

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. Informāciju par to, kā ziņot par nevēlamajām blakusparādībām, skatīt 4.8. apakšpunktā.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vgenfli 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Katra pilnšļirce satur 6,6 mg aflibercepta 0,165 ml šķīduma. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,05 ml devas ievadīšanai, kas satur 2 mg aflibercepta.

*Sapludināts proteīns, kas sastāv no cilvēka VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* – asinsvadu endoteliālā augšanas faktora) 1. un 2. receptora ekstracelulārajiem domēniem, kas sapludināti ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Aflibercepts ir iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) DG44 šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs, bezkrāsains līdz iedzeltens, izoosmotisks šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vgenfli ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem šādu patoloģiju ārstēšanai:

- neovaskulāra (eksudatīva jeb mitrā) senilā (vecuma) makulas deģenerācija (SMD) (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 diabētiskas makulas tūskas dēļ (DMT) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- ar miopiju saistītas dzīslenes neovaskularizācijas (miopiskās DNV) izraisīti redzes traucējumi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Vgenfli ir paredzēts tikai intravitreālai injekcijai.

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

Devas

Eksudatīvā (mitrā) SMD

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

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

Pamatojoties uz ārsta slēdzieniem 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 ik pēc 2 vai 4 nedēļām, lai uzturētu stabilu redzes un/vai anatomisko iznākumu.

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

Kontrole starp injekcijām nav nepieciešama. Pamatojoties uz ārsta slēdzieniem, kontroles 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 Vgenfli deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

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

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

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

Ārstēšanu var turpināt pēc „ārstēt un pagarināt” (*treat-and-extend*) shēmas, kad pakāpeniski tiek pagarināti zāļu ievadīšanas 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, zāļu ievadīšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

Ārstējošais ārsts kontrolē pacienta stāvokli 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).

Diabētiska makulas tūska

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

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

Pamatojoties uz ārsta slēdzienu par redzes un/vai anatomisko iznākumu, var saglabāt 2 mēnešu intervālu starp zāļu ievadīšanas reizēm 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, nav pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kontroles vizīšu grafiku nosaka ārstējošais ārsts.

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

Ieteicamā Vgenfli 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 kā viens mēnesis.

Īpašas pacientu grupas

Aknu un/vai nieru darbības traucējumi

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

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

Gados vecāki cilvēki

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

Pediātriskā populācija

Vgenfli drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta. Nav atbilstoša Vgenfli pielietojuma pediātriskai populācijai eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV indikācijas ārstēšanai.

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.

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

Pēc intravitreālās injekcijas 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 palielināt 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. Katra Vgenfli pilnšļirce satur 0,165 ml, un šis tilpums nav paredzēts izmantošanai pilnā apjomā. **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 vienā līnijā 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 afliberceptu 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 atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot afliberceptu, vienmēr jāizmanto atbilstoša aseptiska injekcijas tehnika. Turklāt pacienti jānovēro nedēļu pēc injekcijas, lai infekcijas rašanās gadījumā to varētu uzreiz ārstēt.

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). 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 aflibercepta injekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar nepietiekami kontrolētu glaukomu (neinjicējiet Vgenfli, ja intraokulārais spiediens ir ≥ 30 mmHg). Visos gadījumos atbilstoši jāuzrauga un jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva diska perfūzija.

Imunogenitāte

Tā kā šis ir terapeitisks proteīns, pastāv imunogenitātes iespējamība, lietojot afliberceptu (skatīt

4.8. apakšpunktu). Pacienti jāapmāca, ka viņiem jāziņo par jebkādam intraokulāra iekaisuma pazīmēm vai simptomiem, piemēram, sāpēm, nepatiku pret gaismu vai apsārtumu, kas var būt paaugstinātas jutības klīniska pazīme.

Sistēmiska iedarbība

Ziņots par sistēmiskām nevēlamām 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 nevēlamu blakusparādību risku.
- Vienlaicīga lietošana kopā ar citiem anti-VEGF (asinsvadu endoteliālais augšanas faktors). Dati par aflibercepta lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām) nav pieejami.
- 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.
- Afliberceptu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Pieredze, ārstējot pacientus ar išēmisku TCVO un TVZO, ir ierobežota. Pacientiem, kuriem novēro neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zuduma klīniskās pazīmes, terapija nav ieteicama.

Populācijas ar ierobežotu pieredzi

Pieejami ierobežoti dati par zāļu lietošanu pacientiem ar 1. tipa cukura 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 cukura diabēta pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju. Ārstējot šādus pacientus, ārstam ir jāņem vērā šīs informācijas trūkums.

Pieredzes par aflibercepta lietošanu ar miopiju saistītas DNV ārstēšanā neaizīti pacientiem, pacientiem, kuriem iepriekš veikta ar miopiju saistītas DNV ārstēšana, un pacientiem ar ektrafoveāliem bojājumiem nav.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur:

- mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”;
- 0,003 mg polisorbāta 20 katrā 0,01 ml devā vai 0,015 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pajautājiert pacientam, vai viņam ir alerģija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

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

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

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

Lai gan sistēmiskā iedarbība pēc okulāras ievadīšanas ir ļoti maza, afliberceptu grūtniecības laikā lietot nedrīkst, izņemot gadījumus, kad 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 nolūkā aflibercepta lietošanas laikā barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Rezultāti, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem ar lielu sistēmisko iedarbību, liecina, ka aflibercepts var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šāda iedarbība nav 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 3102 pacienti veidoja drošuma populāciju. No tiem 2501 pacients ārstēšanā saņēma ieteicamo 2 mg devu.

Nopietnas nevēlamas okulāras blakusparādības pētītajā acī, kas saistītas ar injekcijas procedūru, novēroja retāk nekā 1 gadījumā no 1900 intravitreālām injekcijām ar afliberceptu, un tās ietvēra

aklumu, endoftalmītu, tīklenes atslāņošanās, traumatisku kataraktu, kataraktu, asinsizplūdumu stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa atslāņošanās un intraokulārā spiediena paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

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

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

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

1. tabula. Visas ārstēšanas izraisītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem III fāzes pētījumos (datu apkopojums no III fāzes pētījumiem pacientiem ar eksudatīvo 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.

***Minēts pēcreģistrācijas ziņojumos.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Eksudatīvās SMD III fāzes pētījumos novēroja palielinātu konjunktīvas hemorāģijas sastopamību pacientiem, kuri lietoja antitrombotiskos līdzekļus. Šī palielinātā sastopamība bija salīdzināma 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 zems arteriālas trombembolijas sastopamības biežums pacientiem ar SMD, DMT, CVO un miopiju saistītu DNV. Ņemot vērā indikācijas, būtiskas atšķirības starp pacientu grupām, kas tika ārstēti ar afliberceptu, un attiecīgām salīdzināmām pacientu grupām, netika novērotas.

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu 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, ievadot 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, ATK kods: S01LA05

Vgenfli 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 Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) DG44 šūnās, 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

Asinsvadu endoteliālais augšanas faktors-A (VEGF-A) un placentas augšanas faktors (*placental growth factor* – PlGF) ir VEGF angioģenētisko faktoru grupas locekļi, kas var darboties kā spēcīgi endoteliālo šūnu 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 leikocītu virsmas. VEGF-A izraisot pārmērīgu šo receptoru aktivāciju, var veidoties patoloģiska neovaskularizācija un pārmērīga asinsvadu caurlaidība. Šo procesu laikā PlGF var sinerģiski mijiedarboties ar VEGF-A, un ir zināms, ka tas arī veicina leikocītu infiltrāciju un asinsvadu iekaisumu.

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 reizi 2 mēnešos), tīklenes centrālais biezums (TCB) samazinājās neilgi pēc ārstēšanas uzsākšanas, kā arī samazinājās vidējais DNV bojājumu izmērs, līdzīgi rezultātiem, kas tika iegūti, ievadot 0,5 mg ranibizumaba reizi mēnesī.

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

Japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, tika veikts ALTAIR pētījums, kas uzrādīja līdzīgus rezultātus kā pētījumos VIEW, izmantojot 3 sākotnējās ikmēneša aflibercepta 2 mg injekcijas, kurām sekoja viena injekcija pēc 2 mēnešiem un tad ārstēšanu turpinot ar “ārstēt un pagarināt” shēmu, izmantojot dažādus intervālus starp zāļu ievadīšanu (2 -nedēļu vai 4 - nedēļu pielāgojumi) līdz maksimāli 16 nedēļu intervālam atbilstoši iepriekš precizētiem kritērijiem. 52. nedēļā tika konstatēts vidējs tīklenes centrālā biezuma (TCB) samazinājums OKT -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 nedēļu pielāgojuma grupai un 4 nedēļu pielāgojuma grupai. Pacientu īpatsvars bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija 68,3% un 69,1% attiecīgi 2 un 4 nedēļu pielāgojumu grupās. TCB samazināšanās pētījuma ALTAIR otrajā gadā saglabājās abās ārstēšanas grupās.

Pētījums ARIES 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 lielāks, bet vidējais TCB samazinājums no sākumstāvokļa līdz 104. nedēļai bija -160,4 mikroni, kas bija līdzīgi pacientiem, kuri tika ārstēti Q8 vai ar mazākiem intervāliem.

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 hemoretinālās barjeras sabrukumu, pastiprinātu asinsvadu caurlaidību, tīklenes tūsku un neovaskularizācijas komplikācijām.

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

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).

Pētījumos 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 pētījumā VIVID^{DME} un 98,3% pacientu pētījumā VISTA^{DME}. 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.

Pētījumā VIOLET 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 mikroni 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 pētījumā MYRROR (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 terapijas 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, ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos pacientiem ar SMD eksudatīvo formu (VIEW 1 un VIEW 2) ar kopumā 2412 ārstētiem pacientiem un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (1817 saņēma afliberceptu).

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

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

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

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

Pētījumā VIEW1 52. nedēļā aflibercepts 2Q8 grupā redzi saglabāja 95,1% pacientu salīdzinājumā ar 94,4% pacientu ranibizumaba 0,5Q4 grupā. Pētījumā VIEW2 52. nedēļā aflibercepts 2Q8 grupā redzi saglabāja 95,6% pacientu 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.

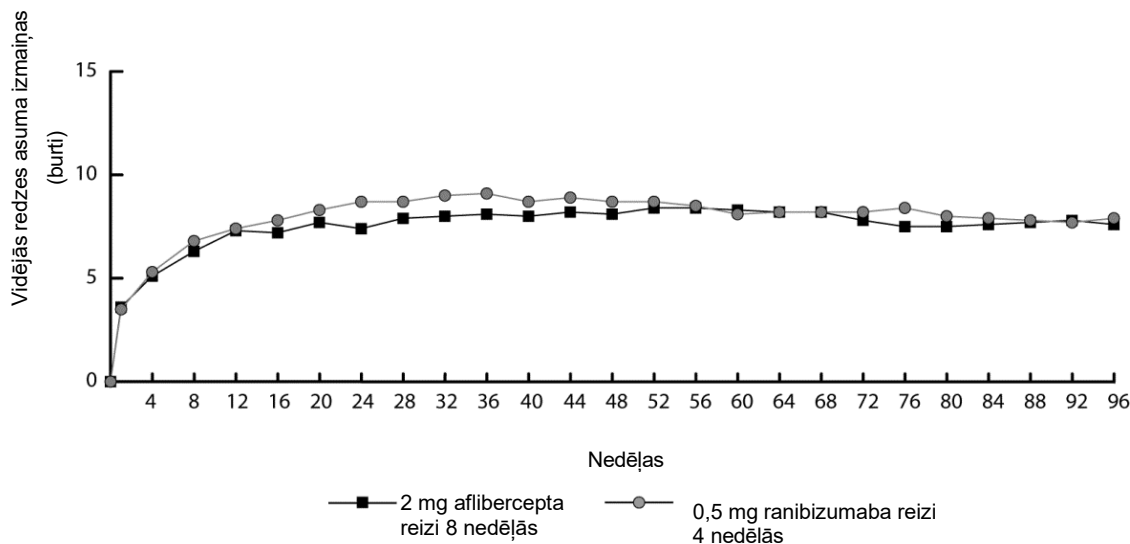
2. tabula. Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā (primārā analīze) un 96. nedēļā; kombinēti dati no pētījumiem VIEW1 un VIEW2 ^{B)}

Efektivitātes iznākums	Aflibercepts 2Q8 ^{E)} (2 mg aflibercepta reizi 8 nedēļās pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām) (N = 607)		Ranibizumabs 0,5Q4 (0,5 mg ranibizumaba reizi 4 nedēļās) (N = 595)	
	52. nedēļa	96. nedēļa	52. nedēļa	96. nedēļa
Vidējais injekciju skaits kopš pētījuma sākuma	7,6	11,2	12,3	16,5
Vidējais injekciju skaits laikā no 52. līdz 96. nedēļai		4,2		4,7
Pacientu proporcionālā attiecība 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 proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%

burtiem no sākuma stāvokļa				
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* - protokolā noteiktā kopa
- B) *Full Analysis Set* (FAS – pilnas analīzes kopa), *Last Observation Carried Forward* (LOCF – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā periodu) visām analīzēm, izņemot to pacientu īpatnību, kuriem saglabājās redzes asums 52. nedēļā, kas ir protokolā noteiktā kopa (PPS – *Per Protocol Set*).
- C) Starpība ir aflibercepta grupas vērtība, no kuras atņemta ranibizumaba grupas vērtība. Pozitīva vērtība liecina par ieguvumu aflibercepta grupai.
- D) Ticamības intervāls (TI), kas aprēķināts pēc standarta aproksimācijas.
- E) Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar trīs ikmēneša devām.
- F) Ticamības intervāls, kas atrodas pilnībā virs -10%, liecina par aflibercepta līdzvērtību ranibizumabam.

1. attēls. Vidējās redzes asuma izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 96. nedēļai kombinētiem pētījumu View1 un View2 datiem



Analizējot kombinētos datus no pētījumiem VIEW1 un VIEW2, aflibercepts uzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta redzes funkcijas 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 pētījumu 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 laukuma samazinājums bija acīmredzams visās devu grupās abos pētījumos.

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

ALTAIR 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 ar diviem atšķirīgiem pielāgošanas intervāliem (2 nedēļas un 4 nedēļas) “ārstēt un pagarināt” shēmā.

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

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija BCVA vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pacientu daļa, kas nezaudēja ≥ 15 burtus, un pacientu daļa, kas ieguva vismaz 15 burtus BCVA no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai.

52. nedēļā pacienti “ārstēt un pagarināt” grupā ar 2 nedēļu pielāgojumu ieguva vidēji 9,0 burtus no sākotnējās vērtības, salīdzinot ar 8,4 burtiem 4 nedēļu pielāgojuma grupā [LS vidēja atšķirība burtos (95% TI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Pacientu daļa, kas nezaudēja ≥ 15 burtus, abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (96,7% 2 nedēļu un 95,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupās). Pacientu daļa, kas ieguva ≥ 15 burtus, 52. nedēļā bija 32,5% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 30,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Pacientu daļa, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām vai vairāk, bija 42,3% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 49,6% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Turklāt 4 nedēļu pielāgojuma grupā 40,7% pacientu zāļu ievadīšanas intervāls tika pagarināts līdz 16 nedēļām. Pēdējā vizītē līdz 52. nedēļai attiecīgi 56,8% un 57,8% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu pielāgojuma grupās bija iepļānota nākamā injekcija ar intervālu 12 nedēļas vai vairāk.

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

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

ARIES bija 104 nedēļas ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts, ar aktīvu līdzekli 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.

