

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesafili 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs ml šķīduma injekcijām satur 0,3 mg polisorbāta 20 (E 432). Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija)

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz iedzeltens, izoosmotisks šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Yesafili ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem, lai ārstētu:

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Yesafili ir paredzēta tikai intravitreālai injekcijai.

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

Devas

Eksudatīvā (mitrā) SMD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diabētiskā makulas tūska

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

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

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

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

Novērošanas vizīšu biežumu nosaka ārsts, un to intervāls var būt mazāks nekā injekciju vizītēm.

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

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

Uzraudzības grafiks jānosaka 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 Yesafili.

Pieejamie dati neliecina, ka šiem pacientiem nepieciešama Yesafili devas pielāgošana (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Intravitreālās injekcijas jāveic kvalificētam ārstam ar pieredzi intravitreālo injekciju veikšanā, ievērojot medicīniskos standartus un attiecīgās vadlīnijas. Kopumā jānodrošina pietiekama 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 intravitreālas injekcijas pacients jāuzrauga, vai nepaaugstinās intraokulārais spiediens. Atbilstoša uzraudzība var sastāvēt no redzes nerva diska perfūzijas pārbaudes vai tonometrijas. Nepieciešamības gadījumā jābūt pieejamam sterilam paracentēzes aprīkojumam.

Pēc intravitreālas injekcijas pacienti jāapmāca, ka viņiem nekavējoties jāziņo par jebkādiem iespējamiem endoftalmīta simptomiem (piem., sāpēm acī, acs apsārtumu, fotofobiju, neskaidru redzi). Katru pilnšļirci drīkst izmantot tikai vienas acs terapijai. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārnesšanas 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. Yesafili pilnšļirces iegūstamais tilpums ir vismaz 0,09 ml. **Pirms ieteicamās devas injekcijas liekais tilpums jāizvada** (skatīt 6.6. apakšpunktu).

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

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

Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāizmet.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

Cita informācija

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

saistītas DNV ārstēšanai, jāņem vērā arī šādi nosacījumi:

- Aflibercepta terapijas drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav sistemātiski pētīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi tiek veikta bilaterāla terapija, var palielināties sistēmiskā iedarbība, kas savukārt var paaugstināt sistēmisku blakusparādību risku.
- Vienlaikus lietošana kopā ar citiem anti-VEGF (asinsvadu endoteliālais augšanas faktors).
 - Nav pieejami dati par aflibercepta lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām).
- Riska faktori, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsumu pēc anti-VEGF terapijas eksudatīvas SMD ārstēšanai, ietver plašu un/vai izteiktu tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanos. Uzsākot aflibercepta terapiju, pacientiem ar šiem tīklenes pigmentepitēlija plīsumu riska faktoriem jāievēro piesardzība.
- Ārstēšana jāpārtrauc pacientiem ar tīklenes plaisveida atslāņošanos vai 3. vai 4. stadijas makulas caurumiem.
- Tīklenes plīsuma gadījumā devas ievadīšana jāatliek un terapiju drīkst atsākt tikai pēc plīsuma pienācīgas izārstēšanas.
- Devas ievadīšana jāatliek un terapiju nedrīkst atsākt ātrāk kā nākamajā paredzētajā terapijas reizē sekojošos gadījumos:
 - olabākā koriģētā redzes asuma (LKRA) samazināšanās par ≥ 30 burtiem, salīdzinot ar iepriekšējo redzes asuma novērtējumu;
 - osubretināls 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 lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Pieredze, ārstējot pacientus ar išēmisku TCVO un TVZO, ir ierobežota. Pacientiem, kuriem novēro neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zudumu, terapija nav ieteicama.

Populācijas ar ierobežotu ārstēšanas pieredzi

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

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

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

Informācija par palīgvielām Šīs zāles produkts satur

- mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) devā, t.i., 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.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

Dati par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

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

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

Barošana ar krūti

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

Piesardzības nolūkos Yesafili lietošanas laikā barošana ar krūti nav ieteicama.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nopietnas nevēlamas okulāras blakusparādības pētītajā acī, kas saistītas ar injekcijas procedūru, novēroja retāk nekā 1 gadījumā no 1 900 intravitreālām injekcijām ar afliberceptu, un tās ietvēra aklumu, endoftalmītu, tīklenes atslāņošanos, traumatisku kataraktu, kataraktu, asinsizplūdumu stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa atslāņošanos un intraokulārā spiediena paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības (vismaz 5% pacientu, kas saņēma 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 ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\square 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamās blakusparādības
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****

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

** Kultūru pozitīvs un kultūru negatīvs endoftalmīts.

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

**** No pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

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

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

Aflibercepta klīniskajos pētījumos tika novērots zems arteriālas trombembolijas sastopamības

biežums pacientiem ar SMD, DMT, CVO, miopiju saistītu DNV un ROP. 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 Yesafili, 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 ar 8 mg.

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

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

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

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

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

Eksudatīvā SMD

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

tīklenes/tīklenē, izraisot redzes asuma samazināšanos.

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

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

Japāņu izcelsmes pacientiem, kuriem iepriekš netika ārstēta eksudatīvā SMD, tika veikts ALTAIR pētījums, kas uzrādīja līdzīgus rezultātus VIEW pētījumam, izmantojot 3 sākotnējās ikmēneša aflibercepta 2 mg injekcijas, kurām sekoja viena injekcija pēc turpmākajiem 2 mēnešiem un tad ārstēšanu turpinot ar “ārstēt un pagarināt” shēmu, lietojot dažādus intervālus starp zāļu ievadīšanu (2 - nedēļu vai 4 -nedēļu pielāgojumi) līdz maksimāli 16 nedēļu intervālam atbilstoši iepriekš precizētiem kritērijiem. 52. nedēļā bija vidējs samazinājums tīklenes centrālajā biezumā (TCB) OKT -134,4 un -126,1 mikroni attiecīgi 2 -nedēļu pielāgojuma grupai un 4 -nedēļu pielāgojuma grupai. Pacientu proporcija bez šķidruma OKT 52. nedēļā bija attiecīgi 68,3% un 69,1% 2 - un 4 -nedēļu pielāgojumu grupās. TCB samazināšanās abās grupās saglabājās ALTAIR pētījuma otrajā gadā. ARIES pētījums tika veikts, lai izpētītu, vai “ārstēt un pagarināt” shēma, kas tiek uzsākta uzreiz pēc 3 sākotnējām ikmēneša aflibercepta 2 mg injekcijām un vienas papildu injekcijas veikšanas pēc 2 mēnešiem, ir līdzvērtīga “ārstēt un pagarināt” shēmai, kas tiek uzsākta vienu gadu pēc ārstēšanas uzsākšanas. Pacientiem, kuriem pētījuma gaitā bija nepieciešamas biežākas injekcijas nekā Q8 vismaz vienu reizi, TCB saglabājās augstāks, bet vidējais TCB samazinājums no sākumstāvokļa līdz 104. nedēļai bija -160,4 mikroni, kas bija līdzīgi pacientiem, kuri tika ārstēti Q8 vai retākos intervālos.

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas un vēnas zara oklūzijas

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

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

Diabētiskā makulas tūska

Diabētiskā makulas tūska ir sekas diabētiskai retinopātijai, un tai ir raksturīga pastiprināta asinsvadu caurlaidība un tīklenes kapilāru bojājums, kas var izraisīt redzes asuma samazināšanos. Pacientiem, kuri saņēma Yesafili, no kuriem lielākā daļa tika klasificēta kā tādi, kuriem ir II tipa cukura diabēts, novēroja ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (TCB, DRS līmenis)

VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos 52. nedēļā noteiktais vidējais TCB samazinājums 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 posmu uzlabojums digitālās retinopātijas skrīningā (DRS) iepriekš noteiktā veidā. DRS rezultāts bija novērtējams 73,7% pacientu VIVID^{DME} pētījumā un 98,3% pacientu VISTA^{DME} pētījumā. 52. nedēļā ≥ 2 posmu uzlabojumu DRS konstatēja 27,7% un 29,1% aflibercepta 2Q8 grupās un 7,5% un 14,3% kontroles grupās. 100. nedēļā procentuālie rādītāji bija attiecīgi 32,6% un 37,1% aflibercepta 2Q8 grupās un 8,2% un 15,6% kontroles grupās.

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Eksudatīvā SMD

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar SMD eksudatīvo formu (VIEW 1 un VIEW 2) ar kopumā 2 412 ārstētiem pacientiem un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (1 817 saņēma afliberceptu). Pacientu vecums bija diapazonā no 49 līdz 99 gadiem, vidējais vecums – 76 gadi. Šajos klīniskajos pētījumos apmēram 89 % (1616/1817) pacientu randomizēti ārstēšanai ar afliberceptu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 63 % (1139/1817) bija 75 gadus veci vai vecāki. Katrā pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1:1:1, tika iedalīti 1 no 4 devas lietošanas režīmiem:

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

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

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

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

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

2. tabula: Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā (primārā analīze) un 96. nedēļā; kombinēti dati no VIEW1 un VIEW2 pētījumiem^{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	7,6	11,2	12,3	16,5
Vidējais injekciju skaits (no 52. līdz 96. nedēļai)		4,2		4,7
Pacientu proporcionālā attiecība ar < 15 burtu zudumu no sākuma A)stāvokļa (PPS)	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% B)	91,60%
C) Starpība D)(95% TI)	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Vidējās BCVA izmaiņas A) atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	8,40	7,62	8,74	7,89
A)Vidējā starpība LS C) (ETDRS burti) D) (95% TI)	-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%
C)Starpība D) (95% TI)	-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 grupa

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

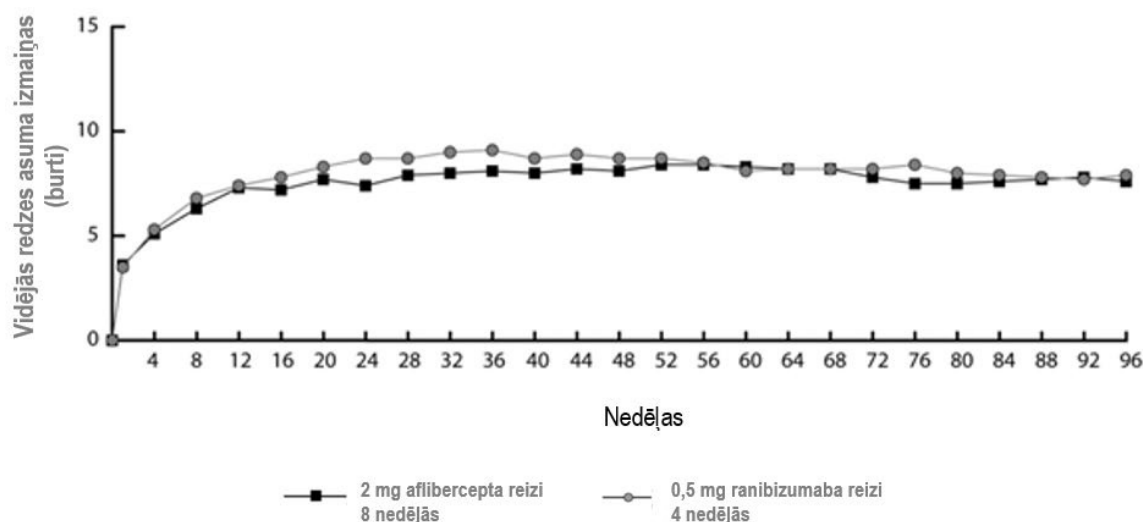
^{C)} Starpība ir aflibercepta grupas vērtība, no kuras atņemta ranibizumaba grupas vērtība. Pozitīva vērtība liecina par ieguvumu aflibercepta grupai.

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

^{E)} Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar trīs ikmēneša devām

^{F)} Ticamības intervāls, kas atrodas pilnībā virs -10%, liecina par aflibercepta līdzvērtīburanibizumabam

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



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

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

Vidējais DNV samazinājums bija acīmredzams visās devu grupās abos pētījumos.

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

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

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

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

52. nedēļā pacienti “ārstēt un pagarināt” grupā ar 2 nedēļu pielāgojumu ieguva vidēji 9,0 burtus no sākotnējās vērtības, salīdzinot ar 8,4 burtiem 4 nedēļu pielāgojuma grupā [LS vidēja atšķirība burtos (95% TI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Pacientu daļa, kas nezaudēja ≥ 15 burtus, divās ārstēšanas

grupās bija līdzīga (96,7 % 2 nedēļu un 95,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupās). Pacientu daļa, kas ieguva ≥ 15 burtus, 52. nedēļā bija 32,5% 2 nedēļu pielāgojuma grupā un 30,9% 4 nedēļu pielāgojuma grupā. Pacientu daļa, kuriem pagarināja ārstēšanas intervālu līdz 12 nedēļām 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 nākošā injekcija ar intervālu 12 nedēļas vai vairāk.

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

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

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

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

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

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

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

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

stāvokli. Sekundārais efektivitātes rādītājs bija redzes asuma pārmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli.

