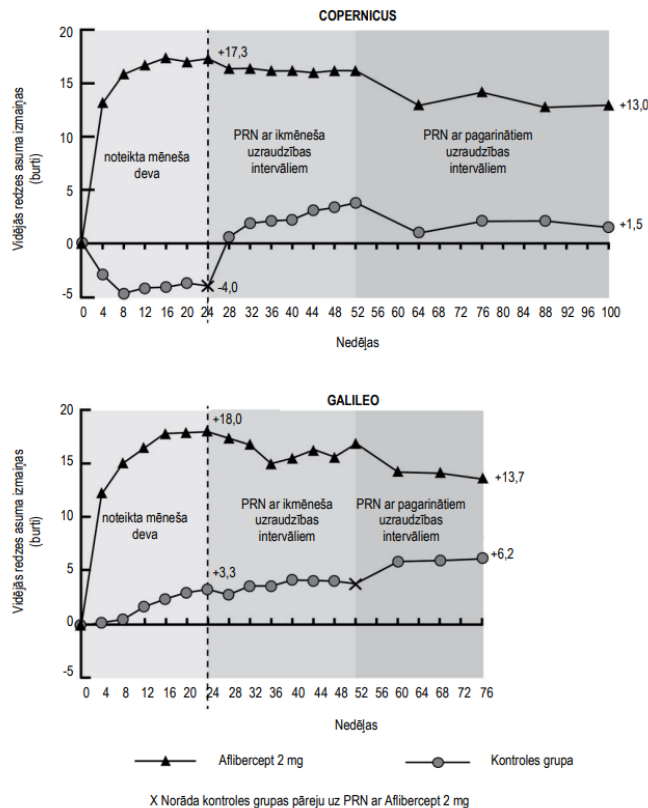
Abos pētījumos rezultātu starpība ārstēšanas grupās norādīja uz statistiski nozīmīgu aflibercepta pārākumu. Redzes asuma maksimālā uzlabošanās bija sasniegta 3.mēnesī ar turpmākā redzes asuma un TCD stabilizēšanos līdz 6.mēnesim. Statistiski nozīmīga starpība tika saglabāta līdz 52. nedēļai. Sīkāk abu pētījumu analīzes rezultāti norādīti turpmāk 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 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 Grupa (N = 68)	Afliberceptu 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Aflibercept s ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroles 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	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 pret pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa pret Āzijas/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī ($> 20/200$ un $\leq 20/200$)
- C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums
LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamo periodu
SN: Standarta novirze.
LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes
- D) Mazāko kvadrātu metode un ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, reģions (Amerika 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 afliberceptu 2 mg, sākot ar katru 4. nedēļu laika periodā no 52. līdz 96. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru ceturksni, bet, ja nepieciešams, varēja ierasties katru 4. nedēļu.
- G) GALILEO pētījumā gan kontroles grupas, gan aflibercepta 2 mg lietotāju grupas pacienti pēc vajadzības saņēma afliberceptu 2 mg, sākot ar katru 8. nedēļu laika periodā no 52. līdz 68. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru 8. nedēļu.

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 perifūzija TCVO sākuma stāvoklī. 24. nedēļā tā bija 91,8 % (n=89) pacientu aflibercepta

grupā un 85,5 % (n=47) pacientu placebo grupā. Šāds īpatsvars saglabājās 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. Šāds īpatsvars saglabājās 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 labvēlīgā ietekme uz redzes funkciju bija līdzīga kā pacientiem ar perfūziju un bez perfūzijas sākuma stāvoklī. Ārstēšanas efekts 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 acs institūta vizuālo funkciju anketā (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25). Šo izmaiņu apjoms bija līdzīgs apjomam, ko novēroja publicētajos pētījumos, kas atbilda 15 burtu redzes asuma ieguvumam Labākā koriģētā redzes asuma skalā (BCVA).

Sekundāra makulas tūska pēc TVZO

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā pacientiem ar sekundāru makulas tūska pēc TVZO (VIBRANT), kas ietver semiretinālu vēnas oklūziju. Kopumā tika ārstēti un izvērtēti efektivitāte 181 pacientam (91 ar MYNZEPLI). 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 grupā, kas saņēma lāzerfotokoagulāciju (lāzera kontroles grupa). 12. nedēļas sākumā pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu lāzerfotokoagulāciju (sauktu par „glābējlāzerterapiju”) ar minimālo intervālu 12 nedēļas. Pamatojoties uz iepriekš noteiktiem kritērijiem, pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu glābējterapiju ar afliberceptu 2 mg no 24. nedēļas, ievadot 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 konstatēja pārkumu salīdzinājumā ar lāzera kontroles grupu.

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

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

Sīkāk abu pētījumu analīzes rezultāti norādīti turpmāk 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 2mg Q4 (N = 91)	Aktīvā kontrole (lāzers) (N = 90)	Aflibercepts 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktīvā kontrole (lāzers)/Aflibercept s 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 LS A,C) (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 ticamības intervāls (TI) 95% ir aprēķināti, izmantojot Mantela-Henzela vērtēšanas testu, pielāgotu reģionam (Ziemeļamerika salīdzinājumā ar Japānu) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī ($> 20/200$ un $\leq 20/200$).