Pētījumā ARIES tika noteikts arī to pacientu īpatsvars, kuriem, pamatojoties uz pētnieka lēmumu, bija nepieciešama biežāka ārstēšana, nekā ik pēc 8 nedēļām. Pētījuma laikā 62 no 269 pacientiem zāles biežāk tika ievadītas 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 biežākām injekcijām pieņemšanas bija 6,1 nedēļa. Pacientiem, kuriem bija nepieciešama biežāka ārstēšana vismaz vienu reizi pētījuma gaitā, 104. nedēļā BCVA bija zemāks nekā 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. To pacientu drošuma profils, kuri tika ārstēti biežāk nekā ik pēc 8 nedēļām, bija salīdzināms ar pētījumu VIEW1 un VIEW2 drošuma datiem.

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

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

Pēc 6 secīgām ikmēneša injekcijām pacienti saņēma atkārtotu ārstēšanas kursu, ja vien atbilda iepriekš norādītajiem atkārtotas terapijas kritērijiem, izņemot pacientus pētījuma GALILEO 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 tādu 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 (pilna analīzes kopa ar LOCF^{C)}) pētījumos COPERNICUS un GALILEO

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)	Aflibercepts 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Aflibercepts ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa ^{G)} (N = 68)
Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Svērtā 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 (SN)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
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 pētījumā COPERNICUS un Eiropa pret Āzijas/Klusā okeāna reģionu pētījumā GALILEO) un BCVA kategorijai sākuma stāvoklī (> 20/200 un ≤ 20/200).

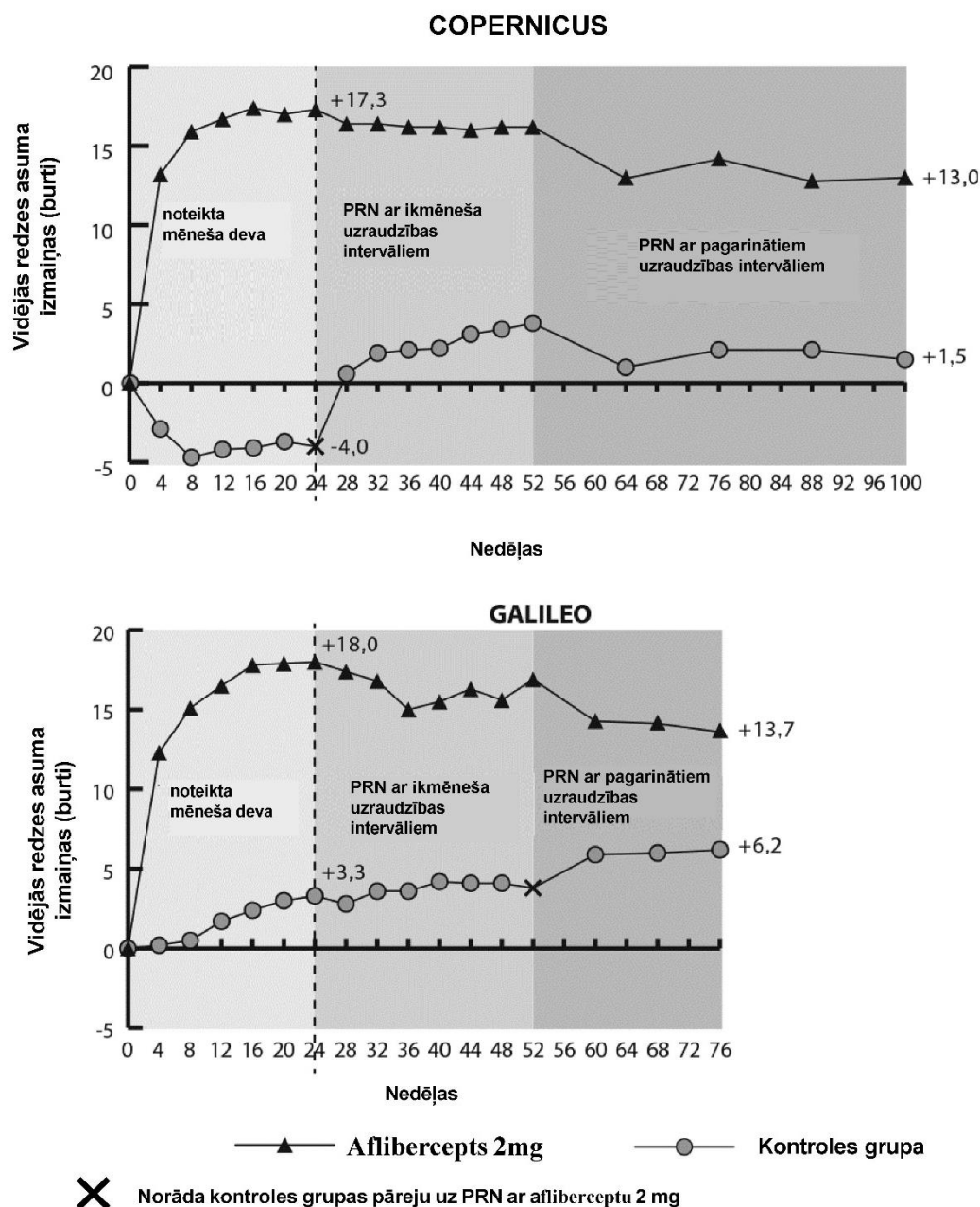
C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums
LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamo periodu
SN: standarta novirze

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

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

- E) Pētījumā COPERNICUS kontroles grupas pacienti varēja pēc vajadzības saņemt afliberceptu ik pēc 4 nedēļām laika periodā no 24. līdz 52. nedēļai; pacientiem vizītes bija katru 4. nedēļu.
- F) Pētījumā COPERNICUS gan kontroles grupas, gan 2 mg aflibercepta lietotāju grupas pacienti pēc vajadzības 2 mg aflibercepta ik pēc 4 nedēļām saņēma laika periodā no 52. līdz 96. nedēļai; pacientiem bija obligātas vizītes katru ceturksni, bet, ja nepieciešams, varēja ierasties katru 4. nedēļu.
- G) Pētījumā GALILEO gan kontroles grupas, gan 2 mg aflibercepta lietotāju grupas pacienti pēc vajadzības saņēma 2 mg aflibercepta ik pēc 8 nedēļām 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 atbilstoši terapijas grupai pētījumos COPERNICUS un GALILEO (pilna analīzes kopa)



Pētījumā GALILEO 86,4% (n=89) pacientu aflibercepta grupā un 79,4% (n=54) pacientu placebo grupā sākuma stāvoklī bija TCVO ar perfūziju. 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.

Pētījumā COPERNICUS 67,5% (n=77) pacientu aflibercepta grupā un 68,5% (n=50) pacientu placebo grupā bija sākuma stāvoklī bija TCVO ar perfūziju. 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 drīkstēja 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, atbilstoši vecumam, dzimumam, rasei, sākotnējam redzes asumam, TCVO ilgumam) katrā pētījumā kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

Analizējot pētījumu GALILEO un COPERNICUS kombinētos datus, aflibercepts uzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta redzes funkcijas 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).

Makulas tūska pēc tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO)

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā pacientiem ar makulas tūska pēc TVZO (VIBRANT), kas ietver semiretinālu vēnas oklūziju. Kopumā ārstēšana tika veikta un efektivitāte tika vērtēta 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, kuri tika randomizēti aflibercepta grupā, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 23% (21/91) pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1, tika iedalīti grupā, kam 2 mg aflibercepta tika ievadīti reizi 8 nedēļās pēc 6 sākotnējām ikmēneša injekcijām, vai grupā, kam pētījuma sākumā tika veikta lāzerfotokoagulācija (lāzera kontroles grupa). No 12. nedēļas pacientiem lāzera kontroles varēja veikt papildu lāzerfotokoagulāciju (sauktu par „glābējlāzerterapiju”) ar minimālo intervālu 12 nedēļas. Pamatojoties uz iepriekš noteiktiem kritērijiem, pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu glābējterapiju ar 2 mg aflibercepta no 24. nedēļas, ievadot reizi 4 nedēļās 3 mēnešus un pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Pētījumā VIBRANT primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija tādu pacientu īpatsvars, kas 24. nedēļā BCVA ieguva vismaz 15 burtus salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, un aflibercepta grupā konstatēja pārkumu salīdzinājumā ar lāzera kontroles grupu.

Pētījumā VIBRANT sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija redzes asuma izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, kas statistiski nozīmīgi bija par labu afliberceptam. Redzes uzlabošanās bija strauja un sasniedza maksimumu 3. mēnesī ar sekojošu efekta saglabāšanos līdz 12. mēnesim.

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

Sīkāki pētījuma analīzes rezultāti norādīti turpmāk 4. tabulā un 3. attēlā.

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

Efektivitātes iznākumi	VIBRANT			
	24. nedēļa		52. nedēļa	
	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 91)	Aktīvā kontrolle (lāzers) (N = 90)	Aflibercepts 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktīvā kontrolle (lāzers)/afliber cepts 2 mg ^{E)} (N = 90)
Pacientu proporcionālā attiecība 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 (SN)	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 2 mg aflibercepta ik pēc 4 nedēļām vērtība mīnus lāzera kontroles vērtība.

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

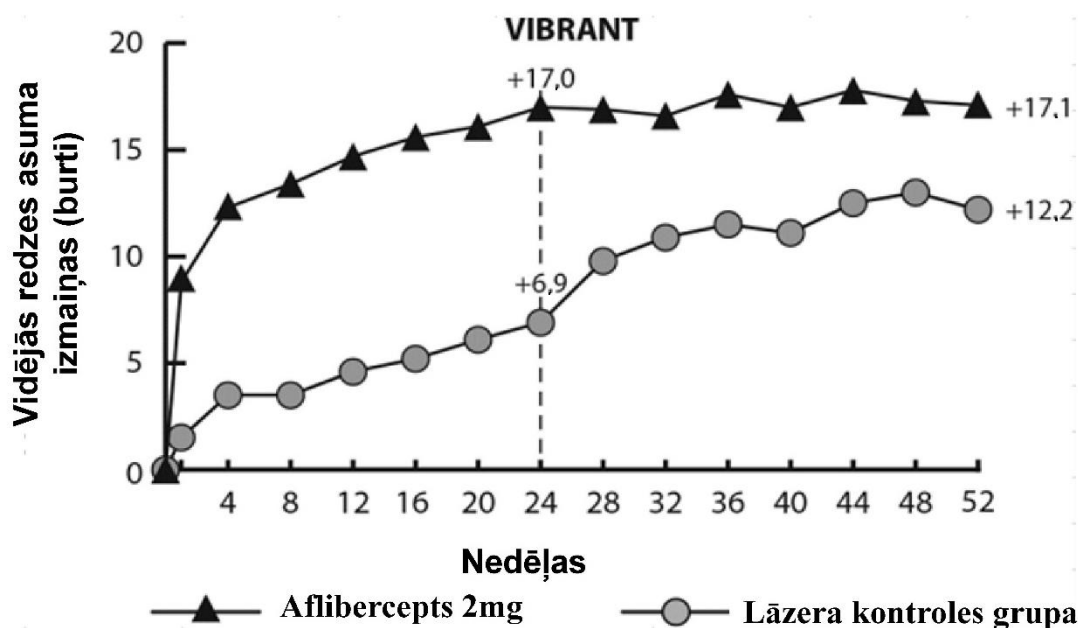
C) Mazāko kvadrātu vidējo vērtību starpība un 95% ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur nemainīgi faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un $\leq 20/200$) un reģions (Ziemeļamerika pret Japānu), un sākuma stāvokļa BCVA ir kovariāte.

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

E) No 24. nedēļas lāzera grupā iesaistītie varēja saņemt glābējterapiju ar afliberceptu, ja viņi atbilda vismaz vienam iepriekš noteiktam kritērijam. Kopumā šajā grupā 67 pētāmās personas saņēma aflibercepta glābējterapiju. Aflibercepta glābējterapijas fiksētā lietošanas shēma bija trīs reizes 2 mg aflibercepta katru 4. nedēļu, pēc tam injekcijas katru 8. nedēļu.

F) Nominālā p vērtība.

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



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

Diabētiskā makulas tūska

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos pacientiem ar DMT (VIVID^{DME} un VISTA^{DME}). Kopumā ārstēšana tika veikta 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 2. tipa cukura diabēts.

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

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

Sākot no 24. nedēļas, pacienti, kuri atbilda iepriekš noteiktiem redzes 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 no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai, un abās aflibercepta 2Q8 un aflibercepta 2Q4 grupās tika pierādīta statistiski nozīmīgāka un pārāka efektivitāte salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šis ieguvums saglabājās līdz 100. nedēļai.

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

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

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
LS vidējo vērtību starpība B,C,E (97,5% TI)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Pielāgotā 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 vidējā vērtība 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 pret Japānu), 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 pret Japānu) VIVID^{DME} pētījumā un anamnēzē esošu MI vai CVN pētījumā VISTA^{DME}.

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

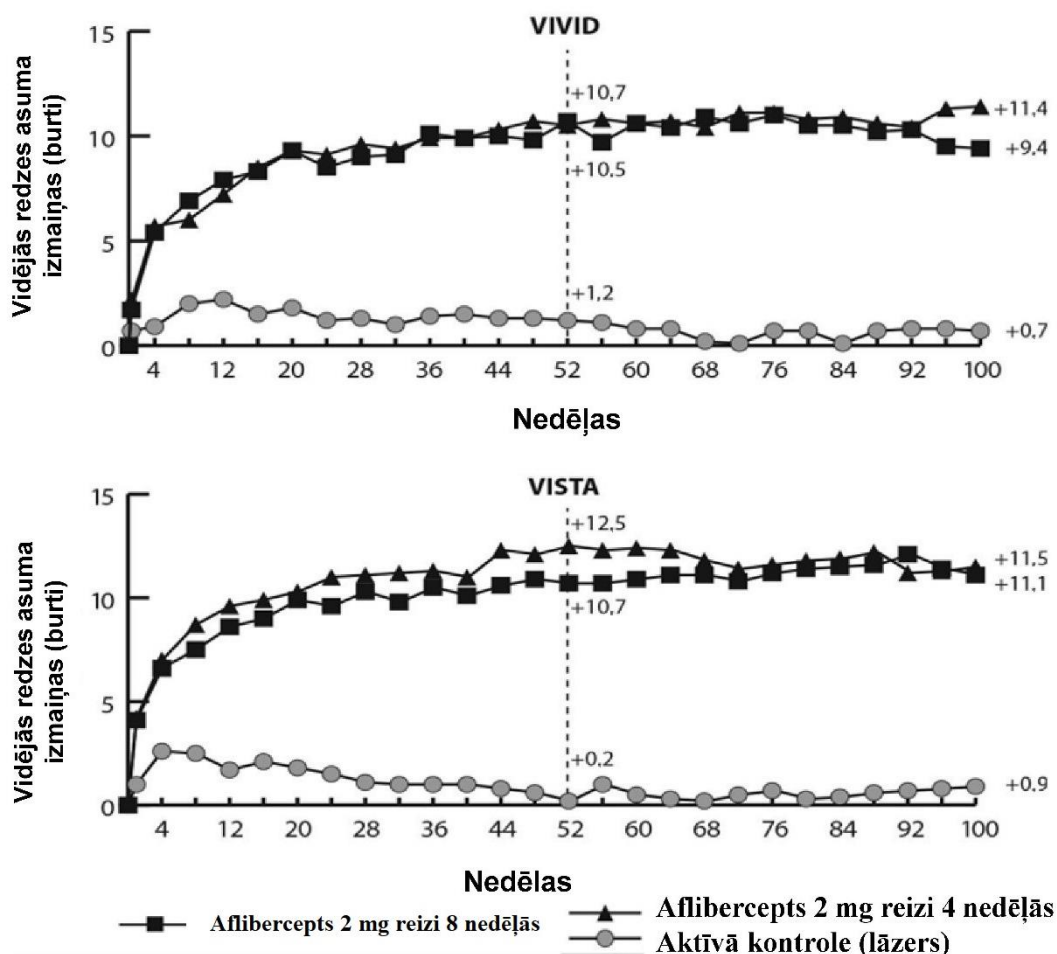
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

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

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

TI: Ticamības intervāls

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



Ārstēšanas efekts visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, atbilstoši vecumam, dzimumam, rasei, sākotnējai HbA1c vērtībai, sākotnējam redzes asuma, iepriekšējai anti-VEGF terapijai) katrā pētījumā un kombinētā analizē kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

Pētījumos VIVID^{DME} un VISTA^{DME} attiecīgi 36 (9%) un 197 (43%) pacienti iepriekš saņēma anti-VEGF terapiju ar 3 mēnešu vai ilgāku zāļu izdalīšanās periodu. Ārstēšanas efekts tādu pacientu apakšgrupā, kuri iepriekš bija ārstēti ar VEGF inhibitoru, bija līdzīgs kā pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši VEGF inhibitorus.

