

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Yesafili 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 40 mg aflibercepta*.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje vsaj 0,09 ml izvlečnega volumna raztopine, kar ustreza vsaj 3,6 mg aflibercepta. To zadostuje za aplikacijo enega odmerka po 0,05 ml, ki vsebuje 2 mg aflibercepta.

* Fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor), vezanega na Fc del humanega IgG1. Aflibercept je pridobljen z rekombinantno DNK tehnologijo v K1 celicah jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,3 mg polisorbata 20 (E 432).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Raztopina je bistra, brezbarvna do bledorumena in izoosmotska.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yesafili je indicirano pri odraslih za zdravljenje

- neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (AMD - Age-related Macular Degeneration) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zaporeveje mrežnične vene (BRVO - Branch Retinal Vein Occlusion) ali zapore centralne mrežnične vene (CRVO - Central Retinal Vein Occlusion)) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME - Diabetic Macular Oedema) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi miopične horoidalne neovaskularizacije (miopične CNV - myopic Choroidal Neovascularisation) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Yesafili je samo za intravitrealno injiciranje.

Zdravilo Yesafili sme aplicirati samo usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij.

Odmerjanje

Vlažna starostna degeneracija makule

Priporočeni odmerek zdravila Yesafili je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine. Zdravljenje z zdravilom Yesafili se začne z eno injekcijo na mesec, tri zaporedne mesece. Interval med posameznimi odmerki se nato podaljša na dva meseca.

Zdravnik glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege presodi ali lahko interval med injekcijami ostane dva meseca ali pa ga dodatno podaljša, na primer z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, kjer se intervali med injekcijami podaljšujejo za 2- ali 4-tedne, da se ohrani stabilna ostrina vida in/ali anatomski izgled rumene pege.

Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati.

Zahtev, kako pogosto spremljati bolnika med injekcijami, ni. Spremljanje bolnika poteka po presoji zdravnika; pregledi so lahko pogostejši, kot je injiciranje zdravila.

Intervalov med injekcijami, daljših od štirih mesecev ali krajših od štirih tednov, niso preučevali. (glejte poglavje 5.1).

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapore veje mrežnične vene ali centralne mrežnične vene)

Priporočeni odmerek zdravila Yesafili je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine. Po začetni injekciji se zdravilo aplicira enkrat na mesec. Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Če ocena ostrine vida in anatomski izgled rumene pege kažeta, da bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Yesafili prenehati.

Mesečno zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežena največja ostrina vida in/ali ni znakov napredovanja bolezni. Morda bo tri ali več zaporednih mesecev potrebna 1 injekcija na mesec. Zdravljenje bo morda treba nadaljevati z režimom »zdravi in podaljšaj«, tj. s postopnim podaljševanjem intervala med injekcijami, da se ohrani stabilen vid in/ali anatomski izgled rumene pege, čeprav ni dovolj podatkov za odločitev glede dolžine intervalov. Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati.

Načrt spremljanja in zdravljenja bolnika mora določiti lečeči zdravnik in sicer glede na odziv posameznega bolnika na zdravljenje.

Spremljanje napredovanja bolezni lahko vključuje klinični pregled, funkcijske preiskave in slikovne metode (npr. optična koherentna tomografija ali fluoresceinska angiografija).

Diabetični makularni edem

Priporočeni odmerek zdravila Yesafili je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine. Zdravljenje z zdravilom Yesafili se začne z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev, nato pa nadaljuje z eno injekcijo vsaka dva meseca.

Po presoji zdravnika glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege, se lahko interval med injekcijami vzdržuje na 2 meseca ali se prilagodi posamezniku, na primer z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, kjer se intervali med injekcijami običajno podaljšujejo za 2 tedna, da se ohrani stabilna ostrina vida in/ali anatomski izgled rumene pege. Podatki o intervalih med injekcijami, daljših od štirih mesecev, so omejeni. Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati. Intervalov med injekcijami, krajših od štirih tednov, niso preučevali (glejte poglavje 5.1).

Načrt spremljanja bolnika mora določiti lečeči zdravnik. Če ocena ostrine vida in anatomskega izgleda rumene pege kaže, da bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Yesafili prenehati.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Priporočeni odmerek zdravila Yesafili je ena intravitrealna injekcija 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Dodatni odmerki se lahko uporabijo, če ocena ostrine vida in/ali anatomskega izgleda rumene pege kaže, da je bolezen še prisotna. Ponovitve bolezni je treba zdraviti kot nov pojav bolezni. Načrt spremljanja bolnika mora določiti lečeči zdravnik.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Posebne populacije

Okvara jeter in/ali ledvic

Specifičnih študij o uporabi zdravila Yesafili pri bolnikih z okvaro jeter in/ali ledvic niso izvedli. Glede na razpoložljive podatke odmerka zdravila Yesafili pri teh bolnikih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Posebna obravnava ni potrebna. Izkušnje pri bolnikih z diabetičnim makularnim edemom, starejših od 75 let, so omejene.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Yesafili pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Zdravilo Yesafili ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV.

Način uporabe

Intravitrealne injekcije mora v skladu s strokovnimi standardi in veljavnimi smernicami aplicirati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij. Potrebno je zagotoviti ustrezno anestezijo in aseptične pogoje, vključno z uporabo lokalnega mikrobiocida širokega spektra (npr. nanos povidon joda na kožo okoli očesa, veko in površino očesa). Priporoča se kirurška dezinfekcija rok, uporaba sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega instrumenta).

Takoj po intravitrealni injekciji je treba preveriti intraokularni tlak. To je možno z ugotavljanjem perfuzije glave vidnega živca ali s tonometrijo. Vedno naj bo na voljo sterilna oprema, če bi bila potrebna paracenteza.

Bolnike je treba poučiti, da po intravitrealni injekciji takoj poročajo o vseh simptomih, ki bi lahko kazali na endoftalmitis (npr. bolečina v očesu, pordelost očesa, fotofobija, zamegljen vid).

Eno napolnjeno injekcijsko brizgo se sme uporabiti za zdravljenje samo enega očesa. Če se injekcijsko brizgo uporabi za dajanje več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Izvlečni volumen brizge je količina, ki se lahko izvleče iz brizge in se ne porabi v celoti. Za zdravilo Yesafili napolnjene injekcijske brizge je izvlečni volumen vsaj 0,09 ml. **Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka** (glejte poglavje 6.6).

Injiciranje celotnega volumna napolnjene injekcijske brizge lahko povzroči preveliko odmerjanje. Za odstranitev mehurčkov in iztis presežnega volumna zdravila počasi pritiskajte na bat, dokler se **ravni rob gumijastega tesnila bata (ne konica gumijastega tesnila bata) ne poravna s črto za**

odmerjanje na brizgi (ustreza 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta) (glejte poglavji 4.9 in 6.6).

Injekcijsko iglo je treba zabosti 3,5–4,0 mm za limbusom v vitrealno votlino. Pri tem se je treba izogibati horizontalnemu meridianu in iglo usmeriti naravnost v sredino zrkla. Nato se v vitrealno votlino injicira 0,05 ml raztopine. Naslednje odmerke je treba injicirati na različna mesta beločnice.

Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči.

Za navodila glede rokovanja z zdravilom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino aflibercept ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Aktivna okužba očesa ali periokularna okužba ali sum nanjo. Aktivno hudo vnetje v očesu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije povezane z intravitrealnimi injekcijami

Intravitrealne injekcije, tudi tiste z zdravilom afliberceptom, so povezovali z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, regmatogenim odstopom mrežnice, raztrganinami mrežnice in iatrogeno travmatsko katarakto (glejte poglavje 4.8). Pri aplikaciji aflibercepta je treba vedno upoštevati ustrezne aseptične tehnike injiciranja. V tednu po prejemu injekcije je treba bolnike dodatno spremljati, da se, v primeru okužbe, lahko začne zgodnje zdravljenje.

Bolnike je treba poučiti, da takoj poročajo o katerem koli simptomu, ki bi lahko kazal na endoftalmitis ali katerega koli od zgoraj navedenih dogodkov.

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (toustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Presežni volumen zdravila je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka (glejte poglavji 4.2 in 6.6).

Povišanje intraokularnega tlaka so opazili v 60 minutah po intravitrealni injekciji, tudi po injiciranju aflibercepta (glejte poglavje 4.8). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z neustrezno zdravljenim glavkomom (zdravila Yesafili ne injicirajte, če je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg). V vseh primerih je treba zato ustrezno spremljati intraokularni tlak in perfuzijo glave vidnega živca in ustrezno ukrepati.

Imunogenost

Ker je aflibercept terapevtski protein, obstaja možnost za imunogenost zdravila Yesafili (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba poučiti, da poročajo o vseh znakih in simptomih vnetja v očesu npr. bolečini, fotofobiji ali pordelosti, ki bi lahko bili klinični znaki preobčutljivosti.

Sistemski učinki

Po intravitrealnih injekcijah zaviralcev VEGF so poročali o sistemskih neželenih učinkih, tudi krvavitvah izven očesa in arterijskih tromboemboličnih dogodkih; obstaja teoretično tveganje, da je to povezano z zaviranjem VEGF. Podatki o varnosti zdravljenja bolnikov s CRVO, BRVO, DME ali miopično CNV z anamnezo možganske kapi, prehodnih ishemičnih napadov ali miokardnega infarkta v zadnjih 6 mesecih, so omejeni. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost.

Drugo

Kot pri drugih intravitrealnih zaviralcih VEGF za zdravljenje AMD, CRVO, BRVO, DME in miopične

CNV je treba upoštevati tudi naslednje:

- Varnosti in učinkovitosti zdravljenja z afliberceptom, sočasno apliciranim v obe oči, niso sistematično preučevali (glejte poglavje 5.1). Če poteka zdravljenje istočasno na obeh očeh, to lahko privede do povečane sistemske izpostavljenosti, kar lahko poveča tveganje za sistemske neželene učinke.
- Sočasna uporaba drugih zaviralcev VEGF (žilni endotelijski rastni dejavnik)

Na voljo ni podatkov glede sočasne uporabe aflibercepta z drugimi zaviralci VEGF (sistemi ali okularni).

- Dejavniki tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice pri zdravljenju vlažne starostne degeneracije makule z zaviralci VEGF sta obsežen in/ali visok odstop pigmentnega epitelija mrežnice. Pri uvajanju aflibercepta je pri bolnikih s prisotnima navedenima dejavnikoma tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice potrebna previdnost.
- Pri bolnikih z regmatogenim odstopom mrežnice ali foramnom makule III. ali IV. stopnje je treba z zdravljenjem prenehati.
- Če pride do raztrganja mrežnice, je treba z zdravljenjem prenehati. Zdravljenje se lahko ponovno začne šele, ko je raztrganje ustrezno ozdravljeno.
- Z zdravljenjem je treba prenehati in se ga ne sme ponovno začeti prej kot ob naslednjem načrtovanem odmerku v naslednjih primerih:
 - zmanjšana najboljša korigirana ostrina vida (BCVA) ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjo oceno ostrine vida,
 - krvavitev pod mrežnico, tudi v vidni jamici (fovea centralis), ali če je velikost krvavitve ≥ 50 % celotne lezije.
- Z zdravljenjem je treba prenehati 28 dni pred načrtovano intraokularno operacijo in se ga lahko nadaljuje 28. dan po opravljeni intraokularni operaciji.
- Aflibercepta se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnega tveganja za plod (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zadnji intravitrealni injekciji aflibercepta uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).
- Na voljo so omejene izkušnje z zdravljenjem bolnikov z ishemično zaporo centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene. Pri bolnikih s kliničnimi znaki ireverzibilne izgube vidne funkcije zaradi ishemije se zdravljenja ne priporoča.