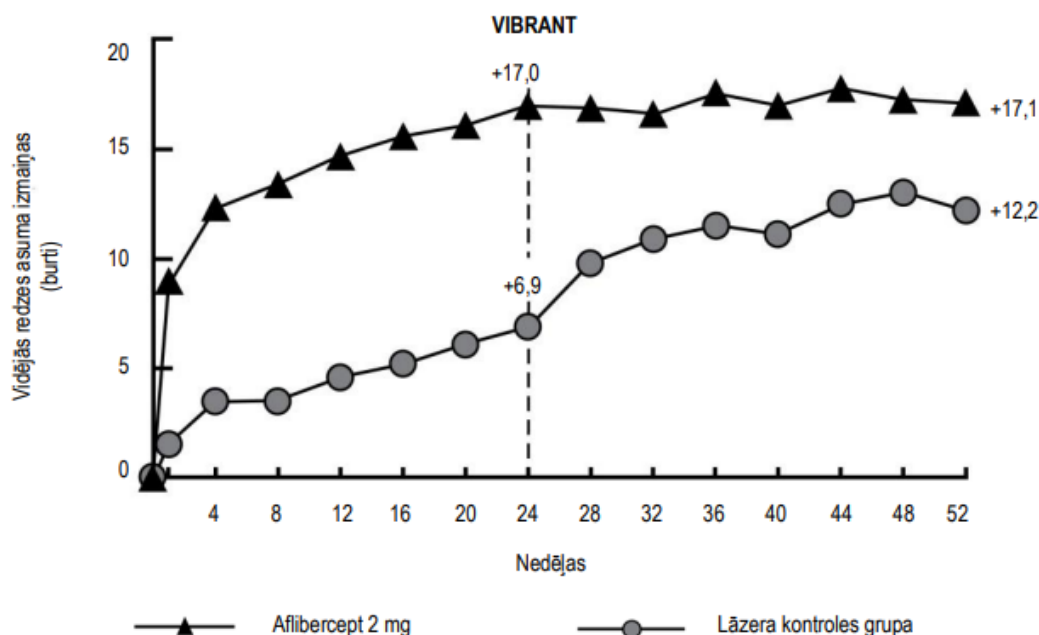
^{C)} Mazāko kvadrātu metode un 95% ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un $\leq 20/200$) un reģions (Ziemeļamerika salīdzinājumā ar Japānu) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariāta.

^{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 katru 8. nedēļu.

^{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 saglabājas līdz 52. nedēļai. Lāzera grupā, kur no 24. nedēļas pacienti bija piemēroti aflibercepta glābējterapijai, perfuzēto pacientu īpatsvars 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 pacientiem, 576 ar afliberceptu. Pacienti bija vecumā no 23 līdz 87 gadiem, vidējais vecums – 63 gadi. DMT pētījumos apmēram 47% (268/576) pacientu, kuri tika randomizēti aflibercepta terapijai, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 9% (52/576) bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos lielākajai daļai pacientu bija II tipa cukura diabēts.

Abos pētījumos pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1:1, lai saņemtu 1 no 3 devas lietošanas shēmām:

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

Sākot no 24. nedēļas, pacienti, kuri atbilda iepriekš noteiktiem redzes zuduma 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 nozīmīgu un pārāku efektivitāti salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šis ieguvums saglabājās līdz 100. nedēļai.

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

3. 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		
	Aflibercepts 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Aflibercepts 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Aflibercepts 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 154)	Aflibercepts 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 154)
Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS ^E noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Vidējā starpība LS ^{B,C,E} (97,5% TI)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Pacientu īpatsvars ar > 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Pielāgotā 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.

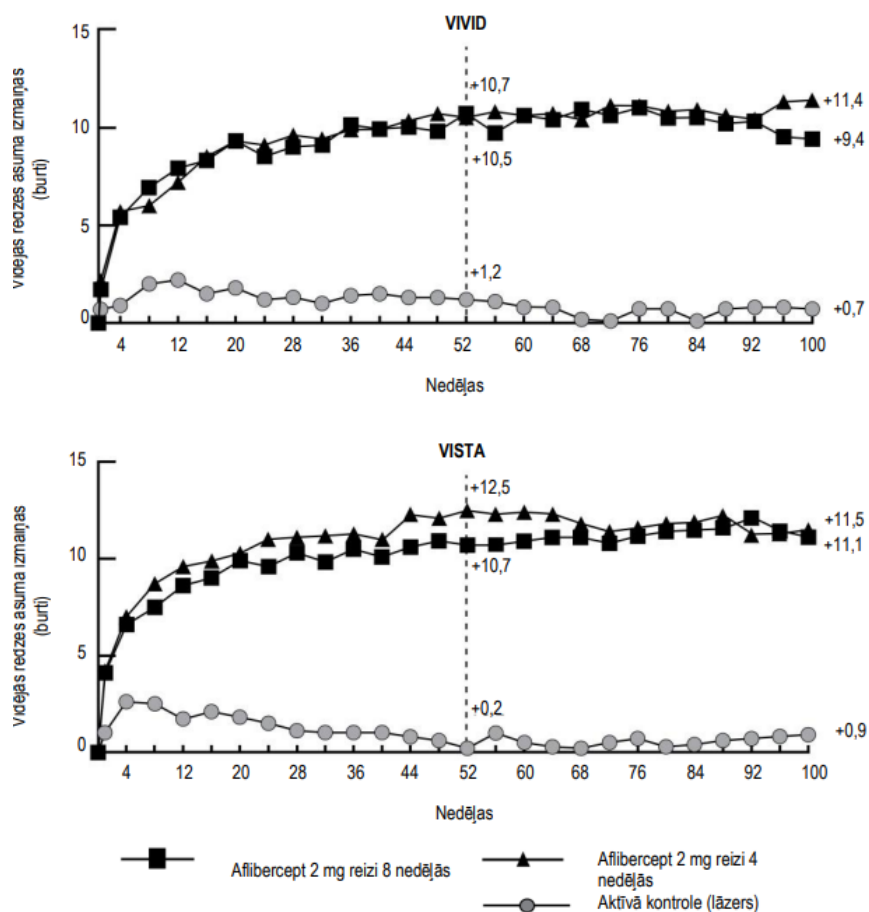
^D Starpība starp ticamības intervālu (TI) un statistikas testu ir aprēķināta, izmantojot Mantela-Henzela (MH) svērto sistēmu, pielāgotu reģionam (Eiropa/Austrālija salīdzinājumā ar Japānu pētījumā) VIVID^{DME} pētījumā un anamnēzē esošu MI vai CVN VISTA^{DME} pētījumā.