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

Neatkarīgā salīdzinošā pētījumā (*DRCR.net Protocol T*) tika izmantots elastīgs lietošanas režīms, pamatojoties uz noteiktu TCB un atkārtotas redzes terapijas kritēriju. Ievērojot šādu ārstēšanas režīmu, 52. nedēļā aflibercepta ārstēšanas grupā (n=224) pacienti saņēma vidēji 9,2 injekcijas, kas ir līdzīgi ievadīto injekciju skaitam aflibercepta 2Q8 grupā pētījumos VIVID^{DME} un VISTA^{DME}, bet neatkarīgā salīdzinošā pētījuma (*Protocol T*) kopējā efektivitāte aflibercepta terapijas grupā tika salīdzināta ar aflibercepta 2Q8 grupu pētījumos VIVID^{DME} un VISTA^{DME}. Neatkarīgajā salīdzinošajā pētījumā (*Protocol T*) vidējais iegūto burtu skaits bija 13,3 un 42% pacientu redze no pētījuma sākuma uzlabojās par vismaz 15 burtiem. Drošuma rezultāti parādīja, ka kopējā acu un ar acīm nesaistītu blakusparādību (tajā skaitā ATE) sastopamība bija salīdzināma visās terapijas grupās katrā pētījumā un starp pētījumiem.

VIOLET bija 100 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts, ar aktīvu līdzekli 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 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) 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 sākotnējā stāvokļa līdz 100. nedēļai 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 pivotālos pētījumos VIVID un VISTA.

2 “ārstēt un pagarināt” grupā intervālu starp injekcijām pieaugums un samazinājums notika pēc pētnieka ieskatiem; pētījumā tika rekomendēts pielietot intervālu pieaugumu par 2 nedēļām.

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

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

Atšķirība starp terapijas grupām liecināja par statistiski nozīmīgu aflibercepta pārākumu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju (BCVA izmaiņas) un apstiprinošu sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (tādu pacientu īpatsvars, kam BCVA uzlabojās par vismaz 15 burtiem) 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Atšķirības abiem mērķa kritērijiem saglabājās līdz 48. nedēļai.

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

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

Efektivitātes iznākumi	MYRROR			
	24 nedēļas		48 nedēļas	
	Aflibercept s 2 mg (N = 90)	Placebo (N = 31)	Aflibercept s 2 mg (N = 90)	Placebo/ aflibercept s 2 mg (N = 31)
Vidējās BCVA ^{B)} izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam no pētījuma sākuma (SN) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
LS vidējo vērtību starpība ^{C,D,E)} (95% TI)	14,1 10,8 (17,4)		9,5 5,4 (13,7)	
Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Svērtā starpība ^{D,F)} (95% TI)	29,2% 14,4 (44,0)		21,0% 1,9 (40,1)	

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

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

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

SN: standarta novirze

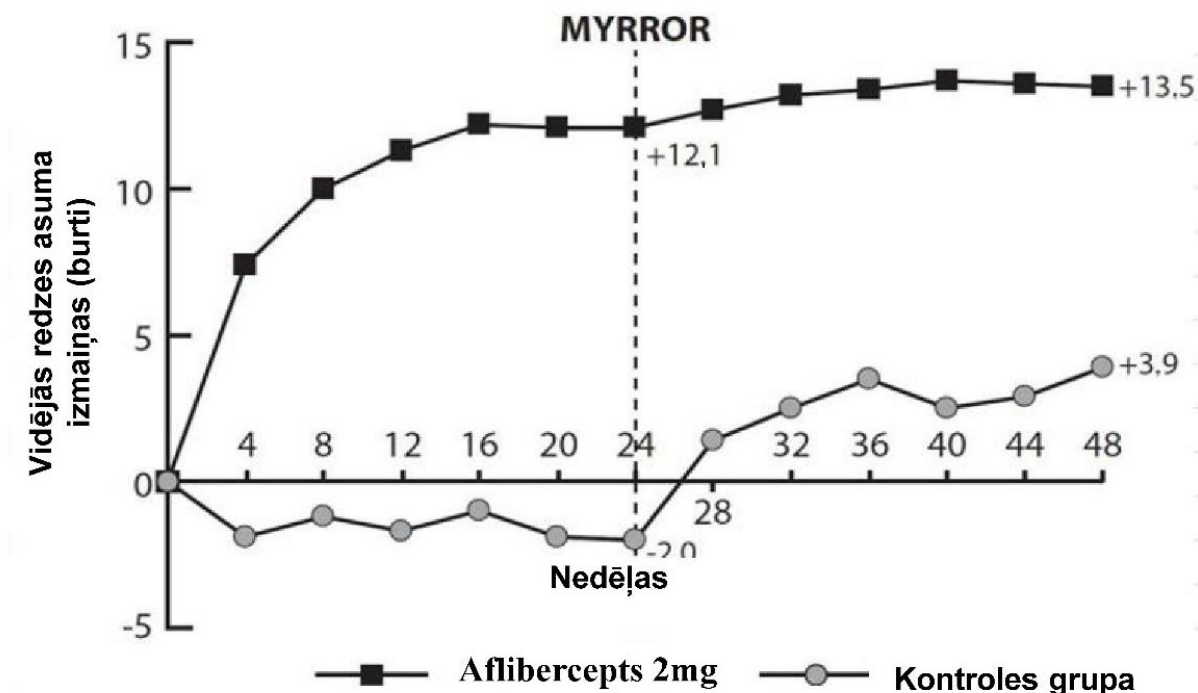
C) LS vidējā vērtība: mazāko kvadrātu metode atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa.

D) TI: ticamības intervāls.

E) Mazāko kvadrātu vidējo vērtību atšķirība un 95% TI, pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur fiksētie faktori ir ārstēšanas grupa un valsts (valstu nosaukumi), un sākuma stāvokļa BCVA ir kovariāte.

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

5. **attēls.** Redzes asuma vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai atbilstoši terapijas grupai pētījumā MYRROR (pilna analīzes kopa, LOCF)



Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par afliberceptu saturošām atsaucēs zālēm visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās eksudatīvas SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV populācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās / izkļiede

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā, kurā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD bieži tika ņemti paraugi, tika konstatētas zemas maksimālās brīvā aflibercepta koncentrācijas plazmā (sistēmiskā 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 reizi 4 nedēļās.

Vidējā maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā ir aptuveni no 50 līdz 500 reizēm zemāka nekā aflibercepta koncentrācija, kas nepieciešama sistēmiskā VEGF bioloģiskās aktivitātes inhibīcijai par 50% dzīvnieka modeļos, kuros tika novērotas asinsspiediena izmaiņas pēc tam, kad brīvā aflibercepta koncentrācija asinsritē sasniedza apmēram 10 mikrogramus/ml, un asinsspiediens atjaunojās sākotnējā līmenī, tiklīdz koncentrācija bija zemāka nekā apmēram 1 mikrogramus/ml.

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 apakšpētījumos 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 pazeminājās līdz vērtībai, kas ir mazāka vai tuva zemākajam kvantitatīvajam līmenim; visiem pacientiem pirms nākamās lietošanas pēc 4 nedēļām koncentrācijas nebija nosakāmas.

Eliminācija

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja sistēmiskā iedarbība būtiski 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. 0,5 mg deva/ačī 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 pacientiem.

Pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti nav veikti.

Aflibercepta ietekme uz intrauterīno attīstību tika novērtēta embriofetālās attīstības pētījumos grūšniem trušiem, ievadot afliberceptu intravenozi (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 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 mēnešreizu izzušana vai neregulāras mēnešreizes kombinācijā ar izmaiņām sieviešu dzimumhormonu koncentrācijas un spermatozoīdu morfoloģijas un kustīguma izmaiņām. Pamatojoties uz brīvā aflibercepta $C_{\max}$ un AUC, ko konstatēja pēc intravenozas 3 mg/kg devas

ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4900 reizes un 1500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko konstatēja cilvēkam pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs acetāts trihidrāts
Etiķskābe, (ledus) 100%
Saharoze
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 20 (E 432)
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 24 stundas drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C .
Pēc blistera atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Vienreizējas lietošanas 1 ml garā Luera savienojuma pilnšļirce (pildījuma tilpums: 165 mikrolitri šķīduma), kas izgatavota no ciklo-olefīna polimēra (COP) sveķiem, hlorbutilgumijas vāciņu. Šļirce ir noslēgta ar virzuli, kas izgatavots no hlorbutilgumijas un pārklāts ar šķērsšūtu silikonu.

Katrā kastītē ir viena pilnšļirce ar nominālo pildījuma tilpumu 165 mikrolitri šķīduma intravitreālām injekcijām.

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 palielināt piesārņojuma risku un sekojošu infekciju.

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

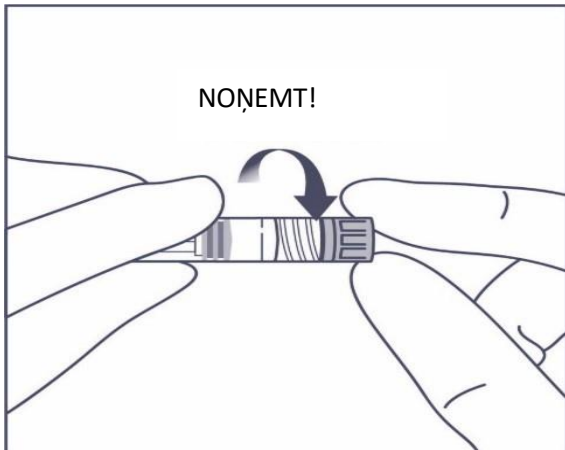
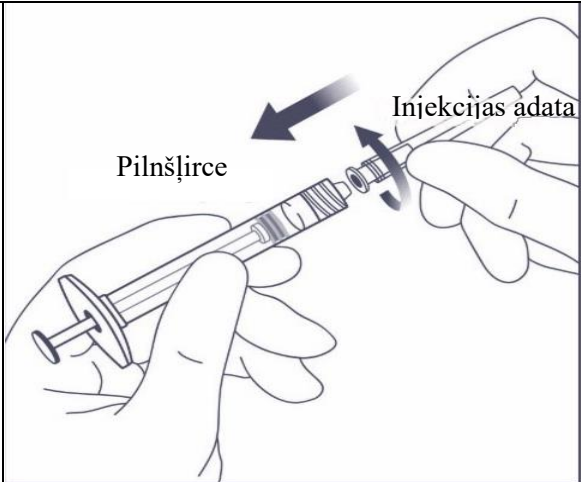
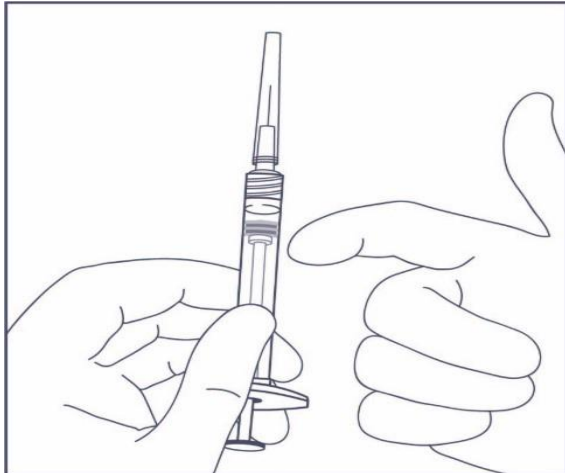
Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml).

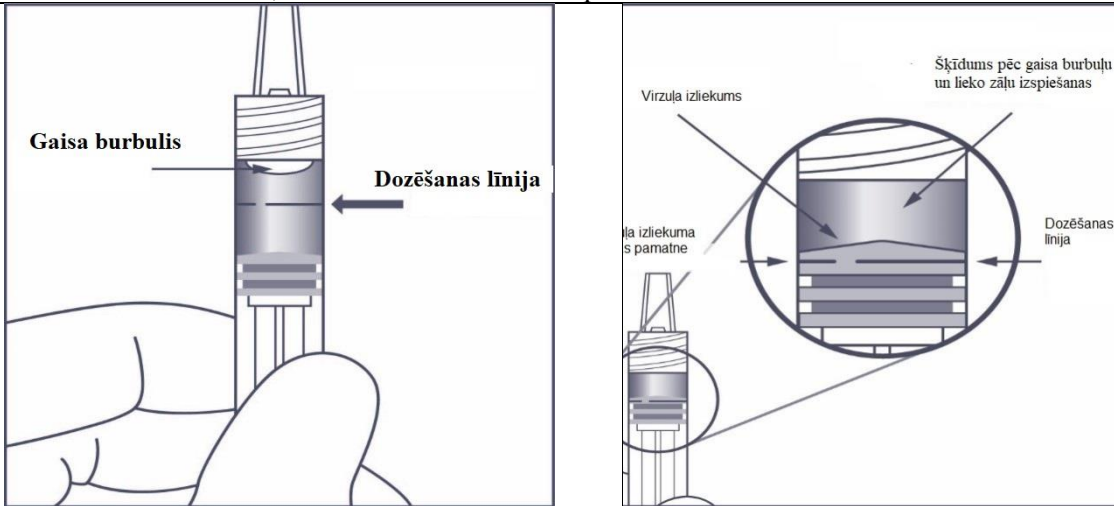
Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur svešas daļiņas un/vai nav mainījusies tā krāsa vai radušās kādas citas fiziskā izskata izmaiņas. Ja tiek novērots kaut kas no minētā, zāles ir jāiznīcina.

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

Norādījumi par pilnšļirces lietošanu
Lietošana populācijā

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

1.	Tiklīdz esat gatavs Vgenfli ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Noplēšot uzmanīgi atveriet blistera iepakojumu, nodrošinot, ka tiek saglabāta satura sterilitāte. Atstājiēt 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 jānoņem (nelauziet) šļirces vāciņš.	
4.	Lai neietekmētu zāļu sterilitāti, neatvelciet virzuli.	
5.	Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz šļirces <i>Luer-lock</i> 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 vienā līnijā 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.	Veiciet injekciju, 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 palielināt piesārņojuma risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1961/001

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>.

▼ 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. Informāciju par to, kā ziņot par nevēlamajām blakusparādībām, skatīt 4.8. apakšpunktā.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vgenfli 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Katrs flakons satur 11,12 mg aflibercepta 0,278 ml šķīduma. Tas nodrošina pietiekamu tilpumu vienas 0,05 ml devas ievadīšanai, kas satur 2 mg aflibercepta.

*Sapludināts proteīns, kas sastāv no cilvēka VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor* – asinsvadu endoteliālā augšanas faktora) 1. un 2. receptora ekstracelulārajiem domēniem, kas sapludināti ar cilvēka IgG1 Fc daļu. Aflibercepts ir iegūts Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) DG44 šūnās, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

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

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Dzidrs, bezkrāsains līdz iedzeltens, izoosmotisks šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Vgenfli ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem šādu patoloģiju ārstēšanai:

- neovaskulāra (eksudatīva jeb mitrā) senilā (vecuma) makulas deģenerācija (SMD) (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 diabētiskas makulas tūskas dēļ (DMT) (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- ar miopiju saistītas dzīslenes neovaskularizācijas (miopiskās DNV) izraisīti redzes traucējumi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Vgenfli ir paredzēts tikai intravitreālai injekcijai.

