

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ
LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Yesafili 40 mg/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 40 mg afliberceptu*.

Jedna injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml, čo zodpovedá najmenej 4 mg afliberceptu. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml obsahujúcej 2 mg afliberceptu.

*Fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1 a vytvorený rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO) K1.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až bledožltý, izo-osmotický roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Yesafili je indikovaný dospelým na liečbu

- neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM) (pozri časť 5.1),
- poškodenia zraku spôsobeného makulárnym edémom v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (oklúzia vetvy sietnicovej žily (BRVO, *Branch Retinal Vein Occlusion*) alebo oklúzia centrálnej sietnicovej žily (CRVO, *Central Retinal Vein Occlusion*) (pozri časť 5.1),
- poškodenia zraku spôsobeného diabetickým makulárnym edémom (DME) (pozri časť 5.1),
- poškodenia zraku spôsobeného choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Yesafili je len na intravitreálne podanie.

Yesafili musí podávať iba kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Dávkovanie

Vlhká VPDM

Odporúčaná dávka Yesafili je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Yesafili sa začína jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami. Liečebný interval sa potom predĺži na dva mesiace.

Na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom, možno liečebný interval zachovať na dvoch mesiacoch alebo ho ešte viac predĺžiť používajúc režim „*treat and extend*“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly medzi injekciami predlžujú o 2 alebo 4 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky.

Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Medzi injekciami nie je potrebné monitorovanie. Na základe posúdenia lekárom byt' môže plán monitorovacích návštev častejší ako plán návštev, kedy je podávaná injekcia. Liečebný interval medzi injekciami dlhší ako štyri mesiace alebo kratší ako 4 týždne sa neskúmal (pozri časť 5.1).

Makulárny edém v dôsledku BRVO alebo CRVO

Odporúčaná dávka Yesafili je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Po počiatkovej injekcii sa liek podáva raz mesačne. Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak zrakové a anatomické výsledky ukazujú, že pokračovanie liečby nie je pre pacienta prínosom, podávanie Yesafili sa má prerušiť.

Liečba pokračuje mesačne, do dosiahnutia maximálnej nožnej zrakovej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia. Môže byť potrebné podať tri alebo viac injekcií v mesačnom intervale.

Liečba potom môže pokračovať v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami (*treat and extend regimen*) s postupne sa predlžujúcimi intervalmi liečby tak, aby sa udržali stabilné zrakové a anatomické výsledky. Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje na to, aby bolo možné určiť dĺžku intervalov. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Plán monitorovacích a liečebných návštev má určovať ošetrujúci lekár na základe individuálnej odpovede pacienta.

Sledovanie aktivity ochorenia môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo použitie zobrazovacích techník (napr. optickej koherentnej tomografie alebo fluoresceínovej angiografie).

Diabetický makulárny edém

Odporúčaná dávka Yesafili je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Yesafili sa začína jednou injekciou mesačne po dobu piatich po sebe nasledujúcich mesiacov, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé dva mesiace.

Na základe zrakových a/alebo anatomických výsledkov posúdených lekárom, možno liečebný interval udržiavať na dvoch mesiacoch alebo môže byť individuálny, ako je to pri režime „*treat and extend*“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly liečby zvyčajne predlžujú o 2 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky. K dispozícii sú obmedzené údaje o liečebných intervaloch dlhších ako 4 mesiace. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť. Liečebné intervaly kratšie ako 4 týždne medzi podaniami sa neskúmali (pozri časť 5.1).

Plán monitorovacích návštev určí ošetrujúci lekár.

Ak zrakové a anatomické výsledky ukazujú, že pokračovanie liečby nie je pre pacienta prínosom, podávanie Yesafili sa má prerušiť.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Odporúčaná dávka Yesafili je jednorazová intravitreálna injekcia 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Ďalšie dávky možno podať, ak zrakové a/alebo anatomické výsledky ukazujú, že ochorenie pretrváva. Návrat stavu sa má liečiť ako nový prejav ochorenia.

Plán monitorovacích návštev určí ošetrojúci lekár.

Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek

Žiadne špecifické klinické skúšania s afliberceptom sa nevykonali u pacientov s poškodením funkcie pečene a/alebo obličiek.

Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky Yesafili u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Nie sú potrebné žiadne zvláštne opatrenia. K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s použitím u pacientov s DME starších ako 75 rokov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu nebola stanovená u detí a dospievajúcich. Použitie afliberceptu sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu na vlhkú formu VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickú CNV.

Spôsob podávania

Intravitreálne podanie injekcií musí v súlade s lekáorskými štandardmi a platnými postupmi vykonať kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií. Vo všeobecnosti sa musí zabezpečiť adekvátna anestézia a asepsa, vrátane podania širokospektrálneho lokálneho mikrobiocídneho prípravku (napr. jódovaný povidón sa nanáša na kožu okolo oka, očné viečko a povrch oka). Odporúča sa chirurgická dezinfekcia rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného spekula očného viečka (alebo náhrady).

Injekčná ihla sa zavádza 3,5 – 4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa aplikuje objem injekcie 0,05 ml; pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére.

Okamžite po intravitreálnom podaní injekcie majú byť pacienti monitorovaní kvôli zvýšeniu vnútroočného tlaku. Primeraný monitoring má pozostávať z kontroly perfúzie terča zrakového nervu alebo tonometrie. Ak je to potrebné, majú byť k dispozícii sterilné nástroje na paracentézu.

Po intravitreálnom podaní injekcie majú byť pacienti poučení, aby bezodkladne hlásili akékoľvek symptómy nasvedčujúce endoftalmitíde (napr. bolesť oka, sčervenanie oka, fotofóbia, rozmazané videnie).

Každá injekčná liekovka sa má použiť len na liečbu jedného oka. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej injekčnej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml injekčného roztoku). Extrahovateľný objem injekčnej liekovky je množstvo, ktoré možno z injekčnej

liekovky odobrať ale nesmie sa použiť celé. Pre Yesafili v injekčnej liekovke je extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml. **(Pred podaním odporúčanej dávky sa musí prebytočný objem odstrániť** (pozri časť 6.6).

Pri aplikácii celého objemu injekčnej liekovky môže dôjsť k predávkovaniu. Na odstránenie vzduchových bublínok a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj plochého piestu s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke 0,05 ml (čo zodpovedá 0,05 ml, t. j. 2 mg afliberceptu) (pozri časti 4.9 a 6.6).

Po podaní injekcie sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo aflibercept alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktívna alebo suspektná očná alebo periokulárna infekcia.
- Aktívny závažný vnútroočný zápal.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie spojené s podaním intravitreálnych injekcií

Podanie intravitreálnych injekcií, vrátane injekcií afliberceptu, sa spája s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhegmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podávaní afliberceptu sa musia vždy používať primerané aseptické injekčné postupy. Okrem toho počas týždňa po podaní injekcie má byť pacient sledovaný, čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie. Pacienti majú byť poučení, aby bezodkladne hlásili akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde alebo ktorejkoľvek príhode uvedenej vyššie.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Pred podaním sa musí prebytočný objem odstrániť (pozri časti 4.2 a 6.6).

V priebehu 60 minút po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane injekcií afliberceptu, sa pozorovali zvýšenia vnútroočného tlaku (pozri časť 4.8). Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s nedostatočne kontrolovaným glaukómom (nepodávajte Yesafili pokým je vnútroočný tlak ≥ 30 mmHg). Vo všetkých prípadoch sa preto musí monitorovať a primerane manažovať vnútroočný tlak aj perfúzia terča zrkovitého nervu.

Imunogenita

Ide o terapeutický proteín, preto je možná imunogenita s Yesafili (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek znaky alebo symptómy nasvedčujúce vnútroočnému zápalu, napríklad bolesť, fotofóbiu alebo začervenanie, ktoré môžu byť klinickým príznakom hypersenzitivity.

Systémové účinky

Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF sa hlásili systémové nežiaduce udalosti, vrátane mimoočného krvácania a arteriálnych tromboembolických príhod, a existuje teoretické riziko, že môžu súvisieť s inhibíciou VEGF. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonalí cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo infarkt myokardu, sú k dispozícii iba obmedzené

údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DME alebo myopickej CNV. Pri liečbe takýchto pacientov sa má postupovať s opatnosťou.

Iné

Tak ako pri iných intravitreálnych liečbach s anti-VEGF sa na liečbu vekom podmienenej degenerácie makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV vzťahuje tiež nasledovné:

- Bezpečnosť a účinnosť liečby afliberceptom pri súčasnom podaní do oboch očí sa systematicky neskúmali (pozri časť 5.1). Pri liečbe oboch očí v rovnakom čase môže dôjsť k zvýšenej systémovej expozícii, čo by mohlo zvýšiť riziko systémových nežiaducich udalostí.
- Súčasné použitie iných anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor). Nie sú k dispozícii údaje o súčasnom používaní afliberceptu s inými anti-VEGF liekmi (systémovými alebo okulárnymi).
- Rizikové faktory spojené so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po liečbe anti-VEGF pri vlhkej VPDMD zahŕňajú rozsiahle a/alebo vysoké odlúpenie pigmentového epitelu sietnice. Pri začatí liečby afliberceptom je potrebná opatnosť u pacientov s týmito rizikovými faktormi trhlín v pigmentovom epiteli sietnice.
- Liečba sa má ukončiť u pacientov s regmatogénnym odlúpením sietnice alebo makulárnymi dierami 3. alebo 4. stupňa.
- V prípade diery sietnice sa má dávkovanie prerušiť a liečba sa nemá opäť začať, kým sa sietnica dostatočne nezahojí.
- Dávka sa nemá podať a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako počas najbližšej plánovanej návštevy v prípade:
 - poklesu najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (BCVA) o ≥ 30 písmen v porovnaní s posledným stanovením zrakovej ostrosti,
 - subretinálneho krvácania postihujúceho stred foveálnej oblasti, alebo ak rozsah krvácania je ≥ 50 % celkovej plochy lézie.
- Dávka sa nemá podať 28 dní pred plánovaným intraokulárnym chirurgickým zákrokom a 28 dní po vykonaní intraokulárneho chirurgického zákroku.
- Aflibercept sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.6).
- S liečbou pacientov s ischemickou chronickou CRVO a BRVO sú obmedzené skúsenosti. Liečba sa neodporúča u pacientov s klinickými znakmi nevratnej ischemickej straty zrakovej funkcie.

Populácie, pre ktoré sú k dispozícii iba obmedzené údaje

U pacientov s DME, spôsobeným diabetom typu I alebo u diabetických pacientov s HbA1c nad 12 % alebo s proliferatívnou diabetickou retinopatiou sú k dispozícii len obmedzené skúsenosti s liečbou. Aflibercept sa neskúmal u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami ani u pacientov s inými súbežnými očnými ochoreniami, ako je napríklad odlúpenie sietnice alebo makulárna diera. Tiež nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou afliberceptom u diabetických pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Tento nedostatok informácií má zvážiť lekár pri ošetrovaní takýchto pacientov.

Pre myopickú CNV nie sú žiadne skúsenosti s afliberceptom v liečbe pacientov iného, ako ázijského pôvodu, taktiež pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV ako aj pacientov s extrafoveálnymi léziami.

Informácia o pomocných látkach

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Prídavné použitie fotodynamickej liečby (PDT) verteporfinom a afliberceptu sa neskúmalo, preto sa bezpečnostný profil nestanovil.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú dispozícii žiadne údaje o použití afliberceptu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3).

Aj keď je systémová expozícia po podaní do oka veľmi nízka, aflibercept sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe či sa aflibercept vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť.

Aflibercept sa neodporúča počas dojčenia. Po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu je treba rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo liečbu.

Fertilita

Výsledky zo štúdií na zvieratách s vysokou systémovou expozíciou naznačujú, že aflibercept môže narušiť fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Takéto účinky sa neočakávajú po očnom podaní s veľmi nízkou systémovou expozíciou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Injekcia afliberceptu má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vzhľadom k možným dočasným poruchám videnia súvisiacich s aplikáciou injekcie alebo očným vyšetrením. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým sa ich zrakové funkcie dostatočne nezlepšia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Populáciu na vyhodnotenie bezpečnosti tvorilo spolu 3 102 pacientov z ôsmich klinických skúšaní fázy III. Z nich bolo 2 501 liečených odporúčanou dávkou 2 mg.

Závažné očné nežiaduce reakcie v skúmanom oku súvisiace s podaním injekcie sa vyskytli pri menej ako 1 z 1 900 intravitreálnych injekčných podaní afliberceptu a zahŕňali slepotu, endoftalmitídu, odlúpenie sietnice, traumatickú kataraktu, kataraktu, krvácanie do sklovca, odlúčenie sklovca a zvýšený vnútroočný tlak (pozri časť 4.4).