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

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums. LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā 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 efekts visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, vecums, dzimums, rase, sākotnējais HbA1c, sākotnējais redzes asums, iepriekšēja anti-VEGF terapija) katrā pētījumā un kombinētā analīzē 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 efekts pacientu apakšgrupā, kas pirms pētījuma saņēma VEGF inhibitoru, bija līdzīgs pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši VEGF inhibitorus.

Pacienti ar abpusēju slimību varēja saņemt anti-VEGF terapiju otrā acī, ja ārsts to noteica par nepieciešamu. 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 pierādīja, ka kopējā acu un ar acīm nesaistītu blakusparādību (tajā skaitā ATE) sastopamība bija salīdzināma visās ārstēšanas grupās katrā no pētījumiem un starp pētījumiem.

VIOLET bija 100 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atvērts, 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 (2 “ārstēt un pagarināt”, 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 2 “ārstēt un pagarināt” 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 uz 100. nedēļu atbilda 52. nedēļas rezultātiem: $-0,1 \pm 9,1$ burts 2 “ārstēt un pagarināt” 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, 2 “ārstēt un pagarināt” 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.

2 “ārstēt un pagarināt” grupā intervālu starp injekcijām palielināšana un samazināšana notika pēc pētnieka ieskatiem; pētījumā bija ieteicams palielināt intervālu 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 sākotnējā randomizācijā tika iedalīti placebo grupā, varēja saņemt pirmo aflibercepta devu. Pēc tam, pacienti abās grupās joprojām varēja saņemt papildu injekcijas slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā.

Atšķirība starp ārstēšanas grupām liecināja par statistiski nozīmīgu aflibercepta pārākumu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju (BCVA izmaiņas) un apstiprināja sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (pacientu 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 turpmāk 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	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 nākamo periodu.

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

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

SN: Standarta novirze.

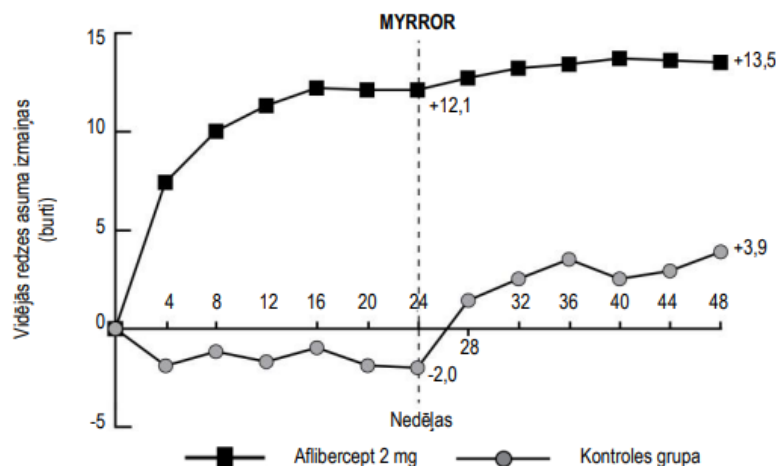
^{C)} LS vidējais: mazāko kvadrātu metode atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa.

^{D)} TI: Ticamības intervāls.

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

^{F)} Starpība un ticamības intervāls (TI) 95% ir aprēķināti, izmantojot Kohrāna-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)



5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās/izkļiede

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā, kurā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD bieži tika ņemti paraugi, tika konstatētas zemas maksimālās brīvā aflibercepta koncentrācijas (sistēmiskais C_{max}), 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 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 izmaiņas asinsspiedienā pēc tam, kad brīvā aflibercepta koncentrācija cirkulācijā sasniedza apmēram 10 mikrogramus/ml, un asinsspiediens normalizējās, tiklīdz koncentrācija bija mazāka nekā apmēram 1 mikrogrami/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

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

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

Nieru darbības traucējumi

Īpaši aflibercepta pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Veicot farmakokinētikas analīzi VIEW2 pētījuma pacientiem, no kuriem 40% bija nieru darbības traucējumi (24% viegli, 15% vidēji smagi un 1% smagi), netika konstatētas atšķirības attiecībā uz aktīvās zāļu vielas koncentrāciju pēc intravitreālas ievadīšanas 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, pie kuras nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*), un šajā gadījumā sistēmiskā iedarbība bija 42 un 56 reizes lielāka, pamatojoties attiecīgi uz C_{max} un AUC.

Pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti nav veikti.

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

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

Pamatojoties uz brīvā aflibercepta C_{max} un kumulatīvo AUC, ko konstatēja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4 900 reizes un 1 500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko konstatēja cilvēkam pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

L-histidīns

L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts

Trehalozes dihidrāts

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 flakonu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 24 stundām. Pēc flakona atvēršanas jāievēro aseptiski apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Šķīdums flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (elastomēra brombutilgumija) un 18 G adatu ar filtru. Katrs flakons satur vismaz 0,1 ml izvelkamu tilpumu. Iepakojumā ir 1 flakons + 1 adats ar filtru.