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

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

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

Efektivitātes iznākumi	COPERNICUS						GALILEO					
	24 nedēļas		52 nedēļas		100 nedēļas		24 nedēļas		52 nedēļas		76 nedēļas	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroles grupa (N = 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Kontroles grupa ^{E)} (N = 73)	Aflibercept 2 mg ^{F)} (N = 114)	Kontroles grupa ^{E,F)} (N = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroles Grupa (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Aflibercept 2 mg ^{G)} (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) ērtība	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p=0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p=0,0004	
Vidējās BCVA ^{C)} izmaiņas atbilstoši ETDRS ^{C)} noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)

Efektivitātes iznākumi	COPERNICUS						GALILEO					
	24 nedēļas		52 nedēļas		100 nedēļas		24 nedēļas		52 nedēļas		76 nedēļas	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroles grupa (N = 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Kontroles grupa ^{E)} (N = 73)	Aflibercept 2 mg ^{F)} (N = 114)	Kontroles grupa ^{E,F)} (N = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroles grupa (N = 68)	Aflibercept 2 mg ^{G)} (N = 103)	Kontroles grupa ^{G)} (N = 68)
Vidējā starpība LS ^{A,C,D,E)} (95% TI) p-vērtība	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = 0,0070	

^{A)} Starpība ir aflibercepta 2 mg Q4 grupas vērtība mīnus kontroles vērtība

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

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

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

SD: Standarta deviācija

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

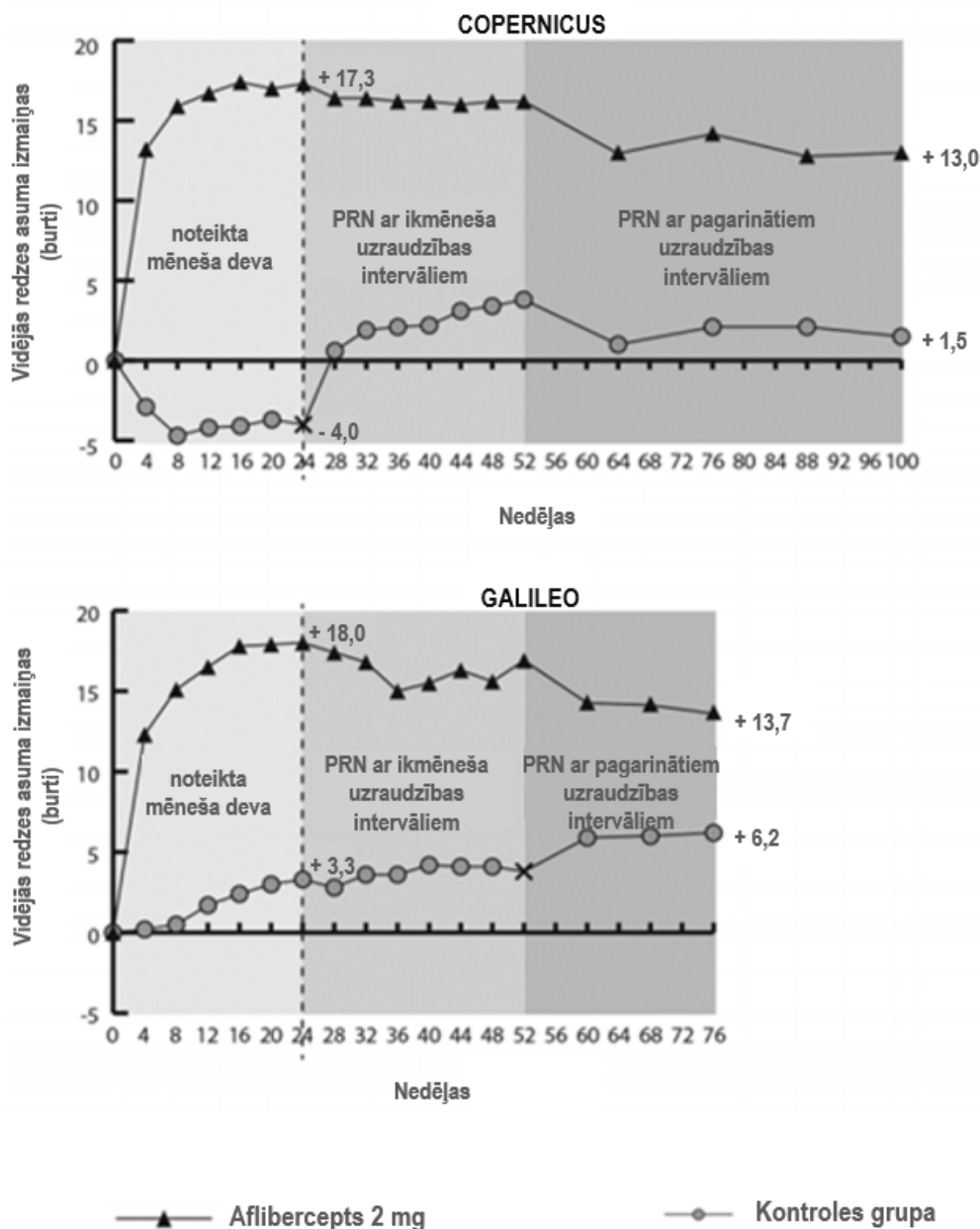
^{D)} Mazāko kvadrātu metode un ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, reģions (Amerika pret pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa pret Āziju/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un sākuma stāvokļa BCVA kategorija (> 20/200 un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

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

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

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

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



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

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

Aflibercepta terapijas ietekme uz redzes funkciju bija līdzīga kā pacientiem ar perfūziju un bez

perfūzijas sākuma stāvoklī. Ārstēšanas efekts visās izvērtējamās apakšgrupās (piemēram, vecums, dzimums, rase, sākotnējais redzes asums, TCVO ilgums) katrā pētījumā kopumā atbilda rezultātiem visā populācijā.

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

Sekundāra makulas tūska sakarā ar TVZO

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

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

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

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

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

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

Efektivitātes iznākumi	VIBRANT			
	24. nedēļa		52. nedēļa	
	Aflibercepts 2mg Q4 (N = 91)	Aktīvā kontrole (lāzeris) (N = 90)	Aflibercepts 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktīvā kontrole (lāzeris)/ aflibercepts 2mg ^{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 (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Vidējā starpība LS ^{A,C)} (95% TI) p-vērtība	10,5 (7,1, 14,0) p< 0.0001		5,2 (1,7, 8,7) p=0,0035 ^{F)}	

^{A)} Starpība ir aflibercepta 2 mg Q4 nedēļas vērtība mīnus lāzera kontroles vērtība

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

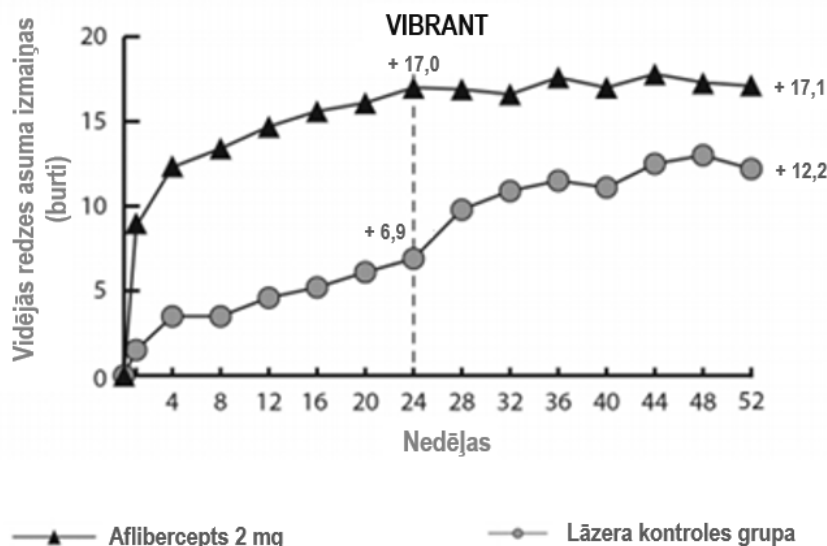
^{C)} Mazāko kvadrātu metode un 95% ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un $\leq 20/200$) un reģions (Ziemeļamerika pret Japānu) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariācija

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

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

^{F)} Nominālā p-vērtība

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



Sākuma stāvoklī proporcionāli perfuzētie pacienti aflibercepta un lāzera grupā bija attiecīgi 60% un 68%. 24. nedēļā šī proporcija bija attiecīgi 80% un 67%. Aflibercepta grupā perfuzēto pacientu proporcija saglabājas līdz 52. nedēļai. Lāzera grupā, 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 novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar DMT (VIVID^{DME} un VISTA^{DME}). Kopumā tika ārstēti un efektivitāti varēja izvērtēt 862 pacientiem, 576 ar afliberceptu. Pacienti bija vecumā no 23 līdz 87 gadiem, vidējais vecums – 63 gadi. DMT pētījumos apmēram 47% (268/576) pacientu, kuri tika randomizēti aflibercepta terapijai, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 9% (52/576) bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos lielākajai daļai pacientu bija II tipa cukura diabēts.

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

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

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

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

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

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

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
Vidējā starpība LS ^{B,C,E} (97,5% TI)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Pacientu proporcionālā attiecība ar > 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar sākuma	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%

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 kontrole s grupa (lāzerter ap ija) (N = 154)
stāvokli												
Pielāgotā starpība ^{D,C,E} (97,5% TI)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

A. Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 5 ikmēneša injekcijām

B. LS vidējais un TI, pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur sākuma stāvokļa BCVA vērtība ir neatkarīgais mainīgais lielums un faktors ir ārstēšanas grupa. VIVID^{DME} pētījumā kā papildu faktoru iekļāva reģionu (Eiropa/Austrālija pret Japānu pētījumā), bet VISTAD^{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.

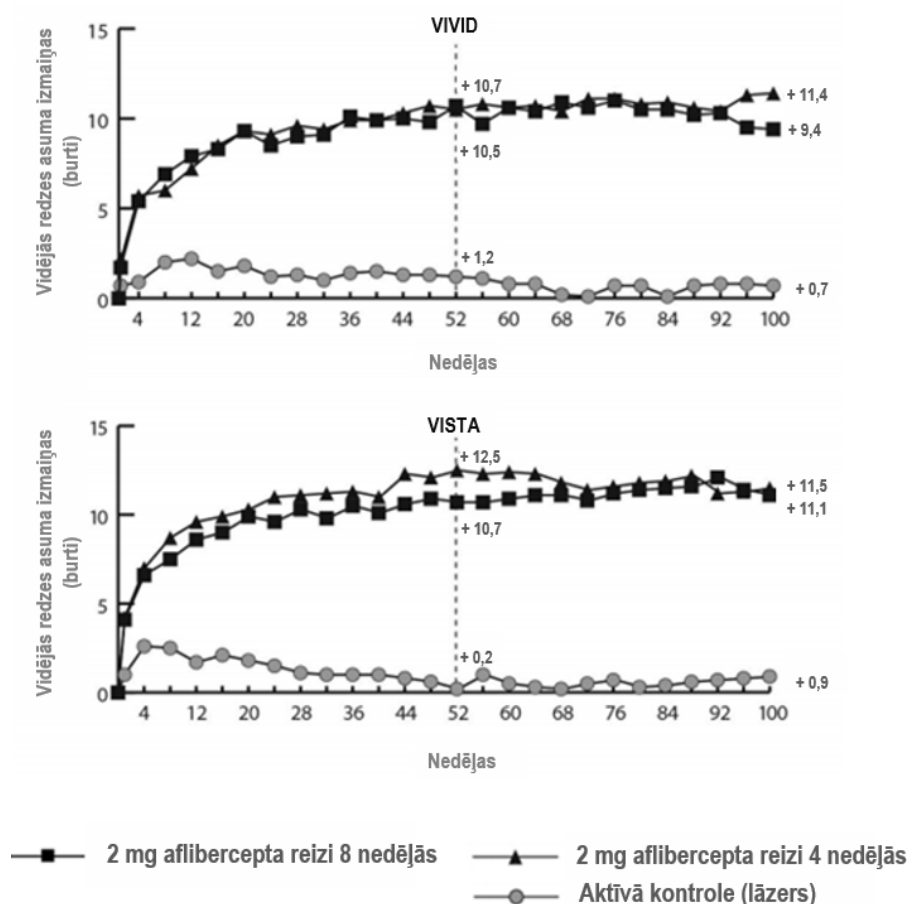
D. Starpība starp ticamības intervālu (TI) un statistikas testu ir aprēķināta, izmantojot Mantela-Henzela (MH) svērto sistēmu, pielāgotu reģionam (Eiropa/Austrālija pret Japānu pētījumā) VIVID^{DME} pētījumā un anamnēzē esošu MI vai CVN VISTAD^{DME} pētījumā

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

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums LOCF: Last Observation Carried Forward – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz 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 VIVIDME un VISTADME pētījumos



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

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

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

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

VIOLET bija 100 nedēļu ilgs daudzcentru, randomizēts, atvērts, aktīvi kontrolēts pētījums, kas tika

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

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

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

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā iepriekš neārstētiem aziātu pacientiem, kuriem bija ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija. Kopumā tika ārstēti un izvērtēti efektivitāte 121 pacientam (90 ar afliberceptu).

Pacientu vecums bija diapazonā no 27 līdz 83 gadiem, vidējais vecums – 58 gadi. Ar miopiju saistītā dzīslenes neovaskularizācijas pētījumā apmēram 36 % (33/91) ārstēšanai ar afliberceptu randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 10 % (9/91) bija 75 gadus veci vai vecāki.

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

Atšķirība starp ārstēšanas grupām liecināja par statistiski nozīmīgu aflibercepta pārākumu attiecībā uz primāro mērķa kritēriju (BCVA izmaiņas) un apstiprināja sekundāro efektivitātes mērķa kritēriju (pacientu proporcionālā attiecība, kurai BCVA uzlabojās par vismaz 15 burtiem) 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākuma stāvokli. Atšķirības abos mērķa kritērijos saglabājās līdz 48. nedēļai. Sīkāki MYRROR pētījuma analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 6. tabulā un 5. attēlā.