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami (u minimálne 5 % pacientov liečených afliberceptom) boli spojovkové krvácanie (25 %), retinálne krvácanie (11 %), znížená zraková ostrosť (11 %), bolesť oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšený vnútroočný tlak (8 %), odlúčenie sklovca (7 %) a zákaly sklovca (7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nižšie popísané údaje bezpečnosti zahŕňajú všetky nežiaduce reakcie z ôsmich klinických skúšaní fázy III v indikáciách vlhkej VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV pravdepodobne súvisiace s podaním injekcie alebo liekom samotným.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánového systému a frekvencie pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\square 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce liekové reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Všetky nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaní fázy III (súhrnné údaje z klinických skúšaní fázy III pre indikácie vlhkej VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV) alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé
Poruchy imunitného systému			precitlivenosť***	
Poruchy oka	znížená zraková ostrosť, retinálne krvácanie, spojovkové krvácanie, bolesť oka	trhlina v pigmentovom epitelu sietnice*, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, degenerácia sietnice, krvácanie do sklovca, katarakta, kortikálna katarakta, nukleárna katarakta, subkapsulárna katarakta, erózia rohovky, abrázia rohovky, zvýšený vnútroočný tlak, rozmazané videnie, zákaly sklovca, odlúčenie sklovca, bolesť v mieste podania injekcie, pocit cudzieho telesa v očiach, zvýšené slzenie, opuch očné viečka, krvácanie v mieste podania injekcie, bodkovitá keratitída, hyperémia spojoviek, okulárna hyperémia	endoftalmitída**, odlúpenie sietnice, trhlina sietnice, irititída, uveitída, iridocyklitída, lentikulárne opacity, porušenie epitelu rohovky, podráždenie v mieste podania injekcie, abnormálne pocity v oku, podráždenie očné viečka, zápal prednej očnej komory, opuch rohovky	slepota, traumatická katarakta, vitritída, hypopyon

- * Stavy známe ako súvisiace s vlhkou formou VPDM. Pozorované iba v klinických skúšaníach vlhkej formy VPDM.
- ** Endoftalmitída s pozitívnou a negatívnou kultiváciou
- *** Počas sledovania po uvedení lieku na trh, hlásenia precitlivenosti zahŕňajúce vyrážku, svrbenie, žihľavku a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaníach fázy III pri vlhkej forme VPDM sa u pacientov užívajúcich antitrombotické látky vyskytla zvýšená incidencia spojovkového krvácania. Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a afliberceptom.

Arteriálne trombembolické príhody (ATEs) sú nežiaduce príhody potenciálne súvisiace so systémovou inhibíciou VEGF. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko arteriálnych trombembolických príhod, vrátane mozgovej príhody a infarktu myokardu.

V klinických skúšaníach s afliberceptom bola u pacientov s VPDM, DME, RVO a myopickou CNV pozorovaná nízka miera výskytu arteriálnych trombembolických príhod. Ani v jednej indikácii nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel medzi skupinami liečenými afliberceptom a príslušnými porovnávacími skupinami.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Yesafili existuje možnosť imunogenity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach sa použili dávky až do 4 mg v mesačných intervaloch a vyskytli sa ojedinelé prípady predávkovaní s 8 mg.

Predávkovanie zvýšeným objemom injekcie môže zvýšiť vnútroočný tlak. Preto sa má v prípade predávkovania monitorovať vnútroočný tlak a ak to považuje ošetrojúci lekár za nevyhnutné, má sa začať primeraná liečba (pozri časť 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká/antineovaskularizačné liečivá
ATC kód: S01LA05

Yesafili je podobný biologicky liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Aflibercept je rekombinantný fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1.

Aflibercept je tvorený rekombinantnou DNA technológiou v K1 bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Aflibercept pôsobí ako solubilný náhradný receptor, ktorý viaže VEGF-A a PlGF s vyššou afinitou ako ich prirodzené receptory, a tým môže inhibovať väzbovosť a aktiváciu týchto analogických VEGF receptorov.

Mechanizmus účinku

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor-A (VEGF-A) a placentárny rastový faktor (PIGF) sú členmi rodiny angiogénnych faktorov VEGF, ktoré môžu pôsobiť ako silné mitogénne, chemotaktické faktory a faktory vaskulárnej permeability endotelových buniek. VEGF pôsobí prostredníctvom dvoch receptorov tyrozínkináz; VEGFR-1 a VEGFR-2 prítomných na povrchu endotelových buniek. PIGF sa viaže iba na VEGFR-1, ktorý je prítomný aj na povrchu leukocytov. Nadmerná aktivácia týchto receptorov sprostredkovaná VEGF-A môže mať za následok patologickú neovaskularizáciu a nadmernú vaskulárnu permeabilitu. PIGF môže spolupôsobiť s VEGF-A v týchto procesoch, a tiež je známe, že podporuje infiltráciu leukocytmi a vaskulárny zápal.

Farmakodynamické účinky

Vlhká VPDM

Vlhká vekom podmienená degenerácia makuly sa prejavuje patologickou choroidálnou neovaskularizáciou (CNV). Presakovanie krvi a tekutiny z CNV môže spôsobiť zhrubnutie sietnice alebo opuch a/alebo krvácanie pod sietnicu/do sietnice, čo vedie k strate zrakovej ostrosti.

U pacientov liečených afliberceptom (jednou injekciou mesačne tri po sebe nasledujúce mesiace, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace) sa krátko po začatí liečby znížila hrúbka strednej časti sietnice [CRT] a znížila sa priemerná veľkosť ložiska CNV, čo je v súlade s výsledkami pozorovanými po liečbe 0,5 mg ranibizumabom mesačne.

V klinickom skúšaní VIEW1 bolo v 52. týždni priemerné zníženie CRT pri optickej koherentnej tomografii (OCT) (- 130 mikrometrov v skupine aflibercept 2 mg každé dva mesiace a - 129 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). V klinickom skúšaní VIEW2 tiež v 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT (- 149 mikrometrov v skupine afliberceptu 2 mg každé dva mesiace a - 139 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). Redukcia veľkosti CNV a zníženie CRT sa vo všeobecnosti zachovali v druhom roku klinických skúšaní.

Klinické skúšanie ALTAIR sa vykonalo u predtým neliečených japonských pacientov s VPDM, s podobnými výsledkami ako pri klinickom skúšaní VIEW, s počiatočným podaním 3 injekcií afliberceptu 2 mg každý mesiac, nasledované jednou injekciou po 2 mesiacoch, po ktorej nasledovala liečba v režime „treat and extend“ s variabilnými liečebnými intervalmi (2-týždňové alebo 4-týždňové) až do maximálne 16-týždňového intervalu podľa vopred stanovených kritérií. V 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT - 134,4 mikrometrov pre skupinu s 2-týždňovými intervalmi a - 126,1 mikrometrov pre skupinu so 4-týždňovými intervalmi. Podiel pacientov bez tekutiny pri OCT bol v 52. týždni 68,3 % v skupine s 2-týždňovými intervalmi a 69,1 % v skupine s 4-týždňovými intervalmi. V druhom roku klinického skúšania ALTAIR sa zníženie CRT vo všeobecnosti zachovalo v oboch liečebných ramenách.

ARIES bolo klinické skúšanie navrhnuté na preskúmanie non-inferiority afliberceptu 2 mg v dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý sa začal okamžite po podaní 3 úvodných injekcií podávaných mesačne a jednej ďalšej injekcie po 2 mesiacoch v porovnaní s dávkovacím režimom “treat and extend” začatým po jednom roku liečby. U pacientov, ktorí najmenej jedenkrát počas trvania skúšania potrebovali častejšie dávkovanie ako každých 8 týždňov, zostala CRT vyššia, ale priemerné zníženie CRT od východiskovej hodnoty po hodnotu v 104. týždni bolo - 160,4 mikrometrov, podobne ako u pacientov liečených každých 8 týždňov, alebo pri menej častých intervaloch.

Makulárny edém v dôsledku CRVO a BRVO

Pri CRVO a BRVO dochádza k ischémii sietnice, čo je signálom pre uvoľňovanie VEGF, ktoré následne destabilizuje tesné spojenia a vyvoláva proliferáciu endotelových buniek. Zvýšená tvorba VEGF je spojená s narušením hematoretinálnej bariéry, zvýšením cievnej priepustnosti, edémom sietnice a komplikáciami spojenými s neovaskularizáciou.

U pacientov liečených 6 po sebe nasledujúcimi injekciami afliberceptu 2 mg v mesačnom intervale bola pozorovaná konzistentná, rýchla a robustná morfológická odpoveď (merané ako zlepšenie priemernej hodnoty CRT). V 24. týždni bolo zníženie CRT štatisticky významne väčšie v porovnaní s kontrolou vo všetkých troch skúšaních (COPERNICUS s CRVO: - 457 vs. - 145 mikrometrov; GALILEO s CRVO: - 449 vs. - 169 mikrometrov, VIBRANT s BRVO: - 280 vs. - 128 mikrometrov). Zníženie hodnoty v porovnaní s východiskovými hodnotami CRT sa zachovalo do konca každého skúšania, COPERNICUS v 100. týždni skúšania, GALILEO v 76. týždni skúšania a VIBRANT v 52. týždni skúšania.

Diabetický makulárny edém

Diabetický makulárny edém je dôsledok diabetickej retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou vazopermeabilitou a poškodením sietnicových kapilár, čo môže spôsobiť stratu zrakovéj ostrosti.

U pacientov liečených afliberceptom, z ktorých väčšina mala diagnostikovaný diabetes typu II, sa skoro po začatí liečby pozorovala rýchla a výrazná morfológická odpoveď (CRT, DRSS skóre).

V klinických skúšaních VIVID^{DME} and the VISTA^{DME} boli v 52. týždni skúšaní pozorované štatisticky významne väčšie priemerné zníženia hodnôt CRT v porovnaní s východiskovými hodnotami v skupine s afliberceptom ako v kontrolnej skupine s laserom, - 192,4 mikrometrov (VIVID^{DME}) a - 183,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s afliberceptom 2Q8 a - 66,2 mikrometrov (VIVID^{DME}) a - 73,3 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine. V 100. týždni sa tieto zníženia hodnôt udržiavali na úrovni - 195,8 mikrometrov (VIVID^{DME}) a - 191,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s afliberceptom 2Q8 a - 85,7 mikrometrov (VIVID^{DME}) a - 83,9 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine.

V klinických skúšaních VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sa vyhodnocovalo vopred určeným spôsobom zlepšenie DRSS o ≥ 2 kroky. DRSS skóre bolo možné vyhodnotiť u 73,7 % pacientov v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientov v klinickom skúšaní VISTA^{DME}. V 52. týždni došlo u 27,7 % a 29,1 % pacientov v skupinách s afliberceptom 2Q8 a u 7,5 % a 14,3 % pacientov v kontrolných skupinách k zlepšeniu DRSS o ≥ 2 kroky. V 100. týždni dosahovali príslušné percentuálne podiely 32,6 % a 37,1 % v skupinách s afliberceptom 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolných skupinách.

Klinické skúšanie VIOLET porovnávalo tri rôzne dávkovacie režimy afliberceptu 2 mg na liečbu DME po najmenej jednom roku liečby v pevne stanovených intervaloch, kedy sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovalo dávkovanie každé 2 mesiace. V 52. a 100. týždni skúšania, t. j. v druhom a treťom roku liečby, boli priemerné zmeny v CRT klinicky podobné pri režimoch treat and extend (2T&E), pro re nata (2PRN) a fixnom 2Q8, v uvedenom poradí, - 2,1, 2,2 a - 18,8 mikrometrov v 52. týždni a 2,3, - 13,9 a - 15,5 mikrometrov v 100. týždni.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii (myopická CNV) je častou príčinou straty zraku u dospelých s patologickou krátkozrakosťou. Rozvíja sa ako mechanizmus hojenia rany spôsobenej prasknutím Bruchovej membrány a predstavuje udalosť, ktorá najviac ohrozuje zrak pri patologickej krátkozrakosti.

U pacientov liečených afliberceptom v klinickom skúšaní MYRROR (jedna injekcia na začiatku liečby, s ďalšími injekciami podanými v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia), sa skoro po začatí liečby znížila CRT v prospech afliberceptu v 24. týždni (- 79 mikrometrov pre liečebnú skupinu s afliberceptom 2 mg a - 4 mikrometre pre kontrolnú skupinu), ktoré pretrvávali aj počas 48. týždňa. Navyše sa znížila priemerná veľkosť CNV lézie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vlhká VPDM

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaních u pacientov s vlhkou vekom podmienenou degeneráciou makuly (VIEW1 a VIEW2), kde sa u celkovo 2 412 liečených pacientov

(1 817 s afliberceptom) hodnotila účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 49 do 99 rokov s priemerným vekom 76 rokov. V týchto klinických skúšaní približne 89 % pacientov (1 616/1 817) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 63 % (1 139/1 817) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V každom klinickom skúšaní boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1 : 1 : 1 : 1 do 1 zo 4 dávkovacích schém:

- 1) 2 mg afliberceptu sa podávali každých 8 týždňov po 3 začiatkových mesačných dávkach (aflibercept 2Q8);
- 2) 2 mg afliberceptu sa podávali každé 4 týždne (aflibercept 2Q4);
- 3) 0,5 mg afliberceptu sa podávalo každé 4 týždne (aflibercept 0.5Q4); a
- 4) 0,5 mg ranibizumabu sa podávalo každé 4 týždne (ranibizumab 0.5Q4).

V druhom roku klinických skúšaní dostávali pacienti dávku podľa úvodnej randomizácie, no v modifikovanej dávkovacej schéme podľa vyhodnotenia zrakových a anatomických výsledkov, s protokolom definovaným maximálnym dávkovacím intervalom 12 týždňov.

V oboch klinických skúšaní bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov liečených podľa protokolu, u ktorých zostal zachovaný vízus, t.j. strata menej ako 15 písmen zrakovej ostrosti v 52. týždni oproti východiskovému stavu.

V klinickom skúšaní VIEW1 v 52. týždni malo 95,1 % pacientov v skupine afliberceptu 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V klinickom skúšaní VIEW2 v 52. týždni malo 95,6 % pacientov v skupine afliberceptu 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V oboch skúšaní aflibercept preukázal, že je non-inferiórny a klinicky ekvivalentný so skupinou ranibizumab 0.5Q4.