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 šķīdums ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav svešķermeņu daļiņu un/vai nav mainījies krāsa vai ārējais izskats. Ja novēro jebkādas šādas izmaiņas, zāles ir jālikvidē.

Adata ar filtru:

BD Blunt Filter (Fill) adats, nav paredzēta injicēšanai ādā. Neapstrādājiet *BD Blunt Filter (Fill)* adatu autoklāvā.

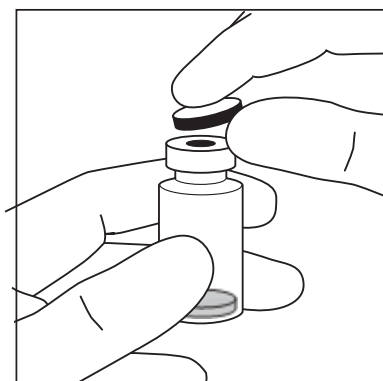
Adata ar filtru ir nepirogēna. Nelietojiet to, ja individuālais iepakojums ir bojāts. Izlietoto *BD Blunt Filter (Fill)* adatu izmetiet atbilstošā asu priekšmetu savākšanas konteinerā.

Uzmanību! Adatas ar filtru atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/ievainojumu.

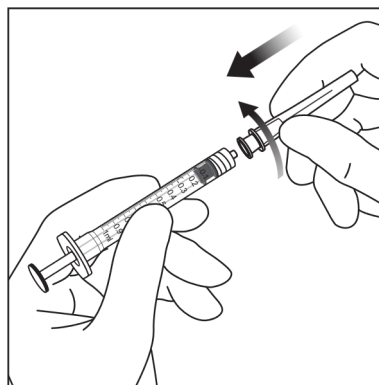
Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adats.

Norādījumi flakona lietošanai:

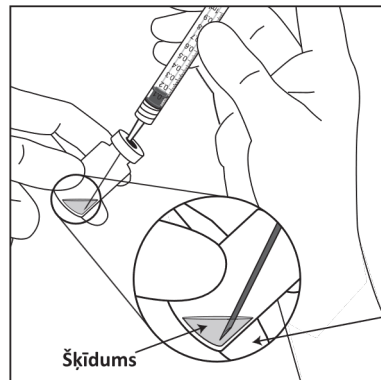
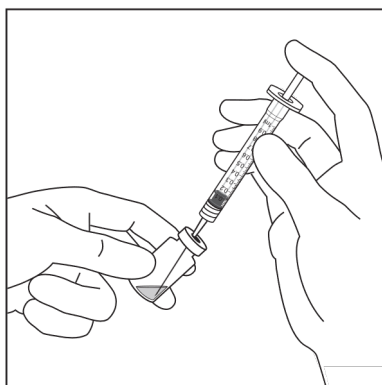
1. Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.



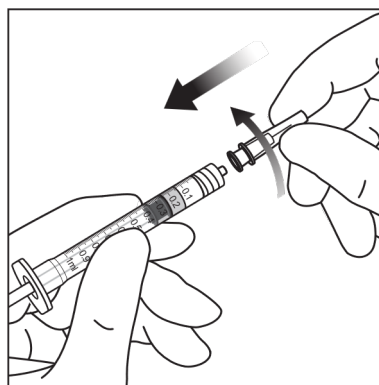
2. Pievienojiet sterilajai 1 ml *Luer-lock* šļircei iepakojumam pievienoto 18 G adatu ar 5 mikronu filtru.



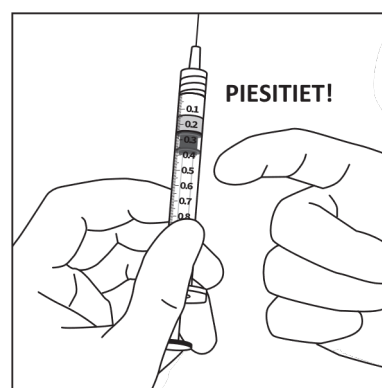
3. Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei.
4. Izmantojot aseptisku tehniku, ievelciet visu MYNZEPLI flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu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



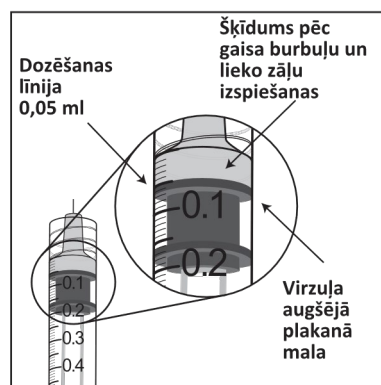
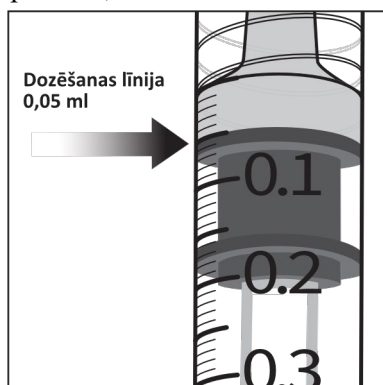
5. Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru.
6. Noņemiet adatu ar filtru un piemērotā veidā izmetiet to.
Piezīme: adatu **ar** filtru nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.
7. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet 30 G x 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. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa augšējā plakanā mala atrodas uz vienas līnijas ar līniju uz šļirces, kas apzīmē 0,05 ml.



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

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1964/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

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 VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, 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. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

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 atjauninātajos 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 MYNZEPLI izglītojošos materiālus ES. RAĪ pirms zāļu laišanas apgrozībā un zāļu dzīves cikla laikā konkrētā dalībvalstī vienosies ar valsts kompetento iestādi par izglītojošiem materiāliem.