6. tabula: Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā (primārā analīze) un 48. nedēļā MYRROR pētījumā (pilnas analīzes komplekts ar 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 (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Vidējā starpība LS ^{C,D,E)} (95% TI)	14,1 10,8 (17,4)		9,5 5,4 (13,7)	
Pacientu 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 nākamo periodu

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

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

SD: Standarta deviācija

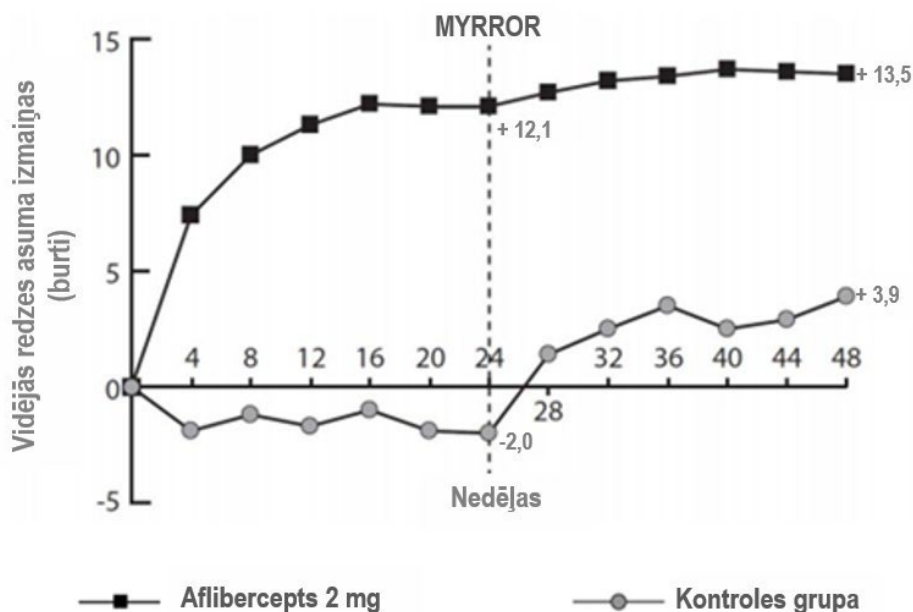
^{C)} LS vidējais: mazāko kvadrātu metode atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa

^{D)} TI: Ticamības intervāls

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

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

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



Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās / izkliede

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā, kurā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD bieži tika ņemti paraugi, tika konstatētas zemas maksimālās brīvā aflibercepta koncentrācijas (sistēmiskais C_{max}), vidējais rādītājs – aptuveni 0,02 mikrogrami/ml (diapazons no 0 līdz 0,054) tika konstatēts 1 līdz 3 dienu laikā pēc 2 mg intravitreālas injekcijas, un gandrīz visiem pacientiem koncentrācija nebija nosakāma divas nedēļas pēc devas ievadīšanas. Aflibercepts neuzkrājas plazmā, ja tas tiek ievadīts intravitreāli 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 izmaiņas asinsspiedienā pēc tam, kad brīvā aflibercepta koncentrācija cirkulācijā sasniedza apmēram 10 mikrogramus/ml, un asinsspiediens normalizējās, tiklīdz koncentrācija bija mazāka nekā apmēram 1 mikrogramus/ml. Ir aprēķināts, ka pēc 2 mg intravitreālas ievadīšanas pacientiem vidējā maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā ir vairāk nekā 100 reizes zemāka nekā aflibercepta koncentrācija, kas bija nepieciešama, lai saistītu pusi no maksimālā sistēmiskā VEGF (2,91 mikrogrami/ml) veselu brīvprātīgo pētījumā. Tādējādi sistēmiska farmakodinamiskā iedarbība, piemēram, asinsspiediena izmaiņas, ir maz ticama.

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

Nav veikti īpaši aflibercepta pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos atkārtotu devu toksicitātes standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un sistēmiskās iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamās pēc paredzētās klīniskās devas intravitreālas ievadīšanas. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska.

Pērtiņiem, 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/a_ci pērtiņiem 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.

Nav veikti pētījumi par aflibercepta iespējamo mutagenitāti vai kancerogenitāti.

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 20 (E 432)
Trehalozes dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

Neatvērtu blistera iepakojumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 72 stundām. Pēc blistera atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Šķīdums pilnšļircē (I klases stikls); uz pilnšļirces ir atzīmēta dozēšanas līnija, pilnšļircei ir virzulis-aizbāznis (elastomēra gumija) un *Luer-lock* adapteris ar gala vāciņu (elastomēra gumija). Katra pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml ievielkamu tilpumu. Iepakojumā ir 1 pilnšļirce.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai vienā acī. Vairāku devu ievilkšana no pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārnesšanas risku un tam sekojošu infekciju.

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

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

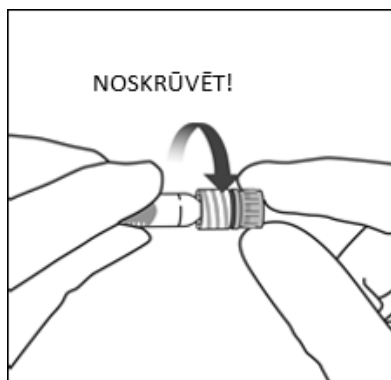
Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu, vai tajā nav redzamas sīkas svešķermeņu daļiņas un/vai krāsas izmaiņas, vai jebkādas izmaiņas fiziskajā izskatā. Ja tiek novērotas kādas no minētajām izmaiņām, zāles jāiznīcina.

Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

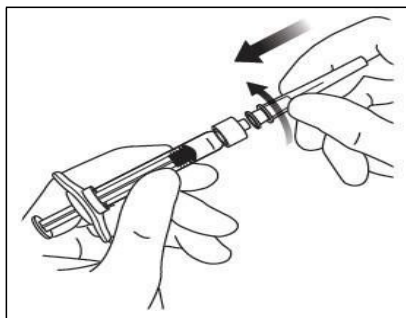
Norādījumi pilnšļirces lietošanai:

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

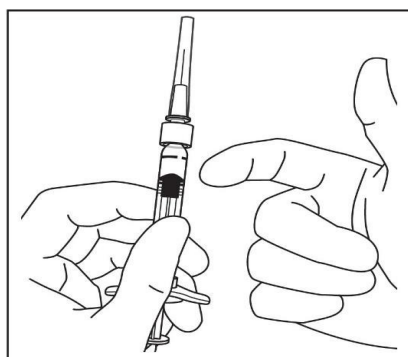
1. Tiklīdz esat gatavs Yesafili ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Noplēšot uzmanīgi atveriet blistera iepakojumu, nodrošinot, ka tiek saglabāta satura sterilitāte. Atstājiet šļirci sterilajā paplātē, līdz esat gatavs salikšanai.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, izņemiet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



4. Lai neietekmētu zāļu sterilitāti, neatvelciet virzuli.
5. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz šļirces *Luer-lock* gala.

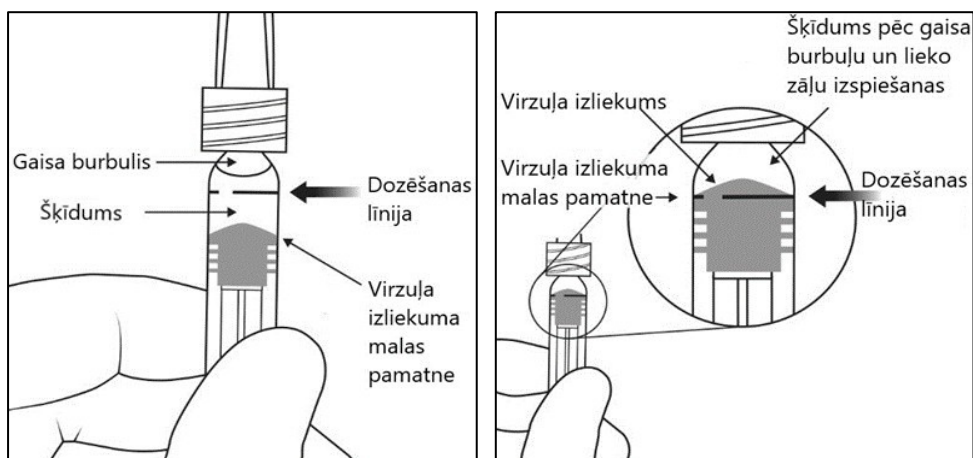


6. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.



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

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



8. Veiciet injekciju, uzmanīgi un ar nemainīgu spiedienu nospiežot virzuli. Nepielieciet papildu spēku, kad virzulis sasniedz šļirces dibenu. **Neinjicējiet pilnšļircē atlikušo šķidrumu.**

9. Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārneses risku un tam sekojošu infekciju.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Īrija D13 R20R

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1751/003

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2025. gada 15. decembris

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesafili 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

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

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs šķīduma injekcijām ml satur 0,3 mg polisorbāta 20 (E432). Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Caurspīdīgs, bezkrāsains līdz iedzeltens, izoosmotisks šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Yesafili ir paredzēts lietošanai pieaugušajiem:

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Yesafili ir paredzētas tikai intravitreālai injekcijai.

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

Devas

Eksudatīvā (mitrā) SMD

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

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

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

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

Nav prasību veikt novērošanu starp injekcijām. Pamatojoties uz ārsta atzinumu, novērošanas vizītes var būt biežāk nekā injekciju vizītes.

Intervāli starp zāļu ievadīšanas injekcijām, kas ir lielāki par četriem mēnešiem vai īsāki par 4 nedēļām, nav pētīti (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

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

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

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

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

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

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

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

Diabētiskā makulas tūska

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

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

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

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

Novērošanas vizīšu biežumu nosaka ārsts, Ja redzes un anatomiskie iznākumi norāda, ka pacientam nav uzlabojumu no ilgstošas terapijas, Yesafili lietošana jāpārtrauc.

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

Ja redzes un/vai anatomiskie iznākumi norāda, ka slimība turpinās, var ievadīt papildu devas.

Recidīvi jāuzskata par jaunām slimības izpausmēm.

Uzraudzības grafiks jānosaka 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 afliberceptu.

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediātriskā populācija

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

Lietošanas veids

Intravitreālās injekcijas jāveic kvalificētam ārstam ar pieredzi intravitreālo injekciju veikšanā, ievērojot medicīniskos standartus un attiecīgās vadlīnijas. Kopumā jānodrošina pietiekama 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 pacients jāuzrauga, vai nepaaugstinās intraokulārais spiediens. Atbilstoša uzraudzība var sastāvēt no redzes nerva diska perfūzijas pārbaudes vai tonometrijas. Nepieciešamības gadījumā jābūt pieejamam sterilam paracentēzes aprīkojumam.

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

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

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

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

Pēc injekcijas neizlietotās zāles ir jāizmet.

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

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

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

Ar intravitreālu injekciju saistītas reakcijas

Intravitreālas injekcijas, tai skaitā aflibercepta injekcijas, bijušas saistītas ar endoftalmītu, intraokulāru iekaisumu, traumatisku tīklenes atslāpošanos, 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. Pacientiem jānorāda nekavējoties ziņot par jebkādiem simptomiem, kas liecina par endoftalmītu vai kādu citu no iepriekš minētajiem traucējumiem.

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

Intraokulārā spiediena paaugstināšanās novērota 60 minūšu laikā pēc intravitreālām injekcijām, tai skaitā aflibercepta injekcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem ar nepietiekami kontrolētu glaukomu (neinjicējiet Yesafili, 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 Yesafili (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 blakusparādībām, tai skaitā neokulāru asiņošanu un arteriālās trombembolijas notikumiem pēc intravitreālas VEGF inhibitoru injekcijas, un pastāv teorētisks risks, ka šie notikumi ir saistīti ar VEGF inhibīciju. Dati par drošumu pacientiem ar TCVO, TVZO, DMT vai ar miopiju saistītas DNV, kuriem anamnēzē pēdējo 6 mēnešu laikā ir bijis insults, pārejoša išēmiska lēkme vai miokarda infarkts, ir ierobežoti. Ārstējot šādus pacientus, jāievēro piesardzība.

Cita informācija

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

- Aflibercepta terapijas drošums un efektivitāte, ievadot to vienlaicīgi abās acīs, nav sistemātiski pētīta (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ja vienlaicīgi tiek veikta bilaterāla terapija, var palielināties sistēmiskā iedarbība, kas savukārt var paaugstināt sistēmisku blakusparādību risku.
- Vienlaikus lietošana kopā ar citiem anti-VEGF (vaskulārā endotēlija augšanas faktoriem). Nav

pieejami dati par aflibercepta lietošanu kopā ar citām anti-VEGF zālēm (sistēmiskām vai intraokulārām).