Detailné výsledky zo súhrnnej analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 2 a na obrázku 1.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti v 52. týždni (primárna analýza) a 96. týždni; súhrnné údaje z klinických skúšaní VIEW1 a VIEW2^{B)}

Výsledok účinnosti	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (aflibercept 2 mg každých 8 týždňov po 3 začiatkových mesačných dávkach) (N = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týždne) (N = 595)	
	52. týždeň	96. týždeň	52. týždeň	96. týždeň
Priemerný počet injekcií oproti východiskového stavu	7,6	11,2	12,3	16,5
Priemerný počet injekcií od 52. do 96. týždňa		4,2		4,7
Podiel pacientov so stratou < 15 písmen oproti východiskovému stavu (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Rozdiel ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	0,9 % (- 1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (- 2,3, 3,8) ^{F)}		
Priemerná zmena BCVA oproti východiskovému stavu skóre písmen podľa meraní ETDRS ^{A)}	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdiel v LS ^{A)} priemerná zmena (ETDRS písmená) ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	- 0,32 (- 1,87, 1,23)	- 0,25 (- 1,98, 1,49)		
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %

Výsledok účinnosti	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (aflibercept 2 mg každých 8 týždňov po 3 začiatkových mesačných dávkach) (N = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týždne) (N = 595)	
	52. týždeň	96. týždeň	52. týždeň	96. týždeň
Rozdiel ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	- 1,5 % (- 6,8, 3,8)	1,8 % (- 3,5, 7,1)		

A) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (Najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (Klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

LS: *Least square means derived from ANCOVA* (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

PPS: *Per Protocol Set* (Skupina podľa protokolu)

B) Celkový analyzovaný súbor (*Full Analysis Set, FAS*), výsledky z posledného dokumentovaného vyšetrenia (*Last Observation Carried Forward, LOCF*) pre všetky analýzy okrem podielu pacientov so zachovanou zrakovou ostrosťou v 52. týždni, čo je PPS

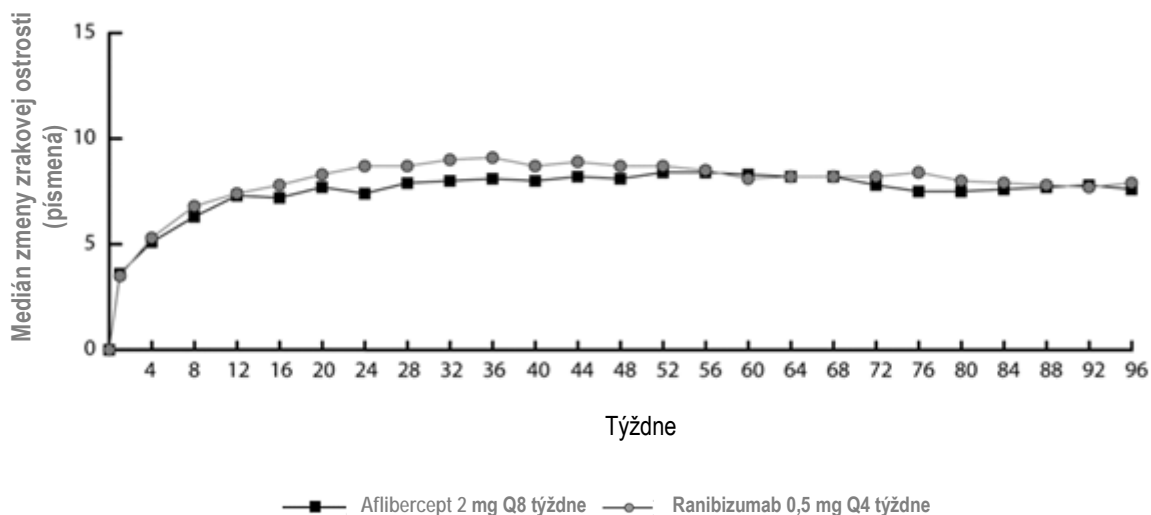
C) Rozdiel je hodnota skupiny s afliberceptom mínus hodnota skupiny s ranibizumabom. Pozitívna hodnota zvýhodňuje aflibercept.

D) Interval spoľahlivosti (IS) vypočítaný pomocou normálneho rozdelenia

E) Po začatí liečby tromi mesačnými dávkami

F) Interval spoľahlivosti ležiaci úplne nad -10 %, ktorý poukazuje na non-inferioritu afliberceptu voči ranibizumabu

Obrázok 1: Priemerná zmena zrakovej ostrosti oproti východiskovému stavu do 96. týždňa pre súhrnné údaje z klinických skúšaní View1 a View2



Súhrnná analýza údajov z VIEW1 a VIEW2 s afliberceptom preukázala klinicky významné zmeny oproti východiskovému stavu vo vopred špecifikovanom sekundárnom ukazovateli účinnosti stanovenom National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdielov oproti ranibizumabu. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaní a zodpovedali získaniu 15 písmen najlepšie korigovanej zrakovej ostrosti (*Best Corrected Visual Acuity, BCVA*).

V druhom roku skúšaní bola účinnosť vo všeobecnosti zachovaná až do posledného hodnotenia v 96. týždni. U 2 – 4 % pacientov bolo potrebné podať všetky injekcie s intervalom jeden mesiac a u tretiny pacientov bolo potrebné podať najmenej jednu injekciu s intervalom jeden mesiac.

Zníženia priemernej plochy CNV boli preukázané vo všetkých dávkovacích skupinách v oboch klinických skúšaní.

Výsledky účinnosti vo všetkých hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, typ lézie, veľkosť lézie) v každom klinickom skúšaní a v súhrnnej analýze a boli zhodné s výsledkami v celkovej populácii.

ALTAIR bolo 96-týždňové multicentrické, randomizované, otvorené klinické skúšanie u 247 japonských pacientov s predtým neliečenou VPDm, ktoré bolo dizajnované na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti afliberceptu v dávkovacom režime „treat and extend“ s dvomi rozdielnymi úpravami liečebných intervalov (2-týždňovým a 4-týždňovým).

Všetkým pacientom sa raz mesačne podával aflibercept 2 mg počas 3 mesiacov, po čom nasledovala jedna injekcia po 2-mesačnom intervale. V 16. týždni boli pacienti randomizovaní 1: 1 do dvoch liečebných skupín: 1) aflibercept „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne a 2) aflibercept „treat and extend“ s úpravami intervalov o 4 týždne. Predĺženie alebo skrátenie intervalu liečby sa rozhodlo na základe zrakových a/alebo anatomických kritérií definovaných protokolom, s maximálnym intervalom liečby 16 týždňov pre obe skupiny.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola priemerná zmena BCVA od východiskovej hodnoty k 52. týždňu. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí nestratili ≥ 15 písmen a podiel pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa.

V 52. týždni pacienti v skupine „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne získali v priemere 9,0 písmen oproti východiskovému stavu v porovnaní s 8,4 písmenami u pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne [LS priemerný rozdiel písmen (95 % CI): - 0,4 (- 3,8,3,0), ANCOVA]. Podiel pacientov, ktorí nestratili ≥ 15 písmen bol v oboch liečebných skupinách podobný (96,7 % v skupine s 2-týždňovou a 95,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou). Podiel pacientov, ktorí v 52. týždni získali ≥ 15 písmen, bol v 2-týždňovej skupine 32,5 % a 30,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou. Podiel pacientov, ktorí mali interval liečby predĺžený na 12 týždňov alebo viac, bol v skupine s 2-týždňovou úpravou 42,3 % a 49,6 % v 4-týždňovej skupine. Okrem toho sa u 40,7 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou predĺžil interval liečby na 16 týždňov. Pri poslednej návšteve až do 52. týždňa malo 56,8 % pacientov v skupine s 2-týždňovou úpravou a 57,8 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou naplánovanú svoju ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac.

V druhom roku klinického skúšania sa účinnosť vo všeobecnosti zachovala až do, a vrátane posledného hodnotenia v 96. týždni a to s priemerným ziskom 7,6 písmen oproti východiskovému stavu v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 6,1 písmen u pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Podiel pacientov, u ktorých bol interval liečby predĺžený na 12 týždňov a dlhšie, bol 56,9 % v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 60,2 % v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Pri poslednej návšteve pred 96. týždňom malo 64,9 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 61,2 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne naplánovanú ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac. Počas druhého roku liečby dostali pacienti v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne v priemere 3,6 injekcií a pacienti v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne priemerne 3,7 injekcií. Počas 2 ročnej liečby dostali pacienti priemerne 10,4 injekcií.

Očné a systémové bezpečnostné profily boli podobné tým, ktoré boli pozorované v pilotných skúšaniach VIEW1 a VIEW2.

ARIES bolo 104-týždňové, multicentrické randomizované, otvorené, aktívne kontrolované klinické skúšanie u 269 pacientov s vlhkou VPDm bez predchádzajúcej liečby, zamerané na hodnotenie non-inferiority z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti liečby pri dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý začal po 3 po sebe podaných mesačných dávkach nasledovaných predĺžením na 2-mesačný liečebný interval v porovnaní s dávkovacím režimom “treat and extend” začatým po prvom roku liečby. Klinické skúšanie ARIES taktiež skúmalo percento pacientov, ktorí na základe rozhodnutia skúšajúceho potrebovali častejšiu liečbu ako každých 8 týždňov. 62 z 269 pacientov dostalo najmenej raz v priebehu skúšania častejšie dávkovanie. Títo pacienti zostali v skúšaní a boli liečení podľa najlepšieho klinického posúdenia skúšajúceho, nedostávali však dávku častejšie ako každé 4 týždne a ich liečebné intervaly sa potom opäť mohli predĺžiť. Priemerný liečebný interval po rozhodnutí o častejšej liečbe bol 6,1 týždňa. BCVA v 104. týždni bola nižšia u pacientov, ktorí vyžadovali intenzívnejšiu liečbu najmenej raz v priebehu skúšania v porovnaní s pacientmi, ktorí ju nevyžadovali a priemerná zmena BCVA na konci skúšania v porovnaní s východiskovou hodnotou bola $+ 2,3 \pm 15,6$

písmen. U pacientov liečených častejšie si 85,5 % udržalo vízus, t.j. stratilo menej ako 15 písmen a 19,4 % získalo 15 a viac písmen. Bezpečnostný profil pacientov liečených častejšie ako každých 8 týždňov bol porovnateľný s bezpečnostnými údajmi v skúšaní VIEW 1 a VIEW 2.

Makulárny edém v dôsledku CRVO

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, simulovanou injekciou kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov s makulárnym edémom v dôsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO), kde sa u celkovo 358 liečených pacientov (217 s afliberceptom) hodnotila sa účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 22 do 89 rokov s priemerným vekom 64 rokov. V CRVO klinických skúšaní približne 52 % pacientov (112/217) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 18 % (38/217) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V oboch klinických skúšaní boli pacienti náhodne zaradení v pomere 3:2, buď do skupiny dostávajúcej 2 mg afliberceptu každé 4 týždne (2Q4), alebo do kontrolnej skupiny dostávajúcej simulované injekcie každé 4 týždne s celkovým počtom 6 injekcií.

Po 6 injekciách po sebe, užívaných raz za mesiac, pacienti dostávali liečbu iba v prípade, ak splnili vopred stanovené kritériá pre opätovnú liečbu s výnimkou pacientov v kontrolnej skupine v klinickom skúšaní GALILEO, ktorým sa naďalej simulovalo podávanie injekcie (ponechanie v kontrolnej skupine) až do 52. týždňa. Od tohto časového bodu boli liečení všetci pacienti, ak splnili vopred stanovené kritériá.

V oboch klinických skúšaní bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o najmenej 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech afliberceptu v oboch klinických skúšaní. Maximálne zlepšenie ostrosti zraku bolo dosiahnuté v 3. mesiaci s následnou stabilizáciou zrakovej ostrosti a CRT až do 6. mesiaca. Štatisticky významný rozdiel sa zachoval do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 3 a na obrázku 2.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v 24. týždni, 52. týždni a 76./100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF^C) v klinických skúšaní COPERNICUS a GALILEO

Výsledky účinnosti	COPERNICUS						GALILEO					
	24 týždňov		52 týždňov		100 týždňov		24 týždňov		52 týždňov		76 týždňov	
	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 114)	Komparátor (n = 73)	Aflibercept 2 mg (n = 114)	Komparátor ^E (n = 73)	Aflibercept ^F 2 mg (n = 114)	Komparátor ^{E,F} (n = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 103)	Komparátor (n = 68)	Aflibercept 2 mg (n = 103)	Komparátor (n = 68)	Aflibercept ^G 2 mg (n = 103)	Komparátor ^G (n = 68)
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdiel ^{A,B,E} (95 % IS) Hodnota p	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	
Priemerná zmena v BCVA ^C podľa meraní ETDRS ^C skóre písmen oproti východiskovému stavu (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)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{A,C,D,E} (95 % IS) Hodnota p	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	