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

- informācija ārstam;
- intravitreālās injekcijas procedūras video;
- intravitreālās injekcijas procedūras piktogramma;
- informācijas pakete pacientam (tikai pieaugušo populācijai).

Izglītojošajos materiālos informācijai ārstam jāsatur šāda pamatinformācija:

- intravitreālas injekcijas tehnika, tai skaitā 30 G adatas lietošana un injekcijas veikšanas leņķis;
- flakons un pilnšļirce ir paredzēti vienreizējai lietošanai;
- nepieciešamība izvairīties no šķidruma no šļirces pirms MYNZEPLI lietošanas, lai izvairītos no pārdozēšanas.
- pacienta kontrole 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 MYNZEPLI.

Izglītojošo materiālu pacienta informācijas pakete pieaugušo populācijai jānodrošina gan pacienta informācijas ceļveža, gan tā audioversijas veidā. Pacienta informācijas ceļvedim jāsatur šāda informācija:

- Lietošanas instrukcija;
- Kas tiks ārstēti ar MYNZEPLI;
- Kā sagatavoties terapijai ar MYNZEPLI;
- Kas jā dara pēc MYNZEPLI 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 MYNZEPLI.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KASTĪTE

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MYNZEPLI 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

L-histidīns; L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijai

1 pilnšļirce satur 3,6 mg aflibercepta 0,09 ml šķīduma (40 mg/ml).
Pieejama 1 vienreizēja deva 2 mg/0,05 ml.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravitreālai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Sterilo blisteri atvērt tikai tīrā zāļu ievadīšanas telpā.
Pārpalikuma 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

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Dublin 9
D09 V504
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1964/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

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 BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MYNZEPLI 40 mg/ml šķīdums injekcijām
afliberceptum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Advanz Pharma Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Intravitreālai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
0,9 ml.

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

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

MYNZEPLI 40 mg/ml injekcijām
aflibercept
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,09 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MYNZEPLI 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

L-histidīns; L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons satur 4 mg aflibercepta 0,1 ml šķīduma (40 mg/ml).
18G adata ar filtru

Pieejama 1 vienreizēja deva 2 mg/0,05 ml.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravitreālai lietošanai.
Tikai vienreizējai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Pārpalikuma 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

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Dublin 9
D09 V504
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1964/001

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**

FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

MYNZEPLI 40 mg/ml injekcijām
aflibercept
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

MYNZEPLI 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē *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 MYNZEPLI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MYNZEPLI ievadīšanas
3. Kā ievadīt MYNZEPLI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MYNZEPLI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir MYNZEPLI un kādam nolūkam to lieto

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

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

Aflibercepts – MYNZEPLI aktīvā viela, bloķē faktoru grupas, ko sauc par VEGF-A (vaskulārā endotēlija augšanas faktors A) un PlGF (placentas augšanas faktors) aktivitāti.

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 noplūst 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 pacientiem ar diabētu, 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 MYNZEPLI aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī, no kuriem bieži izplūst šķidrums vai asinis. MYNZEPLI var palīdzēt stabilizēt un daudzos gadījumos – uzlabot redzes pasliktināšanos, kas saistīta ar mitro SMD, TCVO, TVZO, DMT un miopisko DNV.

2. Kas Jums jāzina pirms MYNZEPLI ievadīšanas

Jums neievadīs MYNZEPLI:

- 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 smags acs iekaisums (par kuru liecina sāpes vai apsārtums).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms MYNZEPLI 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 MYNZEPLI nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

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

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur MYNZEPLI 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 MYNZEPLI injekcijas acī. Dati par drošumu pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT un miopisko 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, MYNZEPLI tiks lietots ar piesardzību.

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

- pacienti ar 1. tipa diabēta izraisītu DMT;
- diabēta pacienti ar ļoti augstu vidējo cukura līmeni asinīs (HbA1c virs 12%);
- diabēta pacienti 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 ārstēta ar miopiju saistīta DNV;
- 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 MYNZEPLI.

Bērni un pusaudži

MYNZEPLI lietošana bērniem vai pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta, jo TCVO, TVZO, SMD, un miopiskā DNV rodas galvenokārt pieaugušajiem. Tādēļ uz šo vecuma grupu MYNZEPLI lietošanas norādījumi neattiecas.

Citas zāles un MYNZEPLI

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

MYNZEPLI satur nātriju

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

3. Kā ievadīs MYNZEPLI

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

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

MYNZEPLI Jūs saņemsiet injekcijas veidā acī (intravitreāla injekcija).

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

Mitrā SMD

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

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

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

Ja vien Jums nav jebkādi traucējumi vai ārsts nav ieteicis savādāk, ārsta apmeklējumi starp injekcijām nav nepieciešami.

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

Ārsts noteikts vispiemērotāko ārstēšanas grafiku Jums. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar MYNZEPLI injekciju, kas tiks ievadīta 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 MYNZEPLI.

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 novērošanas izmeklējumu 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 pielāgot atbilstoši Jūsu stāvoklim, pamatojoties uz ārsta izmeklējumiem. Ārsts nolems par Jūsu novērošanas izmeklējumu grafiku.

Ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt terapiju ar MYNZEPLI, ja tiks noteikts, ka Jums nav ieguvuma 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 noteiks, 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 nolems par Jūsu novērošanas izmeklējumu grafiku.