- Riska faktori, kas saistīti ar tīklenes pigmentepitēlija plīsumu pēc anti-VEGF terapijas eksudatīvas SMD ārstēšanai, ietver plašu un/vai izteiktu tīklenes pigmentepitēlija atslāņošanos. Uzsākot aflibercepta terapiju, pacientiem ar šiem tīklenes pigmentepitēlija plīsumu riska faktoriem jāievēro piesardzība.
- Ārstēšana jāpārtrauc pacientiem ar tīklenes plaisveida atslāņošanos vai 3. vai 4. stadijas makulas caurumiem.
- Tīklenes plīsuma gadījumā devas ievadīšana jāatliek un terapiju drīkst atsākt tikai pēc plīsuma pienācīgas izārstēšanas.
- Devas ievadīšana jāatliek un terapiju nedrīkst atsākt ātrāk kā nākamajā paredzētajā terapijas reizē sekojošos gadījumos:
 - labākā koriģētā redzes asuma (LKRA) samazināšanās par ≥ 30 burtiem, salīdzinot ar iepriekšējo redzes asuma novērtējumu;
 - subretināls asinsizplūdums, kas skāris centrālās bedrītes (*fovea*) centru, vai, ja asinsizplūduma lielums ir ≥ 50 % no kopējā bojājuma laukuma.
- Deva jāatliek 28 dienas pirms vai pēc veiktas vai plānotas intraokulāras ķirurģiskas iejaukšanās.
- Afliberceptu grūtniecības laikā lietot nav ieteicams, ja vien iespējamais ieguvums neatsver iespējamo risku auglim (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās intravitreālās aflibercepta injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Pieredze, ārstējot pacientus ar išēmisku TCVO un TVZO, ir ierobežota. Pacientiem, kuriem novēro neatgriezenisku išēmisku redzes funkcijas zudumu, terapija nav ieteicama.

Populācijas ar ierobežotu ārstēšanas pieredzi

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

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

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

Informācija par palīgvielām Šīs zāles satur

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

Barošana ar krūti

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

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Nopietnas nevēlamas okulāras blakusparādības pētītajā acī, kas saistītas ar injekcijas procedūru, novēroja retāk nekā 1 gadījumā no 1 900 intravitreālām injekcijām ar afliberceptu, un tās ietvēra aklumu, endoftalmītu, tīklenes atslāņošanos, traumatisku kataraktu, kataraktu, asinsizplūdumu stiklveida ķermenī, stiklveida ķermeņa atslāņošanos un intraokulārā spiediena paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

Nevēlamās blakusparādības sakārtotas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $<1/1\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

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

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

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Imūnās sistēmas traucējumi	Retāk	Paaugstināta jutība***
Acu bojājumi	Ļoti bieži	Redzes asuma samazināšanās, asinsizplūdums tīklenē, asinsizplūdums konjunktīvā, sāpes acī
	Bieži	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 tikai ar eksudatīvo SMD. Novēroti tikai eksudatīvās SMD pacientiem.

** Kultūru pozitīvs un kultūru negatīvs endoftalmīts.

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

**** No pēcreģistrācijas perioda ziņojumiem.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

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

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

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

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par

jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā** minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

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

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Yesafili ir bioloģiski līdzīgas zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

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

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

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

Darbības mehānisms

Vaskulārā endotēlija augšanas faktors-A (VEGF-A) un placentas augšanas faktors (PlAF) ir VEGF angiogēnētisko faktoru grupas locekļi, kas var darboties kā spēcīgi endoteliālo šūnu mitogēnēzes, hemotakses un asinsvadu caurlaidības faktori. VEGF iedarbojas, saistoties ar diviem tirozīnkināzes receptoriem – VEGFR-1 un VEGFR-2, kas atrodas uz endoteliālo šūnu virsmas. PlAF 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 PlAF 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 šķidrums 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.

VIEW1 pētījumā tika noteikts vidējais TCB samazinājums optiskās koherences tomogrāfijā (OKT)

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

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

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

Makulas tūska pēc tīkles centrālās vēnas oklūzijas un vēnas zara oklūzijas

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

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

Diabētiskā makulas tūska

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

Pacientiem, kuri saņēma afliberceptu, no kuriem lielākā daļa tika klasificēta kā tādi, kuriem ir II tipa cukura diabēts, novēroja ātru un noturīgu morfoloģisko atbildes reakciju (TCB, DRS līmenis) VIVID^{DME} un VISTA^{DME} pētījumos 52. nedēļā noteiktais vidējais TCB samazinājums 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 posmu uzlabojums digitālās retinopātijas skrīningā (DRS) iepriekš noteiktā veidā. DRS rezultāts bija novērtējams 73,7 % pacientu VIVID^{DME} pētījumā un 98,3 % pacientu VISTA^{DME} pētījumā. 52. nedēļā ≥ 2 posmu uzlabojumu DRS konstatēja 27,7 % un 29,1 % aflibercepta 2Q8 grupās un 7,5 % un 14,3 % kontroles grupās. 100. nedēļā procentuālie rādītāji bija attiecīgi 32,6 % un 37,1 % aflibercepta 2Q8 grupās un 8,2 % un 15,6 % kontroles grupās.

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

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

Pacientiem, kuri saņēma afliberceptu MYRROR pētījumā (viena injekcija terapijas sākumā un papildu injekcijas slimības turpināšanās vai recidīva gadījumā), TCB samazinājās neilgi pēc terapijas uzsākšanas, dodot priekšroku afliberceptam 24. nedēļā (- 79 mikroni un - 4 mikroni attiecīgi aflibercepta 2 mg 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, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar SMD eksudatīvo formu (VIEW 1 un VIEW 2) ar kopumā 2 412 ārstētiem pacientiem, un tiem varēja izvērtēt efektivitāti (1 817 saņēma afliberceptu). Pacientu vecums bija diapazonā no 49 līdz 99 gadiem, vidējais vecums – 76 gadi. Šajos klīniskajos pētījumos apmēram 89 % (1 616/1 817) ārstēšanai ar afliberceptu randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 63 % (1 139/1 817) bija 75 gadus veci vai vecāki. Katrā pētījumā pacienti pēc nejaušības principa, izmantojot attiecību 1:1:1:1, tika iedalīti 1 no 4 devas lietošanas režīmiem:

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

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

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

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

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

2. tabula: Efektivitātes iznākumi 52. nedēļā (primārā analīze) un 96. nedēļā; kombinēti dati no VIEW1 un VIEW2 pētījumiem^{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 no dalības sākuma	7,6	11,2	12,3	16,5
Vidējais injekciju skaits no 52. līdz 96. nedēļai		4,2		4,7
Pacientu proporcionālā attiecība ar < 15 burtu zudumu no sākuma stāvokļa (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Starpība ^{C)} (95 % TI) ^{D)}	0,9 % (- 1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (- 2,3, 3,8) ^{F)}		
Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS ^{A)}) noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	8,40	7,62	8,74	7,89
Vidējā starpība LS ^{A)} (ETDRS burti) ^{C)} (95 % TI) ^{D)}	- 0,32 (- 1,87, 1,23)	- 0,25 (- 1,98, 1,49)		
Pacientu 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)		

^{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 grupa

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

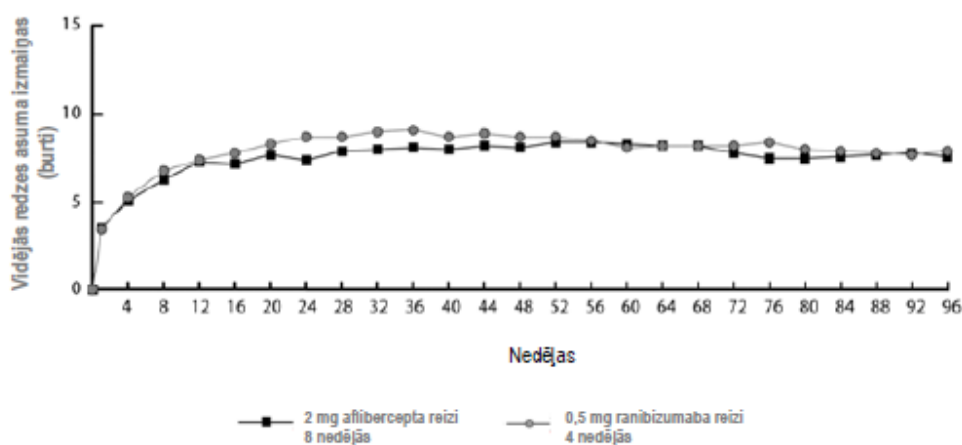
^{C)} Starpība ir aflibercepta grupas vērtība, no kuras atņemta ranibizumaba grupas vērtība. Pozitīva vērtība liecina par ieguvumu aflibercepta grupai.

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

^{E)} Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar trīs ikmēneša devām

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

1. attēls: Vidējās redzes asuma izmaiņas, salīdzinot sākuma stāvokli un 96. nedēļu kombinētiem datiem no view1 un view2 pētījuma



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

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

Vidējais DNV samazinājums bija acīmredzams visās devu grupās abos pētījumos.

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

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

Visi pacienti 3 mēnešus saņēma aflibercepta 2 mg ikmēneša devas, kam sekoja viena injekcija pēc turpmākajiem 2 mēnešiem. 16. nedēļā pacienti attiecībā 1:1 tika randomizēti divās ārstēšanas grupās:

1) aflibercepta “ārstēt un pagarināt” ar 2 nedēļu pielāgojumu un 2) aflibercepta “ārstēt un pagarināt” ar 4 nedēļu pielāgojumu. Par intervālu starp zāļu ievadīšanu, pagarināšanu vai saīsināšanu tika lemts atbilstoši vizuāliem un/vai anatomiskiem kritērijiem, kas norādīti protokolā, ar 16 nedēļu maksimālo intervālu starp zāļu ievadīšanu abām grupām.

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

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

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

Pētījuma otrajā gadā efektivitāte kopumā saglabājās līdz pēdējam novērtējumam 96. nedēļā, ieskaitot vidējo 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 nākamā injekciju 12 nedēļu laikā vai vēlāk. Otrajā ārstēšanas gadā pacienti gan 2 nedēļu, gan 4 nedēļu ilgā pielāgojuma grupā saņēma attiecīgi 3,6 un 3,7 injekcijas. 2 gadu ārstēšanas laikā pacienti saņēma vidēji 10,4 injekcijas.

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

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

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

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar makulas tūska pēc TCVO (COPERNICUS un GALILEO) ar kopumā 358 ārstētiem pacientiem, kam 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 attiecībā 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 ārstēšanu, ja viņi atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem, izņemot pacientus GALILEO pētījuma kontroles grupā, kuri turpināja saņemt placebo (kontrolē kontrolē) līdz 52. nedēļai. No šī brīža visi pacienti tika ārstēti, ja atbilda iepriekš norādītajiem kritērijiem.

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

sākuma stāvokli.

Abos pētījumos rezultātu starpība ārstēšanas grupās norādīja uz statistiski nozīmīgu aflibercepta pārākumu. Redzes asuma maksimālā uzlabošanās bija sasniegta 3. mēnesī ar turpmākā redzes asuma un TCD stabilizēšanos līdz 6. mēnesim. Statistiski nozīmīgā starpība tika saglabāta līdz 52. nedēļai. Sīkāk abu pētījumu analīzes rezultāti norādīti zemāk esošajā 3. tabulā un 2. attēlā.

3. tabula: Efektivitātes iznākumi 24. nedēļā, 52. nedēļā un 76./100. nedēļā (pilnas analīzes komplekts ar LOCF^C) COPERNICUS un GALILEO pētījumos

Efektivitātes iznākumi	COPERNICUS						GALILEO					
	24 nedēļas		52 nedēļas		100 nedēļas		24 nedēļas		52 nedēļas		76 nedēļas	
	Aflibercepts 2 mg Q4 (N=114)	Kontroles grupa (N=73)	Aflibercepts 2 mg (N=114)	Kontroles grupa ^E (N=73)	Aflibercept s ^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)	Aflibercept s ^G 2 mg (N=103)	Kontroles grupa ^G (N=68)
Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem no sākuma stāvokļa	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Svērtā starpība ^{A,B,E} (95 % TI) p-vērtība	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3, 42,6) p = 0,0004	
Vidējās BCVA ^C izmaiņas atbilstoši ETDRS ^C noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	17,3 (12,8)	- 4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Vidējā starpība LSA,C,D,E) (95 % TI) p-vērtība	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) p=0,0070	

^{A)} Starpība ir aflibercepta 2 mg Q4 grupas vērtība mīnus kontroles vērtība

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

^{C)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* – labākā koriģētā redzes asuma skala ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās

retinopātijas agrīnas terapijas pētījums LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā perioda SD: standarta deviācija LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes