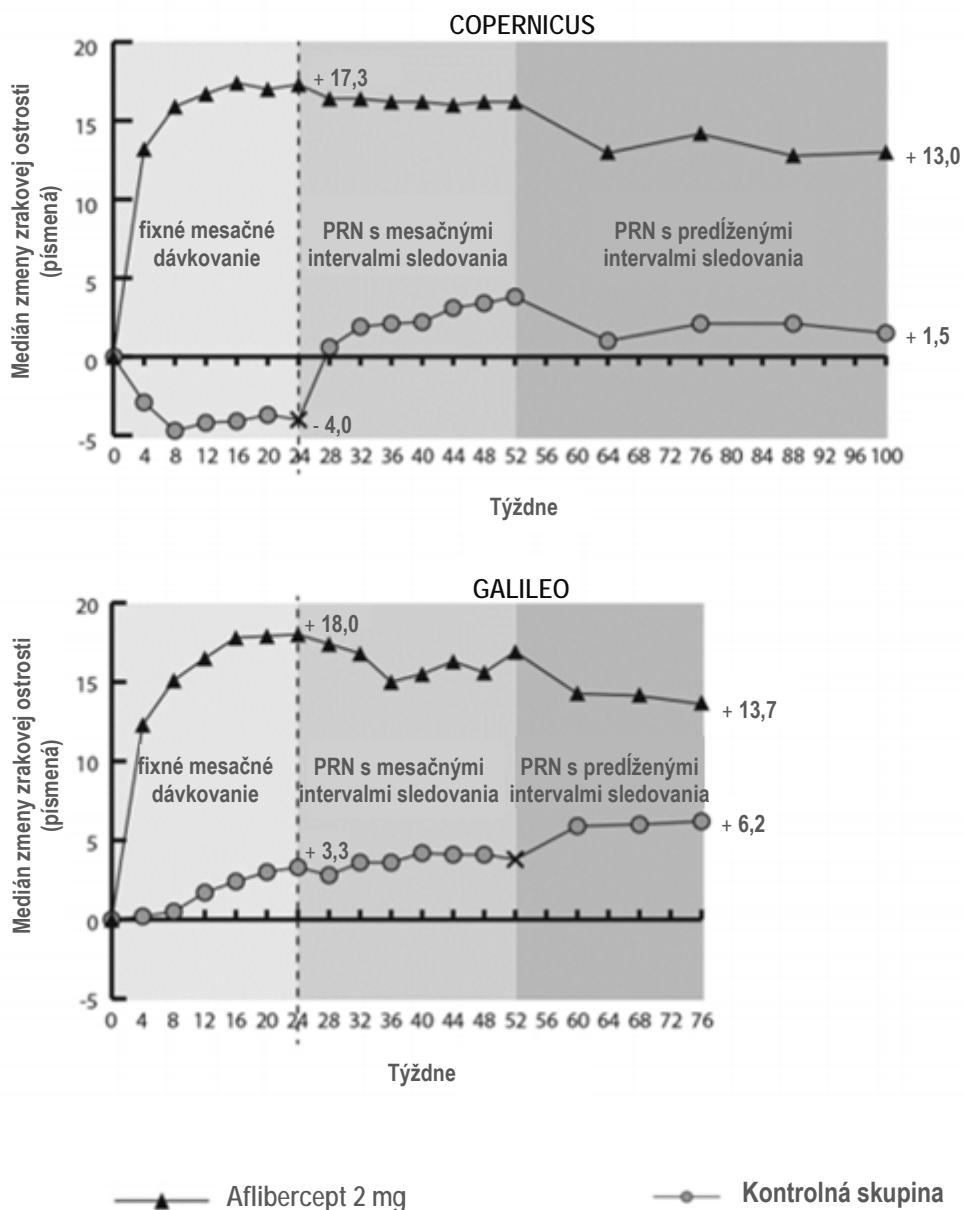
^{A)} Rozdiel je aflibercept 2 mg Q4 týždne mínus komparátor

^{B)} Rozdiel a interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Hénszelovho (CMH) testu upraveného pre danú oblasť (Amerika verus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA (> 20/200 a \leq 20/200)

^{C)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (najlepšie korigovaná zraková ostrosť) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie) LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie) SD: Standard deviation (smerodajná odchýlka) LS: *Least square means derived from ANCOVA* (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

- ^{D)} Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, oblasťou (Amerika verus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA ($> 20/200$ a $\leq 20/200$) ako faktormi
- ^{E)} V klinickom skúšaní COPERNICUS mohla kontrolná skupina pacientov dostávať aflibercept na báze podľa potreby každé 4 týždne počas 24. týždňa až 52. týždňa; pacienti chodili na prehliadky každé 4 týždne.
- ^{F)} V klinickom skúšaní COPERNICUS pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s afliberceptom 2 mg dostávali aflibercept 2 mg na báze podľa potreby každé 4 týždne počínajúc od 52. týždňa do 96. týždňa; pacienti chodili na povinné štvrťročné prehliadky, ale v prípade potreby ich mohli absolvovať aj každé 4 týždne.
- ^{G)} V klinickom skúšaní GALILEO dostávali pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s afliberceptom 2 mg aflibercept 2 mg na báze podľa potreby každých 8 týždňov počínajúc od 52. týždňa do 68. týždňa; pacienti chodili na povinné prehliadky každých 8 týždňov.

Obrázok 2: Priemerná zmena zrakovej ostrosti z východiskového stavu do 76/100. týždňa podľa liečebných skupín pre klinické skúšania COPERNICUS a GALILEO (celkový analyzovaný súbor)



✕ Označuje prechod kontrolnej skupiny na PRN liečbu afliberceptom 2 mg

V klinickom skúšaní GALILEO malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 86,4 % (n = 89) pacientov v skupine s afliberceptom a 79,4 % (n = 54) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 91,8 % (n = 89) pacientov v skupine s afliberceptom a 85,5 % (n = 47) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 76. týždňa, 84,3 % (n = 75) pacientov v skupine s afliberceptom a 84,0 % (n = 42) pacientov v skupine so simulovanou injekciou.

V klinickom skúšaní COPERNICUS malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 67,5 % (n = 77) pacientov v skupine s afliberceptom a 68,5 % (n = 50) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 87,4 % (n = 90) pacientov v skupine s afliberceptom a 58,6 % (n = 34) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 100. týždňa, 76,8 % (n = 76) pacientov v skupine s afliberceptom a 78 % (n = 39) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Pacientom zo skupiny so simulovanou injekciou bolo umožnené dostávať aflibercept od 24. týždňa.

Pozitívny účinok liečby afliberceptom na zrakové funkcie vo východiskových podskupinách pacientov s perfúziou a bez perfúzie bol podobný. Účinky liečby v ostatných hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, trvanie CRVO) boli v každom klinickom skúšaní vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkovej populácii.

V kombinovanej analýze údajov z klinických skúšaní GALILEO a COPERNICUS preukázal aflibercept klinicky významné zmeny vo vopred špecifikovaných sekundárnych ukazovateľoch účinnosti NEI VFQ-25 v porovnaní s východiskovým stavom. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaniach a zodpovedali získaniu 15 písmen s najlepšie korigovanou zrakovou ostrosťou (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Makulárny edém v dôsledku BRVO

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s makulárnym edémom v dôsledku BRVO (VIBRANT), ktoré zahŕňalo oklúziu hemicentrálnej sietnicovej žily. Hodnotila sa účinnosť u 181 liečených pacientov (91 s afliberceptom). Vekové rozpätie pacientov bolo od 42 do 94 rokov s priemerným vekom 65 rokov. V BRVO skúšaní malo približne 58 % (53/91) pacientov randomizovaných na liečbu afliberceptom 65 rokov alebo viac a približne 23 % (21/91) malo 75 rokov alebo viac. V tomto skúšaní boli pacienti náhodne randomizovaní v pomere 1:1, buď im bol podávaný aflibercept 2 mg každých 8 týždňov po 6 počiatočných injekciách v mesačnom intervale alebo podstúpili na začiatku liečby laserovú fotokoaguláciu (kontrolná skupina liečená laserom). Pacienti zo skupiny liečenej laserom mohli, v prípade potreby, podstúpiť od 12. týždňa ďalšiu laserovú fotokoaguláciu (nazývanú „záchranná laserová liečba“) s minimálnym intervalom 12 týždňov. Na základe vopred špecifikovaných kritérií sa mohla od 24. týždňa podávať pacientom zo skupiny liečenej laserom záchranná liečba afliberceptom 2 mg, ktorá sa podávala 3 mesiace každé 4 týždne a následne každých 8 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bol podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o minimálne 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Skupina s afliberceptom preukázala superioritu v porovnaní so skupinou liečenou laserom.

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, ktorá bola štatisticky významná v prospech afliberceptu. Zlepšenie vízu bolo rýchle a maximálne zlepšenie bolo dosiahnuté v 3. mesiaci so zachovaním účinku do 12. mesiaca.

Od začiatku 24. týždňa bola 67 pacientom zo skupiny liečenej laserom podávaná záchranná liečba afliberceptom (skupina aktívny komparátor (laser)/aflibercept 2 mg), čo viedlo k zlepšeniu zrakovej ostrosti o 5 písmen od 24. do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania VIBRANT sú uvedené nižšie v tabuľke 4 a na obrázku 3.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni a 52. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinickom skúšaní VIBRANT

Výsledky účinnosti	VIBRANT			
	24 týždňov		52 týždňov	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Aktívny komparátor (laser) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktívny komparátor (laser)/aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdiel ^{A,B)} (%) (95 % IS) Hodnota p	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{A,C)} (95 % IS) Hodnota p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Rozdiel je aflibercept 2 mg Q4 týždne mínus komparátor (laser)

^{B)} Rozdiel a 95 % interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Mantelovho-Hénszelovho testu upraveného pre danú oblasť (Severná Amerika verus Japonsko) a východiskovou kategóriou BCVA ($> 20/200$ a $\leq 20/200$)

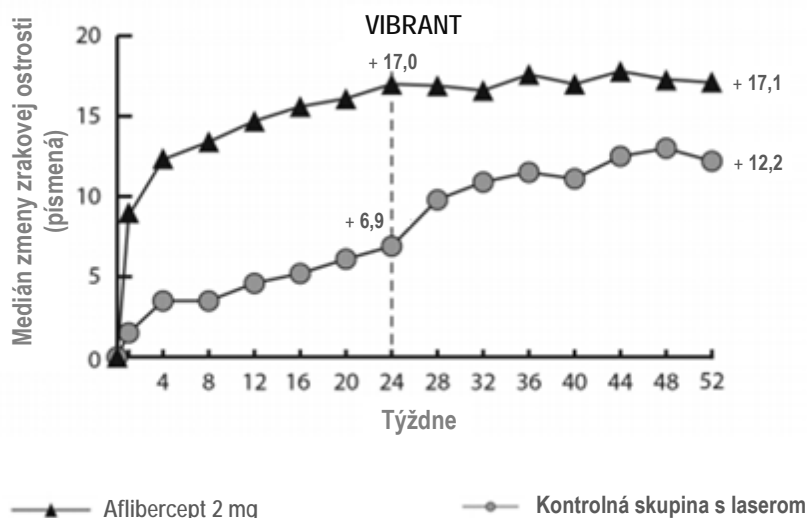
^{C)} Rozdiel priemerných hodnôt a interval spoľahlivosti (95 % IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, východiskovou kategóriou BCVA ($> 20/200$ a $\leq 20/200$) a oblasťou (Amerika verus Japonsko) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom.

^{D)} Od 24. týždňa liečby v skupine s afliberceptom bol všetkým subjektom predĺžený interval zo 4 týždňov na 8 týždňov až do 48. týždňa.

^{E)} Od 24. týždňa mohla skupina pacientov liečených laserom začať dostávať aflibercept, ak splnili aspoň jedno vopred dané kritérium spôsobilosti. Celkovo 67 subjektov z tejto skupiny dostávali záchrannú liečbu afliberceptom. Fixný režim pre záchrannú liečbu afliberceptom bol trikrát aflibercept 2 mg každé 4 týždne a následne injekcie každých 8 týždňov.

^{F)} Nominálna hodnota p

Obrázok 3: Priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu, merané pomocou skóre ETDRS písmen v klinickom skúšaní VIBRANT



Na začiatku liečby bol podiel pacientov s perfúziou na aflibercept 60 % a v skupine s laserom 68 %. V 24. týždni bol tento podiel 80 % a 67 %. V skupine s afliberceptom sa podiel pacientov s perfúziou udržiaval až do 52. týždňa. V skupine s laserom, kde mohli pacienti od 24. týždňa začať dostávať záchrannú liečbu afliberceptom, sa do 52. týždňa zvýšil podiel pacientov s perfúziou na 78 %.

Diabetický makulárny edém

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických skúšaní u pacientov s DME (VIVID^{DME} a VISTA^{DME}). Z celkovo 862 pacientov bolo 576 pacientov liečených a bola u nich hodnotená účinnosť afliberceptu. Vekové rozpätie pacientov bolo od 23 do 87 rokov s priemerným vekom 63 rokov. V skúšaní DME približne 47 % pacientov (268/576) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 9 % (52/576) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Väčšina pacientov v oboch klinických skúšaní mala diabetes typu II.

V oboch skúšaní boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1 : 1 : 1 do 1 z 3 dávkovacích schém:

- 1) 2 mg afliberceptu podávané každých 8 týždňov po 5 počiatočných mesačných injekčných podaniach (aflibercept 2Q8),
- 2) 2 mg afliberceptu podávané každé 4 týždne (aflibercept 2Q4) a
- 3) makulárna laserová fotokoagulácia (aktívny komparátor).

Od 24. týždňa pacienti spĺňajúci vopred stanovenú hranicu straty zraku mohli dostať ďalšiu liečbu: pacienti v skupine s afliberceptom mohli podstúpiť laserovú liečbu a pacienti v kontrolnej skupine mohli dostávať aflibercept.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch klinických skúšaní bola priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu a skupina aflibercept 2Q8 aj aflibercept 2Q4 preukázala štatistickú superioritu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Tento prínos sa zachoval do 100. týždňa.