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

Ja tiek izlaista MYNZEPLI deva

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

MYNZEPLI terapijas pārtraukšana

Pirms terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet 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 MYNZEPLI, 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 jutīgas acs mugurējās daļas atslāņošanas, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanas vai plīsumu), **lēcas apduļķošanas** (kataraktu), **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī), **gēlam līdzīgas vielas atslāņošanas no tīklenes acs iekšienē** (stiklveida ķermeņa atslāņošanas) 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 var būt saistītas ar injekcijas procedūru vai zāļu iedarbību. Lūdzu, neuztraucieties, jo iespējams, ka Jums 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);
 - o * Stāvokļi, kuru rašanos saista ar mitro SMD. Novēroti tikai mitrās SMD pacientiem.
- tīklenes deģenerācija, kas rada redzes traucējumus;
- asiņošana acī (asinsizplūdums stiklveida ķermenī);
- noteiktas lēcas apduļķošanās formas (katarakta);
- acs spiediena paaugstināšanās;
- kustīgi plankumi redzes laukā (apduļķojumi);
- acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) bojājums;
- gēlam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
- svešķermeņa sajūta acī;
- pastiprināta asarošana;
- acs plakstiņa pietūkums;
- asiņošana injekcijas vietā;
- acs apsārtums.

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

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība) **;
 - o ** Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagas alerģijas (anafilaktiskām/anafilaktoīdām) reakciju gadījumiem
- 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.

Reti sastopamas blakusparādības (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- aklums;

- lēcas apduļķošanās, ko izraisis ievainojums (traumatiska katarakta);
- gelam līdzīgas vielas iekaisums acs iekšpusē;
- strutas acī.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

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

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

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur MYNZEPLI 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 MYNZEPLI injekcijas acī.

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, MYNZEPLI 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 MYNZEPLI

- 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. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko MYNZEPLI satur

- Aktīvā viela ir aflibercepts. Viena pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml iegūstamu tilpumu, kas atbilst vismaz 3,6 mg aflibercepta. Vienā pilnšļircē ir 2 mg aflibercepta deva 0,05 ml.
- Citas sastāvdaļas ir L-histidīns; L-histidīna monohidrohlōrīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām.

MYNZEPLI ārējais izskats un iepakojums

MYNZEPLI ir šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē. Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504

Īrija

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta Citi informācijas avoti

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 MYNZEPLI

Pilnšļirces saturs ir paredzēts ievadīšanai tikai vienā acī. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var paaugstināt iespējamo infekcijas pārvešanas risku un tam sekojošu infekciju.

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

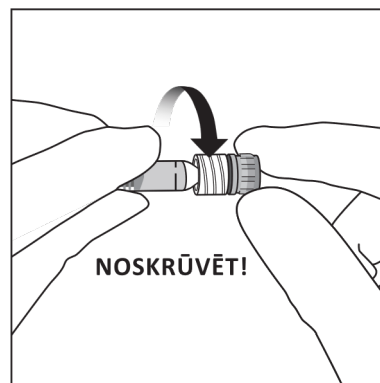
Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml). Pirms injekcijas liekais tilpums ir jāizvada.

Pirms ievadīšanas šķīdums injekcijām ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav svešķermeņu daļiņu un/vai nav mainījusies krāsa vai ārējais izskats. Ja novēro jebkādas šādas izmaiņas, zāles ir jālikvidē.

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

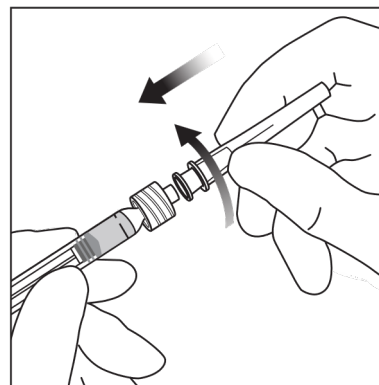
Norādījumi pilnšļirces lietošanai:

1. Tiklīdz esat gatavs MYNZEPLI ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Noplēšot uzmanīgi atveriet blistera iepakojumu, nodrošinot, ka tiek saglabāta satura sterilitāte. Atstājiet šļirci sterilajā paplātē, līdz esat gatavs salikšanai.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, izņemiet šļirci no sterilā blistera iepakojuma.
3. Lai noņemtu šļirces vāciņu, turiet šļirci vienā rokā un vienlaicīgi ar otras rokas īkšķi un rādītājpirkstu satveriet šļirces vāciņu. Lūdzu, ievērojiet: Jums ir jānoskrūvē (nelauziet) šļirces vāciņš.

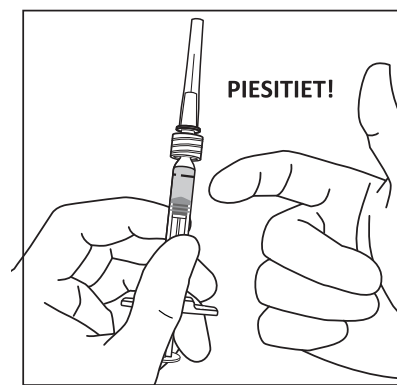


4. Lai neietekmētu zāļu sterilitāti, neatvelciet virzuli.

5. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz šļirces Luer-lock gala.

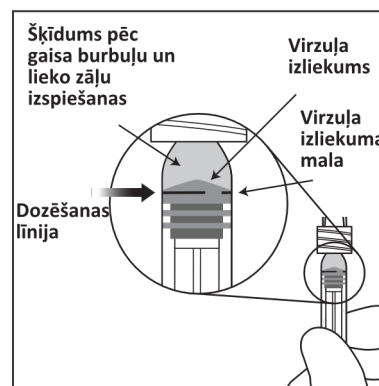
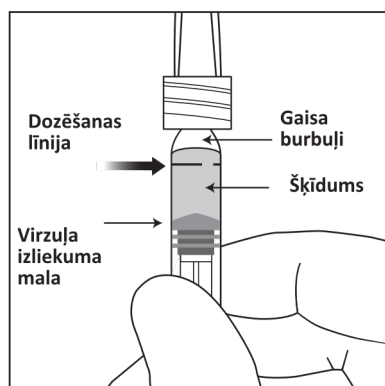


6. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.