Populacije za katere je na voljo malo podatkov

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov z diabetičnim makularnim edemom zaradi sladkorne bolezni tipa I ali bolnikov s sladkorno boleznijo, pri katerih je HbA1c nad 12 % ali s proliferativno diabetično retinopatijo, so omejene.

Aflibercepta niso preučevali pri bolnikih z aktivno sistemsko okužbo ali pri bolnikih s sočasnimi očesnimi boleznimi, kot sta odstop mrežnice ali makularna luknja. Izkušnje z zdravljenjem bolnikov s sladkorno boleznijo in neurejeno hipertenzijo z afliberceptom ni. Zdravnik, ki zdravi take bolnike, mora upoštevati, da ni na voljo dovolj podatkov.

Izkušnje z zdravljenjem miopične CNV z afliberceptom pri neazijskih bolnikih, bolnikih, ki so že bili zdravljeni zaradi miopične CNV, in bolnikih z lezijami zunaj fovee (ekstrafovealne lezije), ni.

Informacije o pomožnih snoveh To zdravilo izdelek vsebuje

- manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija',
- 0,003 mg polisorbata 20 v 0,01 ml odmerka ali 0,015 mg polisorbata 20 v 0,05 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasne uporabe fotodinamičnega zdravljenja (PDT - Photodynamic Therapy) z verteporfinom in

zdravila Yesafili niso preučevali, zato varnostni profil ni dokazan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zadnji intravitrealni injekciji aflibercepta uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi aflibercepta pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na razvoj zarodka/ploda (glejte poglavje 5.3).

Čeprav je sistemska izpostavljenost po intraokularni uporabi aflibercepta zelo majhna, se aflibercepta ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če možne koristi pretehtajo možna tveganja za plod.

Dojenje

Glede na zelo omejene podatke pri ljudeh se lahko aflibercept v majhnih količinah izloča v materino mleko. Aflibercept je velika beljakovinska molekula in količina zdravila, ki ga dojenček absorbira, naj bi bila minimalna. Učinki aflibercepta na dojenega novorojenčka/dojenčka niso znani.

Kot previdnostni ukrep dojenje med uporabo zdravila Yesafili ni priporočljivo.

Plodnost

Izsledki študij na živalih, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost velika, kažejo, da ima lahko aflibercept škodljiv vpliv na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Taki učinki niso pričakovani po okularni uporabi, kjer je sistemska izpostavljenost zelo majhna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi začasnih motenj vida, povezanih z injekcijo ali preiskavo oči, imajo injekcije aflibercepta blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se jim vid dovolj ne izboljša.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V osmih študijah III. faze je bilo v populacijo za oceno varnosti zdravila vključenih skupaj 3102 bolnikov. Od teh bolnikov jih je bilo 2501 zdravljenih s priporočenim odmerkom 2 mg.

Resni očesni neželeni učinki, povezani s postopkom injiciranja, ki so se pojavili v zdravljenem očesu, pri manj kot 1 od 1900 intravitrealnih injekcij aflibercepta, so vključevali slepoto, endoftalmitis, odstop mrežnice, travmatsko katarakto, katarakto, krvavitev v steklovino, odstop steklovine in povišan intraokularni tlak (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejše opaženi neželeni učinki (pri vsaj 5 % bolnikov, zdravljenih z afliberceptom) so bili krvavitev pod očesno veznico (25 %), retinalna krvavitev (11 %), zmanjšana ostrina vida (11 %), bolečina v očesu (10 %), katarakta (8 %), povišan intraokularni tlak (8 %), odstop steklovine (7 %) in motnjave v steklovini (7 %).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Spodaj opisani podatki o varnosti vključujejo vse neželene učinke iz osmih študij III. faze za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV, ki so zelo verjetno povezani s postopkom injiciranja ali zdravlilom.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti kot sledi:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Vsi neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem v študijah III. faze (zbrani podatki iz študij III. faze za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV) ali v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost***
Očesne bolezni	zelo pogosti	zmanjšana ostrina vida, retinalna krvavitev, krvavitev pod očesno veznico, bolečina v očesu
	pogosti	zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice*, odstop pigmentnega epitelija mrežnice, degeneracija mrežnice, krvavitev v steklovino, katarakta, kortikalna katarakta, nuklearna katarakta, subkapsularna katarakta, erozija roženice, abrazija roženice, povišanje intraokularnega tlaka, zamegljen vid, motnjave v steklovini, odstop steklovine, bolečina na mestu injiciranja, občutek tujka v očesu, močnejše solzenje, edem veke, krvavitev na mestu injiciranja, pikčasti keratitis, hiperemija veznice, očesna hiperemija
	občasni	endoftalmitis**, odstop mrežnice, raztrganine mrežnice, iritis, uveitis, iridociklitis, motnjave leče, poškodba roženičnega epitelija, draženje na mestu injiciranja, nenormalen občutek v očesu, draženje veke, motnjave v sprednjem prekatu, edem roženice
	redki	slepota, travmatska katarakta, vitritis, hipopion
	neznana	skleritis****

* Stanja, za katera je znano, da so povezana z vlažno AMD. Opazili so jih samo v študijah vlažne AMD.

** endoftalmitis s pozitivno in negativno kulturo

*** Poročila o preobčutljivostnih reakcijah iz obdobja trženja vključujejo osip, pruritus, urtikarijo in posamezne primere hudih anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij.

**** poročila iz obdobja trženja

Opis izbranih neželenih učinkov

V študijah III. faze pri bolnikih z vlažno AMD je bila povečana incidenca krvavitev pod očesno veznico pri bolnikih, ki so prejeli antitrombotike. Med bolniki, ki so prejeli ranibizumab in aflibercept je bilo povečanje incidence primerljivo.

Arterijski trombembolični dogodki so neželeni učinki, ki so morda povezani s sistemskim zaviranjem VEGF. Teoretično obstaja tveganje za arterijske trombembolične dogodke, tudi možgansko kap in miokardni infarkt, po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z AMD, DME, RVO, miopično CNV so opazili nizkstopnjo incidence trombemboličnih dogodkov. Pri indikacijah niso opazili razlik med skupinami, zdravljenimi z afliberceptom in primerjalno skupino.

Kot pri vseh terapevtskih proteinih obstaja tudi pri zdravilu Yesafili možnost za razvoj imunogenosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so uporabljali enkrat na mesec odmerke do 4 mg; v posameznih primerih pa je prišlo do prekomernega odmerjanja z odmerki po 8 mg.

Prekomerno odmerjanje z injiciranjem večje količine raztopine lahko poviša intraokularni tlak. V primeru prevelikega odmerjanja je treba spremljati intraokularni tlak in uvesti ustrezno zdravljenje, če lečeči zdravnik oceni, da je potrebno (glejte poglavje 6.6).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni/učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije, oznaka ATC: S01LA05

Zdravilo Yesafili je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega VEGF, vezanega na Fc del humanega IgG1.

Aflibercept je pridobljen z rekombinantno DNK tehnologijo v K1 celicah jajčnika kitajskega hrčka. Aflibercept deluje kot topen vabni receptor, ki veže VEGF-A in PlGF z večjo afiniteto kot njihovi naravni receptorji, zato lahko zavira vezavo in aktivacijo sorodnih receptorjev VEGF.

Mehanizem delovanja

Žilni endotelijski rastni dejavnik-A (VEGF-A) in placentalni rastni dejavnik (PlGF) spadata v skupino VEGF angiogenih dejavnikov, ki lahko delujejo kot močni dejavniki mitogene, kemotaktične in žilne prepustnosti za endotelijske celice. VEGF deluje preko dveh tirozinkinaznih receptorjev, VEGFR-1 in VEGFR-2, ki sta prisotna na površini endotelijskih celic. PlGF se veže samo na VEGFR-1, ki je prisoten tudi na površini levkocitov. Prekomerna aktivacija teh receptorjev z VEGF-A lahko povzroči patološko neovaskularizacijo in prekomerno žilno prepustnost. PlGF lahko v teh procesih deluje sinergično z VEGF-A, znano pa je tudi, da pospešuje infiltracijo levkocitov in vnetje žil.

Farmakodinamični učinki

Vlažna starostna degeneracija makule

Za vlažno AMD je značilna patološka horoidalna neovaskularizacija (CNV). Iztekanje krvi in tekočin iz CNV lahko povzroči zadebelitev ali edem mrežnice in/ali sub-/intraretinalno krvavitev ter posledično izgubo ostrine vida.

Pri bolnikih, zdravljenih z afliberceptom (ena injekcija na mesec, tri zaporedne mesece, nato pa ena injekcija vsaka dva meseca), se je centralna debelina mrežnice (CRT - Central Retinal Thickness) zmanjšala kmalu po uvedbi zdravljenja in tudi povprečna velikost CNV lezije se je zmanjšala, kar je bilo v skladu z izsledki, vidnimi pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab 0,5 mg vsak mesec.

V študiji VIEW1 je bila CRT, merjena z optično koherentno tomografijo (OCT - Optical Coherence Tomography), v 52. tednu v povprečju zmanjšana (–130 mikronov v skupini, ki je prejela aflibercept 2 mg vsaka dva meseca oziroma –129 mikronov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5 mg vsak mesec). Tudi v študiji VIEW2 je bila v 52. tednu CRT, merjena z OCT, v povprečju zmanjšana (–149 mikronov v skupini, ki je prejela aflibercept 2 mg vsaka dva meseca oziroma –139 mikronov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5 mg vsak mesec). Zmanjšana CNV in zmanjšana CRT sta bili običajno ohranjeni tudi v drugem letu študij.

Študijo ALTAIR so izvedli pri japonskih bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni za vlažno AMD.

Izsledki študije so bili podobni izsledkom v študijah VIEW, in sicer ena injekcija na mesec, tri zaporedne mesece, nato ena injekcija po dveh mesecih, nato pa so nadaljevali z režimom »zdravi in podaljšaj«, tj. s spremenljivimi intervali med injekcijami (intervale so podaljševali za 2- ali 4-tedne) do največ 16 tedenskega intervala, ki je bil v skladu z vnaprej določenimi kriteriji. V 52. tednu je bila CRT, merjena z OCT, v povprečju zmanjšana (–134,4 mikronov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma –126,1 mikronov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Delež bolnikov brez tekočine na OCT v 52. tednu je bil 68,3 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 69,1 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. V drugem letu študije ALTAIR se je zmanjšanje CRT na splošno ohranilo v obeh skupinah zdravljenja.