Podrobné výsledky z analýzy klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 4 nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v 52. týždni a 100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinických skúšaníach VIVID^{DME} a VISTA^{DME}

Výsledky účinnosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 týždňov			100 týždňov			52 týždňov			100 týždňov		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (n = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 136)	Aktívny komparátor (laser) (n = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (n = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 136)	Aktívny komparátor (laser) (n = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (n = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 154)	Aktívny komparátor (laser) (n = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (n = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 154)	Aktívny komparátor (laser) (n = 154)
Priemerná zmena BCVA, merané podľa skóre ETDRS ^E písmen oproti východiskovému stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdiel v priemernej hodnote LS _{B,C,E} (97,5 % IS)	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)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdiel ^{D,C,E} (97,5 % IS)	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 Po začatí liečby 5 mesačnými injekciami

^B Priemerná hodnota zistená metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s meraním východiskovej BCVA ako kovariančnou premennou a faktorom liečebnej skupiny. Okrem toho sa zahrnula oblasť (Európa/Austrália verus Japonsko) ako faktor pre klinické skúšanie VIVID^{DME} a IM a/alebo CVA v anamnéze ako faktor pre klinické skúšanie VISTA^{DME}

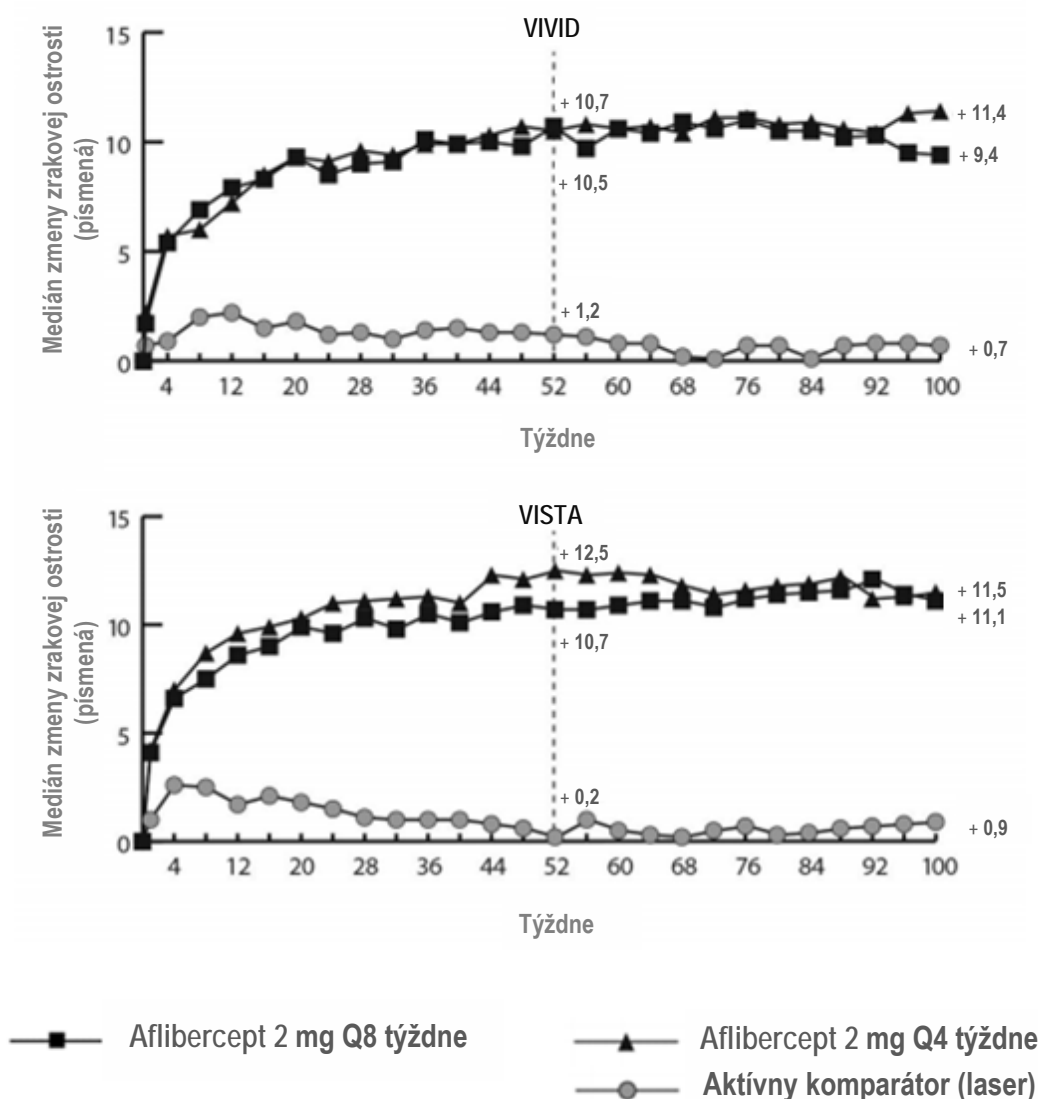
^C Rozdiel sa vypočíta ako skupina s afliberceptom mínus skupina s aktívnym komparátorom (laser)

^D Rozdiel s intervalom spoľahlivosti (IS) a štatistickým testom sa vypočíta pomocou Mantelovej-Haenszelovej váženej schémy upravenej podľa oblasti (Európa/Austrália verus Japonsko) v prípade klinického skúšania VIVID^{DME} a podľa IM alebo CVA v anamnéze v prípade klinického skúšania VISTA^{DME}

^E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie); LOCF: *Last Observation Carried Forward* (posledné dokumentované vyšetrenie); LS: *Least square means derived from ANCOVA* (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA); IS: Interval spoľahlivosti

Obrázok 4: Priemerná zmena BCVA podľa merania skóre ETDRS písmen od východiskového stavu do 100. týždňa v klinických skúšaníach VIVID^{DME} a VISTA^{DME}



Účinky liečby vo vyhodnotiteľných podskupinách (napríklad vek, pohlavie, rasa, východisková HbA1c, východisková zraková ostrosť, predchádzajúca liečba anti-VEGF) v každom klinickom skúšaní a v kombinovanej analýze boli vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkových populáciách.

V klinických skúšaníach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} dostávalo predchádzajúcu liečbu anti-VEGF 36 (9 %) resp. 197 (43 %) pacientov, v uvedenom poradí, s najmenej 3-mesačným obdobím bez liečby. Účinky liečby v podskupine pacientov, ktorí boli liečení nejakým inhibítorom VEGF, boli podobné účinkom liečby pozorovaným u pacientov, ktorí sa neliečili žiadnym inhibítorom VEGF.

Pacienti s bilaterálnym ochorením boli spôsobilí absolvovať anti-VEGF liečbu druhého oka, ak to lekár vyhodnotil ako potrebné. V klinickom skúšaní VISTA^{DME} dostávalo 217 (70,7 %) pacientov liečených afliberceptom bilaterálne injekcie afliberceptu do 100. týždňa a v klinickom skúšaní VIVID^{DME} dostávalo 97 (35,8 %) pacientov liečených afliberceptom nejakú inú anti-VEGF liečbu druhého oka.

Pri nezávislom komparatívnom skúšaní (DRCR.net protokol T) sa použil flexibilný dávkovací režim, kde sa liečba opakovala pri dosiahnutí stanovených kritérií vyšetrení OCT a zrakové ostrosť. V skupine liečenej afliberceptom (n = 224) viedol v 52. týždni tento liečebný režim k podaniu

v priemere 9,2 injekcií, čo je podobné počtu dávok v skupine aflibercept 2Q8 v VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, zatiaľ čo celková účinnosť v skupine liečenej afliberceptom v Protokole T bola porovnateľná so skupinou aflibercept 2Q8 vo VIVID^{DME} a VISTA^{DME}. Pri priemernom zisku 13,3 písmen sa v Protokole T u 42 % pacientov pozoroval zisk viac ako 15 písmen v porovnaní s východiskovým stavom. Výsledky bezpečnosti preukázali, že celkové výskyty očných a nekulárnych nežiaducich udalostí (vrátane ATEs) boli porovnateľné vo všetkých liečebných skupinách v každej zo štúdií a medzi štúdiami.

V 100 týždňovom multicentrickom, randomizovanom, otvorenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní VIOLET sa u pacientov s DME porovnávali tri rôzne dávkovacie režimy afliberceptu 2 mg na liečbu DME po najmenej jednom roku liečby s fixnými intervalmi, kde sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovali dávky každé 2 mesiace. V klinickom skúšaní sa hodnotila noninferiorita afliberceptu 2 mg v dávkach podľa režimu treat and extend (podávanie a predlžovanie intervalov, (2T&E, kde sa intervaly medzi injekciami udržiavali minimálne na 8 týždňoch a postupne sa predlžovali na základe klinických a anatomických výsledkov)) a aflibercept 2 mg v dávkach podľa potreby (2PRN, kde boli pacienti sledovaní každé 4 týždne a podľa potreby im bola podaná injekcia na základe klinických a anatomických výsledkov), v porovnaní s 2 mg afliberceptu podávaného každých 8 týždňov (2Q8) v druhom a treťom roku liečby.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (zmena BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa) bol $0,5 \pm 6,7$ písmen v skupine s 2T&E a $1,7 \pm 6,8$ písmen v skupine s 2PRN v porovnaní s $0,4 \pm 6,7$ písmenami v skupine s 2Q8, čím sa dosiahla štatistická noninferiorita ($p < 0,0001$ pre obe porovnania; hranica noninferiority 4 písmená). Zmeny v BCVA od východiskovej hodnoty do 100. týždňa boli v súlade s výsledkami z 52. týždňa: $-0,1 \pm 9,1$ písmen v skupine 2T&E a $1,8 \pm 9,0$ písmen v skupine 2PRN v porovnaní s $0,1 \pm 7,2$ písmenami v skupine 2Q8. Priemerný počet injekcií za 100 týždňov bol 12,3 pre 2Q8fix, 10,0 pre 2T&E a 11,5 pre 2PRN.

Očné a systémové bezpečnostné profily vo všetkých 3 liečených skupinách boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v kľúčových klinických skúšaniach VIVID a VISTA.

V skupine 2T&E boli predlžovania a skracovania injekčných intervalov podľa uváženia skúšajúceho; v štúdií sa odporúčali predlžovania intervalov o 2 týždne.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, simulovanou injekciou kontrolovanom klinickom skúšaní u predtým neliečených pacientov ázijského pôvodu s myopickou CNV. Celkovo sa liečilo a bolo vhodných na vyhodnotenie účinnosti 121 pacientov (90 s afliberceptom). Vekové rozpätie pacientov bolo od 27 do 83 rokov s priemerným vekom 58 rokov. V skúšaniach myopickej CNV približne 36 % pacientov (33/91) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 10 % (9/91) bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 3 : 1 buď na intravitreálne podanie 2 mg afliberceptu alebo na podanie simulovanej injekcie, podanej jedenkrát na začiatku klinického skúšania, s ďalšími injekciami podávanými mesačne v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia do 24. týždňa, kedy sa vyhodnocoval primárny ukazovateľ. V 24. týždni bolo pacientom, ktorí boli najprv randomizovaní do skupiny so simulovanou injekciou, umožnené dostať prvú dávku afliberceptu. Potom pacienti z oboch skupín mohli dostať ďalšie injekcie v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech afliberceptu pre primárny cieľový ukazovateľ (zmena v BCVA) a potvrdzujúci sekundárny ukazovateľ účinnosti (pomer pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen v BCVA) v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Rozdiely pre oba ukazovatele sa zachovali do 48. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania MYRROR sú uvedené nižšie v tabuľke 6 a na obrázku 5.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 24 týždni (primárna analýza) a v 48. týždni v klinickom skúšaní MYRROR (celkový analyzovaný súbor s LOCF^{A)})

Výsledky účinnosti	MYRROR			
	24 týždňov		48 týždňov	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Simulovaná injekcia (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Simulovaná injekcia/ aflibercept 2 mg (N = 31)
Priemerná zmena v BCVA ^{B)} podľa meraní ETDR skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{C,D,E)} (95 % IS)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vážený rozdiel ^{D,F)} (95 % IS)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

^{A)} LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

^{B)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

SD: Standard Deviation (smerodajná odchýlka)

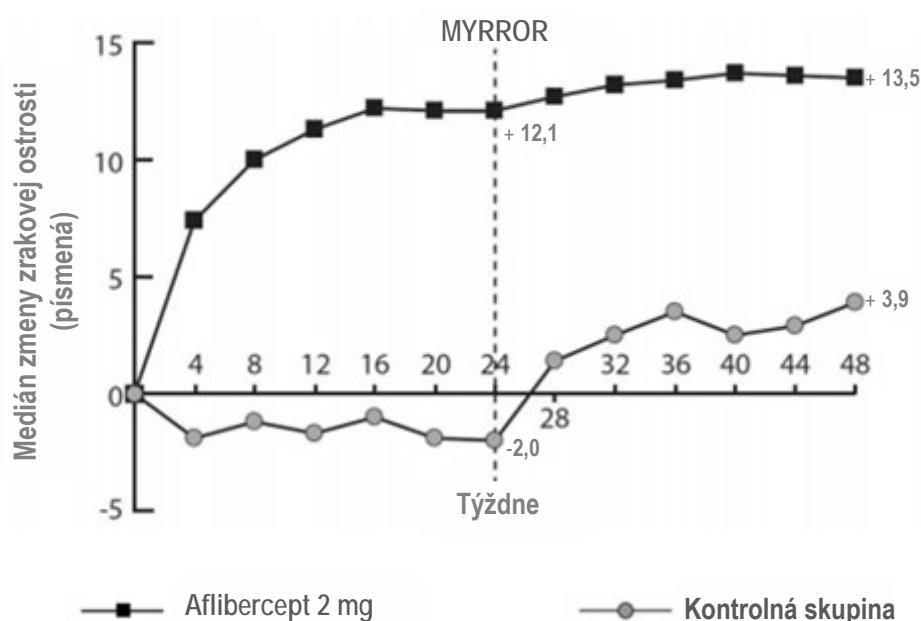
^{C)} LS mean: Least square means derived from ANCOVA model (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

^{D)} IS: Interval spoľahlivosti

^{E)} Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a 95 % IS na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou a krajinou (označenia krajiny) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom.

^{F)} Rozdiel a 95 % IS sa vypočítajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho (CMH) testu upraveného pre danú krajinu (označenia krajiny)

Obrázok 5: Priemerná zmena zrakovej ostrosti od východiskovej hodnoty do 48. týždňa podľa liečebnej skupiny pre klinické skúšanie MYRROR (celkový analyzovaný súbor, LOCF)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s afliberceptom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickú CNV (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na dosiahnutie lokálnych účinkov v oku sa aflibercept podáva priamo do sklovca.

Absorpcia/distribúcia

Aflibercept je po intravitreálnom podaní pomaly absorbovaný z oka do systémového obehu a v systémovom obehu je prevažne pozorovaný ako inaktívny, stabilný komplex s VEGF. Iba „voľný aflibercept“ je však schopný viazať endogénny VEGF.