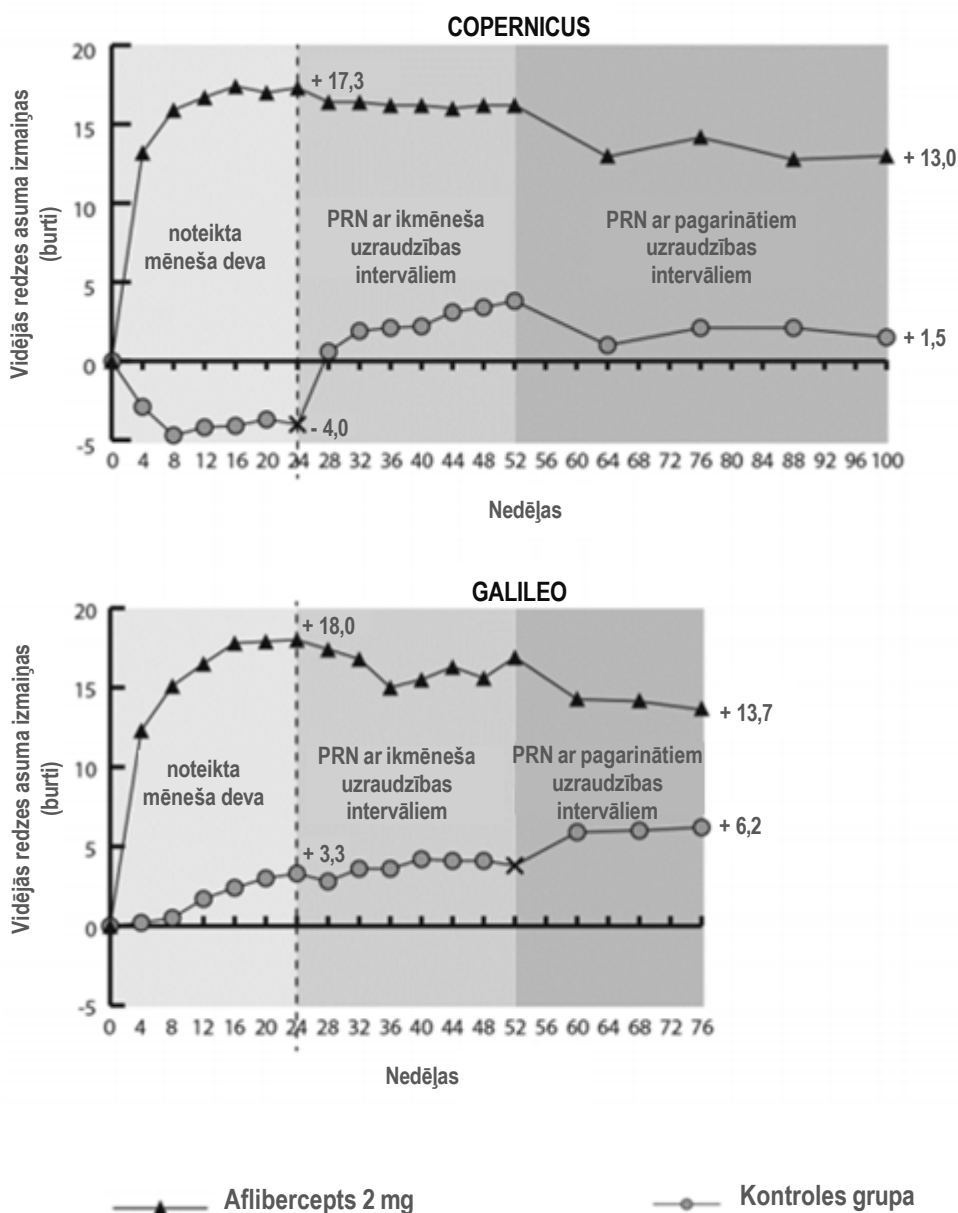
^{D)} Mazāko kvadrātu metode un ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz kovariācijas analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, reģions (Amerika pret pārējo pasauli COPERNICUS pētījumā un Eiropa pret Āziju/Klusā okeāna reģionu GALILEO pētījumā) un sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$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

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

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

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

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



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

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

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

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

Sekundāra makulas tūska sakarā ar TVZO

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

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

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

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

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

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

Efektivitātes iznākumi	VIBRANT			
	24 nedēļas		52 nedēļas	
	Aflibercepts 2 mg Q4 (N = 91)	Aktīvā kontrole (lāzers) (N = 90)	Aflibercepts 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktīvā kontrole (lāzers)/aflibercepts 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 (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Vidējā starpība LS A,C) (95 % TI) p-vērtība	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

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

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

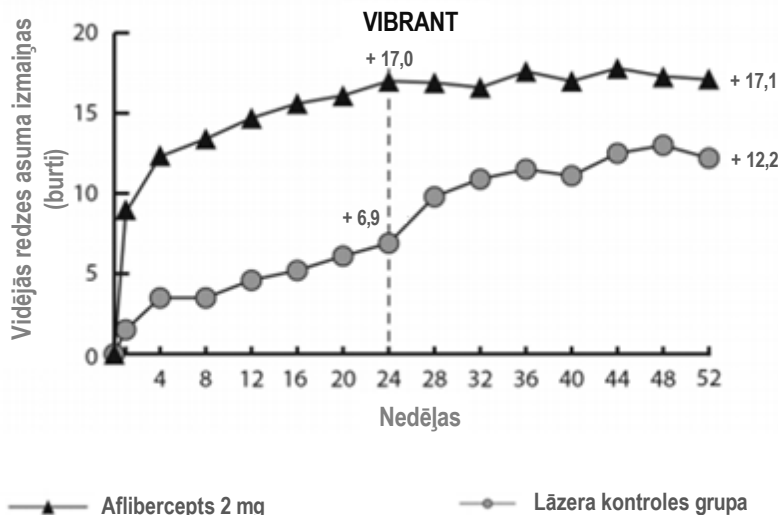
C) Mazāko kvadrātu metode un 95 % ticamības intervāls (TI), pamatojoties uz ANCOVA analīzes modeli, kur faktori ir ārstēšanas grupa, sākuma stāvokļa BCVA kategorija ($> 20/200$ un $\leq 20/200$) un reģions (Ziemeļamerika pret Japānu) kā fiksēti efekti un sākuma stāvokļa BCVA kā kovariācija

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

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

F) Nominālā p-vērtība

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



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

Diabētiskā makulas tūska

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, daudzcentru, dubultmaskētos, aktīvi kontrolētos pētījumos pacientiem ar DMT (VIVID^{DME} un VISTA^{DME}). Kopumā tika ārstēti un efektivitāti varēja izvērtēt 862 pacientiem, 576 ar afliberceptu. Pacienti bija vecumā no 23 līdz 87 gadiem, vidējais vecums – 63 gadi. DMT pētījumos apmēram 47 % (268/576) pacientu, kuri tika randomizēti aflibercepta terapijai, bija 65 gadus veci vai vecāki, un apmēram 9 % (52/576) bija 75 gadus veci vai vecāki. Abos pētījumos lielākajai daļai pacientu bija II tipa cukura diabēts. Abos pētījumos pacienti pēc nejaušības principa attiecībā 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);
- 3) makulas lāzerfotokoagulācija (aktīvā kontrole).

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

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

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

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

Efektivitātes iznākumi	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 nedēļas			100 nedēļas			52 nedēļas			100 nedēļas		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N=135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N=136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzertērija) (N=132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N=135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N=136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzertērija) (N=132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N=151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N=154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzertērija) (N=154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N=151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N=154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzertērija) (N=154)
Vidējās BCVA izmaiņas atbilstoši ETDRS ^E noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Vidējā starpība LS B,C,E (97,5 % TI)	9,1 (6,3, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Pacientu proporcionālā attiecība ar ≥ 15 papildu burtiem salīdzinājumā ar	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %

Efektivitāte s iznākumi	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 nedēļas			100 nedēļas			52 nedēļas			100 nedēļas		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N=135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N=136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzertē- rapija) (N=132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N=135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N=136)	Aktīvās kontroles grupa (lāzertē- rapija) (N=132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N=151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N=154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzertē- rapija) (N=154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N=151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N=154)	Aktīvās kontroles grupa (lāzertē- rapija) (N=154)
sākuma stāvokli												
Pielāgotā starpība D,C,E (97,5 % TI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0, 29,9)	26,1 % (14,8, 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6, 30,6)	25,8 % (15,1, 36,6)	

^A Pēc ārstēšanas uzsākšanas ar 5 ikmēneša injekcijām

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

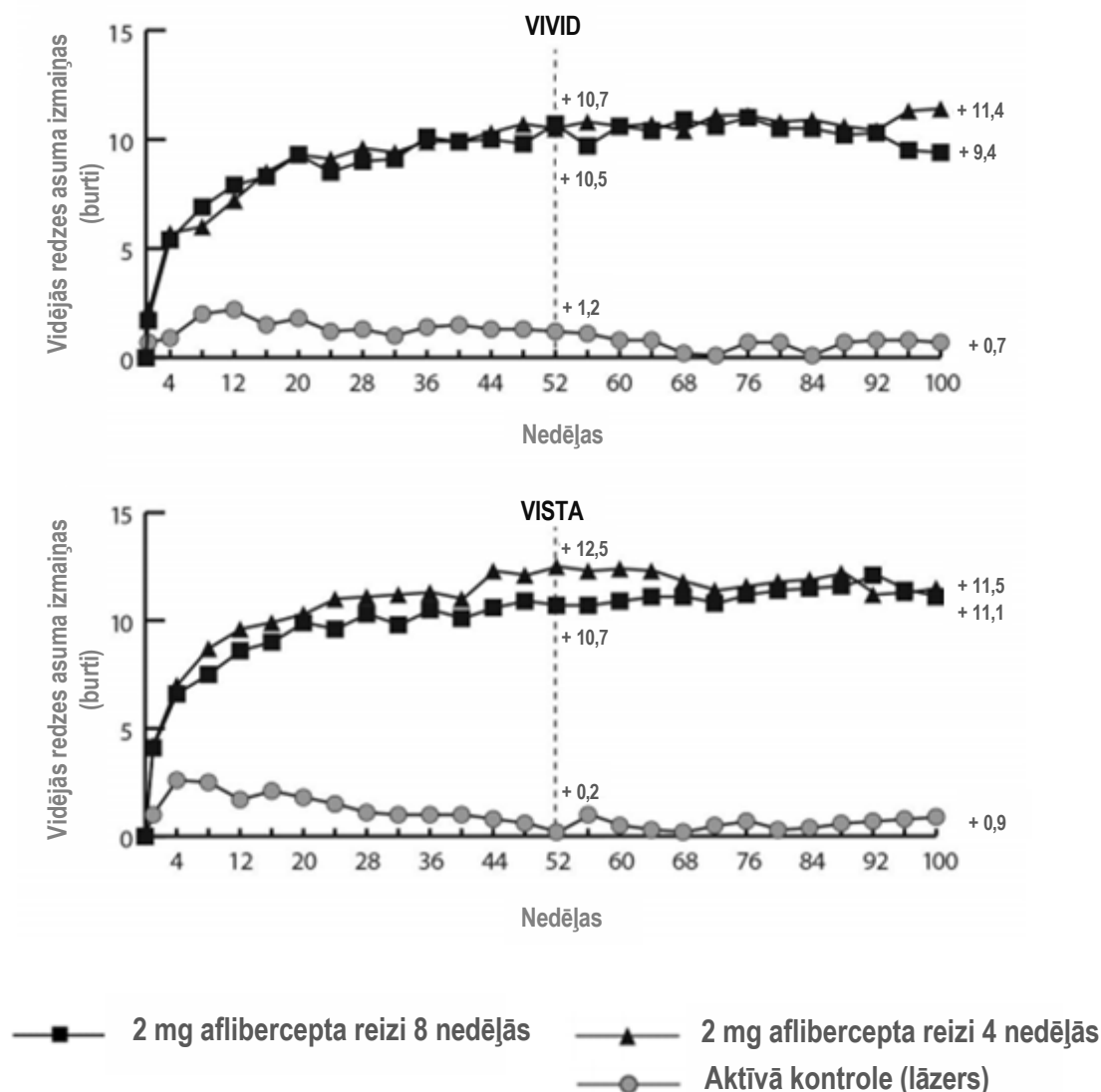
^C Starpība ir aflibercepta grupas vērtība, no kuras atņemta aktīvās kontroles grupas (lāzertērijas) vērtība.

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

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

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* – diabētiskās retinopātijas agrīnas terapijas pētījums; LOCF: *Last Observation Carried Forward* – pēdējais novērojums, kas pārņemts uz nākamā periodu; LS: *Least square* – mazāko kvadrātu metode atvasināta no kovariācijas analīzes; TI: ticamības intervāls

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



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

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

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

Neatkarīgs salīdzinošs pētījums (*DRCR.net Protocol T*) izmantoja noteiktu lietošanas režīmu, pamatojoties uz noteiktu TCB un atkārtotu redzes ārstēšanas kritēriju. Ievērojot šādu ārstēšanas režīmu, 52. nedēļā aflibercepta ārstēšanas grupā (n=224) pacienti saņēma vidēji 9,2 injekcijas, kas ir vienāds ar saņemto injekciju skaitu Eylea 2Q8 lietotāju grupā VIVID^{DME} un VISTA^{DME}, bet neatkarīgā salīdzinošā pētījuma (*Protocol T*) kopējā efektivitātē aflibercepta terapijas grupā tika salīdzināta ar

Yesafili 2Q8 grupu VIVID^{DME} un VISTA^{DME}. Neatkarīgajā salīdzinošajā pētījumā (*Protocol T*) tika novēroti vidēji 13,3 papildu burti 42 % pacientu, iegūstot vismaz 15 burtus no sākuma stāvokļa. Drošuma rezultāti parādīja, ka kopējā acu un ar acīm nesaistītu blakusparādību (tostarp ATE) sastopamība bija salīdzināma visās ārstēšanas grupās katrā no pētījumiem un starp pētījumiem.

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

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

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

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

Ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija

Aflibercepta drošums un efektivitāte tika novērtēta randomizētā, daudzcentru, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā iepriekš neārstētiem aziātu pacientiem, kuriem bija ar miopiju saistīta dzīslenes neovaskularizācija. Kopumā tika ārstēti un izvērtēti efektivitāte 121 pacientam (90 ar afliberceptu).

Pacientu vecums bija diapazonā no 27 līdz 83 gadiem, vidējais vecums — 58 gadi. Ar miopiju saistītā dzīslenes neovaskularizācijas pētījumā apmēram 36 % (33/91) ārstēšanai ar afliberceptu randomizēto pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki un apmēram 10 % (9/91) bija 75 gadus veci vai vecāki.