7. Pirms lietošanas jāizvada liekais tilpums. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai **izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa izliekuma malas pamatne (nevis tās 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 iespējamu infekcijas pārnesšanas risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

MYNZEPLI 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 MYNZEPLI un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms MYNZEPLI ievadīšanas
3. Kā ievadīs MYNZEPLI
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt MYNZEPLI
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir MYNZEPLI un kādam nolūkam to lieto

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

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

Aflibercepts – MYNZEPLI aktīvā viela, bloķē faktoru grupas, ko sauc par VEGF-A (vaskulārā endotēlija augšanas faktors A) un PlGF (placentas augšanas faktors), aktivitāti.

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 noplūst 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 pacientiem ar diabētu, 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 MYNZEPLI aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī, no kuriem bieži izplūst

šķidrums vai asinis. MYNZEPLI 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 MYNZEPLI ievadīšanas

Jums neievadīs MYNZEPLI:

- 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 smags acs iekaisums (par kuru liecina sāpes vai apsārtums).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms MYNZEPLI 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 četrus nedēļus laikā vai paredzēts veikt operāciju nākamajās četrās nedēļās;
- ja Jums ir smaga TCVO vai TVZO (išēmiska TCVO vai TVZO), ārstēšana ar MYNZEPLI nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

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

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur MYNZEPLI 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 MYNZEPLI 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, MYNZEPLI tiks lietots ar piesardzību.

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

- pacienti ar 1. tipa diabēta izraisītu DMT;
- diabēta pacienti ar ļoti augstu vidējo cukura līmeni asinīs (HbA1c virs 12%);
- diabēta pacienti 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 ārstēta ar miopiju saistīta DNV;
- 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 MYNZEPLI.

Bērni un pusaudži

MYNZEPLI 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 MYNZEPLI lietošanas norādījumi neattiecas.

Citas zāles un MYNZEPLI

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

MYNZEPLI satur nātriju

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

3. Kā ievadīs MYNZEPLI

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

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

MYNZEPLI 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 stāvoklis būs stabils.

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

Ja vien Jūs nav jebkādi traucējumi vai to ārsta nav ieteicis savādāk, ārsta apmeklējumi starp injekcijām nav nepieciešami.

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

Ārsts noteikts vispiemērotāko ārstēšanas grafiku Jums. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar MYNZEPLI 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 MYNZEPLI.

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, Jūsu ārsts attiecīgi intervālus saīsinās.

Atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai uz ārstēšanu ārsts pieņems lēmumu par turpmāko novērošanas izmeklējumu 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 var vienu reizi ik pēc 2 mēnešiem var turpināt vai pielāgot atbilstoši Jūsu stāvoklim, pamatojoties uz ārsta izmeklējumiem. Ārsts nolems par Jūsu novērošanas izmeklējumu grafiku.

Ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt terapiju ar MYNZEPLI, ja tiks noteikts, ka Jums nav ieguvuma 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 nolems par Jūsu novērošanas izmeklējumu grafiku.

Ja tiek izlaista MYNZEPLI deva

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

MYNZEPLI terapijas pārtraukšana

Pirms terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet 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 MYNZEPLI, iespējamas dažas blakusparādības, kas skar acis un ir saistītas ar injekcijas procedūru. Dažas no tām var būt **nopietnas** un iekļaut **aklumu, smagu infekciju vai iekaisumu acī** (endoftalmītu), **gaismas jutīgas acs mugurējās daļas atslāņošanas, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanas vai plīsumu), **lēcas apduļķošanas** (kataraktu), **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī), **gēlam līdzīgas vielas atslāņošanas no tīklenes acs iekšienē** (stiklveida ķermeņa atslāņošanas) 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 var būt saistītas ar injekcijas procedūru vai zāļu iedarbību. Lūdzu, neuztraucieties, jo iespējams, ka Jums neviena no tām neradīsies. Vienmēr konsultējieties ar ārstu, ja parādās aizdomas par blakusparādībām.

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

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

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

- acs mugurējās daļas vienas kārtas atslāņošanās vai plīsums, kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes pigmentepitēlija plīsums*/atslāņošanās, tīklenes atslāņošanās/plīsums);
- 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 līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
- 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 varavīksnenes 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 izraisis ievainojums (traumatiska katarakta);
- gelam līdzīgas vielas iekaisums acs iekšpusē;
- strutas acī.

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

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

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

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur MYNZEPLI 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 MYNZEPLI injekcijas acī.

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, MYNZEPLI 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 MYNZEPLI

- 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. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko MYNZEPLI 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 L-histidīns; L-histidīna monohidrohlorīda monohidrāts, trehalozes dihidrāts, poloksamērs 188, ūdens injekcijām.

MYNZEPLI ārējais izskats un iepakojums

MYNZEPLI ir šķīdums injekcijām (injekcija) flakonā. Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens. Iepakojumā ir 1 flakons + 1 adata ar filtru.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9

D09 V504
Īrija

Ražotājs

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islande

Citi informācijas avoti

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 ievadīšanas šķīdums injekcijām ir vizuāli jāpārbauda, vai tajā nav svešķermeņu daļiņu un/vai nav mainījusies krāsa vai ārējais izskats. Ja novēro jebkādas šādas izmaiņas, zāles ir jālikvidē.