Vo farmakokinetickom podštúdiu so 6 pacientmi s neovaskulárnou vlhkou formou VPDM s častým odberom vzoriek boli v priebehu 1 až 3 dní po intravitreálnom podaní injekcie 2 mg maximálne plazmatické koncentrácie voľného afliberceptu (systémová C_{max}) nízke, so strednou hodnotou približne 0,02 mikrogramu/ml (rozsah od 0 do 0,054) a takmer u všetkých pacientov boli nedetekovateľné dva týždne po dávke. Aflibercept sa nekumuluje v plazme pri podávaní intravitreálne každé 4 týždne.

Stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu je približne 50 až 500-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na inhibíciu biologickej aktivity systémového VEGF o 50 % na modeloch zvierat, u ktorých sa pozorovali zmeny krvného tlaku po cirkulujúcich hladinách voľného afliberceptu dosahujúceho približne 10 mikrogramov/ml a vrátili sa na východiskovú hodnotu po poklese hladín pod približne 1 mikrogram/ml. Odhaduje sa, že po intravitreálnom podaní 2 mg pacientom je stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu viac ako 100-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na naviazanie maximálne polovice systémového VEGF (2,91 mikrogramov/ml) v klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi. Preto nie sú pravdepodobné systémové farmakodynamické účinky, ako sú zmeny tlaku krvi.

Vo farmakokinetických podštúdiách u pacientov s CRVO, BRVO, DME alebo s myopickou CNV boli priemerné hodnoty C_{max} voľného afliberceptu v plazme podobné, s hodnotami v rozsahu od 0,03 do 0,05 mikrogramu/ml a individuálne hodnoty neprekročili 0,14 mikrogramu/ml. Vo všeobecnosti v priebehu jedného týždňa po podaní injekcie klesali hladiny voľného afliberceptu v krvnej plazme pod hranicu alebo blízko spodnej hranice kvantifikácie; do 4 týždňov po podaní klesli koncentrácie pod detekčný limit u všetkých pacientov.

Eliminácia

Keďže aflibercept je liek proteínového charakteru, nevykonali sa žiadne metabolické klinické skúšania.

Voľný aflibercept viaže VEGF za vzniku stabilného, inertného komplexu. Predpokladá sa, že tak ako iné veľké proteíny aj voľný i viazaný aflibercept sa budú rozkladať proteolytickým katabolizmom.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa s afliberceptom nevykonali žiadne špeciálne klinické skúšania.

Farmakokinetická analýza pacientov v klinickom skúšaní VIEW2, v ktorej malo 40 % poškodenú funkciu obličiek (24 % mierne, 15 % stredne ťažko a 1 % ťažko) neodhalila žiadne rozdiely

v súvislosti s plazmatickými koncentráciami liečiva po intravitreálnom podávaní každé 4 alebo 8 týždňov.

Podobné výsledky sa pozorovali u pacientov s CRVO v klinickom skúšaní GALILEO, u pacientov s DME v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u pacientov s myopickou CNV v klinickom skúšaní MYRROR.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí po intravitreálnom podaní stanovenej klinickej dávky, čo poukazuje na malý význam pre klinické použitie.

Erózie a ulcerácie dýchacieho epitelu v nosových mušliach opíc liečených afliberceptom intravitreálne sa pozorovali pri vyšších systémových expozíciách, ako je maximálna expozícia u ľudí. Systémová expozícia na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu bola približne 200- respektíve 700-násobne vyššia (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) 0,5 mg/oko u opíc bola systémová expozícia pre voľný aflibercept 42 -, respektíve 56 -násobne vyššia (v uvedenom poradí) na základe C_{max} a AUC.

Na mutagénny alebo karcinogénny potenciál afliberceptu sa nerobili žiadne štúdie.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u gravidných králikov s intravenóznym (3 až 60 mg/kg) aj subkutánnym (0,1 až 1 mg/kg) podávaním bol preukázaný účinok afliberceptu na vnútromaternicový vývoj. Materská NOAEL bola pri dávke 3 mg/kg alebo 1 mg/kg, v uvedenom poradí. Vývojová NOAEL nebola zistená. Pri dávke 0,1 mg/kg boli systémové expozície na základe C_{max} a kumulatívnej hodnoty AUC voľného afliberceptu približne 17- respektíve 10-násobne vyššie (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg.

Účinky na fertilitu samcov a samic sa hodnotili ako časť 6-mesačnej štúdie na opiciach s intravenóznym podávaním afliberceptu v rozsahu dávok od 3 do 30 mg/kg. Pri všetkých hladinách dávok sa pozorovali chýbajúce alebo nepravidelné menštruácie, ktoré súviseli so zmenami hladín samičích pohlavných hormónov a zmeny morfológie a pohyblivosti spermii. Na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu pozorovaných pri intravenóznej dávke 3 mg/kg boli systémové expozície približne 4 900-násobne respektíve 1 500-násobne vyššie (v uvedenom poradí) než expozícia pozorovaná u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Všetky zmeny boli reverzibilné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

histidín
monohydrát histidínium-chloridu
polysorbát 20 (E 432)
dihydrát trehalózy
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Po otvorení injekčnej liekovky dodržiavajte aseptické podmienky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórbutylová guma). Každá injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml.

Yesafili je k dispozícii v 2 rôznych baleniach:

Jedno balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku a ihlu s 5 mikrometrovým sterilným filtrom (18 G × 1½ palca).

Jedno balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku, ihlu s 5 mikrometrovým sterilným filtrom (18 G × 1½ palca), 1 ml injekčnú striekačku so závitom („Luer lock“) a injekčnú ihlu (30 G × ½ palca).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie do jedného oka.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Prebytočný objem sa musí pred podaním odstrániť.

Roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje cudzie častice a/alebo či nezmenil farbu alebo fyzikálny vzhľad. V prípade takýchto zistení liek zlikvidujte.

Pri príprave na intravitreálnu injekciu sa vyžadujú nasledovné zdravotnícke pomôcky na jednorazové použitie:

Filtračná ihla:

Tupá (plniaca) ihla BD s 5 mikrometrovým sterilným filtrom, nie na injekciu do kože.

Tupú filtračnú (plniaci) ihlu BD nesterilizujte v autokláve.

Filtračná ihla je apyrogénna. Nepoužívajte, ak je jednotlivé balenie poškodené.

Použitú tupú filtračnú (plniaci) ihlu BD zlikvidujte do schválenej zbernej nádoby na ostré predmety.

Pozor: Opätovné použitie filtračnej ihly môže viesť k infekcii alebo inej ujme na zdraví/poraneniu.

Injekčná striekačka (ak je súčasťou balenia):

1 ml injekčná striekačka BD so závitom („Luer lock“).

1 ml injekčnú striekačku BD so závitom („Luer lock“) nesterilizujte v autokláve.

Injekčná striekačka je apyrogénna. Nepoužívajte, ak je jednotlivé balenie poškodené.

Použitú 1 ml injekčnú striekačku BD so závitom („Luer lock“) zlikvidujte do schválenej zbernej nádoby na ostré predmety.

Pozor: Opätovné použitie injekčnej striekačky môže viesť k infekcii alebo inej ujme na zdraví/poraneniu.

Injekčná ihla (ak je súčasťou balenia):

Injekčná ihla BD 30 G × ½ palca.

Injekčnú ihlu BD 30 G × ½ palca nesterilizujte v autokláve.

Injekčná ihla je apyrogénna. Nepoužívajte, ak je jednotlivé balenie poškodené.

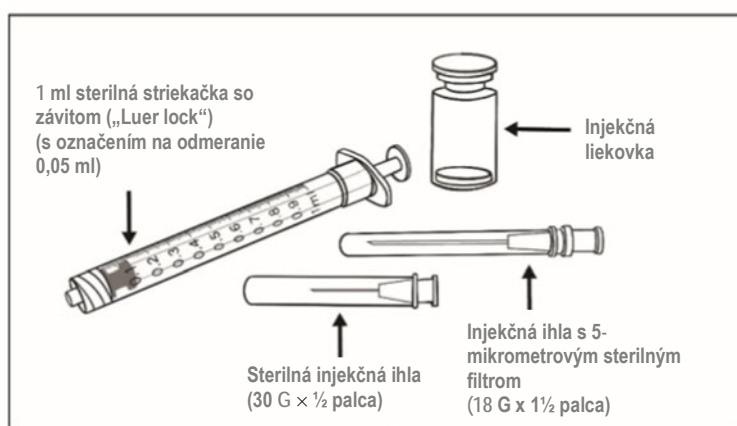
Použitú injekčnú ihlu BD 30 G × ½ palca pripojenú k injekčnej striekačke zlikvidujte do schválenej zbernej nádoby na ostré predmety.

Pozor: Opätovné použitie injekčnej ihly môže viesť k infekcii alebo inej ujme na zdraví/poraneniu.

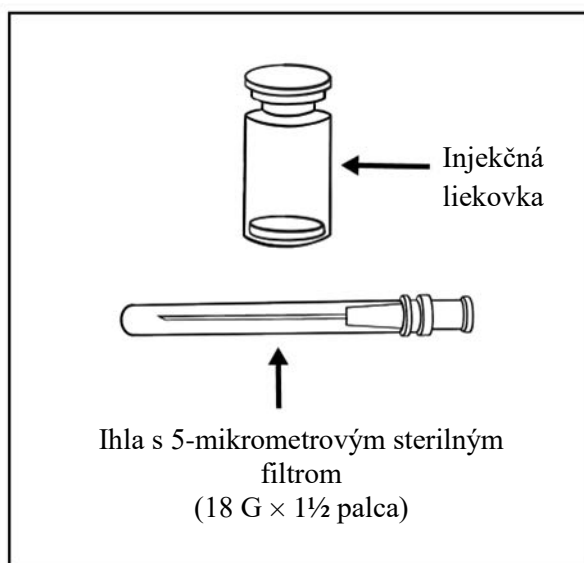
Na intravitreálnu injekciu sa má použiť injekčná ihla 30 G × ½ palca.

- Yesafili je k dispozícii v 2 rôznych baleniach.

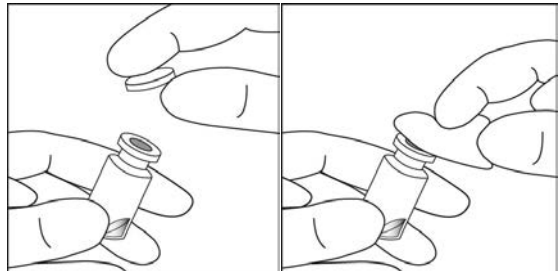
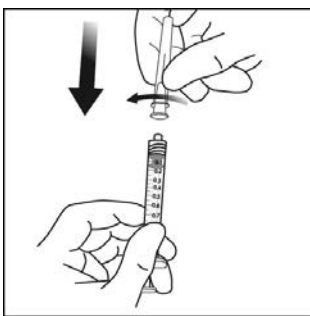
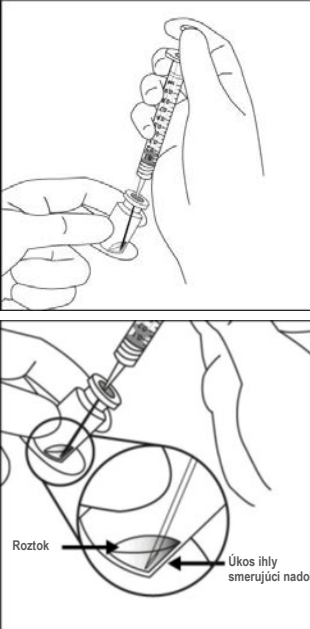
Obrázok A: Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku + 1 filtračnú ihlu + 1 injekčnú striekačku + 1 injekčnú ihlu

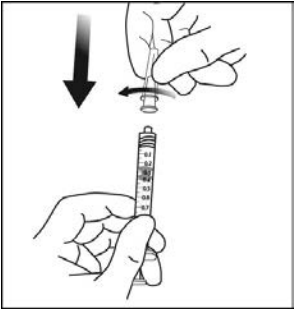

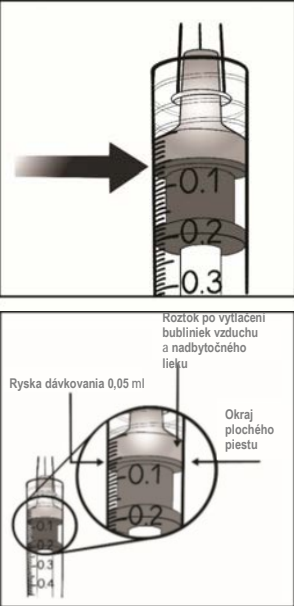


Obrázok B: Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku + 1 filtračnú ihlu



Návod na použitie

<p>1. Odstráňte plastové viečko a vydezinfikujte vonkajšiu časť gumenej zátky injekčnej liekovky.</p>	
<p>2. Vyberte filtračnú ihlu 18 G × 1½ palca, 5 mikrometrov, ktorá sa používa na odobratie liečiva z injekčnej liekovky.</p> <p>Z balenia vyberte filtračnú ihlu 18 G × 1½ palca, 5 mikrometrov a 1 ml injekčnú striekačku. Pootočením nasadíte filtračnú ihlu na špičku injekčnej striekačky so závitom („Luer lock“).</p>	
<p>3. Vtlačte injekčnú ihlu s filtrom do stredu zátky injekčnej liekovky až kým nie je celá injekčná ihla v injekčnej liekovke a špička ihly sa dotýka dna alebo okraja dna injekčnej liekovky.</p> <p>4. Použitím aseptického postupu odoberte celý obsah injekčnej liekovky s Yesafili do injekčnej striekačky. Držte injekčnú liekovku vo zvislej polohe, mierne naklonenú, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu. Uistite sa, že je úkos ihly ponorený do roztoku, aby sa zabránilo nasatiu vzduchu. Pokračujte v ťažení lieku s naklonenou liekovkou a ponoreným úkosom filtračnej ihly do tekutiny.</p>	
<p>5. Dbajte na to, aby ste pri vyprázdňovaní injekčnej liekovky dostatočne vytiahli piest, aby sa injekčná ihla s filtrom úplne vyprázdnila.</p>	
<p>6. Odstráňte injekčnú ihlu s filtrom a zlikvidujte ju správnym spôsobom.</p> <p>Poznámka: Injekčná ihla s filtrom sa nesmie použiť na intravitreálne podanie injekcie.</p>	

<p>7. Dbajte na to, aby ste na intravitreálne podanie použili injekčnú ihlu 30 G × ½ palca.</p> <p>Vyberte z obalu injekčnú ihlu 30 G × ½ palca a použitím aseptického postupu ju pevným pootočením nasadíte na nadstavec so závitom („Luer lock“) injekčnej striekačky.</p>	
<p>8. Keď ste pripravený podať injekciu, odstráňte z ihly plastový kryt ihly.</p> <p>Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.</p>	
<p>9. Na odstránenie všetkých bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj plochého piestu s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke 0,05 ml.</p>	
<p>10. Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej injekčnej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.</p> <p>Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.</p>	

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. septembra 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

WuXi Biologics Co. Ltd.
108 Meiliang Road
Mashan, Binhu District
Wuxi, Ťiang-su 214092
Čína

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court, Northern Cross, Malahide Road
Dublin 17
Írsko

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2. registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. registrácie lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

- Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) sa dohodol, že poskytne v EU vzdelávací materiál pre Yesafili. Pred uvedením na trh a počas životného cyklu lieku sa v každom členskom štáte držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) dohodne na konečnej verzii vzdelávacieho materiálu s príslušným národným úradom.