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

Devas

Eksudatīvā (mitrā) SMD

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

Vgenfli 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 ik pēc 2 vai 4 nedēļām, lai uzturētu stabilu redzes un/vai anatomisko iznākumu.

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

Kontrole starp injekcijām nav nepieciešama. Pamatojoties uz ārsta slēdzienu, kontroles 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 Vgenfli deva ir 2 mg aflibercepta, kas atbilst 0,05 ml.

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

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

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

Ārstēšanu var turpināt pēc „ārstēt un pagarināt” (*treat-and-extend*) shēmas, kad pakāpeniski tiek pagarināti zāļu ievadīšanas 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, zāļu ievadīšanas intervāls atbilstoši jāsamazina.

Ārstējošais ārsts kontrolē pacienta stāvokli 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).

Diabētiska makulas tūska

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

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

Pamatojoties uz ārsta slēdzienu par redzes un/vai anatomisko iznākumu, var saglabāt 2 mēnešu intervālu starp zāļu ievadīšanas reizēm 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, nav pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kontroles vizīšu grafiku nosaka ārstējošais ārsts.

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

Ieteicamā Vgenfli 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 kā viens mēnesis.

Īpašas pacientu grupas

Aknu un/vai nieru darbības traucējumi

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

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

Gados vecāki cilvēki

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

Pediatriskā populācija

Vgenfli drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta. Nav atbilstoša Vgenfli pielietojuma pediatriskai populācijai eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV indikācijas ārstēšanai.

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

Tūlīt pēc intravitreālas injekcijas jākontrolē, vai pacientiem 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

palielināt iespējamu piesārņojuma risku un tam sekojošu infekciju.

Flakona tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml šķīduma injekcijām). Flakona ievielkamais tilpums ir viss šķīduma daudzums, ko var ievilkt no flakona, un tas nav paredzēts izmantošanai pilnā apjomā. Vgenfli pilnšļirces tilpums ir 0,278 ml, un tas nav paredzēts izmantošanai pilnā apjomā. **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 vienā līnijā 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 afliberceptu 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 atslāņošanos, tīklenes plīsumu un jatrogēnu traumatisku kataraktu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ievadot afliberceptu, 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 Vgenfli, ja intraokulārais spiediens ir ≥ 30 mmHg). Visos gadījumos atbilstoši jāuzrauga un jāārstē gan intraokulārais spiediens, gan redzes nerva diska perfūzija.

Imunogenitāte

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

Sistēmiska iedarbība

Ziņots par sistēmiskām nevēlamām 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 nevēlamu blakusparādību risku.
- Vienlaicīga lietošana kopā ar citiem anti-VEGF (asinsvadu endoteliālais augšanas faktors). Dati par aflibercepta lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām) nav pieejami.
- 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.
- Afliberceptu grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Pieredze, ārstējot pacientus ar išēmisku TCVO un TVZO, ir ierobežota. Pacientiem, kuriem novēro neatgriezenisku išēmiska redzes funkcijas zuduma klīniskās pazīmes, terapija nav ieteicama.

Populācijas ar ierobežotu pieredzi

Pieejami ierobežoti dati par zāļu lietošanu pacientiem ar 1. tipa cukura 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 cukura diabēta pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju. Ārstējot šādus pacientus, ārstam ir jāņem vērā šīs informācijas trūkums.

Pieredzes par aflibercepta lietošanu ar miopiju saistītas DNV ārstēšanā neaizātu pacientiem, pacientiem, kuriem iepriekš veikta ar miopiju saistītas DNV ārstēšana, un pacientiem ar ektrafoveāliem bojājumiem nav.

Informācija par palīgvielām

Šīs zāles satur:

- mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”;
- 0,015 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas ir līzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pajautājiet pacientam, vai viņam ir alerģija.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes ar reproduktīvo potenciālu

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

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

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

Lai gan sistēmiskā iedarbība pēc okulāras ievadīšanas ir ļoti maza, afliberceptu grūtniecības laikā lietot nedrīkst, izņemot gadījumus, kad 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 nolūkā aflibercepta lietošanas laikā barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

Rezultāti, kas iegūti pētījumos ar dzīvniekiem ar lielu sistēmisko iedarbību, liecina, ka aflibercepts var ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Šāda iedarbība nav 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 3102 pacienti veidoja drošuma populāciju. No tiem 2501 pacients ārstēšanās saņēma ieteicamo 2 mg devu.

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

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

stiklveida ķermeņa atslāņošanās (7%) un stiklveida ķermeņa apduļķojumi (7%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Turpmāk minētajos drošuma datos iekļautas visas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas astoņos eksudatīvās SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītās 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 ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

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

1. tabula. Visas ārstēšanas izraisītas nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pacientiem III fāzes pētījumos (datu apkopojums no III fāzes pētījumiem pacientiem ar eksudatīvo 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	Tīkles pigmentepitēlija plīsums*, tīkles pigmentepitēlija atslāņošanās, tīkles degenerācija, asinsizplūdums stiklveida ķermenī, katarakta, kortikāla katarakta, nukleāra katarakta, subkapsulāra katarakta, radzenes erozija, radzenes abrāzija, intraokulārā spiediena paaugstināšanās, neskaidra redze, stiklveida ķermeņa apduļķojumi, stiklveida ķermeņa atslāņošanās, sāpes injekcijas vietā, svešķermeņa sajūta acīs, pastiprināta asarošana, plakstiņa tūska, asinsizplūdums injekcijas vietā, punktveida keratīts, konjunktīvas hiperēmija, acs hiperēmija
	Retāk	Endoftalmīts**, tīkles atslāņošanās, tīkles plīsums, irīts, uveīts, iridociklīts, lēcas apduļķošanās, radzenes epitēlija defekts, kairinājums injekcijas vietā, jušanas traucējumi acī, plakstiņa kairinājums, priekšējās kameras paplašināšanās, radzenes tūska
	Reti	Aklums, traumatiska katarakta, 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.

****Minēts pēcreģistrācijas ziņojumos.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Eksudatīvās SMD III fāzes pētījumos novēroja palielinātu konjunktīvas hemorāģijas sastopamību pacientiem, kuri 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 zems arteriālas trombembolijas sastopamības biežums pacientiem ar SMD, DMT, CVO un miopiju saistītu DNV. Ņemot vērā indikācijas, būtiskas atšķirības starp pacientu grupām, kas tika ārstēti ar afliberceptu, un attiecīgām salīdzinošām pacientu grupām, netika novērotas.

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu 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, ievadot 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, ATK kods: S01LA05

Vgenfli 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 Ķīnas kāmjū olnīcu (ĶKO) DG44 šūnās, 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

Asinsvadu endoteliālais augšanas faktors-A (VEGF-A) un placentas augšanas faktors (*placental growth factor* – PlGF) ir VEGF angioģenētisko faktoru grupas locekļi, kas var darboties kā spēcīgi endoteliālo šūnu mitogēnēzes, 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 reizi 2 mēnešos), 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 reizi mēnesī.

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

Japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, tika veikts ALTAIR pētījums, kas uzrādīja līdzīgus rezultātus kā pētījumos VIEW, izmantojot 3 sākotnējās ikmēneša aflibercepta 2 mg injekcijas, kurām sekoja viena injekcija pēc 2 mēnešiem un tad ārstēšanu turpinot ar “ārstēt un pagarināt” shēmu, izmantojot dažādus intervālus starp zāļu ievadīšanu (2 -nedēļu vai 4 - nedēļu pielāgojumi) līdz maksimāli 16 nedēļu intervālam atbilstoši iepriekš precizētiem kritērijiem. 52. nedēļā tika konstatēts vidējs tīkles centrālā biezuma (TCB) samazinājums OKT -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 nedēļu pielāgojuma grupai un 4 nedēļu pielāgojuma grupai. Pacientu īpatsvars bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija 68,3% un 69,1% attiecīgi 2 un 4 nedēļu pielāgojumu grupās. TCB samazināšanās pētījuma ALTAIR otrajā gadā saglabājās abās ārstēšanas grupās.

Pētījums ARIES 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 lielāks, bet vidējais TCB samazinājums no sākumstāvokļa līdz 104. nedēļai bija -160,4 mikroni, kas bija līdzīgi pacientiem, kuri tika ārstēti Q8 vai ar mazākiem intervāliem.

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 hematoretinālās barjeras sabrukumu, pastiprinātu asinsvadu caurlaidību, tīkles tūsku un neovaskularizācijas komplikācijām.

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

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).

Pētījumos 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 pētījumā VIVID^{DME} un 98,3% pacientu pētījumā VISTA^{DME}. 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.

Pētījumā VIOLET 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 mikroni 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 pētījumā MYRROR (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 terapijas 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, ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos pacientiem ar SMD eksudatīvo formu (VIEW 1 un VIEW 2) ar kopumā 2412 ārstētiem pacientiem un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (1817 saņēma afliberceptu). Pacientu vecums bija diapazonā no 49 līdz 99 gadiem, vidējais vecums – 76 gadi. Šajos klīniskajos pētījumos apmēram 89% (1616/1817) ārstēšanai ar afliberceptu randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 63% (1139/1817) bija 75 gadus veci vai vecāki. Katrā pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1:1:1, tika iedalīti 1 no 4 devas lietošanas shēmām:

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

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

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

Pētījumā VIEW1 52. nedēļā aflibercepts 2Q8 grupā redzi saglabāja 95,1% pacientu salīdzinājumā ar 94,4% pacientu ranibizumaba 0,5Q4 grupā. Pētījumā VIEW2 52. nedēļā aflibercepts 2Q8 grupā redzi saglabāja 95,6% pacientu 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 pētījumiem VIEW1 un VIEW2 ^{B)}

Efektivitātes iznākums	Aflibercepts 2Q8 ^{E)} (2 mg aflibercepta reizi 8 nedēļās pēc 3 sākotnējām ikmēneša devām) (N = 607)		Ranibizumabs 0,5Q4 (0,5 mg ranibizumaba reizi 4 nedēļās) (N = 595)	
	52. nedēļa	96. nedēļa	52. nedēļa	96. nedēļa
Vidējais injekciju skaits kopš pētījuma sākuma	7,6	11,2	12,3	16,5
Vidējais injekciju skaits laikā no 52. līdz 96. nedēļai		4,2		4,7
Pacientu proporcionālā attiecība 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) ^{E)}	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 proporcionālā attiecība 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)		

^{B)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums
LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes
PPS: *Per Protocol Set* - protokolā noteiktā kopa

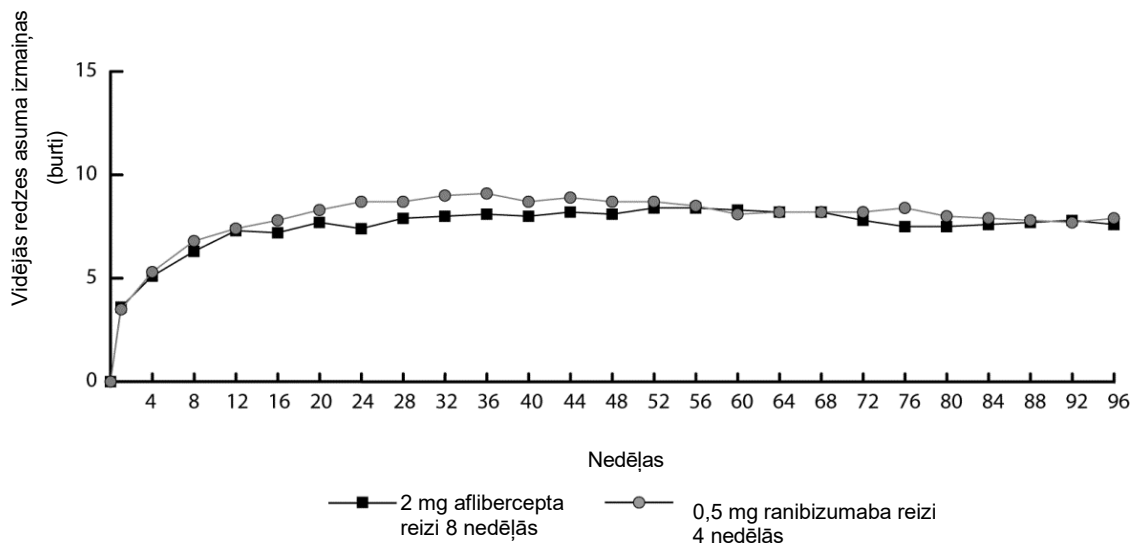
^{B)} *Full Analysis Set* (FAS – pilnas analīzes kopa), *Last Observation Carried Forward* (LOCF – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā periodu) visām analīzēm, izņemot to pacientu īpatnību, kuriem saglabājās redzes asums 52. nedēļā, kas ir protokolā noteiktā kopa (PPS – *Per Protocol Set*).

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

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

- E) Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar trīs ikmēneša devām.
- F) Ticamības intervāls, kas atrodas pilnībā virs -10%, liecina par aflibercepta līdzvērtību ranibizumabam.

1. attēls. Vidējās redzes asuma izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 96. nedēļai kombinētiem pētījumu View1 un View2 datiem



Analizējot kombinētos datus no pētījumiem VIEW1 un VIEW2, aflibercepts uzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta redzes funkcijas 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 pētījumu 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 laukuma samazinājums bija acīmredzams visās devu grupās abos pētījumos.

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

ALTAIR 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 ar diviem atšķirīgiem pielāgošanas intervāliem (2 nedēļas un 4 nedēļas) “ārstēt un pagarināt” shēmā.

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

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija BCVA vidējās izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai. Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija pacientu daļa, kas nezaudēja ≥ 15 burtus, un pacientu daļa, kas ieguva vismaz 15 burtus BCVA no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai.

52. nedēļā pacienti “ārstēt un pagarināt” grupā ar 2 nedēļu pielāgojumu ieguva vidēji 9,0 burtus no

sākotnējās vērtības, salīdzinot ar 8,4 burtiem 4 nedēļu pielāgojuma grupā [LS vidēja atšķirība burtos (95% TI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Pacientu daļa, kas nezaudēja ≥ 15 burtus, abās ārstēšanas grupās bija līdzīga (96,7% 2 nedēļu un 95,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupās). Pacientu daļa, kas ieguva ≥ 15 burtus, 52. nedēļā bija 32,5% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 30,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Pacientu daļa, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām vai vairāk, bija 42,3% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 49,6% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Turklāt 4 nedēļu pielāgojuma grupā 40,7% pacientu zāļu ievadīšanas intervāls tika pagarināts līdz 16 nedēļām. Pēdējā vizītē līdz 52. nedēļai attiecīgi 56,8% un 57,8% pacientu 2 nedēļu un 4 nedēļu pielāgojuma grupās bija ieplānota nākamā injekcija ar intervālu 12 nedēļas vai vairāk.

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

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

ARIES bija 104 nedēļas ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts, ar aktīvu līdzekli 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.

Pētījumā ARIES tika noteikts arī to pacientu īpatsvars, kuriem, pamatojoties uz pētnieka lēmumu, bija nepieciešama biežāka ārstēšana, nekā ik pēc 8 nedēļām. Pētījuma laikā 62 no 269 pacientiem zāles biežāk tika ievadītas 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 biežākām injekcijām pieņemšanas bija 6,1 nedēļa. Pacientiem, kuriem bija nepieciešama biežāka ārstēšana vismaz vienu reizi pētījuma gaitā, 104. nedēļā BCVA bija zemāks nekā 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. To pacientu drošuma profils, kuri tika ārstēti biežāk nekā ik pēc 8 nedēļām, bija salīdzināms ar pētījumu VIEW1 un VIEW2 drošuma datiem.