Adata ar filtru:

BD Blunt Filter (Fill) adata, nav paredzēta injicēšanai ādā. Neapstrādājiet *BD Blunt Filter (Fill)* adatu autoklāvā.

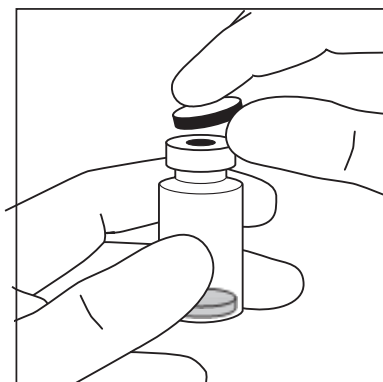
Adata ar filtru ir nepirogēna. Nelietojiet to, ja individuālais iepakojums ir bojāts. Izlietoto *BD Blunt Filter (Fill)* adatu izmetiet atbilstošā asu priekšmetu savākšanas konteinerā.

Uzmanību! Adata ar filtru atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/ievainojumu.

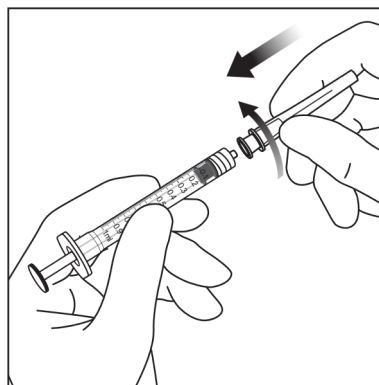
Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

Norādījumi flakona lietošanai:

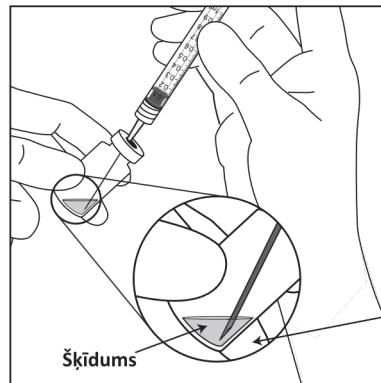
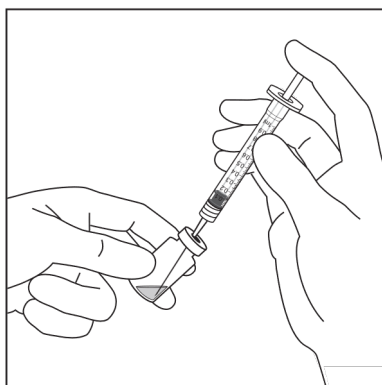
1. Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.



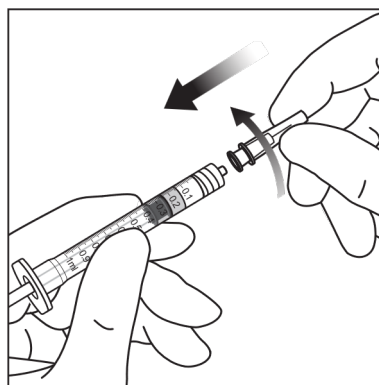
2. Pievienojiet sterilajai 1 ml *Luer-lock* šļircei iepakojumam pievienoto 18 G adatu ar 5 mikronu filtru.



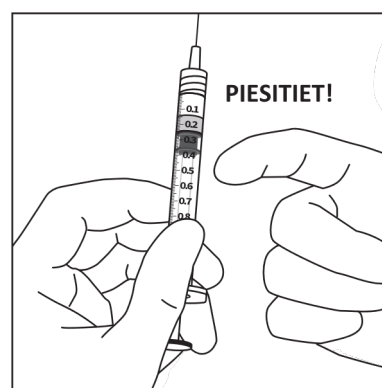
3. Ieduriet adatu ar filtru flakona aizbāžņa centrā, līdz adata ir pilnībā ievadīta flakonā un tās gals pieskaras flakona dibenam vai dibena plaknei.
4. Izmantojot aseptisku tehniku, ievelciet visu MYNZEPLI flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu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



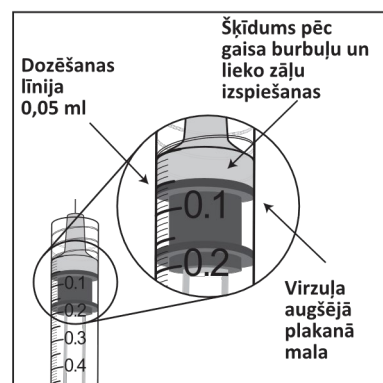
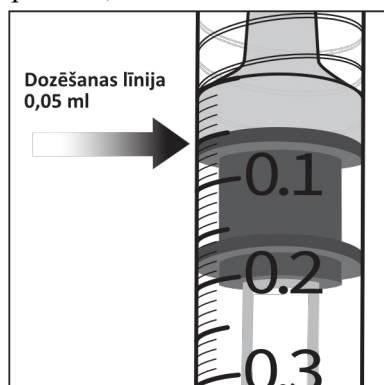
5. Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru.
6. Noņemiet adatu ar filtru un piemērotā veidā izmetiet to.
Piezīme: adatu **ar** filtru nedrīkst izmantot intravitreālai injekcijai.
7. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet 30 G x 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. Lai atbrīvotos no visiem gaisa burbuļiem un lai izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa augšējā plakanā mala atrodas uz vienas līnijas ar līniju uz šļirces, kas apzīmē 0,05 ml.



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