MAH po prerokovaní a dohode s príslušnými národnými orgánmi zabezpečí v každom členskom štáte, kde je Yesafili uvedený na trh, aby sa aktualizovaný balík informácií pre lekára poskytol všetkým oftalmologickým klinikám, kde sa očakáva použitie Yesafili. Aktualizovaný balík informácií pre lekára má obsahovať nasledujúce prvky:

- Informácie pre lekára
- Videozáznam podania intravitreálnej injekcie
- Piktogram podania intravitreálnej injekcie
- Balíky informácií pre pacienta

Informácie pre lekára vo vzdelávacom materiáli obsahujú nasledujúce kľúčové prvky:

- Techniky podania intravitreálnej injekcie vrátane použitia 30 G ihly a uhla podania injekcie
- Potvrdenie, že injekčná liekovka je len na jedno použitie
- Potrebu odstrániť nadbytočné množstvo z naplnenej injekčnej striekačky pred podaním Yesafili, aby sa zabránilo predávkovaniu
- Sledovanie pacienta po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane sledovania zrakovej ostrosti a zvýšenia vnútroočného tlaku po podaní injekcie
- Kľúčové prejavy a príznaky nežiaducich udalostí súvisiacich s intravitreálnou injekciou so súvisiacimi nežiaducimi účinkami, vrátane endoftalmitídy, vnútroočného zápalu, zvýšeného vnútroočného tlaku, trhliny v pigmentovom epiteli sietnice a katarakty
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu a tehotné ženy nemajú používať Yesafili

Informačný balíček pre pacienta s obsahom vzdelávacieho materiálu obsahuje príručku s informáciami pre pacienta a jej zvukovú verziu. Príručka s informáciami pre pacienta obsahuje tieto kľúčové prvky:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Kto sa má liečiť Yesafili
- Ako sa pripraviť na liečbu Yesafili
- Aké sú kroky po liečbe Yesafili
- Kľúčové prejavy a príznaky závažných nežiaducich udalostí vrátane endoftalmitídy, vnútroočného zápalu, zvýšeného vnútroočného tlaku, trhliny v pigmentovom epiteli sietnice a katarakty
- Kedy vyhľadať okamžitú pomoc od svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu a tehotné ženy nemajú používať Yesafili

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠEJ ŠKATULKE

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU

Yesafili 40 mg/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke

aflibercept

2. LIEČIVO

1 injekčná liekovka obsahuje 4 mg afliberceptu v 0,1 ml roztoku (40 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Histidín; monohydrát histidínium-chloridu; polysorbát 20 (E 432); dihydrát trehalózy; voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka obsahuje 4 mg afliberceptu v 0,1 ml roztoku (40 mg/ml).

4 mg/0,1 ml.

1 filtračná ihla 18 G × 1½ palca

1 filtračná ihla 18 G × 1½ palca

1 1 ml injekčná striekačka so závitom („Luer lock“)

1 injekčná ihla 30 G × ½ palca

Podá 1 samostatnú dávku 2 mg/0,05 ml.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Intravitreálne použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pred podaním injekcie odstráňte prebytočný objem.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote menej ako 25 °C najviac 24 hodín.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA ŠTÍTKU MALÉHO
VNÚTORNÉHO OBALU**

Injekčná liekovka

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Yesafili 40 mg/ml injekcia
aflibercept
Intravitreálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

Extrahovateľný objem 0,1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Yesafili 40 mg/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke aflibercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Yesafili a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Yesafili
3. Ako vám podajú Yesafili
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Yesafili
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Yesafili a na čo sa používa

Yesafili je roztok, ktorý sa podáva injekčne do oka na liečbu očných ochorení u dospelých nazývaných

- neovaskulárna (vlhká) vekom podmienená degenerácia makuly (vlhká VPDM),
- poškodenie zraku spôsobené makulárnym edémom v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (vetvy sietnicovej žily (BRVO, z angl. branch retinal vein occlusion) alebo centrálnej sietnicovej žily (CRVO, z angl. central retinal vein occlusion)),
- poškodenie zraku spôsobené diabetickým makulárnym edémom (DME),
- poškodenie zraku spôsobené choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV).

Aflibercept, liečivo v Yesafili, blokuje činnosť skupiny faktorov, známych ako vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGF-A, z angl. vascular endothelial growth factor A) a placentárny rastový faktor (PlGF, z angl. placental growth factor).

U pacientov s vlhkou VPDM a myopickou CNV sa tieto faktory, v prípade ich nadbytku, podieľajú na abnormálnej tvorbe nových krvných ciev v oku. Tieto nové krvné cievy môžu spôsobiť prepúšťanie krvných zložiek do oka a napokon môžu poškodiť tkanivá v oku, zodpovedné za videnie.

U pacientov s CRVO dochádza k upchatiu hlavnej krvnej cievy, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká opuch makuly (oblasť sietnice, ktorá je zodpovedná za ostré videnie), čo sa nazýva makulárny edém. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálné videnie bude rozmazané.

U pacientov s BRVO dochádza k upchatiu jednej alebo viacerých vetiev sietnicovej žily, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká makulárny edém.

Diabetický makulárny edém je opuch sietnice vyskytujúci sa u pacientov s diabetom z dôvodu presakovania tekutiny z krvných ciev do makuly. Makula je časť sietnice umožňujúca ostré videnie. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálné videnie bude rozmazané.

Preukázalo sa, že aflibercept zastavuje rast nových nezvyčajných krvných ciev v oku, ktoré často prepúšťajú tekutinu alebo krvácajú. Aflibercept môže pomôcť stabilizovať stratu zraku, a v mnohých prípadoch zlepšuje stratu zraku súvisiacu s vlhkou formou VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopicnou CNV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Yesafili

Yesafili vám nepodajú

- ak ste alergický na aflibercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte v oku alebo v okolí oka aktívnu infekciu alebo je na ňu podozrenie (infekcia oka alebo jeho okolia),
- ak máte ťažký zápal oka (prejavujúci sa bolesťou alebo sčervenaním).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Yesafili, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte glaukóm (zelený zákal),
- ak sa u vás vyskytlo videnie zábleskov svetla alebo náhly väčší počet malých čiastočiek pohybujúcich sa v zrakovom poli,
- ak vám bola vykonaná operácia oka počas uplynulých štyroch týždňov alebo ak sa plánuje počas nasledujúcich štyroch týždňov,
- ak máte ťažkú formu CRVO alebo BRVO (ischemická CRVO alebo BRVO), liečba Yesafili sa neodporúča.

Okrem toho je dôležité, aby ste vedeli, že:

- Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu pri súčasnom podávaní do oboch očí sa neskúmali a v prípade takéhoto použitia môže viesť k zvýšenému riziku výskytu vedľajších účinkov.
- Injekčné podanie afliberceptu môže u niektorých pacientov v priebehu 60 minút po podaní injekcie zapríčiniť zvýšenie tlaku v oku (vnútroočného tlaku). Váš lekár vás bude kontrolovať po každom podaní injekcie.
- Ak sa u vás vyvinie infekcia alebo zápal vo vnútri oka (endofthalmitída) alebo iné komplikácie, môžete mať bolesť oka alebo zhoršenie neprijemných pocitov v oku, zhoršenie sčervenania oka, rozmazané alebo oslabené videnie a zvýšenú citlivosť na svetlo. Je dôležité, aby sa všetky príznaky čo najrýchlejšie diagnostikovali a liečili.
- Váš lekár preverí, či máte ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť trhliny alebo oddelenia jednej z vrstiev zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina sietnice a odlúčenie alebo trhlina pigmentového epitelu sietnice), kedy sa bude aflibercept musieť podávať s opatnosťou.
- Aflibercept sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa.
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Yesafili.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tým, ktoré sú obsiahnuté v Yesafili, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálnych trombembolických príhod), ktoré môžu viesť k srdcovému infarktu alebo cievnej mozgovej príhode. Po podaní injekcie Yesafili do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu, prechodný ischemický záchvat alebo infarkt myokardu, sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DME alebo myopickej CNV. Ak sa vás týkajú niektoré z uvedených skutočností, Yesafili vám bude podávaná s opatnosťou.

K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s liečbou

- pacientov s DME spôsobeným diabetom typu I,
- diabetikov s veľmi vysokými priemernými hladinami glykémie (HbA1c nad 12 %),
- diabetikov s ochorením nazývaným proliferatívna diabetická retinopatia (ochorenie očí spôsobené diabetom).

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou

- pacientov s akútnymi infekciami,
- pacientov s inými očnými poruchami, ako sú napríklad odlúčenie sietnice alebo makulárna diera,
- pacientov s nekontrolovaným vysokým krvným tlakom,
- pacientov iného ako ázijského pôvodu s myopickou CNV,
- pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV,
- pacientov s poškodením okolia centrálnej časti makuly (extrafoveálne lézie) s myopickou CNV.

Ak sa vás týkajú niektoré z vyššie uvedených skutočností, váš lekár to zväží pri vašej liečbe Yesafili.

Deti a dospievajúci

Použitie afliberceptu u detí alebo dospievajúcich do 18 rokov sa neskúmalo, pretože vlhká VPD, CRVO, BRVO, DME myopická CNV sa vyskytujú hlavne u dospelých. Preto jej použitie v tejto vekovej skupine nie je relevantné.

Iné lieky a Yesafili

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Yesafili.

Nie sú skúsenosti s použitím Yesafili u tehotných žien. Yesafili sa nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa. Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, pred začatím liečby Yesafili a poraďte so svojim lekárom.

Yesafili sa neodporúča počas dojčenia, pretože nie je známe, či sa Yesafili vylučuje do ľudského mlieka. Pred začatím liečby Yesafili požiadajte o radu lekára.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní injekcie s Yesafili môžete mať niektoré prechodné poruchy videnia. Pokiaľ pretrvávajú, neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Yesafili

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako vám podajú Yesafili

Lekár so skúsenosťami s podávaním injekcií do oka vám podá Yesafili do oka za aseptických (čistých a sterilných) podmienok.

Odporúčaná dávka je 2 mg afliberceptu (0,05 ml).

Yesafili sa podáva ako injekcia do oka (intravitreálna injekcia).

Pred podaním injekcie použije lekár očný dezinfekčný prostriedok na dôkladné vypláchnutie vášho oka na zabránenie vzniku infekcie. Lekár vám podá aj lokálne anestetikum na zmiernenie alebo zabránenie akejkoľvek bolesti, ktorú by ste mohli mať v súvislosti s podaním injekcie.

Vlhká VPDM

Pacienti s vlhkou VPDM sa budú liečiť jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami, po ktorých sa pokračuje injekciou po ďalších dvoch mesiacoch.

Váš lekár potom rozhodne, či môže liečebný interval medzi injekciami zostať dva mesiace alebo, ak bude váš stav stabilný, môže sa postupne predlžovať v 2- alebo 4-týždňových intervaloch.

Ak sa váš stav zhorší, interval medzi injekciami sa môže skrátiť.

Ak nepocítujete žiadne komplikácie alebo ak váš lekár neodporúča inak, nie je nutné, aby ste svojho lekára navštevovali medzi jednotlivými podaniami injekcií.

Makulárny edém v dôsledku BRVO alebo CRVO

Váš lekár vám určí najvhodnejší liečebný rozpis. Vaša liečba začne sériou injekcií Yesafili podávaných raz mesačne.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak pokračujúca liečba nie je pre vás prínosom, váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Yesafili.

Kým sa váš stav stabilizuje bude vaša liečba pokračovať podávaním injekcií v mesačných intervaloch. Môže byť potrebné podať tri alebo aj viac injekcií.

Váš lekár bude sledovať, ako reagujete na liečbu a môže v liečbe pokračovať postupným predlžovaním intervalu medzi injekciami tak, aby sa udržal stabilný stav. Ak sa váš stav pri predĺžených intervaloch začne zhoršovať, váš lekár primerane skráti intervaly.

Na základe toho, ako budete reagovať na liečbu, vám lekár naplánuje kontrolné vyšetrenia a liečbu.