Študija ARIES je bila zasnovana za raziskovanje neinferiornosti režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj« aflibercepta 2 mg, ki se začne takoj po prejemu ene injekcije na mesec, tri zaporedne mesece, in nato še ene injekcije po dveh mesecih, v primerjavi z uvedbo režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne po enem letu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so vsaj enkrat v času študije potrebovali pogostejše odmerjanje kot je vsakih 8 tednov (Q8), je CRT ostala višja, povprečno zmanjšanje CRT od izhodišča do 104. tedna pa je bilo –160,4 mikronov, podobno kot pri bolnikih, zdravljenih vsakih 8 tednov (Q8) ali manj pogostih intervalih.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali zapore veje mrežnične vene

Pri CRVO in BRVO se pojavi ishemija mrežnice in spodbuja sproščanje VEGF, ki nato destabilizira tesne stike med endotelijskimi celicami in spodbuja njihovo proliferacijo. Povečano sproščanje VEGF je povezano z razpadanjem krvno-mrežnične pregrade, povečanjem prepustnosti žil, edemom mrežnice in zapleti neovaskularizacije.

Pri bolnikih, zdravljenih s 6 zaporednimi mesečnimi injekcijami aflibercepta 2 mg je bil opažen dosleden, hiter in robusten morfološki odgovor (na podlagi meritev izboljšanj povprečne CRT). V 24. tednu je bilo zmanjšanje CRT superiorno v primerjavi s kontrolno skupino v vseh treh študijah (COPERNICUS pri CRVO: –457 oziroma –145 mikronov; GALILEO pri CRVO: –449 oziroma –169 mikronov; VIBRANT pri BRVO: –280 oziroma –128 mikronov). Zmanjšanje CRT glede na izhodiščne vrednosti se je ohranilo do konca vsake študije, do 100. tedna v študiji COPERNICUS, 76. tedna v študiji GALILEO in 52. tedna v študiji VIBRANT.

Diabetični makularni edem

Diabetični makularni edem je posledica diabetične retinopatije in zanj sta značilna povečana žilna prepustnost in poškodbe mrežničnih kapilar, kar lahko povzroči izgubo ostrine vida. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yesafili, od katerih jih je bila večina razvrščenih med bolnike s sladkorno boleznijo tipa II, je bil opažen hiter in robusten morfološki odgovor (CRT, DRSS nivo).

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} so opazili statistično značilno večje povprečno zmanjšanje CRT glede na izhodiščne vrednosti do 52. tedna v skupinah, ki so prejemale aflibercept kot v kontrolnih skupinah z laserskim zdravljenjem (–192,4 oziroma –183,1 mikronov v skupinah, ki so prejemale aflibercept 2Q8, ter –66,2 oziroma –73,3 mikronov v kontrolnih skupinah). V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} se je zmanjšanje v 100. tednu ohranilo pri –195,8 mikronov oziroma –191,1 mikronov v skupinah, ki so prejemale aflibercept 2Q8, ter –85,7 mikronov oziroma –83,9 mikronov v kontrolnih skupinah.

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} je bilo na vnaprej določen način ocenjeno izboljšanje za ≥ 2 stopnji po lestvici resnosti diabetične retinopatije. Ocena po lestvici resnosti diabetične retinopatije je bila možna pri 73,7 % bolnikov v študiji VIVID^{DME} in 98,3 % bolnikov v študiji VISTA^{DME}. V 52. tednu je prišlo do izboljšanja za ≥ 2 stopnji po lestvici resnosti diabetične retinopatije pri 27,7 % oziroma 29,1 % bolnikov v skupinah, ki sta prejemale aflibercept 2Q8, ter pri 7,5 % oziroma 14,3 % bolnikov v kontrolnih skupinah. V 100. tednu je bil odstotek 32,6 % oziroma 37,1 % v skupinah, ki sta prejemale aflibercept 2Q8, ter 8,2 % oziroma 15,6 % v kontrolnih skupinah.

V študiji VIOLET so primerjali tri različne režime odmerjanja aflibercepta 2 mg za zdravljenje DME

po vsaj enem letu zdravljenja v fiksni intervali, kjer se je zdravljenje začelo z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev; nato pa so nadaljevali z eno injekcijo vsaka dva meseca. V 52. in tednu študije, tj. v drugem in tretjem letu zdravljenja, so bile povprečne spremembe CRT klinično podobne pri režimih odmerjanja »zdravi in podaljšaj« (ZIP), *pro re nata* (2PRN) in 2Q8, –2,1, 2,2 oziroma –18,8 mikronov v 52. tednu in 2,3, –13,9 oziroma –15,5 mikronov v 100. tednu.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Miopična horoidalna neovaskularizacija (miopična CNV) je pogost vzrok izgube vida pri odraslih s patološko kratkovidnostjo. Razvije se kot mehanizem za celjenje ran, ki so posledice ruptur Bruchove membrane in najbolj ogrožajo vid pri patološki kratkovidnosti.

Pri bolnikih, zdravljenih z afliberceptom, v študiji MYRROR (ena injekcija na začetku zdravljenja, dodatne injekcije pa v primeru vztrajanja bolezni ali ponovitvi), se je kmalu po začetku zmanjšala CRT, v korist zdravljenja z zdravilom Yesafili v 24. tednu (–79 mikronov v skupini, zdravljeni z afliberceptom 2 mg oziroma –4 mikrone v kontrolni skupini), ki se je ohranila do 48. tedna. Dodatno se je zmanjšala povprečna velikost CNV lezije.

Klinična učinkovitost in varnost

Vlažna starostna degeneracija makule

Varnost in učinkovitost aflibercepta so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah pri bolnikih z vlažno AMD (VIEW1 in VIEW2), v katerih je bilo zdravljenih skupno 2412 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (1817 bolnikov je bilo zdravljenih z afliberceptom). Bolniki so bili stari od 49 do 99 let, v povprečju 76 let. V teh kliničnih študijah je bilo približno 89 % (1616/1817) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela aflibercept, starih 65 let ali več, približno 63 % (1139/1817) jih je bilo starih 75 let ali več. V vseh študijah so bolnike naključno razporedili v enega od štirih režimov odmerjanja v razmerju 1:1:1:1:

- 1) Aflibercept 2 mg vsakih 8 tednov po 3 začetnih mesečnih odmerkih (aflibercept 2Q8);
- 2) Aflibercepto 2 mg vsake 4 tedne (aflibercept 2Q4);
- 3) Aflibercept 0,5 mg vsake 4 tedne (aflibercept 0,5Q4) in
- 4) ranibizumab 0,5 mg vsake 4 tedne (ranibizumab 0,5Q4).

V drugem letu študij so bolniki še naprej prejeli odmerke v jakostih, v katere so bili randomizirani na začetku, vendar s spremenjenim režimom odmerjanja, glede na oceno ostrine vida in anatomske izgled rumene pege, z največjim intervalom odmerjanja 12 tednov, kar je bilo opredeljeno v protokolu.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so ohranili vid, tj. izguba manj kot 15 črk ostrine vida v 52. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

V študiji VIEW1 je v 52. tednu v skupini bolnikov, zdravljenih z afliberceptom 2Q8, vid ohranilo 95,1 % bolnikov v primerjavi s 94,4 % bolnikov v skupini, ki so prejeli ranibizumab 0,5Q4. V študiji VIEW2 je v 52. tednu v skupini bolnikov, zdravljenih z afliberceptom 2Q8, vid ohranilo 95,6 % bolnikov v primerjavi s 94,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5Q4. V obeh študijah se je pokazalo, da je zdravljenje z afliberceptom neinferiorno in klinično enakovredno zdravljenju z ranibizumabom 0,5Q4.

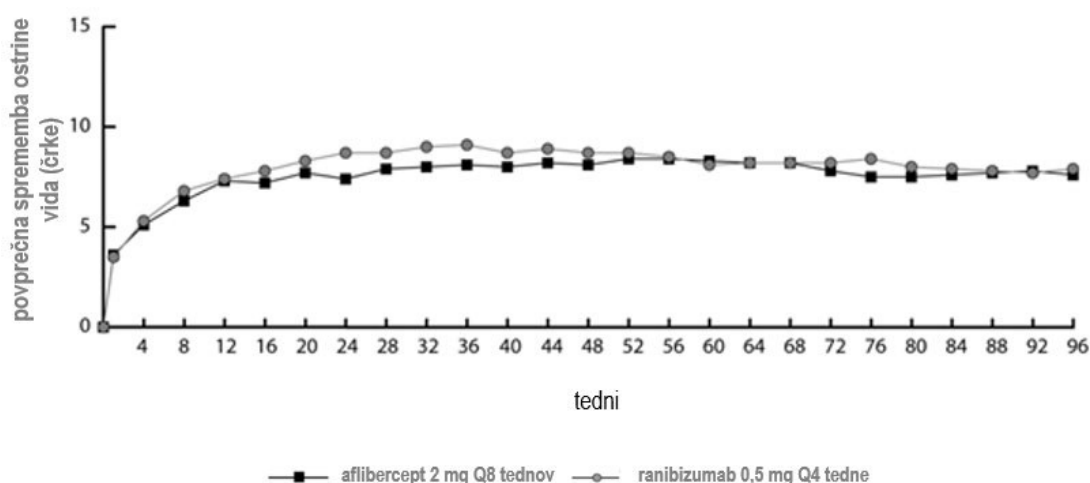
Podrobnejši izsledki analiz združenih podatkov iz obeh študij so prikazani v preglednici 2 in sliki 1.

Preglednica 2: Izidi učinkovitosti v 52. (primarna analiza) in 96. tednu; združeni podatki iz študijVIEW1 in VIEW2^B

Izid učinkovitosti	Aflibercept 2Q8 ^E (aflibercepto 2 mg vsakih 8 tednov po 3 začetnih mesečnih odmerkih) (N = 607)		ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg vsake 4 tedne) (N = 595)	
	52. teden	96. teden	52. teden	96. teden
Povprečno število injekcijod začetka	7,6	11,2	12,3	16,5
Povprečno število injekcijod 52. do 96. tedna		4,2		4,7
Delež bolnikov, ki so izgubili < 15 črk glede na izhodiščne vrednosti(PPS ^A)	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^B	91,60 %
Razlika ^C (95 % IZ) ^D	0,9 % (-1,7; 3,5) ^F	0,8 % (-2,3; 3,8) ^F		
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^A tablicami, gledena izhodiščne vrednosti	8,40	7,62	8,74	7,89
Razlika v povprečni vrednosti LS ^A (ETDRStablice) ^C (95 % IZ) ^D	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Delež bolnikov, ki so pridobili > 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Razlika ^C (95 % IZ) ^D	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

- A) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA PPS: po protokolu (Per Protocol Set)
- B) Celotna analiza (FAS - Full Analysis Set), zadnje opazovanje preneseno naprej (LOCF - Last ObservationCarried Forward) za vse analize, razen za delež bolnikov z ohranjeno ostrino vida v 52. tednu, kar je po protokolu
- C) Razlika je vrednost skupine, ki je prejela aflibercept minus vrednost skupine, ki je prejela ranibizumab. Pozitivna vrednost je v korist aflibercepta.
- D) Interval zaupanja (IZ), izračunan z normalnim približevanjem
- E) Po uvedbi zdravljenja s tremi mesečnimi odmerki
- F) Interval zaupanja, ki je v celoti nad -10 %, kaže na neinferiornost aflibercepta v primerjavi z ranibizumabom

Slika 1. Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 96. tedna za združene podatke iz študij VIEW1 in VIEW2



V analizi združenih podatkov iz študij VIEW1 in VIEW2 je pri zdravljenju z afliberceptom prišlo do klinično značilnih sprememb vnaprej določenega sekundarnega cilja učinkovitosti po vprašalniku National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) glede na izhodiščne vrednosti, brez klinično pomembnih razlik v primerjavi z ranibizumabom. Obseg teh sprememb je bil podoben kot v objavljenih študijah in ustreza pridobitvi 15 črk BCVA (najboljša korigirana ostrina vida).