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

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

Pēc 6 secīgām ikmēneša injekcijām pacienti saņēma atkārtotu ārstēšanas kursu, ja vien atbilda iepriekš norādītajiem atkārtotas terapijas kritērijiem, izņemot pacientus pētījuma GALILEO 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 tādu 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.

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

3. tabula. Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā, 52. nedēļā un 76./100. nedēļā (pilna analīzes kopa ar LOCF^{C)}) pētījumos COPERNICUS un GALILEO

Efektivitātes iznākumi	COPERNICUS						GALILEO					
	24 nedēļas		52 nedēļas		100 nedēļas		24 nedēļas		52 nedēļas		76 nedēļas	
	Afliberce pts 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroles grupa (N = 73)	Afliberce pts 2 mg (N = 114)	Kontroles grupa ^{E)} (N = 73)	Afliberce pts ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroles grupa ^{E,F)} (N = 73)	Aafliberce pts 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Afliberce pts 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Afliberce pts ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa ^{G)} (N = 68)
Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Svērtā 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 (SN)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
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 pētījumā COPERNICUS un Eiropa pret Āzijas/Klusā okeāna reģionu pētījumā GALILEO) 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

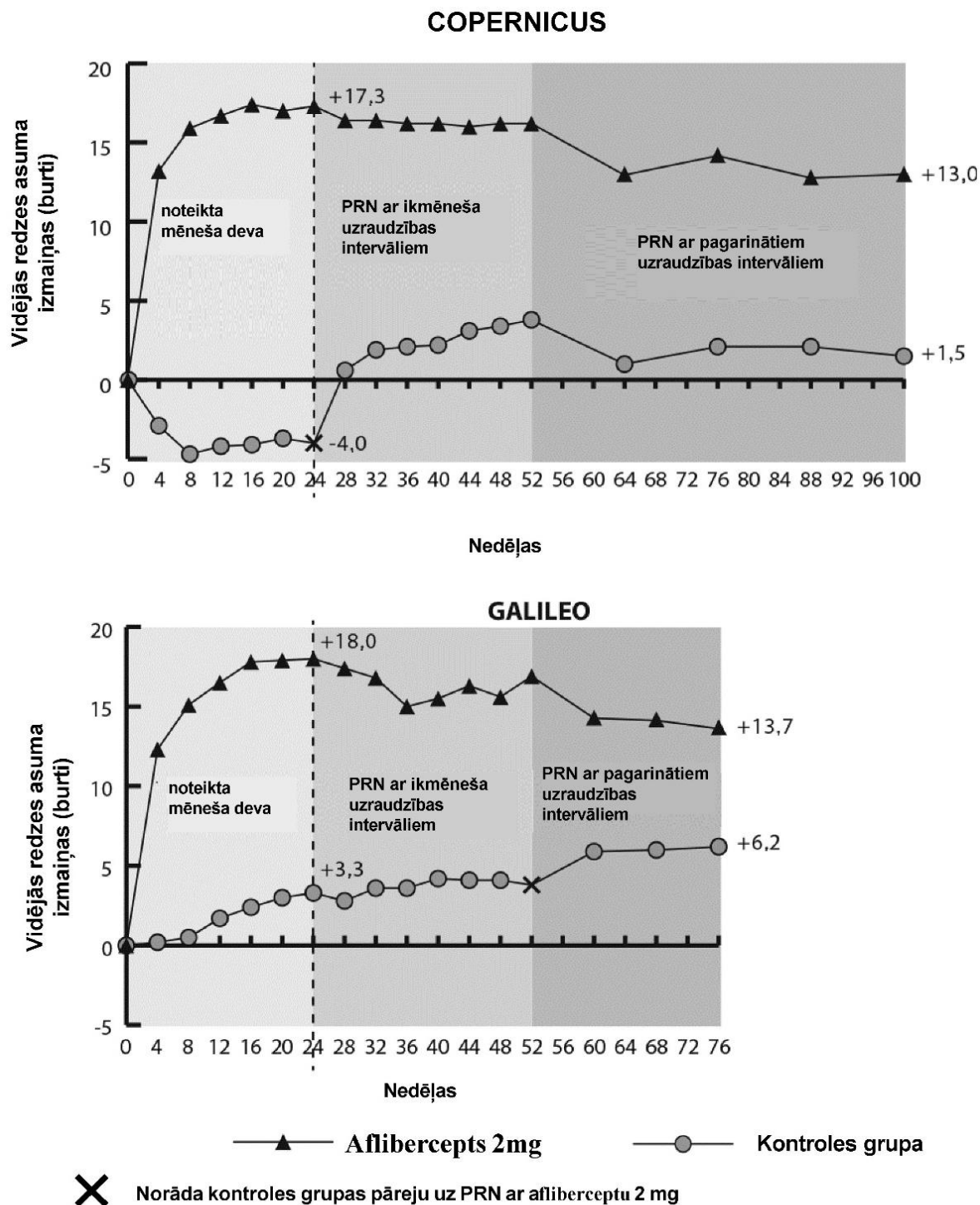
D) LS vidējo vērtību starpība un ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, reģions (Amerika pret pārējo pasauli pētījumā COPERNICUS un Eiropa pret Āziju/Klusā okeāna reģionu pētījumā GALILEO) un sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$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

E) Pētījumā COPERNICUS kontroles grupas pacienti varēja pēc vajadzības saņemt afliberceptu ik pēc 4 nedēļām laika periodā no 24. līdz 52. nedēļai; pacientiem vizītes bija katru 4. nedēļu.

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

G) Pētījumā GALILEO gan kontroles grupas, gan 2 mg aflibercepta lietotāju grupas pacienti pēc vajadzības saņēma 2 mg aflibercepta ik pēc 8 nedēļām 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 atbilstoši terapijas grupai pētījumos COPERNICUS un GALILEO (pilna analīzes kopa)



Pētījumā GALILEO 86,4% (n=89) pacientu aflibercepta grupā un 79,4% (n=54) pacientu placebo grupā sākuma stāvoklī bija TCVO ar perfūziju. 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.

Pētījumā COPERNICUS 67,5% (n=77) pacientu aflibercepta grupā un 68,5% (n=50) pacientu placebo grupā bija sākuma stāvoklī bija TCVO ar perfūziju. 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 drīkstēja 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, atbilstoši vecumam, dzimumam, rasei, sākotnējam redzes asumam, TCVO ilgumam) katrā pētījumā kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

Analizējot pētījumu GALILEO un COPERNICUS kombinētos datus, aflibercepts uzrādīja klīniski nozīmīgas izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma stāvokli iepriekš noteiktajam sekundārajam efektivitātes mērķa kritērijam Nacionālā acs institūta redzes funkcijas 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 korigētā redzes asuma skalā (BCVA).

Makulas tūska pēc tīklenes vēnas zara oklūzijas (TVZO)

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika vērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, ar aktīvu līdzekli kontrolētā pētījumā pacientiem ar makulas tūska pēc TVZO (VIBRANT), kas ietver semiretinālu vēnas oklūziju. Kopumā ārstēšana tika veikta un efektivitāte tika vērtēta 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, kuri tika randomizēti aflibercepta grupā, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 23% (21/91) pacientu bija 75 gadus veci vai vecāki. Pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1, tika iedalīti grupā, kam 2 mg aflibercepta tika ievadīti reizi 8 nedēļās pēc 6 sākotnējām ikmēneša injekcijām, vai grupā, kam pētījuma sākumā tika veikta lāzerfotokoagulācija (lāzera kontroles grupa). No 12. nedēļas pacientiem lāzera kontroles varēja veikt papildu lāzerfotokoagulāciju (sauktu par „glābējlāzerterapiju”) ar minimālo intervālu 12 nedēļas. Pamatojoties uz iepriekš noteiktiem kritērijiem, pacienti lāzera kontroles grupā varēja saņemt papildu glābējterapiju ar 2 mg aflibercepta no 24. nedēļas, ievadot reizi 4 nedēļās 3 mēnešus un pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Pētījumā VIBRANT primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija tādu pacientu īpatsvars, kas 24. nedēļā BCVA ieguva vismaz 15 burtus salīdzinājumā ar sākuma stāvokli, un aflibercepta grupā konstatēja pārkumu salīdzinājumā ar lāzera kontroles grupu.

Pētījumā VIBRANT sekundārais efektivitātes mērķa kritērijs bija redzes asuma izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar pētījuma sākumu, kas statistiski nozīmīgi bija par labu afliberceptam. Redzes uzlabošanās bija strauja un sasniedza maksimumu 3. mēnesī ar sekojošu efekta saglabāšanos līdz 12. mēnesim.

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

Sīkākā pētījuma analīzes rezultāti norādīti turpmāk 4. tabulā un 3. attēlā.

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

Efektivitātes iznākumi	VIBRANT			
	24. nedēļa		52. nedēļa	
	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 91)	Aktīvā kontrolle (lāzers) (N = 90)	Aflibercepts 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktīvā kontrolle (lāzers)/afliber cepts 2 mg ^{E)} (N = 90)
Pacientu proporcionālā attiecība 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 (SN)	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 2 mg aflibercepta ik pēc 4 nedēļām vērtība mīnus lāzera kontroles vērtība.

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

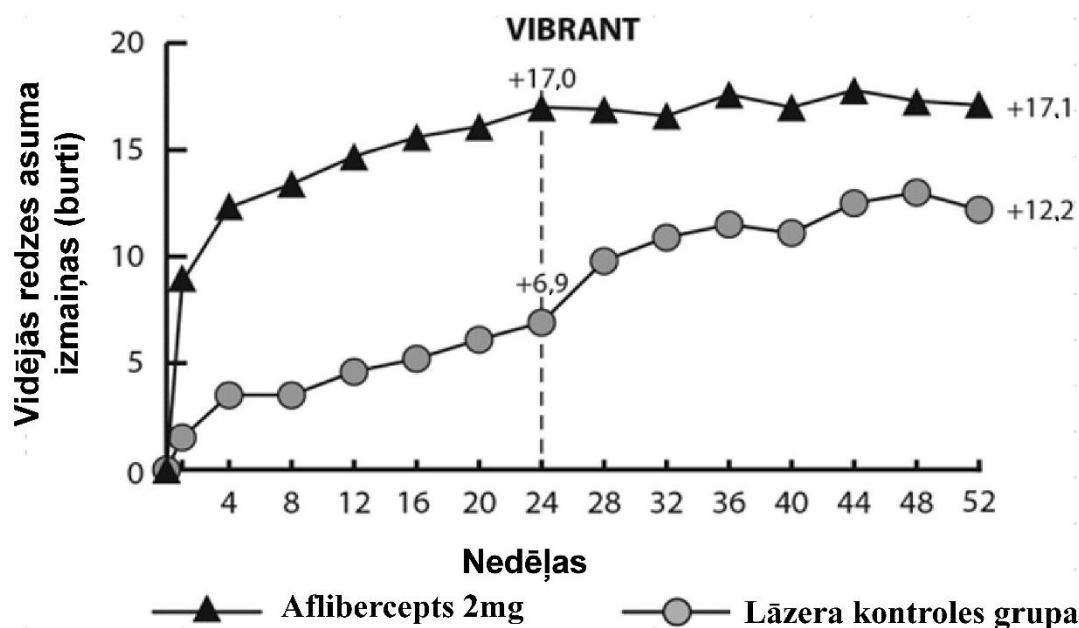
C) Mazāko kvadrātu vidējo vērtību starpība un 95% ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur nemainīgi faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un $\leq 20/200$) un reģions (Ziemeļamerika pret Japānu), un sākuma stāvokļa BCVA ir kovariāte.

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

E) No 24. nedēļas lāzera grupā iesaistītie varēja saņemt glābējterapiju ar afliberceptu, ja viņi atbilda vismaz vienam iepriekš noteiktam kritērijam. Kopumā šajā grupā 67 pētāmās personas saņēma aflibercepta glābējterapiju. Aflibercepta glābējterapijas fiksētā lietošanas shēma bija trīs reizes 2 mg aflibercepta katru 4. nedēļu, pēc tam injekcijas katru 8. nedēļu.

F) Nominālā p vērtība.

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



Sākuma stāvoklī pacientu ar perfūziju īpatsvars afībercepta un lāzera grupā bija attiecīgi 60% un 68%. 24. nedēļā šī proporcija bija attiecīgi 80% un 67%. Afībercepta grupā perfuzēto pacientu proporcija saglabājas līdz 52. nedēļai. Lāzera grupā, kurā no 24. nedēļas pacienti bija piemēroti afībercepta glābējterapijai, perfuzēto pacientu skaits palielinājās līdz 78% 52. nedēļā.

Diabētiskā makulas tūska

Afībercepta drošums un efektivitāte tika vērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, ar aktīvu līdzekli kontrolētos pētījumos pacientiem ar DMT (VIVID^{DME} un VISTA^{DME}). Kopumā ārstēšana tika veikta un efektivitāti varēja izvērtēt 862 pacientiem, 576 ar afīberceptu. Pacienti bija vecumā no 23 līdz 87 gadiem, vidējais vecums – 63 gadi. DMT pētījumos apmēram 47% (268/576) pacientu, kuri tika randomizēti afībercepta terapijai, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 9% (52/576) bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos lielākajai daļai pacientu bija 2. tipa cukura diabēts.

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

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

Sākot no 24. nedēļas, pacienti, kuri atbilda iepriekš noteiktiem redzes zuduma kritērijiem, varēja saņemt papildu ārstēšanu: pacienti afībercepta grupās varēja saņemt lāzerterapiju un pacienti kontroles grupās varēja lietot afīberceptu.

Abos pētījumos primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija vidējās BCVA izmaiņas no pētījuma sākuma līdz 52. nedēļai, un abās afībercepta 2Q8 un afībercepta 2Q4 grupās tika pierādīta statistiski nozīmīgāka un pārāka efektivitāte salīdzinājumā ar kontroles grupu. Šis ieguvums saglabājās līdz 100. nedēļai.

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

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

Efektivitātes iznākumi	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 nedēļas			100 nedēļas			52 nedēļas			100 nedēļas		
	Afliberce pts 2 mg Q8 A (N = 135)	Afliberce pts 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Afliberce pts 2 mg Q8 A (N = 135)	Afliberce pts 2 mg Q4 (N = 136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 132)	Afliberce pts 2 mg Q8 A (N = 151)	Afliberce pts 2 mg Q4 (N = 154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzerterapija) (N = 154)	Afliberce pts 2 mg Q8 A (N = 151)	Afliberce pts 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
LS vidējo vērtību starpība ^{B,C,E} (97,5% TI)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Pielāgotā 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 vidējā vērtība 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 pret Japānu), 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 pret Japānu) VIVID^{DME} pētījumā un anamnēzē esošu MI vai CVN pētījumā VISTA^{DME}.