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

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

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

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

Efektivitātes iznākumi	MYRROR			
	24 nedēļas		48 nedēļas	
	Aflibercepts 2 mg (N = 90)	Placebo (N = 31)	Aflibercepts 2 mg (N = 90)	Placebo/ Aflibercepts 2 mg (N = 31)
Vidējās BCVA ^{B)} izmaiņas atbilstoši ETDRS noteiktajam burtu punktu skaitam salīdzinājumā ar sākuma stāvokli (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Vidējā starpība LS ^{C,D,E)} (95 % TI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Pacientu 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 nākamo periodu

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

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

SD: standarta deviācija

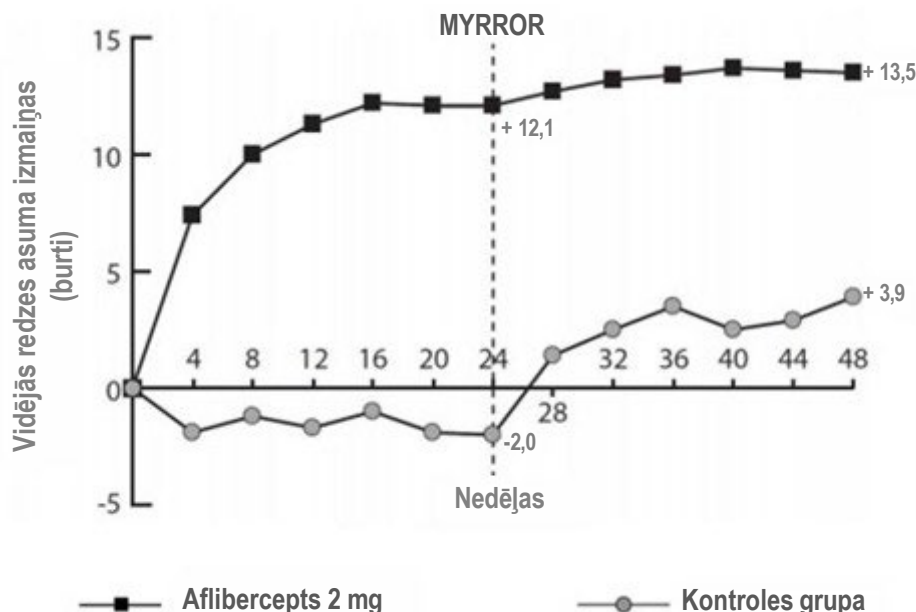
^{C)} LS vidējais: mazāko kvadrātu metode, kas atvasināta no ANCOVA analīzes modeļa

^{D)} TI: ticamības intervāls

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

^{F)} Starpība un ticamības intervāls (TI) 95 % ir aprēķināti, izmantojot Kokrāna-Mantela-Henzela testu, pielāgotu valstij (valstu nosaukumi)

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



Pediatriskā populācija

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

Uzsūkšanās / izkļiede

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

Farmakokinētikas apakšpētījumā, kurā 6 pacientiem ar neovaskulāru eksudatīvo SMD bieži tika ņemti paraugi, tika konstatētas zemas maksimālās brīvā aflibercepta koncentrācijas (sistēmiskais C_{max}), vidējais rādītājs – aptuveni 0,02 mikrogrami/ml (diapazons no 0 līdz 0,054) tika konstatēts 1 līdz 3 dienu laikā pēc 2 mg intravitreālas injekcijas, un gandrīz visiem pacientiem koncentrācija nebija nosakāma divas nedēļas pēc devas ievadīšanas. Aflibercepts neuzkrājas plazmā, ja tas tiek ievadīts intravitreāli 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 izmaiņas asinsspiedienā pēc tam, kad brīvā aflibercepta koncentrācija cirkulācijā sasniedza apmēram 10 mikrogramus/ml, un asinsspiediens normalizējās, tiklīdz koncentrācija bija mazāka nekā apmēram 1 mikrogrami/ml. Ir aprēķināts, ka pēc 2 mg intravitreālas ievadīšanas pacientiem vidējā maksimālā brīvā aflibercepta koncentrācija plazmā ir vairāk nekā 100 reizes zemāka nekā aflibercepta koncentrācija, kas bija nepieciešama, lai saistītu pusi no maksimālā sistēmiskā VEGF (2,91 mikrogrami/ml) veselu brīvprātīgo pētījumā. Tādējādi sistēmiska farmakodinamiskā iedarbība, piemēram, asinsspiediena izmaiņas, ir maz ticama.

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

Eliminācija

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

Nav veikti īpaši aflibercepta pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

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

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Aflibercepta ietekme uz intrauterīno attīstību tika novērtēta embriofetālās attīstības pētījumos, grūšniem trušiem intravenozi ievadot afliberceptu (no 3 līdz 60 mg/kg) un zemādā (0,1 līdz 1 mg/kg). Zāļu koncentrācija, pie kuras nenovēro nevēlamas blakusparādības (NOAEL), mātītēm bija attiecīgi 3 mg/kg un 1 mg/kg. Attīstības NOAEL netika konstatētas. Deva (0,1 mg/kg) izraisīja brīvā aflibercepta sistēmisku iedarbību, kas bija aptuveni 17 un 10 reizes lielāka, pamatojoties uz attiecīgi C_{max} un 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 izžušana vai neregulāras mēnešreizes kombinācijā ar izmaiņām sieviešu dzimumhormonu koncentrācijā un izmaiņas spermas morfoloģijā un kustīgumā. Pamatojoties uz brīvā aflibercepta C_{max} un AUC, ko konstatēja pēc intravenozas 3 mg/kg devas ievadīšanas, sistēmiskā iedarbība bija apmēram attiecīgi 4 900 reizes un 1 500 reizes lielāka salīdzinājumā ar iedarbību, ko konstatēja cilvēkam pēc intravitreālas 2 mg devas ievadīšanas. Visas izmaiņas bija atgriezeniskas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Histidīns
Histidīna hidrohlorīda monohidrāts
Polisorbāts 20 (E 432)
Trehalozes dihidrāts
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

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

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

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

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

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Šķīdums flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (hlorbutila gumija). Katrs flakons satur vismaz 0,1 ml ievēlējama tilpuma.

Zāles Yesafili pieejamas 2 dažādos iepakojumos:

- viens iepakojums, kas satur 1 flakonu un vienu sterilu adatu ar 5 mikronu filtru (18 G × 1½ collas);
- viens iepakojums, kas satur 1 flakonu, vienu sterilu adatu ar 5 mikronu filtru (18 G × 1½ collas), 1 ml šļirci ar Luera savienojumu un adatu injekcijām (30 G × ½ collas).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai vienā acī.

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

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu injekcijām, lai pārliecinātos par sīku daļiņu un/vai krāsas izmaiņu, vai fiziskā izskata izmaiņu neesamību. Konstatējot jebko no minētā, izmetiet zāles.

Sagatavojieties intravitreālas injekcijas veikšanai ar šādām vienreizēji lietojamām medicīnās ierīcēm:

Filtra adata

BD blunt filter (fill) sterila adata ar 5 mikronu filtru, nav paredzēta injicēšanai ādā. Neapstrādājiet *BD blunt filter (fill)* adatu autoklāvā.

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

Izlietoto *BD blunt filter (fill)* adatu izmetiet atbilstošā asu priekšmetu savākšanas konteinerā.

Uzmanību: adatas ar filtru atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/ievainojumu.

Šļirce (ja ietilpst komplektācijā)

BD 1 ml šļirce ar Luera savienojumu.

Neapstrādājiet BD 1 ml šļirci ar Luera savienojumu autoklāvā.

Šļirce ir nepirogēniska. Nelietojiet to, ja individuālais iepakojums ir bojāts.

Izlietoto BD 1 ml šļirci ar Luera savienojumu ar tai piestiprinātu adatu injekcijām izmetiet apstiprinātā asu priekšmetu savākšanas traukā.

Uzmanību: šļirces atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/ievainojumu.

Adata injekcijām (ja ietilpst komplektācijā)

BD 30.izmēra $\times \frac{1}{2}$ collas adata injekcijām.

Neapstrādājiet BD 30. izmēra $\times \frac{1}{2}$ collas adatu injekcijām autoklāvā.

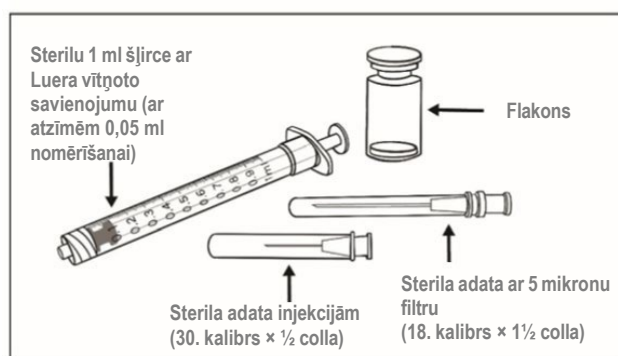
Adata injekcijām ir nepirogēniska. Nelietojiet to, ja individuālais iepakojums ir bojāts.

Izlietoto BD 30. izmēra $\times \frac{1}{2}$ collas adatu injekcijām, tai esot piestiprinātai šļircei, izmetiet apstiprinātā asu priekšmetu savākšanas traukā.

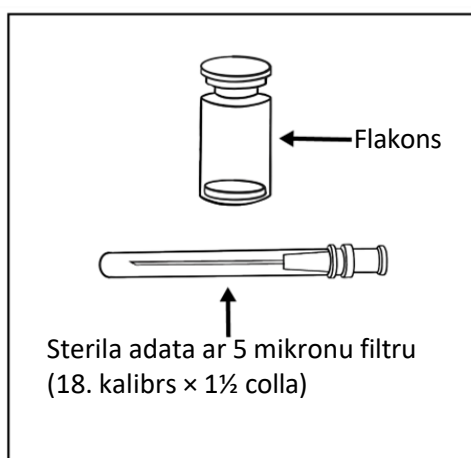
Uzmanību: adatas injekcijām atkārtota izmantošana var izraisīt infekciju vai citu slimību/ievainojumu. Intravitreālajai injekcijai jālieto 30. izmēra $\times \frac{1}{2}$ collas adata injekcijām.

- Yesafili ir pieejams 2 dažādos iepakojumos

A attēls. Iepakojuma lielums: 1 flakons + 1 adata ar filtru + 1 šļirce + 1 adata injekcijām

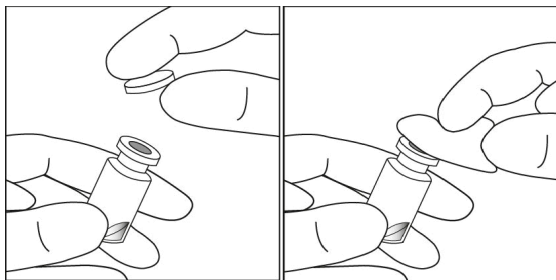


B attēls. Iepakojuma lielums: 1 flakons + 1 adata ar filtru



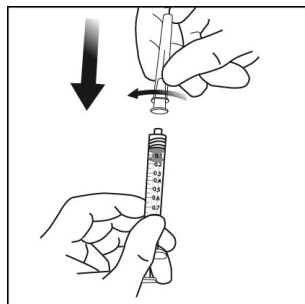
Norādījumi lietošanai

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



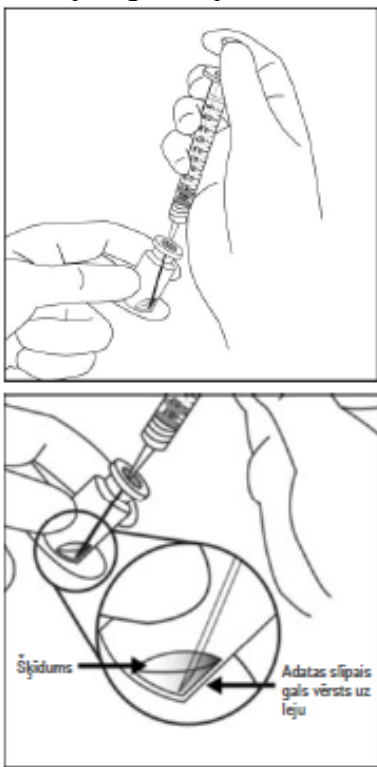
2. Zaļu izvilkšanai no flakona jāizmanto 18 G $\times$ 1 ½ collas adata ar 5 mikronu filtru.

Izņemiet no iepakojuma 18 G $\times$ 1 ½ collas adatu ar 5 mikronu filtru un 1 ml šļirci. Piestipriniet adatu ar filtru šļircei, uzskrūvējot to uz šļirces Luera savienojuma gala.



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

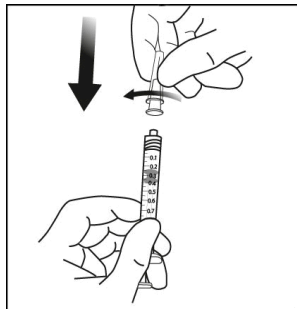
4. Izmantojot aseptisku tehniku, ievelciet visu Yesafili flakona saturu šļircē, turot flakonu vertikālā pozīcijā un nedaudz noliektu, lai atvieglotu pilnīgu satura ievilkšanu. Lai izvairītos no gaisa ievilkšanas, pārliecinieties, ka filtra adatas slīpais gals ir iegremdēts šķīdumā. Satura ievilkšanas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



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

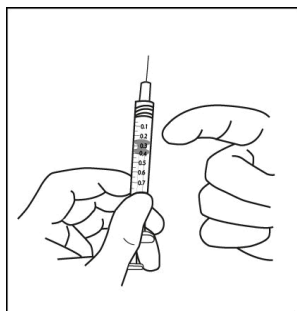
6. Noņemiet adatu ar filtru un piemērotā veidā izmetiet to.
Piezīme: adatu ar filtru nedrīkst izmantot intravitreālajai injekcijai.