V drugem letu študij se je učinkovitost v splošnem ohranila do zadnjega ocenjevanja v 96. tednu; pri 2–4 % bolnikov so bile potrebne vse injekcije v intervalu enega meseca; pri tretjini bolnikov pa je bila po enem mesecu potrebna vsaj ena injekcija.

Zmanjšanje povprečne velikosti CNV lezije je bilo očitno pri vseh skupinah odmerkov v obeh študijah.

Izsledki glede učinkovitosti v vseh ocenjenih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, ostrino vida ob izhodišču, vrsto lezije, velikost lezije) v vsaki študiji in v analizi združenih podatkov so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

Študija ALTAIR je trajala 96 tednov in je bila multicentrična, randomizirana, odprta študija, v katero je bilo vključenih 247 japonskih bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni za vlažno AMD. Namen študije je bil oceniti, učinkovitost in varnost aflibercepta po dveh različnih režimih podaljševanja intervalov med injekcijami (za 2 oziroma 4 tedne) z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«.

Vsi bolniki so prejeli eno injekcijo aflibercepta 2 mg na mesec, tri zaporedne mesece, nato pa še eno injekcijo po dveh mesecih. V 16. tednu so bili bolniki randomizirani (v razmerju 1:1) v dve skupini zdravljenja: 1) skupina zdravljenja z afliberceptom, ki so ji interval med injekcijami spreminjali po 2-tedna in 2) skupina zdravljenja z afliberceptom, ki so ji interval med injekcijami spreminjali po 4-tedne. Podaljšanje ali skrajšanje intervala med injekcijami je bilo določeno glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege, določenem po protokolu; največji interval med injekcijami je bil 16 tednov za obe skupini.

Primarni cilj učinkovitosti je bila povprečna sprememba BCVA od izhodiščne vrednosti do 52. tedna. Sekundarni cilj učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki niso izgubili ≥ 15 črk oziroma delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA, od izhodiščne vrednosti do 52. tedna.

V 52. tednu so bolniki v skupini zdravljeni z režimom »zdravi in podaljšaj« pridobili v povprečju 9,0 črk od izhodiščne vrednosti v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 8,4 črk v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne [razlika v povprečni vrednosti LS v črkah (95 % IZ): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Delež bolnikov, ki niso izgubili ≥ 15 črk je bil podoben v obeh skupinah (96,7 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna

oziroma 95,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne). V 52. tednu je bil delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk, 32,5 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 30,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Delež bolnikov, ki so jim podaljšali interval odmerjanja na 12 tednov ali več, je bil 42,3 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna in 49,6 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Pri 40,7 % bolnikov je bil v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, interval podaljšán na 16 tednov. Na zadnjem obisku, pred 52. tednom je 56,8 % bolnikov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna in 57,8 % bolnikov, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, prejelo naslednjo injekcijo po 12 tednih ali kasneje.

V drugem letu študije se je učinkovitost v splošnem ohranila do vključno zadnjega ocenjevanja v 96. tednu, pri čemer so v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, pridobili povprečno 7,6 črk glede na izhodiščne vrednosti, v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, pa za 6,1 črk. Delež bolnikov, ki so jim podaljšali interval odmerjanja na 12 tednov ali več, je bil 56,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, in 60,2 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Na zadnjem obisku pred 96. tednom je 64,9 % bolnikov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, in 61,2 % bolnikov, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, prejelo naslednjo injekcijo po 12 tednih ali kasneje. V drugem letu zdravljenja so bolniki v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, prejeli povprečno 3,6 injekcij, v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, pa 3,7 injekcij. V 2-letnem obdobju zdravljenja so bolniki prejeli povprečno 10,4 injekcij.

Okularni in sistemski profil varnosti sta bila podobna varnostnemu profilu, ugotovljenem v ključnih študijah VIEW1 in VIEW2.

Študija ARIES je trajala 104 tedne in je bila multicentrična, randomizirana, odprta, z učinkovino nadzorovana študija, v katero je bilo vključenih 269 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni zaradi vlažne AMD, namenjena za oceno neinferiornosti, tako glede učinkovitosti kot tudi varnosti režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne takoj po prejemu ene injekcije na mesec, tri zaporedne mesece, in nato še ene injekcije po dveh mesecih, v primerjavi z uvedbo režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne po prvem letu zdravljenja. V študiji ARIES so raziskovali tudi odstotek bolnikov, ki so po presoji raziskovalca potrebovali pogostejše zdravljenje kot vsakih 8 tednov. Izmed 269 bolnikov jih je 62 v času študije vsaj enkrat prejelo pogostejše odmerjanje. Ti bolniki so ostali v študiji in prejeli zdravljenje po klinični presoji raziskovalca, vendar ne pogostejše kot vsake 4 tedne, nato pa so se lahko pri njih intervali zdravljenja ponovno podaljšali. Po odločitvi za pogostejše zdravljenje je bil povprečni interval zdravljenja 6,1 tedna. V 104. tednu je bila BCVA nižja pri bolnikih, ki so potrebovali bolj intenzivno zdravljenje vsaj enkrat med študijo, kot pri bolnikih, ki tega niso potrebovali, povprečna sprememba BCVA od izhodiščne vrednosti do konca študije pa je bila $+2,3 \pm 15,6$ črk. Med bolniki, ki so bili pogostejše zdravljeni, je 85,5 % ohranilo vid, tj. izgubili so manj kot 15 črk, 19,4 % bolnikov pa je pridobilo 15 črk ali več. Varnostni profil bolnikov, zdravljenih pogostejše kot vsakih 8 tednov, je bil primerljiv z varnostnimi podatki ugotovljenimi v študijah VIEW1 in VIEW2.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene

Varnost in učinkovitost aflibercepta so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z makularnim edemom, ki nastane kot posledica CRVO (COPERNICUS in GALILEO), v katerih je bilo zdravljenih skupno 358 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (217 bolnikov je bilo zdravljenih z afliberceptom). Bolniki so bili stari od 22 do 89 let, v povprečju 64 let. V študijah CRVO je bilo približno 52 % (112/217) bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela aflibercept, starih 65 ali več, približno 18 % (38/217) jih je bilo starih 75 let ali več. V obeh študijah so bolnike naključno razporedili v razmerju 3:2 v skupino, ki je vsake 4 tedne prejela 2 mg aflibercepta (2Q4) ali v kontrolno skupino, ki je vsake 4 tedne prejela injekcije placeba, skupno 6 injekcij.

Po šestih zaporednih mesečnih injekcijah so bolniki prejeli zdravilo le, če so izpolnjevali vnaprej

določene kriterije za ponovno zdravljenje, razen bolniki v kontrolni skupini v študiji GALILEO, ki so še naprej prejemali placebo (kontrola kontrolne skupine) do 52. tedna. Od tedaj so zdravili vse bolnike, ki so izpolnjevali vnaprej določene kriterije.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Spremenljivka sekundarne učinkovitosti je bila sprememba v ostrini vida v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Razlika med zdravljenima skupinama je bila v obeh študijah statistično značilna v korist aflibercepta. V obeh ključnih študijah je bilo največje izboljšanje ostrine vida doseženo v tretjem mesecu, ki mu je sledila stabilizacija ostrine vida in CRT do šestega meseca. Statistično značilna razlika se je ohranila do 52. tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz obeh študij so prikazani v preglednici 3 in sliki 2.

Preglednica 3: Izidi učinkovitosti v 24. tednu, 52. tednu in 76. tednu/100 (celotna analiza z LOCF^C) v študijah COPERNICUS in GALILEO

Izid učinkovitosti	COPERNICUS						GALILEO					
	24 tednov		52 tednov		100 tednov		24 tednov		52 tednov		76 tednov	
	aflibercept 2 mg vsake 4 tedne (N = 114)	kontrolna skupina (N = 73)	aflibercept 2 mg (N = 114)	kontrolna skupina ^E (N = 73)	aflibercept ^F 2 mg (N = 114)	kontrolna skupina E,F (N = 73)	aflibercept 2 mg vsake 4 tedne (N = 103)	kontrolna skupina (N = 68)	zdravilo aflibercept 2 mg (N = 103)	kontrolna skupina (N = 68)	zdravilo aflibercept ^G 2 mg (N = 103)	kontrolna skupina ^G (N = 68)
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Prilagojena razlika ^{A,B,E} (95 % IZ) vrednost 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	
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^C tablicami, glede na izhodiščne vrednosti (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)
Razlika v povprečni vrednosti ^{L,S,A,C,D,E} (95 % IZ) vrednost 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) Razlika med skupino, ki je prejela aflibercept 2 mg vsake 4 tedne in kontrolno skupino

B) Razlika in interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Cochran-Mantel-Haenszelovega (CMH) testa, prilagojenega za regijo (Amerika v primerjavi s preostalim svetom za študijo COPERNICUS in Evropa v primerjavi s Azijo/Pacifikom za študijo GALILEO) in izhodiščno vrednostjo BCVA (> 20/200 in ≤ 20/200)

C) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

SD: standardna deviacija (Standard deviation)