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

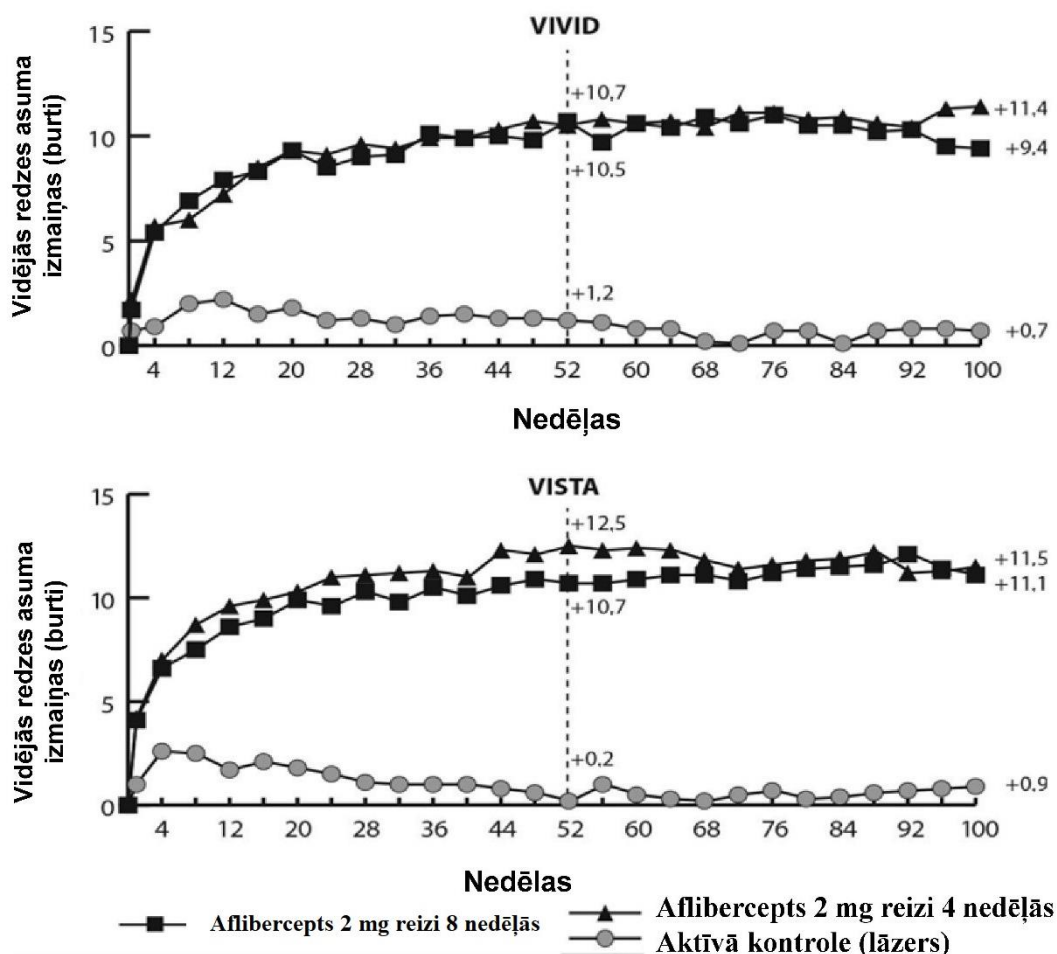
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums

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

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

TI: Ticamības intervāls

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



Ārstēšanas efekts visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, atbilstoši vecumam, dzimumam, rasei, sākotnējai HbA1c vērtībai, sākotnējam redzes asuma, iepriekšējai anti-VEGF terapijai) katrā pētījumā un kombinētā analizē kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

Pētījumos VIVID^{DME} un VISTA^{DME} attiecīgi 36 (9%) un 197 (43%) pacienti iepriekš saņēma anti-VEGF terapiju ar 3 mēnešu vai ilgāku zāļu izdalīšanās periodu. Ārstēšanas efekts tādu pacientu apakšgrupā, kuri iepriekš bija ārstēti ar VEGF inhibitoru, bija līdzīgs kā pacientiem, kuri iepriekš nebija lietojuši VEGF inhibitorus.

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

Neatkarīgā salīdzinošā pētījumā (*DRCR.net Protocol T*) tika izmantots elastīgs lietošanas režīms, pamatojoties uz noteiktu TCB un atkārtotas redzes terapijas kritēriju. Ievērojot šādu ārstēšanas režīmu, 52. nedēļā aflibercepta ārstēšanas grupā (n=224) pacienti saņēma vidēji 9,2 injekcijas, kas ir līdzīgi ievadīto injekciju skaitam aflibercepta 2Q8 grupā pētījumos VIVID^{DME} un VISTA^{DME}, bet neatkarīgā salīdzinošā pētījuma (*Protocol T*) kopējā efektivitāte aflibercepta terapijas grupā tika salīdzināta ar aflibercepta 2Q8 grupu pētījumos VIVID^{DME} un VISTA^{DME}. Neatkarīgajā salīdzinošajā pētījumā (*Protocol T*) vidējais iegūto burtu skaits bija 13,3 un 42% pacientu redze no pētījuma sākuma uzlabojās par vismaz 15 burtiem. Drošuma rezultāti parādīja, ka kopējā acu un ar acīm nesaistītu blakusparādību (tajā skaitā ATE) sastopamība bija salīdzināma visās terapijas grupās katrā pētījumā un starp pētījumiem.

VIOLET bija 100 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atklāts, ar aktīvu līdzekli 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 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) 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 sākotnējā stāvokļa līdz 100. nedēļai 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 pivotālos pētījumos VIVID un VISTA.

2 “ārstēt un pagarināt” grupā intervālu starp injekcijām pieaugums un samazinājums notika pēc pētnieka ieskatiem; pētījumā tika rekomendēts pielietot intervālu pieaugumu par 2 nedēļām.

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

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

Atšķirība starp terapijas grupām liecināja par statistiski nozīmīgu aflibercepta pārkumu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju (BCVA izmaiņas) un apstiprinošu sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (tādu pacientu īpatsvars, kam BCVA uzlabojās par vismaz 15 burtiem) 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Atšķirības abiem mērķa kritērijiem saglabājās līdz 48. nedēļai.

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

6. tabula. Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā (primārā analīze) un 48. nedēļā pētījumā MYRROR (pilna 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 no pētījuma sākuma (SN) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
LS vidējo vērtību starpība ^{C,D,E)} (95% TI)	14,1 10,8 (17,4)		9,5 5,4 (13,7)	
Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Svērtā starpība ^{D,F)} (95% TI)	29,2% 14,4 (44,0)		21,0% 1,9 (40,1)	

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

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

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

SN: standarta novirze

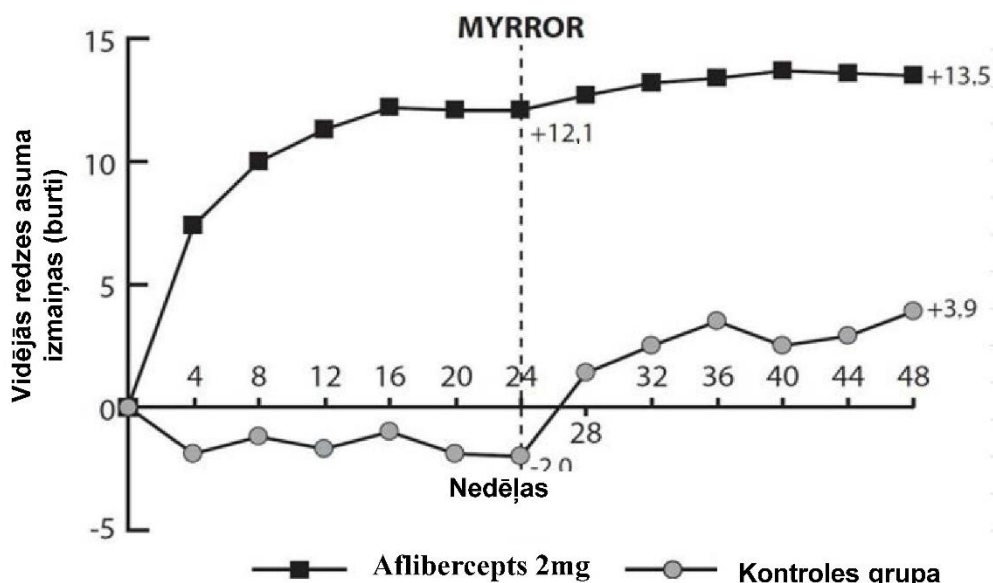
C) LS vidējā vērtība: mazāko kvadrātu metode atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa.

D) TI: ticamības intervāls.

E) Mazāko kvadrātu vidējo vērtību atšķirība un 95% TI, pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur fiksētie faktori ir ārstēšanas grupa un valsts (valstu nosaukumi), un sākuma stāvokļa BCVA ir kovariāte.

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

5. **attēls.** Redzes asuma vidējās izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz 48. nedēļai atbilstoši terapijas grupai pētījumā MYRROR (pilna analīzes kopa, LOCF)



Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par afliberceptu saturošām atsaucis zālēm visās pediatriskās populācijas apakšgrupās eksudatīvas SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītas DNV populācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās / izkļiede

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā, kurā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD bieži tika ņemti paraugi, tika konstatētas zemas maksimālās brīvā aflibercepta koncentrācijas plazmā (sistēmiskā 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 reizi 4 nedēļās.

Vidējā maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā ir aptuveni no 50 līdz 500 reizēm zemāka nekā aflibercepta koncentrācija, kas nepieciešama sistēmiskā VEGF bioloģiskās aktivitātes inhibīcijai par 50% dzīvnieka modeļos, kuros tika novērotas asinsspiediena izmaiņas pēc tam, kad brīvā aflibercepta koncentrācija asinsritē sasniedza apmēram 10 mikrogramus/ml, un asinsspiediens atjaunojās sākotnējā līmenī, tiklīdz koncentrācija bija zemāka nekā apmēram 1 mikrogrami/ml. 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 apakšpētījumos 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 pazeminājās līdz vērtībai, kas ir mazāka vai tuva zemākajam kvantitatīvajam līmenim; visiem pacientiem pirms nākamās lietošanas pēc 4 nedēļām koncentrācijas nebija nosakāmas.

Eliminācija

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos atkārtotu devu toksicitātes pētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja sistēmiskā iedarbība būtiski 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 grūsnēm trušiem, ievadot afliberceptu intravenozi (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 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 koncentrācijas un spermatozoīdu morfoloģijas un kustīguma izmaiņām. Pamatojoties uz brīvā aflibercepta $C_{\max}$ un AUC, ko konstatēja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4900 reizes un 1500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko konstatēja cilvēkam pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas.

Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija acetāta trihidrāts
Etiķskābe, (ledus) 100%
Saharoze
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 20 (E 432)
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 flakonu 24 stundas drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C. Pēc flakona atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Katrā kastītē ir 1. klases stikla flakons ar nominālo pildījuma tilpumu 278 mikrolitri šķīduma intravitreālām injekcijām, ar elastomēra gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu, kā arī 18 G adata ar filtru. Katrs flakons nodrošina pietiekamu daudzumu vienas 50 mikrolitru devas, kas satur 2 mg aflibercepta, ievadīšanai.

Iepakojumā ir 1 flakons un 1 adata 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 vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur svešas daļiņas un/vai nav mainījusies tā krāsa vai radušās kādas citas fiziskā izskata izmaiņas. Ja tiek novērots kaut kas no minētā, zāles ir jāiznīcina.

Adata ar filtru:

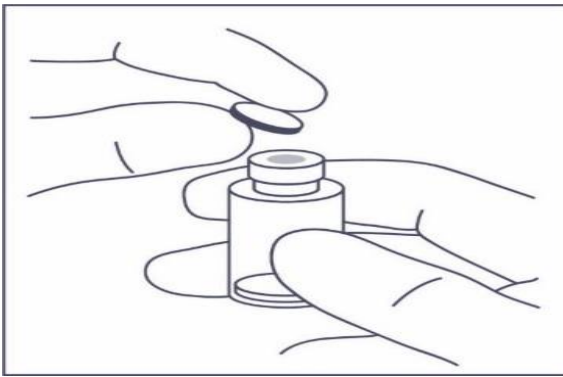
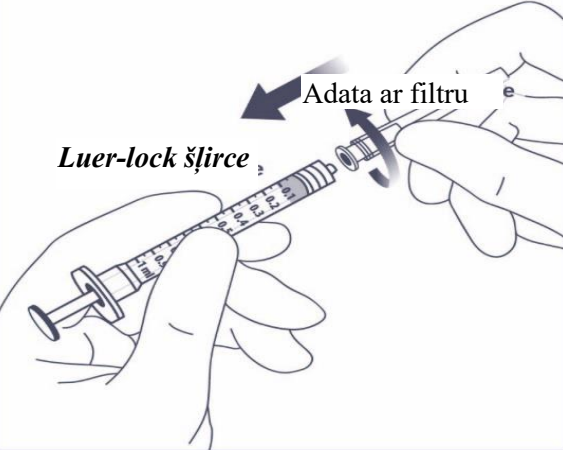
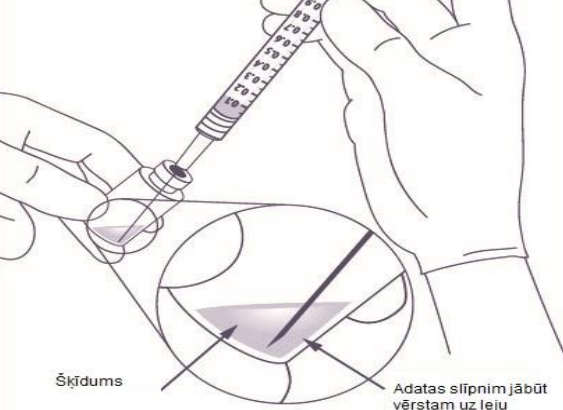
Neasa (uzpildes) filtra adata, nav paredzēta injicēšanai ādā.

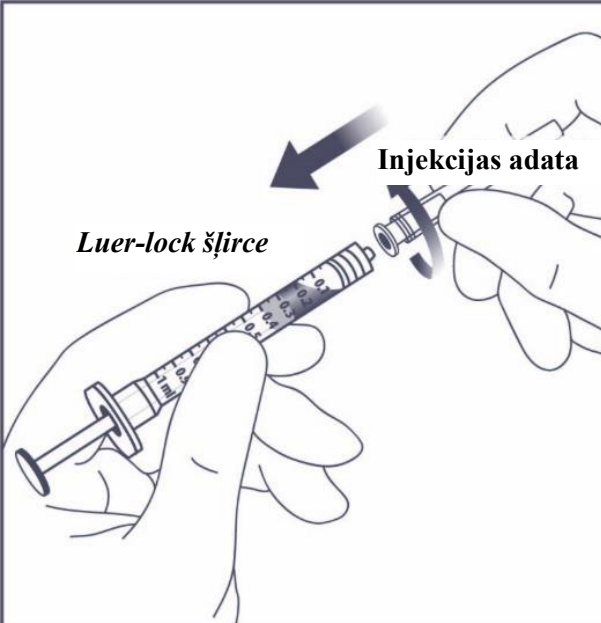
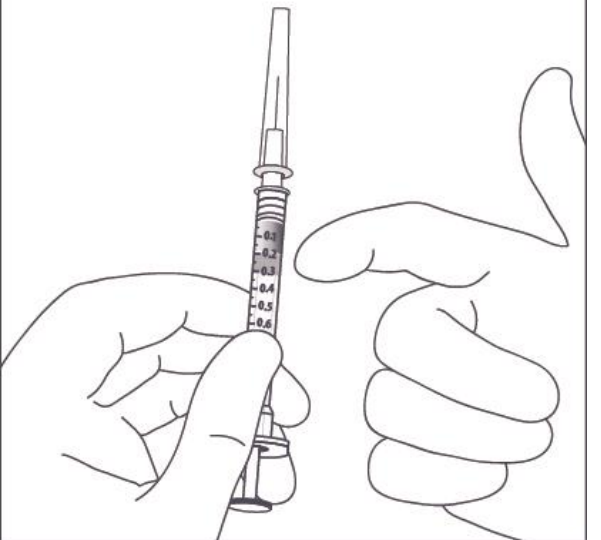
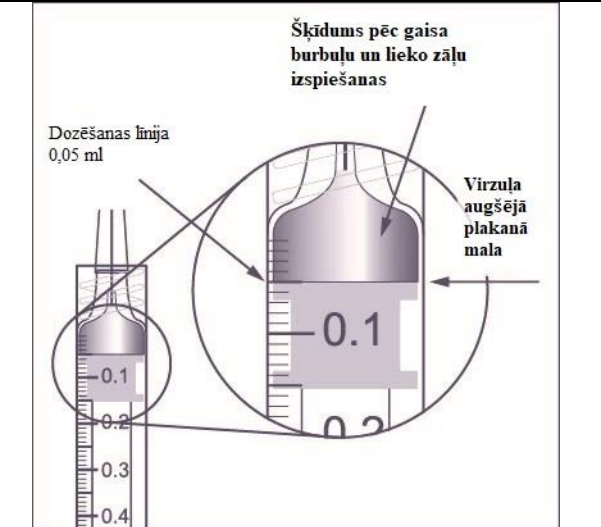
Neapstrādājiet filtra (uzpildes) adatu autoklāvā.