7. Pārliecinieties, ka intravitreālajai injekcijai tiek izmantota 30 G $\times$ ½ collas adata injekcijām.
Izņemiet no iepakojuma 30 G $\times$ ½ collas adatu injekcijām un, izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet uz šļirces Luera savienojuma gala.

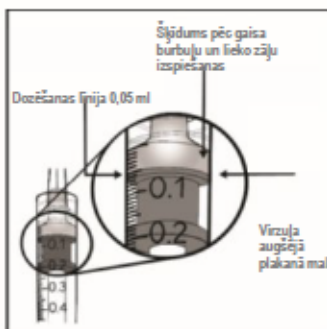
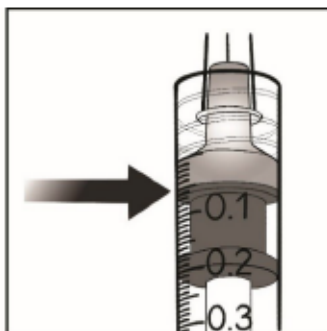


8. Kad esat gatavs(-a) ievadīt, noņemiet no adatas plastmasas aizsarguzgali.

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



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



10. Flakons ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no viena flakona var palielināt iespējamu infekcijas pārnesšanas risku un tam sekojošu infekciju.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Īrija D13 R20R

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2023.gada 15.septembris

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 (-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

WuXi Biologics Co. Ltd.

108 Meiliang Road,
Mashan, Binhu District,
Wuxi, Jiangsu 214092
Ķīna

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin D09 C6X8
Īrija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

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

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

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

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

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

Farmakovigilances sistēma

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

• **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

RAĪ ir piekritis nodrošināt Yesafili izglītojošu materiālu ES. RAĪ pirms zāļu laišanas apgrozībā un zāļu dzīves cikla laikā konkrētā dalībvalstī vienosies ar valsts kompetento iestādi par izglītojošā materiāla galīgo versiju.

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

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

Izglītojošajā materiālā esošā informācija ārstam satur šādus pamatelementus:

- intravitreālās injekcijas veikšanas tehnikas, tai skaitā 30 izmēra adatas lietošana un injicēšanas leņķis;
- Flakons un pilnšļirce ir paredzēti vienreizējai lietošanai;
- nepieciešamība pirms Yesafili injicēšanas izvadīt no šļirces lieko tilpumu, lai izvairītos no pārdozēšanas;
- pacienta novērošana pēc intravitreālas injekcijas, tai skaitā redzes asuma un intraokulārā spiediena palielināšanās noteikšana pēc injekcijas;
- ar intravitreālu injekciju saistītu blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi, tai skaitā endoftalmīts, intraokulārs iekaisums, paaugstināts intraokulārais spiediens, tīklenes pigmentepitēlija plīsums un katarakta;
- pacientēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija, un grūtnieces nedrīkst lietot Yesafili.

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

- Lietošanas instrukcija.
- Kas tiks ārstēti ar Yesafili.
- Kā sagatavoties terapijai ar Yesafili.
- Kas jā dara pēc terapijas ar Yesafili.
- Būtisku blakusparādību galvenās pazīmes un simptomi, tai skaitā endoftalmīts, intraokulārs iekaisums, paaugstināts intraokulārais spiediens, tīklenes pigmentepitēlija plīsums un katarakta.
- Kad steidzami jākonsultējas ar ārstu.
- Pacientēm reproduktīvā vecumā jālieto efektīva kontracepcija, un grūtnieces nedrīkst lietot Yesafili.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KASTĪTE
Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesafili 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē
afliberceptum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 20 (E 432), trehalozes dihidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijai

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UNNEPIEEJAMĀ 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Īrija D13 R20R

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1751/003

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

Pilnšļirce

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesafili 40 mg/ml šķīdums injekcijām *afliberceptum*

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

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

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1751/003

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

Yesafili 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

Ievelkamais tilpums 0,09 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KARTONA KĀRBIŅĀ

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Yesafili 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā

afliberceptum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Histidīns, histidīna hidrochlorīda monohidrāts, polisorbāts 20 (E 432), trehalozes dihidrāts, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

1 flakons satur 4 mg aflibercepta 0,1 ml šķīduma (40 mg/ml). 4 mg/0,1 ml
1 18 G × 1½ collas adata ar filtru 1 18 G × 1½ collas adata ar filtru 1 1 ml šļirce ar Luera
savienojumu 1 30 G × ½ collas adata injekcijām

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

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravitreālai lietošanai.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet instrukciju.

Pārpalikuma tilpums jāizvada pirms injekcijas veikšanas.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Neatvērtu flakonu var uzglabāt ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25 °C līdz 24 stundām.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS UN ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13 DUBLIN

Īrija D13 R20R

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/23/1751/001

EU/1/23/1751/002

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

Flakons

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Yesafili 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

Ievelkamais tilpums 0,1 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Yesafili 40 mg/ml šķīdums injekcijām pilnšļircē *Afliberceptum*

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt

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

1. Kas ir Yesafili un kādam nolūkam tās/to lieto

Yesafili 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).

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

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

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

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

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Yesafili ievadīšanas

Jums neievadīs Yesafili:

- 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 Yesafili lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir glaukoma;
- ja kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai peldošas „mušīņas” un ja pēkšņi palielināties „mušīņu” izmērs vai to parādīšanās biežums;
- ja Jums veikta acs operācija iepriekšējo četru nedēļu laikā vai paredzēts veikt operāciju nākamajās četrās nedēļās;
- ja Jums ir smaga TCVO vai TVZO (išēmiska TCVO vai TVZO), ārstēšana ar Yesafili nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

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

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

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

Nav pieejama pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

miopiju saistītai DNV.

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

Bērni un pusaudži

Aflibercepta lietošana bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadiem nav pētīta.

Citas zāles un Yesafili

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Yesafili 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 Yesafili

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

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

Yesafili Jūs saņemsiet kā injekciju acī (intravitreāla injekcija).

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

Mitrā SMD

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

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

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

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

Jūsu ārsts noteikts vispiemērotāko ārstēšanas grafiku Jums. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Yesafili injekciju, kas tiks veikta vienu reizi mēnesī.

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

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

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

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

Atbilstoši Jūsu 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 2 mēnešos.

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

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

Ar miopiju saistīta DNV

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

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

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

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

Ja tiek izlaista Yesafili deva

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

Yesafili terapijas pārtraukšana

Pirms terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ievadot afliberceptu, iespējamas dažas blakusparādības, kas skar acis un ir saistītas ar injekcijas procedūru. Dažas no tām var būt **nopietnas** un iekļaut **aklumu, smagu infekciju vai iekaisumu acī** (endoftalmītu), **gaismas jutīgas acs mugurējās daļas atslāņošanas, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanas vai plīsumu), **lēcas apduļķošanas** (kataraktu), **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī), **gēlam līdzīgas vielas atslāņošanas no tīklenes acs iekšienē** (stiklveida ķermeņa atslāņošanas) un **acs iekšējā spiediena paaugstināšanos**, skatīt 2. punktu. Klīniskajos pētījumos šīs nopietnās blakusparādības, kas skar acis, novēroja retāk kā 1 gadījumā no 1 900 injekcijām.

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

Ziņoto blakusparādību saraksts

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

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

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

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

- acs mugurējās daļas vienas kārtas atslāņošanās vai plīsums, kā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem, kas progresējot var radīt redzes zudumu (tīklenes pigmentepitēlija plīsums*/atslāņošanās, tīklenes atslāņošanās/plīsums);
- *) Stāvokļi, kuru rašanos saista ar mitro SMD. Novēroti tikai mitrās SMD pacientiem.
- tīklenes deģenerācija, kas rada redzes traucējumus;
- asiņošana acī (asinsizplūdums stiklveida ķermenī);
- noteiktas lēcas apduļķošanās formas (katarakta);
- acs spiediena palielināšanās;
- kustīgi plankumi redzes laukā (apduļķojumi);
- acs ābola priekšējā slāņa (radzenes) bojājums;
- gēlam līdzīgas vielas atslāņošanās no tīklenes acs iekšpusē (stiklveida ķermeņa atslāņošanās, tā rezultātā rodas gaismas zibšņi ar apduļķojumiem);
- sajūta, ka kaut kas ir acī (svešķermeņa sajūta acī);
- pastiprināta asarošana;
- acs plakstiņa pietūkums;
- asiņošana injekcijas vietā;
- acs apsārtums.

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

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

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

- aklums;

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

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

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

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

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Yesafili 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 [kontakta informāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Yesafili

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un marķējuma pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C). Nesasaldēt.
- Neatvērtu blisteri var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 72 stundām.
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yesafili satur

- Aktīvā viela ir aflibercepts. Viena pilnšļirce satur vismaz 0,09 ml iegūstamu tilpumu, kas atbilst vismaz 3,6 mg aflibercepta. Viena pilnšļircē ir 2 mg aflibercepta deva 0,05 ml.
- Citas sastāvdaļas ir: histidīns, histidīna hidrohlorīda monohidrāts, polisorbāts 20 (E 432), trehalozes dihidrāts un ūdens injekcijām.

Yesafili ārējais izskats un iepakojums

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Īrija D13 R20R

Ražotājs

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,
Santry Demesne
Dublin D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien Biocon Biologics
Belgium BV Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Тел:
0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY Tlf:
0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Ελλάδα

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ
I.K.E Τηλ.: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S Tel:
0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland
Limited
Tel: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tél/Tel:
0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland
Limited
Tel.: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland
Limited
Tel.: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY Tlf: +47 800 62
671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland
Limited
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland
Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
1800 777 794

Ísland

Biocon Biologics Finland OY Sími: +345 800
4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Τηλ:
0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland
Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY Tel:
0080008250910

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 Yesafili

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

Neatveriet sterilo pilnšļirces blisteri ārpus tīras zāļu ievadīšanas telpas.

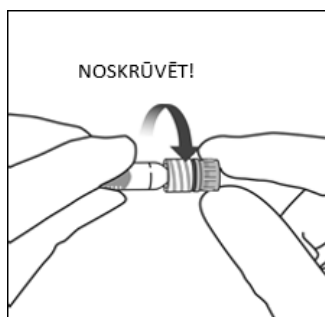
Pilnšļirces tilpums ir lielāks par ieteicamo 2 mg aflibercepta devu (atbilst 0,05 ml). Pirms injekcijas liekais tilpums ir jāizvada.

Pirms ievadīšanas vizuāli pārbaudiet šķīdumu injekcijām. Nelietojiet pilnšļirci, ja redzamas daļiņas, duļķainums vai krāsas izmaiņas.

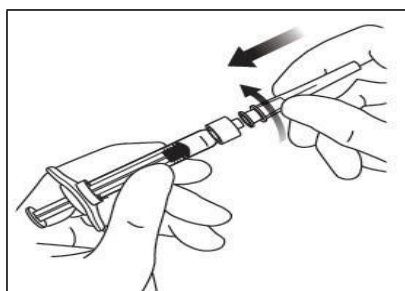
Neatvērtu blistera iepakojumu var uzglabāt ārpus ledusskapja līdz 25°C līdz 72 stundām. Pēc blistera atvēršanas turpiniet darbu aseptiskos apstākļos. Intravitreālai injekcijai jāizmanto 30 G x ½ collas injekciju adata.

Norādījumi pilnšļirces lietošanai:

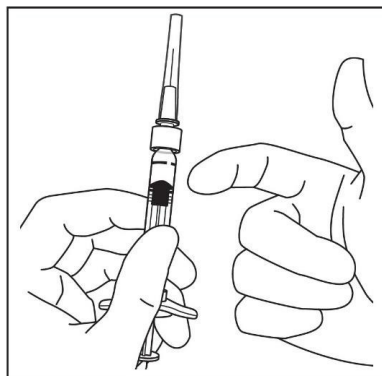
1. Tiklīdz esat gatavs Yesafili ievadīšanai, atveriet kastīti un izņemiet sterilo blistera iepakojumu. Noplēšot uzmanīgi atveriet blistera iepakojumu, nodrošinot, ka tiek saglabāta satura sterilitāte. Atstājiet šļirci sterilajā paplātē, līdz esat gatavs salikšanai.
2. Izmantojot aseptisku tehniku, izņemiet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



4. Lai neietekmētu zāļu sterilitāti, neatvelciet virzuli.
5. Izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet injekcijas adatu uz šļirces Luer-lock gala.

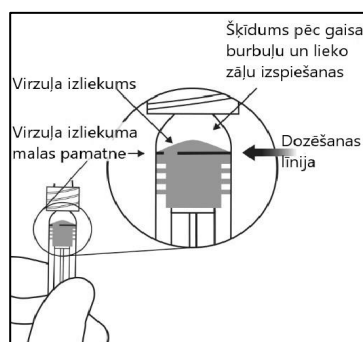
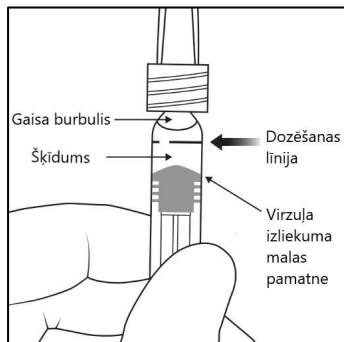


6. Turot šļirci ar adatu uz augšu, pārbaudiet, vai šļircē nav gaisa burbuļu. Ja tajā ir gaisa burbuļi, viegli piesitiet šļircei ar pirkstu, līdz burbuļi paceļas uz augšu.