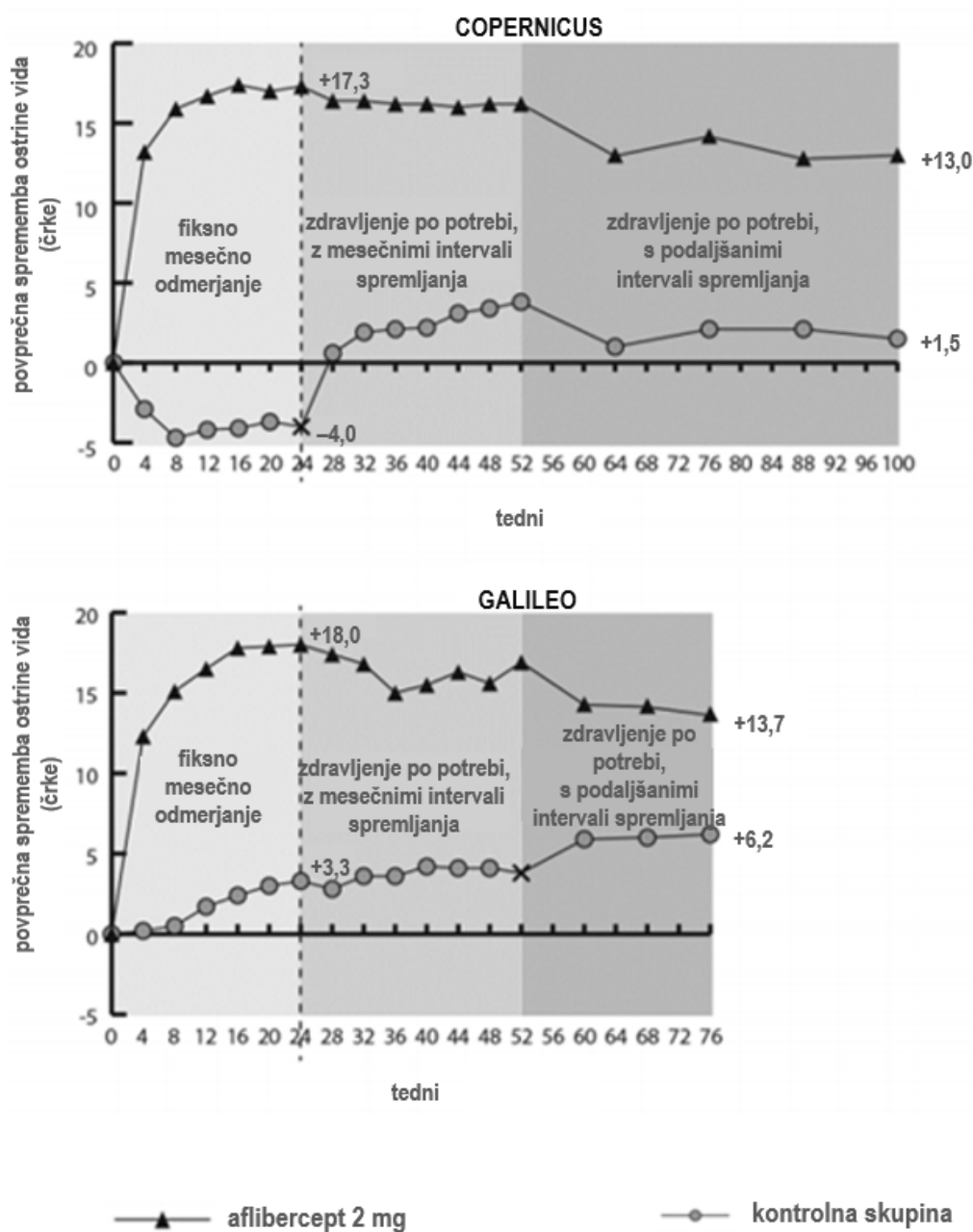
LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)

D) Povprečna razlika najmanjših kvadratov (LS) in interval zaupanja (IZ) na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina, regija (Amerika v

primerjavi s preostalim svetom za študijo COPERNICUS in Evropa v primerjavi z Azijo/Pacifikom za študijo GALILEO) in izhodiščna vrednost BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$)

- E) V študiji COPERNICUS so bolniki v kontrolni skupini lahko med 24. do 52. tednom prejeli aflibercept glede na potrebe vsake 4 tedne; bolniki so na pregled prihajali vsake 4 tedne
- F) V študiji COPERNICUS so bolniki v kontrolni skupini in bolniki zdravljeni z afliberceptom 2 mg, od 52. do 96. tedna, prejeli aflibercept 2 mg glede na potrebe vsake 4 tedne; bolniki so imeli obvezne preglede vsake tri mesece oziroma so na preglede prihajali pogosteje, tudi vsake 4 tedne, če je bilo potrebno.
- G) V študiji GALILEO so bolniki v kontrolni skupini in bolniki zdravljeni z afliberceptom 2 mg, od 52. do 68. tedna, prejeli aflibercept 2 mg glede na potrebe vsakih 8 tednov; bolniki so imeli obvezne preglede vsakih 8 tednov.

Slika 2: Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 76/100 tedna v študijah COPERNICUS in GALILEO (celotna analiza)



✕ predstavlja prehod kontrolne skupine na zdravljenje z afliberceptom 2 mg

V študiji GALILEO je bil na začetku delež perfundiranih bolnikov s CRVO v skupini, ki je prejela aflibercept 86,4 % (N = 89) in 79,4 % (N = 54) v skupini, ki je prejela placebo. V 24. tednu je bil ta delež 91,8 % (N = 89) v skupini, ki je prejela aflibercept in 85,5 % (N = 47) v skupini, ki je prejela placebo. Ta delež se je ohranil do 76. tedna s 84,3 % (N = 75) v skupini, ki je prejela aflibercept in 84,0 % (N = 42) v skupini, ki je prejela placebo.

V študiji COPERNICUS je bil na začetku delež perfundiranih bolnikov s CRVO v skupini, ki je prejela aflibercept 67,5 % (N = 77) in 68,5 % (N = 50) v skupini, ki je prejela placebo. V 24. tednu je bil ta delež 87,4 % (N = 90) v skupini, ki je prejela aflibercept in 58,6 % (N = 34) v skupini, ki je prejela placebo. Ta delež se je ohranil do 100. tedna s 76,8 % (N = 76) v skupini, ki je prejela aflibercept in 78 % (N = 39) v skupini, ki je prejela placebo. Bolniki v skupini, ki je

prejemala placebo, so bili primerni za aplikacijo zdravila od 24. tedna dalje. Koristni učinki zdravljenja z zdravilom afliberceptom na vid so bili na začetku podobni v podskupinah perfundiranih in neperfundiranih bolnikov. Učinki zdravljenja v vseh podskupinah, ki jih je bilo možno oceniti (npr. glede na starost, spol, raso, ostrino vida ob izhodišču, trajanje zapore centralne mrežnične vene) v vsaki študiji, so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

V analizi združenih podatkov iz študij GALILEO in COPERNICUS, je aflibercept pokazal klinično pomembne spremembe glede na izhodiščno stanje pri predhodno določenih sekundarnih ciljnih učinkovitosti po National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Velikost teh sprememb je bila podobna tistim, o katerih so poročali v objavljenih študijah, kar ustreza pridobitvi 15 črk BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore veje mrežnične vene

Varnost in učinkovitost aflibercepta so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji pri bolnikih z makularnim edemom, ki nastane kot posledica BRVO (VIBRANT), vključno z delno zaporo veje mrežnične vene. V študiji so zdravili skupno 181 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (91 bolnikov je bilo zdravljenih z afliberceptom). Bolniki so bili stari od 42 do 94 let, v povprečju 65 let. V študiji BRVO je bilo približno 58 % (53/91) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejemala aflibercept, starih 65 ali več, približno 23 % (21/91) jih je bilo starih 75 let ali več. V študiji so bolnike naključno razporedili v razmerju 1:1 v skupino, ki je po 6 začetnih zaporednih mesečnih injekcij ali začetnem zdravljenju z lasersko fotokoagulacijo (kontrolna skupina z laserskim zdravljenjem), vsakih 8 tednov prejemala 2 mg aflibercepta. Bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem so bili lahko dodatno zdravljeni z lasersko fotokoagulacijo (imenovano »rešilno lasersko zdravljenje«), ki se je začelo v 12. tednu, z najkrajšim intervalom 12 tednov. Glede na vnaprej določene kriterije so bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, lahko od 24. tedna prejeli rešilno zdravljenje z afliberceptom v odmerku 2 mg, vsake 4 tedne, tri zaporedne mesece, nato pa so nadaljevali z injekcijami vsakih 8 tednov.

V študiji VIBRANT je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi in zdravljenje z afliberceptom je bilo superiornost primerjavi s kontrolno skupino z laserskim zdravljenjem.

Spremenljivka sekundarne učinkovitosti je bila sprememba v ostrini vida v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnim stanjem in je bila statistično značilna v korist aflibercepta v študiji VIBRANT. Izboljšanje ostrine vida je bilo doseženo hitro, največje izboljšanje je bilo doseženo v tretjem mesecu. Učinek se je ohranil do 12. meseca.

V kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem je 67 bolnikov v začetku 24. tedna prejelo rešilno zdravljenje z afliberceptom (aktivna kontrola/zdravilo aflibercept 2 mg), kar se je kazalo v izboljšanju ostrine vida za 5 črk od 24. do 52. tedna.

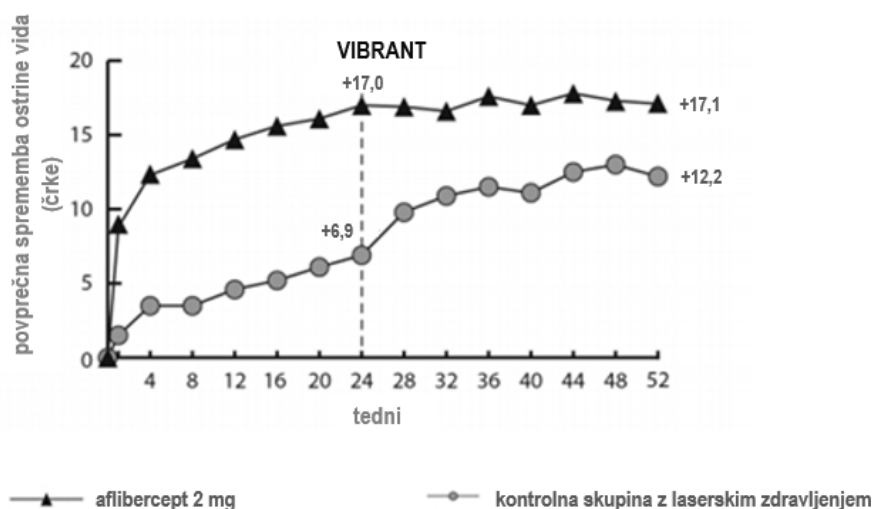
Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študije VIBRANT so prikazani v preglednici 4 in sliki 3.

Preglednica 4: Izidi učinkovitosti v 24. tednu in 52. tednu (celotna analiza z LOCF) v študiji VIBRANT

Izid učinkovitosti	VIBRANT			
	24 tednov		52 tednov	
	aflibercept 2 mg, vsake 4 tedne (N = 91)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 90)	aflibercept 2 mg, vsakih 8 tednov (N = 91)^D	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) / aflibercept 2mg^E (N = 90)
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk gledena izhodiščne vrednosti (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Prilagojena razlika ^{A,B} (%) (95 % IZ) vrednost p	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami gledena izhodiščne vrednosti (SD)	17,0(11,9)	6,9(12,9)	17,1(13,1)	12,2 (11,9)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{A,C} (95 % IZ) vrednost p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^F	

- A) Razlika med skupino, ki je prejela aflibercept 2 mg vsake 4 tedne in kontrolno skupino z laserskim zdravljenjem
- B) Razlika in 95 % interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Mantel-Haenszelove prilagojene sheme, prilagojene za regijo (Severna Amerika vs. Japonska) in izhodiščno vrednostjo BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$)
- C) Povprečna razlika najmanjših kvadratov (LS) in 95 % intervala zaupanja (IZ) na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina, izhodiščna vrednost BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$) in regija (Severna Amerika vs. Japonska) kot fiksni učinek, in izhodiščna vrednost BCVA kot kovariance
- D) Od 24. tedna je bil interval med injkcijami v skupini, ki je prejela aflibercept podaljšan za vse bolnike od 4 tednov na 8 tednov (do 48. tedna)
- E) V začetku 24. tedna so bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem lahko prejeli rešilno zdravljenje za afliberceptom, če je bil izpolnjen vsaj en vnaprej določen kriterij ustreznosti. Skupno 67 bolnikov v tej skupini je prejelo rešilno zdravljenje z afliberceptom. Fiksen režim za rešilno zdravljenje z afliberceptom je bil trikrat aflibercept 2 mg vsake 4 tedne, nato pa vsakih 8 tednov.
- F) Nominalna vrednost p

Slika 3: Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti do 52. tedna v študiji VIBRANT



Na začetku je bil delež perfundiranih bolnikov v skupini, ki je prejela aflibercept, in v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, 60 % oziroma 68 %. V 24. tednu je bil ta delež 80 % oziroma 67 %. V skupini, ki je prejela aflibercept se je delež perfundiranih bolnikov ohranil do 52. tedna. V kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, kjer so bili od 24. tedna bolniki primerni za rešilno zdravljenje z afliberceptom, se je delež perfundiranih bolnikov do 52. tedna povečal na 78 %.