Adata ar filtru ir nepirogēniska. Nelietojiet to, ja individuālais iepakojums ir bojāts.

Izlietoto filtra (uzpildes) 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 adatu.

1.	Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.	
2.	Iepakojumā esošo 18 G adatu ar 5 mikronu filtru pievienojiet sterilai 1 ml Luer-lock šļircei.	
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, ievielciet visu Vgenfli 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 atvilckts 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 <i>Luer-lock</i> 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 izspiestu liekās zāles, lēnām nospiediet virzuli, līdz virzuļa augšējā plakanā mala atrodas vienā līnijā ar līniju uz šļirces, kas apzīmē 0,05 ml.	
10.	Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no viena	

	flakona var palielināt piesārņojuma risku un sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.
--	---

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1961/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://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

Mycenax Biotech Inc.
1F, No.6, and 1,2,3,5F., No.8, and 2F., No.10.
Kedung 3rd Road
Jhunan Township
Miaoli County 35053
Taivāna (R.O.C.)

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Spānija

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

• **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

RAĪ ir piekritis ES nodrošināt izglītojošos materiālus par Vgenfli. RAĪ pirms zāļu laišanas apgrozībā un zāļu dzīves cikla laikā konkrētā dalībvalstī vienosies ar valsts kompetento iestādi par izglītojošo materiālu gala redakciju.

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

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

Izglītojošajos materiālos informācijai ārstam jāsaturs šādi pamatelementi:

- Intravitreālas injekcijas tehnika, tai skaitā 30 G adatas lietošana un injekcijas izdarīšanas leņķis.
- Apstiprinājums, ka pilnšļirce un flakons ir paredzēts vienreizējai lietošanai.
- Nepieciešamība izvadīt lieko šķidrumu no šļirces pirms Vgenfli injicēšanas, lai izvairītos no pārdozēšanas.
- Pacienta kontrole pēc intravitreālas injekcijas, tai skaitā redzes asuma un intraokulārā spiediena paaugstināšanās kontrole pēc injekcijas.
- Ar intravitreālu injekciju saistītu nevēlamu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi, tai skaitā endoftalmīts, intraokulārs iekaisums, paaugstināts intraokulārais spiediens, tīklenes pigmentepitēlija plīsums un katarakta.
- Pacientēm ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīva kontracepcija un grūtnieces nedrīkst lietot Vgenfli.

Izglītojošo materiālu pacienta informācijas pakete jānodrošina gan pacienta informācijas ceļveža, gan tā audioversijas veidā. Pacienta informācijas ceļvedim jāsaturs šādi galvenie elementi:

- Lietošanas instrukcija.
- Kam paredzēta ārstēšana ar Vgenfli.
- Kā sagatavoties terapijai ar Vgenfli.
- Kas jā dara pēc ārstēšanās ar Vgenfli.
- Nopietnu 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 ar reproduktīvo potenciālu jālieto efektīva kontracepcija un grūtnieces nedrīkst lietot Vgenfli.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE
Pilnšļirce**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vgenfli 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

afliberceptum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 pilnšļirce satur 6,6 mg aflibercepta 0,165 ml šķīduma (40 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, 100% (ledus) etiķskābe, saharoze, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 (E 432), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce satur 6,6 mg aflibercepta 0,165 ml šķīduma (40 mg/ml).

Viena 2 mg/0,05 ml deva.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravitreālai lietošanai

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Sterilo blisteri atvērt tikai tīrā zāļu ievadīšanas telpā.

Liekais tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu blisteri 24 stundas drīkst glabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C.

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

{logotips}

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Polija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1961/001

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

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA FOLIJAS

PILNŠĪRCES BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vgenfli 40 mg/ml šķīdums injekcijām
afliberceptum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 pilnšīrce satur 6,6 mg aflibercepta 0,165 ml šķīduma (40 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšīrce satur 6,6 mg aflibercepta 0,165 ml šķīduma (40 mg/ml).
Viena 2 mg/ 0,05 ml deva.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

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

{logotips}

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Polija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1961/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Vgenfli 40 mg/ml injekcijām
afliberceptum
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,165 ml

6. CITA

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE
Flakons**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Vgenfli 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā
afliberceptum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 flakons satur 11,12 mg aflibercepta 0,278 ml šķīduma (40 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija acetāta trihidrāts, 100% (ledus) etiķskābe, saharoze, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 (E 432), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons satur 11,12 mg aflibercepta 0,278 ml šķīduma (40 mg/ml).

18G adata ar filtru

Viena 2 mg/0,05 ml deva.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu flakonu 24 stundas drīkst glabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C.

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**

{logotips}

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Polija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1961/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
MARKĒJUMA
FLAKONS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Vgenfli 40 mg/ml injekcijām
afliberceptum
Intravitreālai lietošanai

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

11,12 mg/0,278 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vgenfli 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšīrcē *afliberceptum*

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Vgenfli un kādam nolūkam to lieto

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

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

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

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

TCVO gadījumā tiek aizsprostots galvenais asinsvads, pa kuru asinis plūst prom 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 prom no tīklenes, ir bloķēti. VEGF līmenis paaugstinās kā atbildes reakcija uz šķidruma noplūdi tīklenē, kas tādejādi izraisa makulas tūsku.

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

Ir pierādīts, ka Vgenfli aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī, no kuriem bieži izplūst šķidrums vai asinis. Vgenfli var palīdzēt stabilizēt, un daudzos gadījumos – mazināt redzes zudumu, kas saistīts ar mitro SMD, TCVO, TVZO, DMT un miopisko DNV.

2. Kas Jums jāzina pirms Vgenfli ievadīšanas

Jums neievadīs Vgenfli:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Vgenfli lietošanas konsultējieties ar ārstu:

- ja Jums ir glaukoma;
- ja kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai peldošas „mušīņas” un ja pēkšņi palielinājies „mušīņu” izmērs vai skaits;
- 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 Vgenfli nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

- Vgenfli drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav pētīta un šāda ievadīšana var palielināt blakusparādību risku;
- Vgenfli 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 zudums, paaugstināta jutība pret gaismu. Ļoti svarīgi ir pēc iespējas ātrāk diagnosticēt un ārstēt jebkādas simptomus;
- ārsts pārbaudīs, vai Jums nav citi riska faktori, kas var palielināt plīsuma vai atslāņošanās iespējamību kādā no acs aizmugurējiem slāņiem (tīklenes atslāņošanās vai plīsums un tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanās vai plīsums), kuru gadījumā Vgenfli ievadīs, ievērojot piesardzību;
- Vgenfli nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku nedzimušajam bērnam;
- sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanās laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Vgenfli injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

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

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

Nav pieredzes par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

- pacienti ar akūtām infekcijām;
- pacienti ar citām acu slimībām, piemēram, tīklenes atslāņošanās vai makulas caurums;
- cukura diabēta pacienti ar nekontrolētu augstu asinsspiedienu;
- neaziātu pacienti, kuriem ir ar miopiju saistīta DNV;
- pacienti, kuriem iepriekš veikta ar miopiju saistīta DNV ārstēšana;

- pacienti ar bojājumiem, kas neatrodas makulas centrālajā daļā (ekstrafoveāliem bojājumiem) ar miopiju saistītas DNV gadījumā.

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

Bērni un pusaudži

Vgenfli lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam nav pētīta.

Citas zāles un Vgenfli

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Svarīga informācija par kādu no Vgenfli sastāvdaļām

Šīs zāles satur:

- mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”;
- 0,015 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā ievadīs Vgenfli

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

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

Vgenfli 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 mazinātu vai 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 diviem mēnešiem.

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

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

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

izdarīšanas reizēm nav nepieciešami.

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

Jūsu ārsts noteikts vispiemērotāko ārstēšanas grafiku Jums. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Vgenfli injekcijām vienu reizi mēnesī.

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

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

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

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

Atbilstoši Jūsu atbildes reakcijai pret ārstēšanu Jūsu ārsts pieņems lēmumu par turpmāko kontroles 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 reizi divos mēnešos.

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

Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt terapiju ar afliberceptu, ja tiks noteikts, ka Jums nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas.

Ar miopiju saistīta DNV

Pacienti, kuriem ir ar miopiju saistīta DNV, tiks ārstēti ar vienu injekciju. Jūs saņemsiet papildu injekcijas tikai tad, ja ārsts, veicot izmeklējumus, konstatēs, 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 noteiks Jūsu turpmāko izmeklējumu grafiku.

Sīkākus norādījumus par lietošanu skatīt instrukcijas beigās sadaļā "Kā sagatavot un ievadīt Vgenfli".

Ja tiek izlaista Vgenfli deva

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

Vgenfli 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.

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

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

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

Ziņoto blakusparādību saraksts

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

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

- redzes zudums;
- asiņošana acs aizmugurējā daļā (asinsizplūdums tīklenē);
- asinīm pieplūdusi acs, ko izraisa asinsizplūdums no mazajiem asinsvadiem acs ārējos slāņos;
- 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);
- *) 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 ābola priekšējā slāņa (radzenes) bojājums;
- acs spiediena paaugstināšanās;
- kustīgi plankumi redzes laukā (apduļķojumi);
- gelam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
- sajūta, ka kaut kas ir acī;
- pastiprināta asarošana;
- acs plakstiņa pietūkums;
- asiņošana injekcijas vietā;
- acs apsārtums.

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

- alerģiskas reakcijas (paaugstināta jutība) **;
- ** Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagas alerģijas (anafilakstisku/anafilaktoīdu) reakciju gadījumiem;
- smags iekaisums vai infekcija acs iekšpusē (endoftalmīts);
- acs varavīksnenes vai citu daļu iekaisums (irīts, uveīts, iridociklīts, priekšējās kameras iekaisums);
- neparasta sajūta acī;
- plakstiņa kairinājums;

- acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) pietūkums.

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

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

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

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

Klīniskajos pētījumos novēroja palielinātu asiņošanas sastopamību no mazajiem asinsvadiem acs ārējos slāņos (konjunktīvas asiņošana) pacientiem ar eksudatīvo SMD, kuri lietoja asinis šķidrinošas zāles. Šī palielinātā sastopamība bija salīdzināma pacientiem, kuri lietoja ranibizumabu un afliberceptu.

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. 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 Vgenfli

- 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 24 stundas drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C..
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāriet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Vgenfli satur

- Aktīvā viela ir aflibercepts. Viena pilnšļirce satur 6,6 mg aflibercepta 0,165 ml šķīduma. Tas nodrošina nepieciešamo tilpumu, lai ievadītu vienu 0,05 ml devu, kas satur 2 mg aflibercepta.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija acetāta trihidrāts, 100% (ledus) etiķskābe, nātrija hlorīds, polisorbāts 20 (E 432), ūdens injekcijām.

Lai uzzinātu vairāk, skatīt sadaļu “Vgenfil satur” 2. punktā.

Vgenfli ārējais izskats un iepakojums

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

Vienreizējās lietošanas 1 ml garā Luera savienojuma pilnšļirce (pildījuma tilpums: 165 mikrolitri šķīduma), kas izgatavota no ciklo-olefīna polimēra (COP) sveķiem, ar hlorbutilgumijas vāciņu. Šļirce

ir noslēgta ar virzuli, kas izgatavots no hlorbutilgumijas un pārklāts ar šķērsšūtu silikonu.

Katrā kastītē ir viena pilnšļirce ar nominālo pildījuma tilpumu 165 mikrolitri šķīduma intravitreālām injekcijām.

Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polija

Ražotājs

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Spānija

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

België / Belgique / Belgien

Mdbiologics LTD Ireland
Tél/Tel: +44 77 535 797 82

България

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Тел.: +48 22 364 61 01

Česká republika

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA
S.A., organizační složka
Tel: +420 272 656 940

Danmark

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf.: +44 77 535 797 82

Deutschland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Eesti

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Ελλάδα

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Τηλ: + 44 77 535 797 82

Lietuva

POLPHARMA S.A.
atstovybė
Tel: +370 37 325131

Luxembourg / Luxemburg

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tél/Tel: +48 22 364 61 01

Magyarország

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Malta

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Nederland

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Norge

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf: +44 77 535 797 82

Österreich

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

España

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

France

Fresenius Kabi France
Tel: +33 1 41 14 26 00

Hrvatska

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Ireland

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Ísland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Sími: +48 22 364 61 01

Italia

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel.: +48 22 364 61 01

Κύπρος

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Τηλ: + 48 22 364 61 01

Latvija

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Polska

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Portugal

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

România

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Slovenija

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Slovenská republika

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A., organizační
složka
Tel: +420 272 656 940

Suomi/Finland

Mdbiologics LTD Ireland
Puh/Tel: +44 77 535 797 82

Sverige

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:**Kā sagatavot un ievadīt Vgenfli**

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

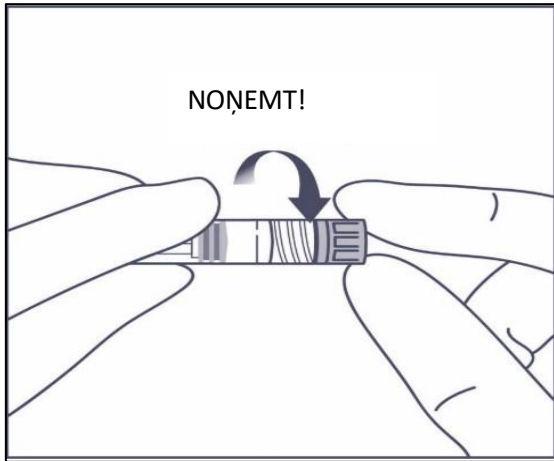
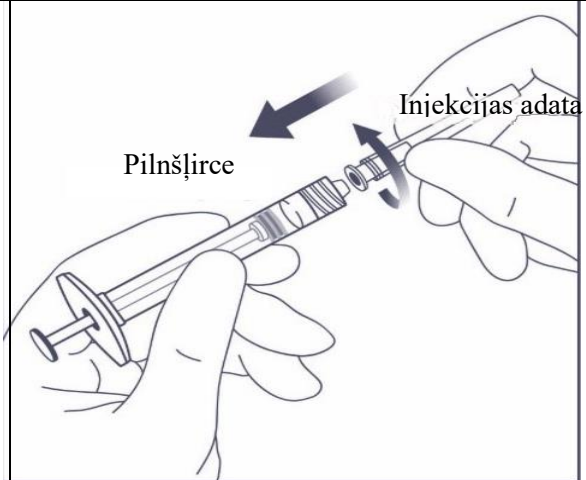
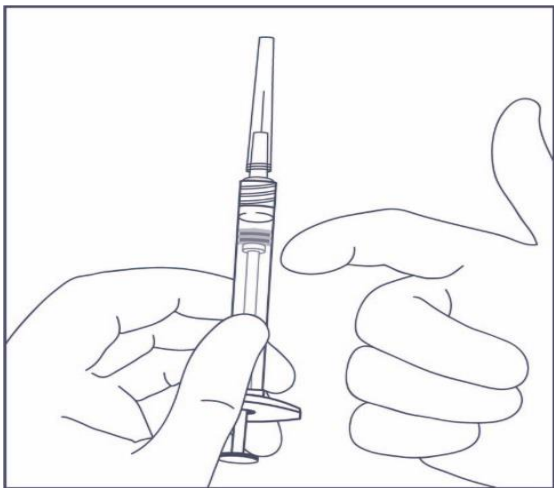
Neatveriet sterilo pilnšļirces blisteri ārpus tīras zāļu ievadīšanas telpas.