Diabetický makulárny edém (DME)

Pacienti s DME sa budú liečiť jednou injekciou mesačne po dobu prvých piatich mesiacov a následne jednou injekciou každé dva mesiace.

Liečebný interval sa môže udržiavať na dvoch mesiacoch alebo sa môže prispôbiť vášmu stavu na základe lekárskeho vyšetrenia. Váš lekár stanoví rozvrh následných vyšetrení.

Váš lekár sa môže rozhodnúť liečbu ukončiť, ak vám pokračujúca liečba Yesafili neprináša prospech.

Myopická CNV

Pacienti s myopickou CNV sa budú liečiť jednorazovou injekciou. Ďalšie injekcie dostanete, iba ak vyšetrenie u vášho lekára ukáže, že sa váš stav nezlepšil.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak sa váš stav zlepší a neskôr sa ochorenie vráti, váš lekár môže znovu začať liečbu. Váš lekár stanoví rozvrh následných vyšetrení.

Ak sa vynechá dávka Yesafili

Dohodnite si novú návštevu na vyšetrenie a podanie injekcie.

Ak prestanete užívať Yesafili

Pred ukončením liečby kontaktujte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Môžu sa objaviť **alergické reakcie** (precitlivenosť). **Tieto môžu byť závažné a vyžadujú, aby ste okamžite kontaktovali vášho lekára.**

S podaním afliberceptu môžu byť spojené niektoré vedľajšie účinky postihujúce oči, ktoré sú spôsobené samotným postupom podania injekcie. Niektoré z nich môžu byť **závažné** a zahŕňajú **slepotu, závažnú infekciu alebo zápal vo vnútri oka** (endoftalmitída), **odlúčenie, trhlinu alebo krvácanie svetlocitlivej vrstvy v zadnej časti oka** (odlúčenie alebo trhlina sietnice), **zákal šošovky** (katarakta), **krvácanie do oka** (krvácanie do sklovca), **odlúčenie látky podobnej gélu vnútri oka od sietnice** (odlúčenie sklovca) a **zvýšenie tlaku vo vnútri oka**, pozri časť 2. Tieto závažné vedľajšie účinky postihujúce oči sa vyskytovali u menej než 1 z 1 900 injekcií v klinických skúšaníach.

Ak sa vám po podaní injekcie náhle zhorší videnie alebo ak sa bolesť oka a začervenanie zhorší, **obráťte sa ihneď na svojho lekára.**

Zoznam hlásených vedľajších účinkov

Nasleduje zoznam vedľajších účinkov hlásených ako pravdepodobne súvisiacich s injekčným postupom alebo liekom. Neznepokojujte sa tým, pretože u vás sa nemusia vyskytnúť žiadne z nich. Vždy prediskutujte akékoľvek podozrenie na vedľajšie účinky s vaším lekárom.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- zhoršenie zraku,
- krvácanie v zadnej časti oka (retinálne krvácanie),
- krvou podliate oko, čo je spôsobené krvácaním z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka,
- bolesť oka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- oddelenie alebo trhlina jednej z vrstiev v zadnej časti oka, ktoré sa prejavujú ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli, ktoré môžu viesť k strate zraku (trhlina/odlúčenie v pigmentovom epiteli sietnice*, odlúčenie/trhlina sietnice),
- degenerácia sietnice (spôsobujúca zhoršenie zraku),
- krvácanie do oka (krvácanie do sklovca),
- niektoré formy zákalu šošovky (katarakta),
- poškodenie prednej vrstvy očnej gule (rohovky),
- zvýšený tlak v oku,
- pohybujúce sa škvrny pri videní (zákaly sklovca),
- odlúčenie látky podobnej gélu vo vnútri oka od sietnice (odlúčenie sklovca, ktoré sa prejavuje ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli),
- pocit prítomnosti niečoho v oku,
- zvýšená tvorba slz,
- opuch očného viečka,
- krvácanie v mieste podania injekcie,
- sčervenanie oka.

* Stav známe ako súvisiace s vlhkou VPDM; pozorované iba u pacientov s vlhkou VPDM.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- alergické reakcie (precitlivenosť)**,
- závažný zápal alebo infekcia vo vnútri oka (endoftalmitída),
- zápal očnej dúhovky alebo iných častí oka (iritída, uveitída, iridocyklitída, zápal prednej očnej komory),

- zvláštny pocit v oku,
- podráždenie očného viečka,
- opuch prednej vrstvy očnej gule (rohovky).

** Boli hlásené reakcie ako: vyrážka, svrbenie (pruritus), žihľavka (urticaria) a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):

- slepota,
- zákal šošovky po poškodení (traumatická katarakta),
- zápal látky podobnej gélu vo vnútri oka,
- hnis v oku.

V klinických skúšaníach bol u pacientov s vlhkou VPDM dostávajúcich lieky na riedenie krvi zvýšený výskyt krvácania z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka (spojovkové krvácanie). Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a afliberceptom.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tým, ktoré sú obsiahnuté v Yesafili, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálnych tromboembolických príhod), ktoré môžu viesť k srdcovému infarktu alebo cievnej mozgovej príhode. Po podaní injekcie afliberceptu do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Yesafili existuje možnosť imunitnej reakcie (tvorba protilátok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Yesafili

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C Neuchováajte v mrazničke.
- Neotvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C najviac 24 hodín.
- Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Yesafili obsahuje

- Liečivo je: aflibercept. Jedna injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml, čo zodpovedá najmenej 4 mg afliberceptu. Jedna injekčná liekovka poskytuje dávku 2 mg afliberceptu v 0,05 ml.
- Ďalšie zložky sú: histidín; monohydrát histidínium-chloridu; polysorbát 20 (E 432); dihydrát trehalózy a voda na injekcie.

Ako vyzerá Yesafili a obsah balenia

Yesafili je injekčný roztok (injekcia) v injekčnej liekovke. Roztok je bezfarebný až bledožltý. Yesafili sa dodáva v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku a 1 filtračnú ihlu, prípadne v baleniach obsahujúcich 1 injekčnú liekovku, 1 filtračnú ihlu, 1 injekčnú striekačku a 1 injekčnú ihlu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

McDermott Laboratories Limited T/A Mylan Dublin Biologics
Newenham Court
Northern Cross
Malahide Road
Dublin 17
Írsko

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov

Injekčná liekovka je určená **len na liečbu jedného oka**.

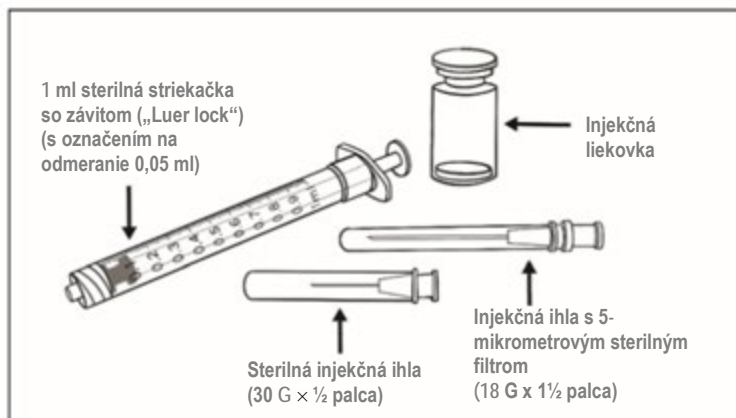
Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Prebytočný objem sa musí pred podaním odstrániť.

Roztok sa má pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahuje cudzie častice a/alebo či nezmenil farbu alebo fyzikálny vzhľad. V prípade takýchto zistení liek zlikvidujte.

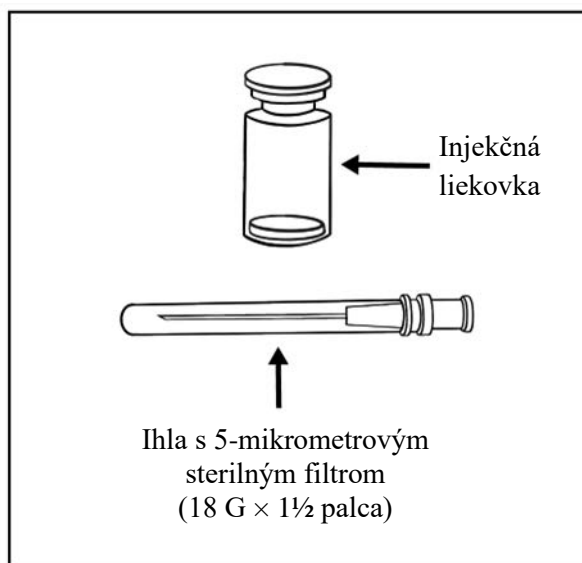
Neotvorená injekčná liekovka sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C najviac 24 hodín. Po otvorení injekčnej liekovky dodržiavajte aseptické podmienky.

Na intravitreálnu injekciu sa má použiť injekčná ihla 30 G × ½ palca.

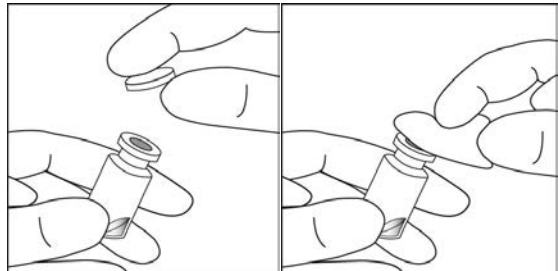
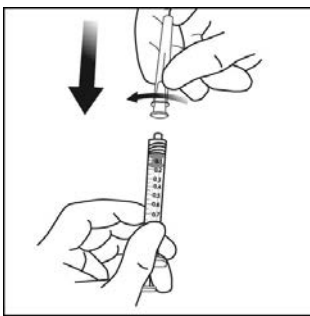
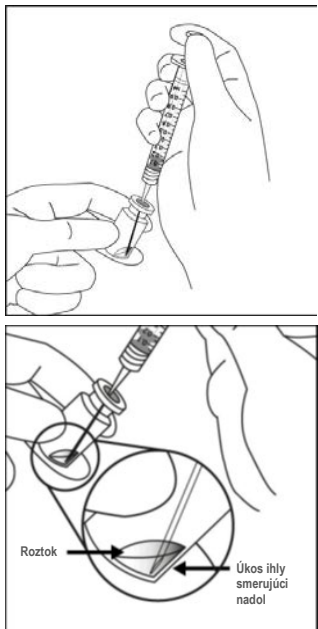
Obrázok A: Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku + 1 filtračnú ihlu + 1 injekčnú striekačku + injekčnú ihlu

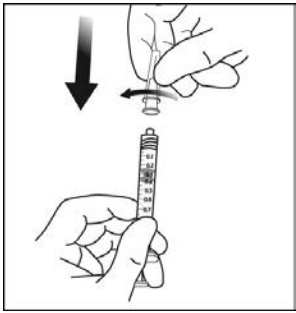

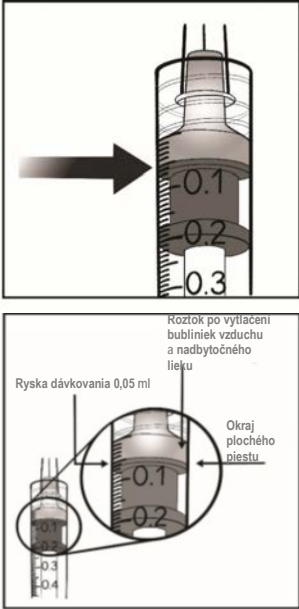


Obrázok B: Balenie obsahujúce 1 injekčnú liekovku + 1 filtračnú ihlu



Návod na použitie

<p>1. Odstráňte plastové viečko a vydezinfikujte vonkajšiu časť gumenej zátky injekčnej liekovky.</p>	
<p>2. Vyberte filtračnú ihlu 18 G × 1 ½ palca, 5 mikrometrov, ktorá sa používa na odobratie liečiva z injekčnej liekovky.</p> <p>Z balenia vyberte filtračnú ihlu 18 G × 1 ½ palca, 5 mikrometrov a 1 ml injekčnú striekačku. Pootočením nasadíte filtračnú ihlu na špičku injekčnej striekačky so závitom („Luer lock“).</p>	
<p>3. Vtlačte injekčnú ihlu s filtrom do stredu zátky injekčnej liekovky až kým nie je celá injekčná ihla v injekčnej liekovke a špička ihly sa dotýka dna alebo okraja dna injekčnej liekovky.</p> <p>4. Použitím aseptického postupu odoberte celý obsah injekčnej liekovky s Yesafili do injekčnej striekačky. Držte injekčnú liekovku vo zvislej polohe, mierne naklonenú, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu. Uistite sa, že je úkos ihly ponorený do roztoku, aby sa zabránilo nasatiu vzduchu. Pokračujte v ňahovaní lieku s naklonenou liekovkou a ponoreným úkosom filtračnej ihly do tekutiny.</p>	
<p>5. Dbajte na to, aby ste pri vyprázdňovaní injekčnej liekovky dostatočne vytiahli piest, aby sa injekčná ihla s filtrom úplne vyprázdnila.</p>	
<p>6. Odstráňte injekčnú ihlu s filtrom a zlikvidujte ju správnym spôsobom.</p>	
<p>Poznámka: Injekčná ihla s filtrom sa nesmie použiť na intravitreálne podanie injekcie.</p>	

<p>7. Dbajte na to, aby ste na intravitreálne podanie použili injekčnú ihlu 30 G × ½ palca.</p> <p>Vyberte z obalu injekčnú ihlu 30 G × ½ palca a použitím aseptického postupu ju pevným pootočením nasadíte na nadstavec so závitom („Luer lock“) injekčnej striekačky.</p>	
<p>8. Keď ste pripravený podať injekciu, odstráňte z ihly plastový kryt ihly.</p> <p>Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.</p>	
<p>9. Na odstránenie všetkých bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj plochého piestu s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke 0,05 ml.</p>	
<p>10. Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej injekčnej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.</p> <p>Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami.</p>	