Diabetični makularni edem

Varnost in učinkovitost aflibercepta so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah pri bolnikih z DME (VIVID^{DME} in VISTA^{DME}), v katerih je bilo zdravljenih skupno 862 bolnikov, učinkovitost je bila ocenjena pri 576 bolnikih, ki so bili zdravljeni z afliberceptom. Bolniki so bili stari od 23 do 87 let, v povprečju 63 let. V študijah DME je bilo približno 47 % (268/576) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela aflibercept, starih 65 ali več, približno 9 % (52/576) jih je bilo starih 75 let ali več. V obeh študijah je imela večina bolnikov sladkorno bolezen tipa II.

V obeh študijah so bolnike naključno razporedili v enega od treh režimov odmerjanja v razmerju 1:1:1:

- 1) Aflibercept 2 mg vsakih 8 tednov po 5 začetnih mesečnih odmerkih (zdravilo aflibercept 2Q8);
- 2) Aflibercept 2 mg vsake 4 tedne (zdravilo aflibercept 2Q4) in
- 3) laserska fotokoagulacija makularnih sprememb (aktivna kontrola).

V 24. tednu so začeli bolniki, ki so dosegli vnaprej določen prag izgube vida, prejemati dodatno zdravljenje: bolniki v skupini, ki je prejela aflibercept, so se lahko zdravili lasersko in bolniki v kontrolni skupini so lahko prejeli aflibercept.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti povprečna sprememba BCVA v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Učinkovitost je bila značilno boljša in superiorna v obeh skupinah, ki sta prejeli aflibercept 2Q8 in aflibercept 2Q4 kot v kontrolni skupini. Koristi so se ohranile do tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študij VIVID^{DME} in VISTA^{DME} so prikazani v preglednici 5 in sliki 4.

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti v 52. tednu in 100. tednu (celotna analiza z LOCF) v študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME}

Izid učinkovitosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. teden			100. teden			52. teden			100. teden		
	aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 132)	aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 132)	aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenj e) (N = 154)	aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	aktivna kontrola (lasersko zdravlje nje) (N = 154)
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^E tablicami glede na izhodiščne vrednosti	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{B,C,E} (97,5 % IZ)	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)	
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Prilagojena razlika D,C,E (97,5 % IZ)	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 5 začetnih mesečnih injekcijah

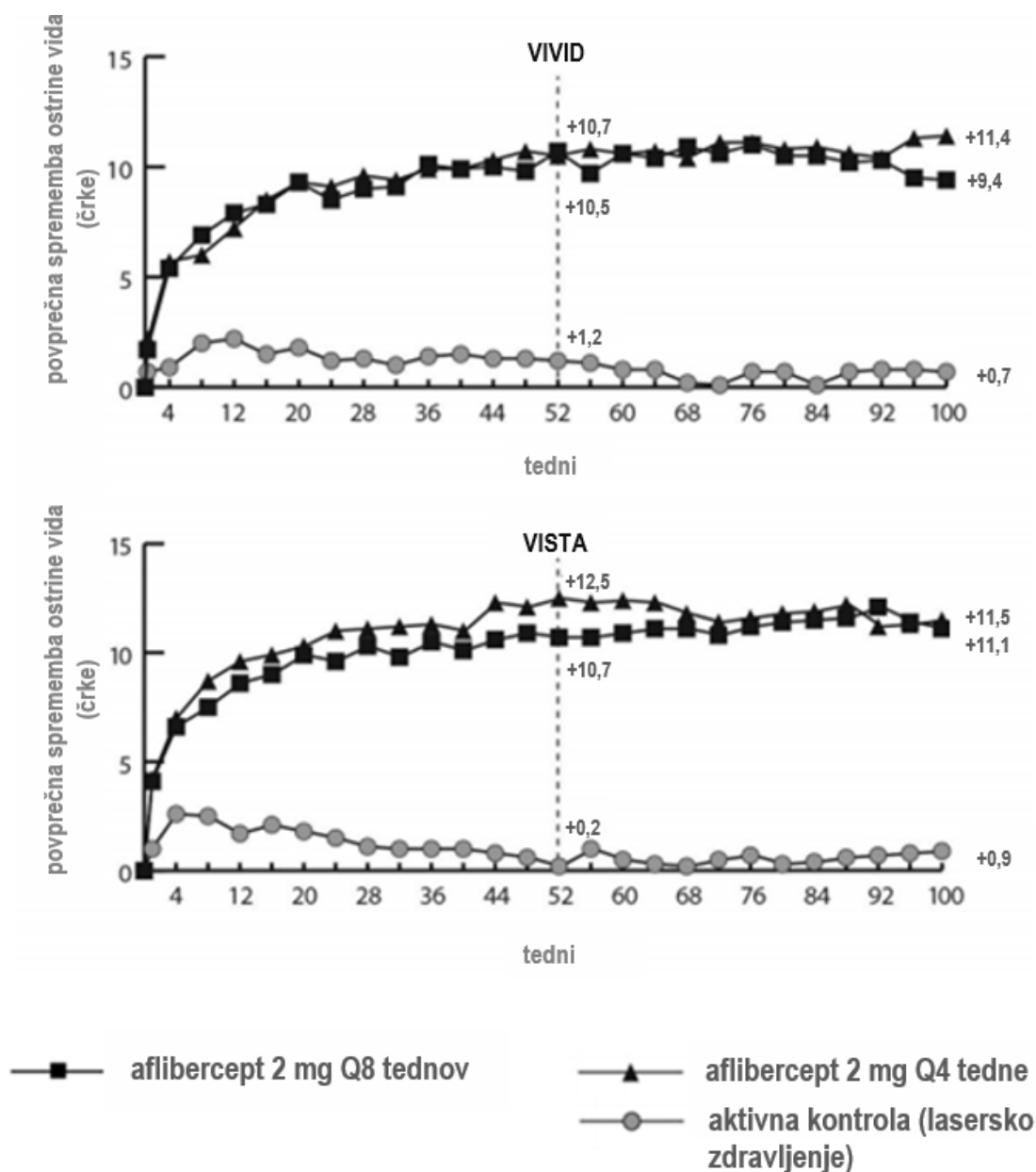
B) Povprečje najmanjših kvadratov (LS) in interval zaupanja (IZ) temeljita na podlagi modela ANCOVA z izhodiščnimi vrednostmi BCVA kot kovariance in dejavnikom za skupino zdravljenja. Dodatno je bila vključena regija (Evropa/Avstralija v primerjavi z Japonsko) kot dejavnik za študijo VIVID^{DME} in anamneza MI in/ali CVA kot dejavnik za študijo VISTA^{DME}.

C) Razlika je vrednost skupine, ki je prejela aflibercept minus vrednost aktivne kontrolne skupine (lasersko zdravljenje)

D) Razlika intervala zaupanja (IZ) in statističnega testa se izračunata s pomočjo Mantel-Haenszelovega testa, prilagojenega za regijo (Evropa/Avstralija v

- E) primerjavi z Japonsko) za študijo VIVID^{DME} in anamneza MI ali CVA za študijo VISTA^{DME}
BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)
LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA) IZ: interval zaupanja

Slika 4: Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti do 100. tedna v študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME}



Učinkovitost zdravljenja v vseh ocenjenih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, izhodiščni HbA1c, ostrino vida ob izhodišču, predhodno zdravljenje z zaviralci VEGF) v vsaki študiji in v analizi združenih podatkov je bila običajno v skladu z izsledki za celotno populacijo.

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} je 36 (9 %) oziroma 197 (43 %) bolnikov prejelo predhodno zdravljenje z zaviralci VEGF s 3-mesečnim ali daljšim obdobjem izpiranja. Učinki zdravljenja v podskupini bolnikov, ki so se zdravili z zaviralci VEGF, so bili podobni kot pri bolnikih, ki se še niso zdravili z zaviralci VEGF.

Bolnike, pri katerih sta bili prizadeti obe očesi, so na drugem očesu zdravili z zaviralci VEGF, če je zdravnik presodil, da je to potrebno. V študiji VISTA^{DME} je 217 (70,7 %) bolnikov v skupini, zdravljeni z afliberceptom prejelo injekcije aflibercepta v obe očesi do 100. tedna; v študiji VIVID^{DME} pa je 97 (35,8 %) bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom afliberceptom, v drugo oko prejel drug zaviralec VEGF.

V neodvisnem primerjalnem preskušanju (DRCR.net Protocol T) so uporabljali prilagodljiv režim

odmerjanja na osnovi natančne OCT in kriterijev za ponovno zdravljenje vida. V skupini, ki je bila zdravljena z afliberceptom (N = 224) v 52. tednu, so bolniki po tem režimu zdravljenja prejeli povprečno 9,2 injekcije, kar je bilo podobno prejetemu številu odmerkov v skupini aflibercept 2Q8 v VIVID^{DME} in VISTA^{DME}, medtem ko je bila učinkovitost v skupini, zdravljeni z afliberceptom v protokolu T primerljiva s skupino aflibercept 2Q8 v VIVID^{DME} in VISTA^{DME}. Po protokolu T je bilo v povprečju pridobljenih 13,3 črke, od tega je 42 % bolnikov pridobilo najmanj 15 črk v ostrini vida glede na izhodiščno stanje. Rezultati glede varnosti so pokazali, da je bila splošna incidenca očesnih in ne-očesnih neželenih učinkov (vključno z ATE) primerljiva v vseh zdravljenih skupinah v vsaki od študij in med študijami.

V študiji VIOLET, ki je trajala 100 tednov in je bila multicentrična, randomizirana, odprta, aktivno nadzorovana študija, v katero so bili vključeni bolniki z DME, so primerjali tri različne režime odmerjanja aflibercepta 2 mg za zdravljenje DME po vsaj enem letu zdravljenja v fiksnih intervalih, kjer se je zdravljenje začelo z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev; nato pa so nadaljevali z eno injekcijo vsaka dva meseca. V študiji so ocenjevali neinferiornost režimov odmerjanja »zdravi in podaljšaj« aflibercepta 2 mg (ZIP; pri čemer so bili intervali med injekcijami vsaj 8 tednov in so jih postopoma podaljševali glede na klinično stanje in anatomske izgled rumene pege) in odmerjanja po potrebi aflibercepta 2 mg (2PRN; pri čemer so bolnike opazovali vsake 4 tedne in jim zdravilo injicirali po potrebi glede na klinično stanje in anatomske izgled rumene pege), v primerjavi z odmerjanjem aflibercepta 2 mg vsakih 8 tednov (2Q8) v drugem in tretjem letu zdravljenja.