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

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



8. Veiciet injekciju, uzmanīgi un ar nemainīgu spiedienu nospiežot virzuli. Nepielieciet papildu spēku, kad virzulis sasniedzis šļirces dibenu. **Neinjicējiet pilnšļircē atlikušo šķidrumu.**

9. Pilnšļirce ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Vairāku devu lietošana no vienas pilnšļirces var palielināt iespējamu infekcijas pārvešanas risku un tam sekojošu infekciju. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Yesafili 40 mg/ml šķīdums injekcijām flakonā afliberceptum

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

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Yesafili un kādam nolūkam tās/to lieto

Yesafili 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).

Aflibercept – Yesafili aktīvā viela, bloķē aktivitāti grupai faktoru, ko sauc par VEGF-A (vaskulārā endotēlija augšanas faktors A) un PLAF (placentas augšanas faktors).

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

TCVO gadījumā tiek aizsprostots galvenais asinsvads, kas nes asinis no tīklenes. Tā rezultātā paaugstinās VEGF līmenis, izraisot šķidruma izplūšanu tīklenē un līdz ar to makulas (tīklenes daļas, kas nodrošina labu redzi) pietūkumu, ko sauc par makulas tūsku. Makulas tūska, kas saistīta ar šķidruma uzkrāšanos makulā, izraisa centrālās redzes pasliktināšanos.

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

Diabētiskā makulas tūska ir tīklenes tūska diabēta slimniekiem, ko izraisa šķidruma izplūšana no makulas asinsvadiem. Makula ir tīklenes daļa, kas nodrošina labu redzes asumu. Kad makulā ieplūst šķidrums, makulas tūskas dēļ centrālā redze kļūst neskaidra.

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

2. Kas Jums jāzina pirms Yesafili ievadīšanas

Jums neievadīs Yesafili:

- 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 Yesafili lietošanas konsultējieties ar savu ārstu:

- ja Jums ir glaukoma;
- ja kādreiz esat redzējis gaismas uzliesmojumus vai peldošas “mušīņas” un ja pēkšņi palielināties “mušīņu” izmērs vai to parādīšanās biežums;
- ja Jums veikta acs operācija iepriekšējo četru nedēļu laikā vai paredzēts veikt operāciju nākamajās četrās nedēļās;
- ja Jums ir smaga TCVO vai TVZO (išēmiska TCVO vai TVZO), ārstēšana ar Yesafili nav ieteicama.

Turklāt ir svarīgi, lai Jūs zinātu, ka:

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

Pieejama ierobežota pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

Nav pieejama pieredze par ārstēšanu šādās pacientu grupās:

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

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

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

Bērni un pusaudži

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

Citas zāles un Yesafili

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 Yesafili injekcijas jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Nav pieredzes par aflibercepta lietošanu grūtniecības laikā. Yesafili nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējamais ieguvums nav lielāks par iespējamo risku vēl nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat grūtniece vai plānojat grūtniecību, pirms ārstēšanas ar Yesafili pārrunāiet to ar ārstu.

Neliels aflibercepts daudzums var izdalīties cilvēka pienā. Ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, nav zināma. Yesafili nav ieteicams lietot barošanas ar krūti laikā. Ja barojat bērnu ar krūti, pirms ārstēšanas ar Yesafili pārrunāiet to ar savu ārstu.

.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Yesafili 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 Yesafili

Yesafili Jums aseptiskos (tīros un sterilos) apstākļos acī injicēs ārsts, kam ir pieredze injekciju acī veikšanā.

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

Yesafili tiks lietotas kā injekcija acī (intravitreāla injekcija).

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

Mitrā SMD

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

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

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

Makulas tūska pēc tīklenes centrālās vēnas oklūzijas (TCVO)

Jūsu ārsts noteikts Jums vispiemērotāko ārstēšanas grafiku. Jūs uzsāksiet ārstēšanu ar Yesafili injekciju, kas tiks veikta vienu reizi mēnesī.

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

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

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

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

Atbilstoši Jūsu reakcijai uz 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 2 mēnešos var turpināt vai piemērot atbilstoši Jūsu stāvoklim, pamatojoties uz ārsta veiktajiem izmeklējumiem. Ārsts sagatavos Jūsu turpmāko izmeklējumu grafiku.

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

Ar miopiju saistīta DNV

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

Starplaiks starp divām injekcijām nedrīkst būt īsāks par vienu mēnesi.

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

Ja tiek izlaista Yesafili deva

Pierakstieties uz jaunu vizīti, lai veiktu izmeklēšanu un injekciju.

Yesafili terapijas pārtraukšana

Pirms terapijas pārtraukšanas konsultējieties ar ārstu.

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Ievadot afluiberceptu, iespējamas dažas blakusparādības, kas skar acis un ir saistītas ar injekcijas procedūru. Dažas no tām var būt **nopietnas** un iekļaut **aklumu, smagu infekciju vai iekaisumu acī** (endoftalmītu), **gaismas jutīgas acs mugurējās daļas atslāņošanas, plīsumu vai asiņošanu** (tīklenes atslāņošanas vai plīsumu), **lēcas apduļķošanas** (kataraktu), **asiņošanu acī** (asinsizplūdumu stiklveida ķermenī), **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 nekā 1 gadījumā no 1 900 injekcijām.

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

Ziņoto blakusparādību saraksts

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

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

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

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

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

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

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

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

** Ziņots par alerģiskām reakcijām, piemēram, izsitumiem, niezi, nātreni un dažiem smagu alerģisku (anafilakstisku/anafilaktoīdu) reakciju gadījumiem.

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

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

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

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

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

Sistēmiska VEGF inhibitoru, kas satur Yesafili 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, Yesafili 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 Yesafili

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Yesafili satur

- Aktīvā viela ir: aflibercepts. Viens flakons satur vismaz 0,1 ml ievēlāma tilpuma, kas atbilst vismaz 4 mg aflibercepta. Vienā flakonā ir 2 mg aflibercepta deva 0,05 ml.
- Citas sastāvdaļas ir: histidīns; histidīna hidrohlorīda monohidrāts; polisorbāts 20 (E 432); trehalozes dihidrāts un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt 2. punktā “Yesafili satur”.

Yesafili ārējais izskats un iepakojums

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

Yesafili pieejams iepakojumos, kas satur 1 flakonu un 1 adatu ar filtru, vai iepakojumos, kas satur 1 flakonu, 1 adatu ar filtru, 1 šļirci un 1 adatu injekcijām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36 Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13 DUBLIN
Īrija D13 R20R

Ražotājs**Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

Block B, The Crescent Building, Santry Demesne
Dublin D09 C6X8
Īrija

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

België/Belgique/Belgien Biocon Biologics
Belgium BV Tél/Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Тел:
0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY Tlf:
0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Ελλάδα

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

España

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S Tel:
0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tél/Tel:
0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel.:
0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel.:
0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY Tlf: +47 800 62
671

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY Sími: +345 800
4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH Tel:
0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L. Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY Puh/Tel:
99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Τηλ:
0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY Tel:
0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**Citi informācijas avoti**

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem

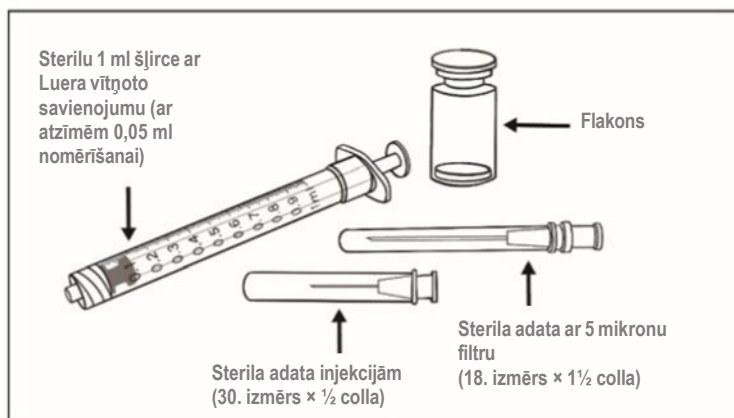
Flakons izmantojams tikai **vienas acs ārstēšanai**.

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

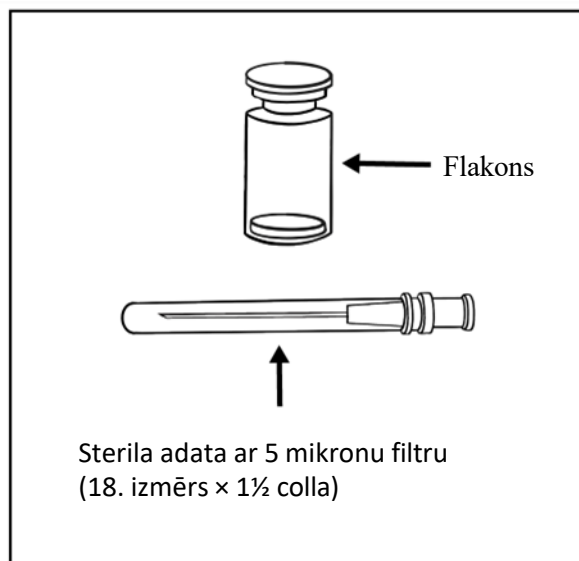
Šķīdums pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda, lai pārliecinātos par sīku daļiņu un/vai krāsas izmaiņu, vai fiziskā izskata izmaiņu neesamību. Konstatējot jebko no minētā, izmetiet zāles.

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

Intravitreālajai injekcijai jālieto 30. izmēra × ½ collas adata injekcijām.

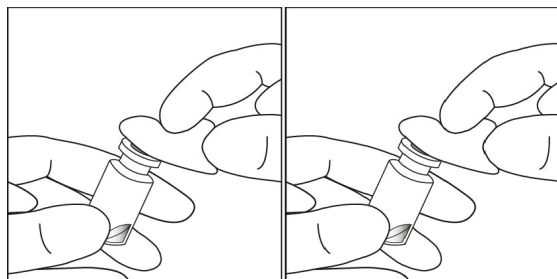
A attēls. Iepakojuma lielums: 1 flakons + 1 adata ar filtru + 1 šļirce + 1 adata injekcijām

B attēls. Iepakojuma lielums: 1 flakons + 1 adata ar filtru



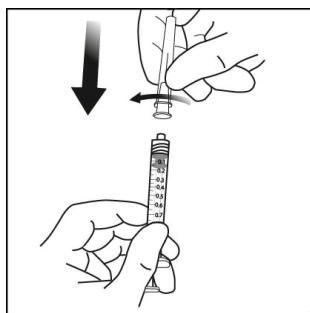
Norādījumi lietošanai

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

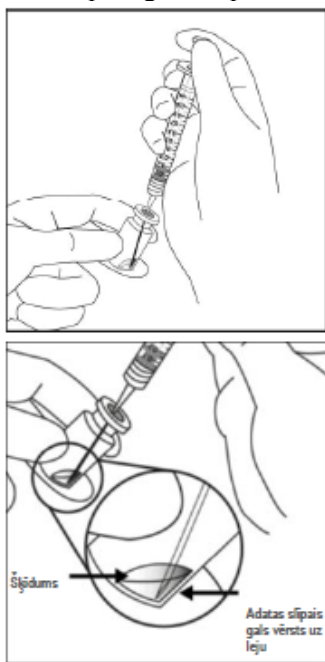


2. Zāļu izvilkšanai no flakona jāizmanto 18 izmēra × 1½ collas adata ar 5 mikronu filtru.

Izņemiet no iepakojuma 18 izmēra × 1½ collas adatu ar 5 mikronu filtru un 1 ml šļirci. Piestipriniet adatu ar filtru šļircei, uzskrūvējot to uz šļirces Luera savienojuma gala.



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



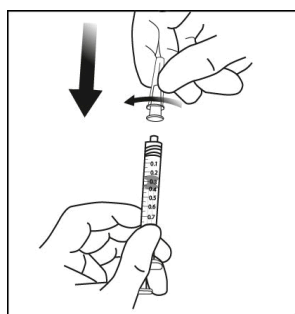
5. Nodrošiniet, lai flakona iztukšošanas laikā virzulis tiktu pietiekami atvilkts atpakaļ, lai pilnībā iztukšotu adatu ar filtru.

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

Piezīme: adatu ar filtru nedrīkst izmantot intravitreālajai injekcijai.

7. Pārliecinieties, ka intravitreālajai injekcijai tiek izmantota 30 izmēra $\times \frac{1}{2}$ collas adata injekcijām.

Izņemiet no iepakojuma 30 izmēra $\times \frac{1}{2}$ collas adatu injekcijām un, izmantojot aseptisku tehniku, stingri uzskrūvējiet uz šļirces Luera savienojuma gala.

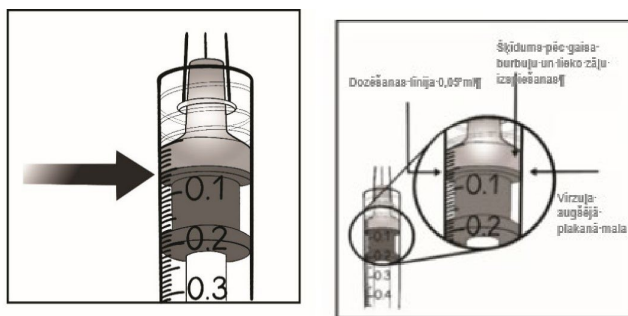


8. Kad esat gatavs(-a) ievadīt, noņemiet no adatas plastmasas aizsarguzgali.

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



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



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