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

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur svešas daļiņas un/vai nav mainījies tā krāsa vai fizikālais izskats. Ja novērojat kaut ko no minētā, iznīciniet zāles.

Neatvērtu blistera iepakojumu 24 stundas drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C. Pēc blistera atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos. Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adatu.

Norādījumi par pilnšļirces lietošanu:

1.	Tiklīdz esat gatavs Vgenfli ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Noplēšot uzmanīgi atveriet blistera iepakojumu, nodrošinot, ka tiek saglabāta satura sterilitāte. Atstājiēt 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 jānoņem (nelauziet) šļirces vāciņš.	
4.	Lai neietekmētu zāļu sterilitāti, neatvelciet virzuli.	
5.	Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz šļirces <i>Luer-lock</i> 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 vienā līnijā 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.	Veiciet injekciju, uzmanīgi un ar nemainīgu spiedienu nospiežot virzuli. Nepielieciet papildu spēku, kad virzulis sasniedzis šļirces dibenu. Neinjicējiet šļircē atlikušo šķidrumu.
9.	Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var palielināt piesārņojuma risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Vgenfli 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā *afliberceptum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunā-ko 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, vaicājiest 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 Vgenfli un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Vgenfli ievadīšanas
3. Kā ievadīs Vgenfli
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Vgenfli
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Vgenfli un kādam nolūkam to lieto

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

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

TCVO gadījumā tiek aizsprostots galvenais asinsvads, pa kuru asinis plūst prom 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 prom no tīklenes, ir bloķēti. VEGF līmenis paaugstinās kā atbildes reakcija šķidruma noplūdei tīklenē, kas tādējādi izraisa makulas tūsku.

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

Ir pierādīts, ka Vgenfli aptur jaunu patoloģisku asinsvadu augšanu acī, no kuriem bieži izplūst

šķidrums vai asinis. Vgenfli var palīdzēt stabilizēt, un daudzos gadījumos – mazināt redzes zudumu, kas saistīts ar mitro SMD, TCVO, TVZO, DMT un ar miopiju saistītu DNV.

2. Kas Jums jāzina pirms Vgenfli ievadīšanas

Jums neievadīs Vgenfli:

- 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 Vgenfli lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

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

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

- Vgenfli drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav pētīta un šāda ievadīšana var palielināt blakusparādību risku;
- Vgenfli injekcija dažiem pacientiem var izraisīt acs spiediena (intraokulārā spiediena) paaugstināšanos 60 minūšu laikā pēc injekcijas. Ārsts to uzraudzīs pēc katras injekcijas;
- ja Jums attīstās infekcija vai iekaisums acs iekšpusē (endofthalmīts) vai citas komplikācijas, Jums var rasties sāpes acīs vai pieaugošs diskomforts, pieaugošs acs apsārtums, neskaidra redze vai redzes zudums, paaugstināta jutība pret gaismu. Ļoti svarīgi ir pēc iespējas ātrāk diagnosticēt un ārstēt jebkādu simptomus;
- ārsts pārbaudīs, vai Jums nav citi riska faktori, kas var palielināt plīsuma vai atslāņošanās iespējamību kādā no acs aizmugurējiem slāņiem, kuru gadījumā Vgenfli ievadīs, ievērojot piesardzību;
- Vgenfli nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku nedzimušajam bērnam;
- sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanās laikā un vismaz trīs mēnešus pēc pēdējās Vgenfli injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

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

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

Nav pieredzes par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

- pacienti ar akūtām infekcijām;

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

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

Bērni un pusaudži

Vgenfli 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 Vgenfli lietošanas norādījumi neattiecas.

Citas zāles un Vgenfli

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

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Svarīga informācija par kādu no Vgenfli sastāvdaļām

Šīs zāles satur:

- mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”;
- 0,015 mg polisorbāta 20 katrā 0,05 ml devā, kas ir līdzvērtīgi 0,3 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā ievadīs Vgenfli

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

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

Vgenfli 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 mazinātu vai 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 diviem mēnešiem.

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

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

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

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

Jūsu ārsts noteikts Jums vispiemērotāko ārstēšanas grafiku. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Vgenfli injekcijām vienu reizi mēnesī.

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

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

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

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

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

Diabētiskā makulas tūska (DMT)

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

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

Jūsu ārsts var pieņemt lēmumu pārtraukt terapiju ar afliberceptu, ja tiks noteikts, ka Jums nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas.

Ar miopiju saistīta DNV

Pacienti, kuriem ir ar miopiju saistīta DNV, tiks ārstēti ar vienu injekciju. Jūs saņemsiet papildu injekcijas tikai tad, ja ārsts, veicot izmeklējumus, konstatēs, 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 noteiks Jūsu turpmāko izmeklējumu grafiku.

Ja tiek izlaista Vgenfli deva

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

Vgenfli 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.

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

Ievadot Vgenfli, iespējamās dažas blakusparādības, kas skar acis un ir saistītas ar injekcijas procedūru. Dažas no tām var būt **nopietnas** un ietvert **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), **gelam 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 1900 injekcijām.

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

Ziņoto blakusparādību saraksts

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

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

- redzes zudums;
- asiņošana acs aizmugurējā daļā (asinsizplūdums tīklenē);
- asinīm pieplūdusi acs, ko izraisa asinsizplūdums no mazajiem asinsvadiem acs ārējos slāņos;
- 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 (izraisa redzes traucējumus);
- asiņošana acī (asinsizplūdums stiklveida ķermenī);
- noteiktas lēcas apduļķošanās formas (katarakta);
- acs ābola priekšējā (radzenes) slāņa bojājums;
- acs spiediena paaugstināšanās;
- kustīgi plankumi redzes laukā (apduļķojumi);
- gelam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
- sajūta, ka kaut kas ir acī;
- pastiprināta asarošana;
- acs plakstiņa pietūkums;
- asiņošana injekcijas vietā;
- acs apsārtums.

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

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

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

- acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) pietūkums.
- ** Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagu alerģisku (anafilaktisku/anafilaktoīdu) reakciju gadījumiem

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

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

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

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

Klīniskajos pētījumos novēroja palielinātu asiņošanas sastopamību no mazajiem asinsvadiem acs ārējos slāņos (konjunktīvas asiņošana) pacientiem ar mitro SMD, kuri lietoja asinis šķidrinošas zāles. Šī palielinātā sastopamība bija salīdzināma pacientiem, kuri lietoja ranibizumabu un afliberceptu.

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

Tāpat kā visu terapeitisko olbaltumvielu gadījumā, aflibercepta 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 Vgenfli

- 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 24 stundas drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C.
- 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 Vgenfli satur

- Aktīvā viela ir aflibercepts. Katrā kastītē ir 1. klases stikla flakons ar nominālo pildījuma tilpumu 0,278 ml šķiduma intravitreālām injekcijām, elastomēra gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu un 18 G adatu ar filtru. Katrs flakons nodrošina nepieciešamo tilpumu, lai ievadītu vienu 50 mikrolitru devu, kas satur 2 mg aflibercepta.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs acetāts trihidrāts, 100% (ledus) etiķskābe, saharoze, nātrijs hlorīds, polisorbāts 20 (E 432), ūdens injekcijām.

Lai uzzinātu vairāk, skatīt sadaļu “Vgenfil satur” 2. punktā.

Vgenfli ārējais izskats un iepakojums

Vgenfli ir šķīdums injekcijām (injekcija) flakonā. Šķīdums ir bezkrāsains līdz iedzeltens. Iepakojumā

ir 1 flakons + 1 adats ar filtru.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polija

Ražotājs

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Spānija

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

België / Belgique / Belgien

Mdbiologics LTD Ireland
Tél/Tel: +44 77 535 797 82

България

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Тел.: +48 22 364 61 01

Česká republika

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA
S.A., organizační složka
Tel: +420 272 656 940

Danmark

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf.: +44 77 535 797 82

Deutschland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Eesti

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Ελλάδα

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

España

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

France

Fresenius Kabi France
Tel: +33 1 41 14 26 00

Hrvatska

Lietuva

POLPHARMA S.A.
atstovybė
Tel: +370 37 325131

Luxembourg / Luxemburg

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tél/Tel: +48 22 364 61 01

Magyarország

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Malta

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Nederland

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Norge

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf: +44 77 535 797 82

Österreich

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Polska

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Portugal

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

România

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Ireland

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Ísland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Sími: +48 22 364 61 01

Italia

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel.: +48 22 364 61 01

Κύπρος

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Τηλ: + 48 22 364 61 01

Latvija

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Tel: +48 22 364 61 01

Slovenija

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Slovenská republika

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A., organizační
složka
Tel: +420 272 656 940

Suomi/Finland

Mdbiologics LTD Ireland
Puh/Tel: +44 77 535 797 82

Sverige

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<https://www.ema.europa.eu>.

<-----

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

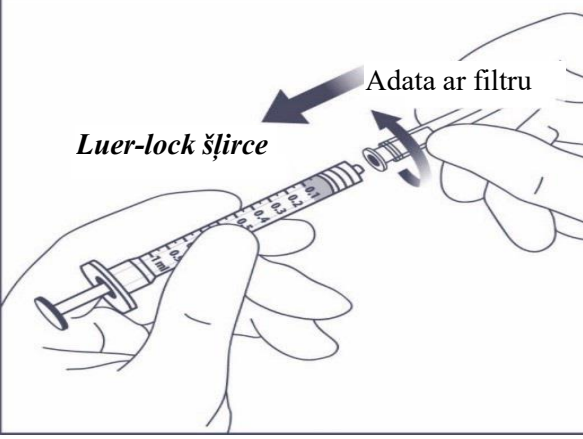
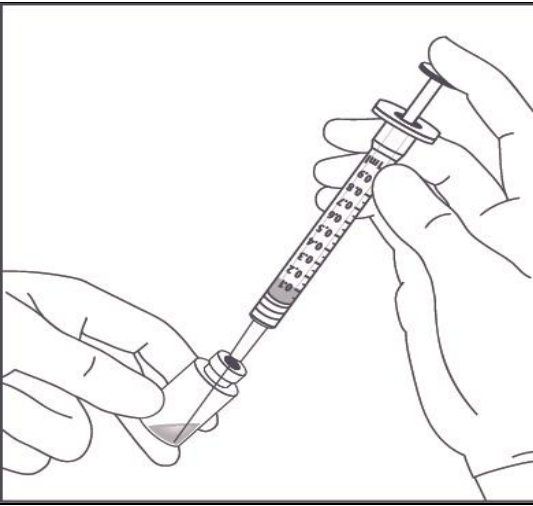
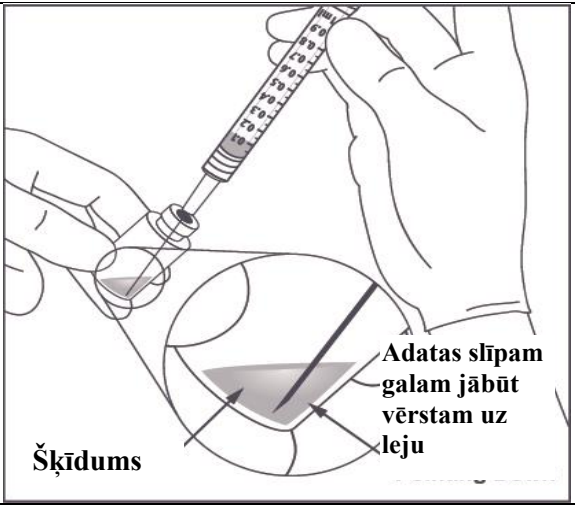
Flakona saturs ir paredzēts injicēšanai **tikai vienā acī**.

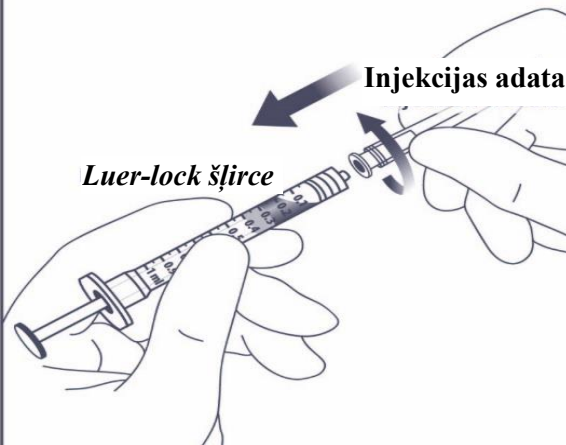
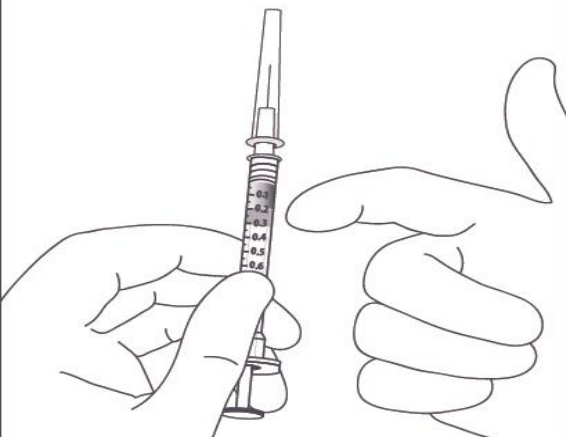
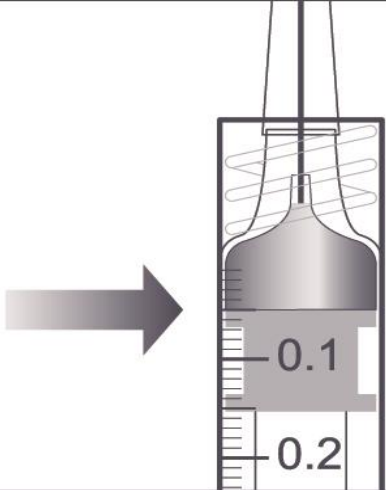
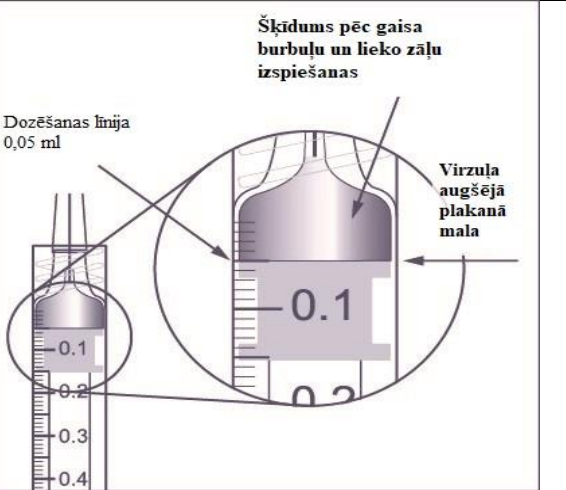
Flakona tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml). Pirms injekcijas liekais tilpums jāizvada.

Pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur svešas daļiņas un/vai nav mainījusies tā krāsa vai radušās kādas citas fizikālā izskata izmaiņas. Ja tiek novērots kaut kas no minētā, zāles ir jāiznīcina.

Neatvērtu flakonu 24 stundas drīkst uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25°C. Pēc flakona atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.
Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

Norādījumi par flakona lietošanu:

1.	Noņemiet plastmasas vāciņu un dezinficējiet flakona gumijas aizbāžņa ārējo daļu.	
2.	Iepakojumā esošo 18 G adatu ar 5 mikronu filtru pievienojiet sterilai 1 ml šļircei.	
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, ievielciet visu Vgenfli 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 šķidrumā. Satura ievilkšanas laikā sagāziet flakonu, lai filtra adatas slīpais gals turpinātu atrasties šķidrumā.	
		
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.		

7.	Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet 30 G x ½ collas injekciju adatu <i>Luer-lock</i> 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 vienā līnijā ar līniju uz šļirces, kas apzīmē 0,05 ml.	
		
10.	Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no viena flakona var palielināt piesārņojuma risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.	