Primarni cilj učinkovitosti (sprememba BCVA od izhodiščne vrednosti do 52. tedna) je bil $0,5 \pm 6,7$ črk v skupini ZIP in $1,7 \pm 6,8$ črk v skupini 2PRN v primerjavi z $0,4 \pm 6,7$ črk v skupini 2Q8, kar je pokazalo statistično neinferiornost ($p < 0,0001$ za obe primerjavi; meja za dokaz neinferiornosti je bila 4 črke). Spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti do 100. tedna so bile skladne z rezultati v 52. tednu: – $0,1 \pm 9,1$ črk v skupini ZIP in $1,8 \pm 9,0$ črk v skupini 2PRN v primerjavi z $0,1 \pm 7,2$ črki v skupini 2Q8. Povprečno število injekcij v 100 tednih je bilo 12,3; 10,0 oziroma 11,5 za 2Q8fix, ZIP oziroma 2PRN.

Okularni in sistemski profil varnosti v vseh treh skupinah zdravljenja sta bila podobna varnostnemu profilu, ugotovljenem v ključnih študijah VIVID in VISTA.

V skupini ZIP je bilo podaljševanje in krajšanje intervalov med injekcijami po presoji preiskovalca; v študiji je bilo priporočeno podaljševanje intervalov med injekcijami za 2 tedna.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Varnost in učinkovitost zdravila aflibercepta so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri še nezdravljenih, azijskih bolnikih z miopično CNV. Zdravili so skupno 121 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (90 bolnikov je bilo zdravljenih z afliberceptom). Bolniki so bili stari od 27 do 83 let, v povprečju 58 let. V študiji miopične CNV jebilo približno 36 % (33/91) bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela aflibercept, starih 65 let ali več, približno 10 % (9/91) jih je bilo starih 75 let ali več.

Bolnike so naključno razporedili v razmerju 3:1 v skupino, ki je prejela intravitrealno injekcijo 2 mg aflibercepta ali injekcijo placeba na začetku študije, dodatne injekcije pa so prejeli enkrat mesečno do 24. tedna v primeru, da je bolezen vztrajala ali se ponovila. V 24. tednu so ocenili primarni cilj učinkovitosti in bolniki, ki so bili na začetku študije razporejeni v skupino, ki je prejela placebo, so lahko prejeli prvi odmerek aflibercepta. Nato so bolniki v obeh skupinah prejeli dodatne injekcije, če je bolezen vztrajala ali se ponovila.

Razlika med zdravljenima skupinama je bila statistično značilna v korist zdravljenja z afliberceptom za primarni cilj učinkovitosti (sprememba BCVA) in potrjena s sekundarnim ciljem učinkovitosti (delež bolnikov, ki so do 24. tedna pridobili 15 črk BCVA glede na izhodiščne vrednosti). Razlika za oba končna cilja se je ohranila do 48. tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študije MYRROR so prikazani v preglednici 6 in sliki 5.

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v 24. tednu (primarna analiza) in 48. tednu študije MYRROR(celotna analiza z LOCF^A)

Izidi učinkovitosti	MYRROR			
	24 tednov		48 tednov	
	aflibercept 2 mg (N = 90)	placebo(N = 31)	aflibercept 2 mg (N = 90)	placebo/ aflibercept 2 mg (N = 31)
Povprečna sprememba BCVA ^B , ocenjena z ETDRS tablicami glede na izhodiščne vrednosti (SD) ^B	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{C,D,E} (95 % IZ)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Delež bolnikov, ki so pridobili > 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Prilagojena razlika ^{D, F} (95 % IZ)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

B) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standardna deviacija (Standard deviation)

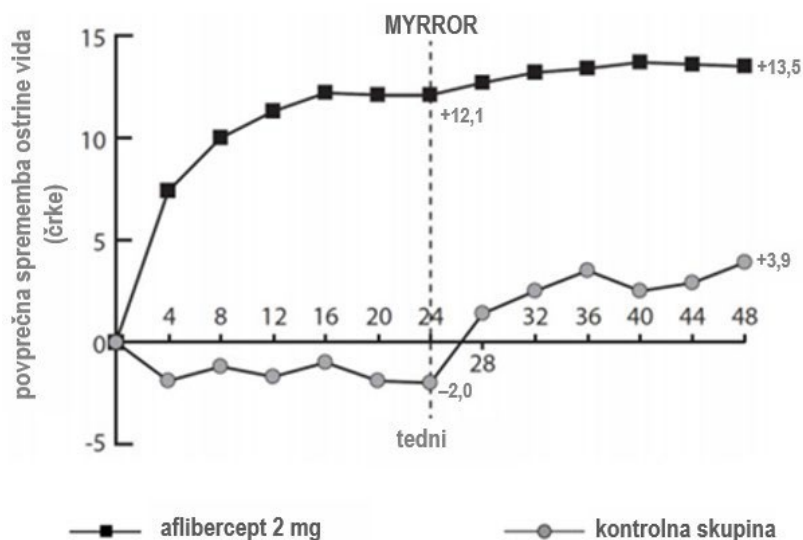
C) LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)

D) IZ: interval zaupanja

E) Povprečje najmanjših kvadratov (LS) in 95 % intervala zaupanja (IZ) temeljita na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina in država (country designation) kot fiksen učinek, in izhodiščna vrednost BCVA kot kovariance

F) Razlika in 95 % interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Cochran-Mantel- Haenszelovega (CMH) testa, prilagojenega za državo (country designations).

Slika 5: Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 48. tedna študije MYRROR (celotna analiza z LOCF)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je opustila obveznost predložitve rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje aflibercept, v vseh podskupinah pediatrične populacije pri populacijah z vlažno starostno degeneracijo (AMD), okularno vensko distrofijo (CRVO), okularno vensko distrofijo

(BRVO), okluzijo venske vene (DME) in miopično CNV (za informacije o pediatrični uporabi glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aflibercept se daje neposredno v steklovino, da lokalno učinkuje v očesu.

Absorpcija/porazdelitev

Po intravitrealni aplikaciji se aflibercept počasi absorbira iz očesa v sistemski krvni obtok. V sistemskem obtoku je na voljo predvsem kot neaktiven, stabilen kompleks z VEGF; na endogeni VEGF se lahko veže le "prosti aflibercept".

V farmakokinetični podštudiji pri 6 bolnikih z neovaskularno vlažno AMD, ki so jim pogosto jemali vzorce krvi, so bile največje plazemske koncentracije prostega aflibercepta (sistemski C_{max}) majhne, v povprečju približno 0,02 mikrogramov/ml (v razponu od 0 do 0,054) v 1 do 3 dneh po intravitrealnem odmerku 2 mg. Dva tedna po odmerjanju pa jih ni bilo mogoče zaznati pri skoraj nobenem bolniku. Aflibercept se v plazmi ne kopiči, če se aplicira intravitrealno vsake 4 tedne.

Povprečna največja koncentracija prostega aflibercepta v plazmi je približno 50- do 500-krat manjša od tiste koncentracije aflibercepta, ki je potrebna za 50-odstotno zaviranje biološke aktivnosti sistema VEGF v živalskih modelih; pri njih so opazili spremembe krvnega tlaka, ko so vrednosti prostega aflibercepta v krvnem obtoku dosegle približno 10 mikrogramov/ml. Krvni tlak se je vrnil na izhodiščne vrednosti, ko so vrednosti prostega aflibercepta v krvnem obtoku padle pod približno 1 mikrogram/ml. V študiji z zdravimi prostovoljci so ocenili, da je po intravitrealnem odmerku 2 mg aflibercepta povprečna največja koncentracija prostega aflibercepta v plazmi več kot 100-krat nižja kot koncentracija aflibercepta, potrebna za vezavo polovice sistema VEGF (2,91 mikrogramov/ml). Zato sistemski farmakodinamični učinki, kot so spremembe krvnega tlaka, niso verjetni.

V farmakokinetični podštudiji pri bolnikih s CRVO, BRVO, DME ali miopično CNV je bil povprečna vrednost C_{max} prostega aflibercepta v plazmi podobna, v razponu od 0,03 do 0,05 mikrogramov/ml in posamezne vrednosti niso presegle 0,14 mikrogramov/ml. Plazemske koncentracije prostega aflibercepta so se znižale do vrednosti pod ali blizu spodnje meje običajno v enem tednu; pred naslednjim injiciranjem po 4 tednih so bile koncentracije pri vseh bolnikih nezaznavne.

Izločanje

Ker je zdravilo aflibercept terapevtski protein, študij presnove niso izvedli.

Prosti aflibercept se z VEGF veže v stabilni inertni kompleks. Kot pri drugih velikih proteinih je pričakovati, da se prosti in vezani aflibercept izločita s proteolitičnim katabolizmom.

Okvara ledvic

Specifičnih študij z afliberceptom pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Farmakokinetične analize bolnikov v študiji VIEW2, v kateri je imelo 40 % bolnikov ledvično okvaro (24 % blago, 15 % zmerno in 1 % hudo), po intravitrealni aplikaciji vsake 4 ali vsakih 8 tednov, niso pokazale razlik v koncentracijah učinkovine v plazmi.

Podobne izsledke so opazili pri bolnikih s CRVO v študiji GALILEO, bolnikih z DME v študiji VIVID^{DME} in bolnikih z miopično CNV v študiji MYRROR.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih opazili samo pri sistemskih izpostavljenostih, ki so močno presegale največjo izpostavljenost pri ljudeh po intravitrealni aplikaciji izbranega kliničnega odmerka, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri opicah, ki so jih zdravili z afliberceptom intravitrealno, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so

presecale največjo izpostavljenost pri ljudeh, opazili erozijo in razjede respiratornega epitelijskega nosne školjke. Glede na NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) je bila sistemska izpostavljenost prostemu afliberceptu pri opicah pri odmerku 0,5 mg/oko 42-krat večja glede na C_{max} oziroma 56-krat večja glede na AUC v primerjavi z ustreznimi vrednostmi, opaženimi pri bolnikih.

Študij za ugotavljanje mutagenega ali kancerogenega potenciala aflibercepta niso izvedli.

Učinek aflibercepta na intrauterini razvoj se je pokazal v študiji razvoja zarodka/ploda pri brejih kunčjih samicah po intravenski (3 do 60 mg/kg) in po subkutani uporabi (0,1 do 1 mg/kg). Za mater je bil odmerek brez vidnega neželenega učinka (NOAEL) 3 mg/kg oziroma 1 mg/kg. Odmerka brez vidnega neželenega učinka na razvoj niso določili. Pri odmerku 0,1 mg/kg je bila sistemska izpostavljenost prostemu afliberceptu glede na C_{max} približno 17-krat oziroma glede na kumulativni AUC približno 10-krat večja v primerjavi z ustreznimi vrednostmi, ki so jih opazili pri ljudeh po intravitrealnem odmerku 2 mg. Vse spremembe so bile reverzibilne.

Učinke na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah so ocenili kot del 6-mesečne študije pri opicah, ki so jim intravensko aplicirali aflibercept v odmerkih od 3 do 30 mg/kg. Pri vseh odmerkih so opazili izostanek ali neredno menstruacijo, povezano s spremembo vrednosti ženskih spolnih hormonov, in spremenjeno morfologijo in gibljivost spermijev. Sistemska izpostavljenost za prosti aflibercept, ki so jo opazili pri intravenskem odmerku 3 mg/kg, je bila glede na C_{max} približno 4900-krat oziroma glede na AUC približno 1500-krat večja kot izpostavljenost, ki so jo opazili pri ljudeh po intravitrealnem odmerku 2 mg. Vse spremembe so bile reverzibilne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Histidin
Histidinijev hidroklorid monohidrat
polisorbat 20 (E 432)
Trehaloza dihidrat voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zaprto pretisni omot se lahko shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 72 ur. Po odprtju pretisnega omota je treba upoštevati aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I), označeni s črto za odmerjanje, z batom (elastomerna guma) in nastavkom Luer Lock z zaščitno zaporko (elastomerna guma). Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje vsaj 0,09 ml izvlečnega volumna. Velikost pakiranja je 1 napolnjena injekcijska brizga.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ena napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo v enem očesu. Odvzem več odmerkov iz napolnjene injekcijske brizge lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo. Ne odpirajte sterilnega pretisnega omota z napolnjeno injekcijsko brizgo izven čistega prostora, primerne za aplikacijo zdravil. Neuporabljeni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

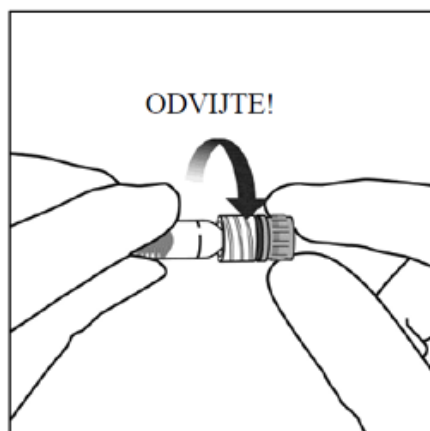
Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot 2 mg aflibercepta (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Glejte poglavje » Navodilo za uporabo napolnjene injekcijske brizge «. Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, če so prisotni tuji delci in/ali ima spremenjeno barvo ali je kakor koli fizikalno spremenjena. Če opazite kar koli od naštetega, je treba zdravilo zavreči.

Za intravitrealno injekcijo je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm.

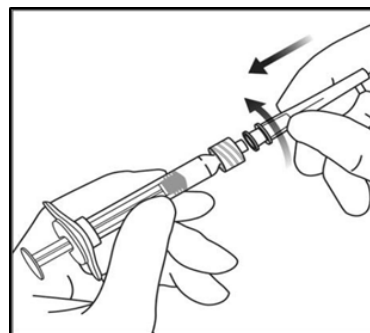
Navodilo za uporabo napolnjene injekcijske brizge

Za pripravo napolnjene injekcijske brizge za aplikacijo, sledite vsem korakom v nadaljevanju.

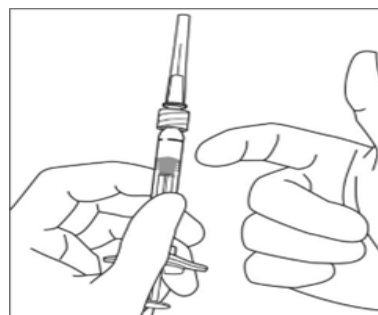
1. Ko ste pripravljeni za aplikacijo zdravila Yesafili, odprite škatlo in odstranite steriliziran pretisni omot. Za zagotovitev sterilnosti vsebine previdno odstranite pretisni omot. Brizgo shranjujte na sterilnem pladnju, dokler je ni potrebno sestaviti.
2. Upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom in brizgo vzemite iz steriliziranega pretisnega omota.
3. Če želite odstraniti zaščitno zaporko z brizge, brizgo držite z eno roko in s kazalcem in palcem druge roke primite zaščitno zaporko. Opozorilo: zaščitno zaporko morate odvit (ne odlomiti).



4. Za zagotovitev sterilnosti zdravila, bata ne vlecite nazaj.
5. Upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom. Injekcijsko iglo močno privijte na LuerLock konico brizge.

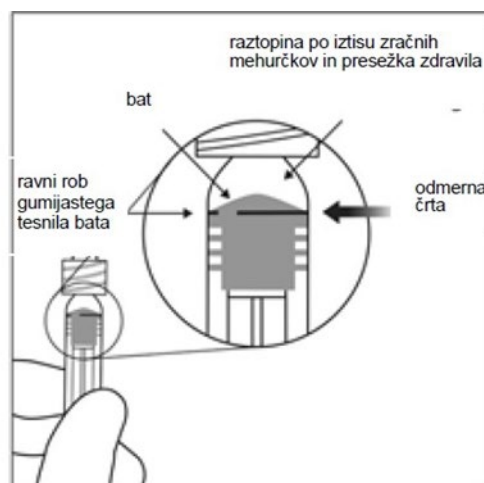
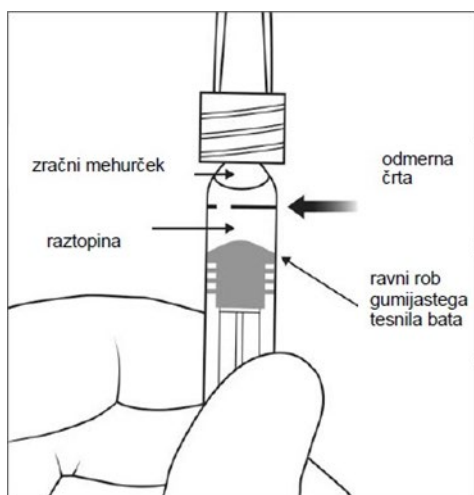


6. Brizgo držite z iglo navpično navzgor, in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejona vrh brizge.



7. Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka. Odstranite vse mehurčke in **iztisnite presežni volumen zdravila s počasnim pritiskanjem na bat, dokler seravni rob gumijastega tesnila bata (ne konica gumijastega tesnila bata) ne poravna s črtoza odmerjanje na brizgi** (ustreza 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta).

Opomba: Natančna lega bata je zelo pomembna, ker je lahko zaradi nepravilne lege bata apliciran večji ali manjši odmerek, kot pa je priporočeno.



8. Pri injiciranju previdno, s stalnim pritiskom, pritiskajte na bat. Ko bat doseže dno brizge, ne pritiskajte več. **Ne aplicirajte preostanka raztopine, ki jo opazite v brizgi.**
9. Ena napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Če se injekcijsko brizgo uporabi za dajanje več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

8 ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z

ZDRAVILOM

EU/1/23/1751/003

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET ZZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. december 2025

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih

1. IME ZDRAVILA

Yesafili 40 mg/ml raztopina za injiciranje v viali

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 40 mg aflibercepta*.

Ena viala vsebuje vsaj 0,1 ml izvlečnega volumna raztopine, kar ustreza vsaj 4 mg aflibercepta. To zadostuje za aplikacijo enega odmerka po 0,05 ml, ki vsebuje 2 mg aflibercepta.

* Fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – vascular endothelial growth factor), vezanega na del Fc humanega IgG1. Aflibercept je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah K1 jajčnika kitajskega hrčka.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1 ml raztopine za injiciranje vsebuje 0,3 mg polisorbata 20 (E 432).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do bledorumena in izoosmotska raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Yesafili je indicirano pri odraslih za zdravljenje

- neovaskularne (vlažne) starostne degeneracije makule (AMD – Age-related Macular Degeneration) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapore veje mrežnične vene (BRVO – Branch Retinal Vein Occlusion) ali zapore centralne mrežnične vene (CRVO – Central Retinal Vein Occlusion)) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME – Diabetic Macular Oedema) (glejte poglavje 5.1),
- okvare vida zaradi miopične horoidalne neovaskularizacije (miopične CNV – myopic Choroidal Neovascularisation) (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Yesafili je samo za intravitrealno injiciranje.

Zdravilo Yesafili sme aplicirati samo usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij.

Odmerjanje

Vlažna starostna degeneracija makule

Priporočeni odmerek zdravila Yesafili je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Zdravljenje z zdravilom Yesafili se začne z eno injekcijo na mesec, tri zaporedne mesece. Interval med posameznimi odmerki se nato podaljša na dva meseca.

Zdravnik glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege presodi ali lahko interval med injekcijami ostane dva meseca ali pa ga dodatno podaljša, na primer z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, kjer se intervali med injekcijami podaljšujejo za 2 ali 4 tedne, da se ohrani stabilna ostrina vida in/ali anatomske izgled rumene pege.

Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati.

Zahtev, kako pogosto spremljati bolnika med injekcijami, ni. Spremljanje bolnika poteka po presoji zdravnika; pregledi so lahko pogostejši kot je injiciranje zdravila.

Intervalov med injekcijami, daljših od štirih mesecev ali krajših od štirih tednov, niso preučevali. (glejte poglavje 5.1).

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapore veje mrežnične vene ali centralne mrežnične vene)

Priporočeni odmerek zdravila Yesafili je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine. Po začetni injekciji se zdravilo aplicira enkrat na mesec. Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Če ocena ostrine vida in anatomske izgled rumene pege kaže, da bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Yesafili prenehati.

Mesečno zdravljenje se nadaljuje, dokler ni dosežena največja ostrina vida in/ali ni znakov napredovanja bolezni. Morda bo tri ali več zaporednih mesecev potrebna 1 injekcija na mesec.

Zdravljenje bo morda treba nadaljevati z režimom »zdravi in podaljšaj«, tj. s postopnim podaljševanjem intervala med injekcijami, da se ohrani stabilen vid in/ali anatomske izgled rumene pege, čeprav ni dovolj podatkov za odločitev glede dolžine intervalov. Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati.

Načrt spremljanja in zdravljenja bolnika mora določiti lečeči zdravnik in sicer glede na odziv posameznega bolnika na zdravljenje.

Spremljanje napredovanja bolezni lahko vključuje klinični pregled, funkcijske preiskave in slikovne metode (npr. optična koherentna tomografija ali fluoresceinska angiografija).

Diabetični makularni edem

Priporočeni odmerek zdravila Yesafili je 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine.

Zdravljenje z zdravilom Yesafili se začne z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev, nato pa nadaljuje z eno injekcijo vsaka dva meseca.

Po presoji zdravnika glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege se lahko interval med injekcijami vzdržuje na 2 meseca ali se prilagodi posamezniku, na primer z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, kjer se intervali med injekcijami običajno podaljšujejo za 2 tedna, da se ohrani stabilna ostrina vida in/ali anatomske izgled rumene pege. Podatki o intervalih med injekcijami, daljših od štirih mesecev, so omejeni. Če se glede na oceno ostrine vida in/ali anatomske izgled rumene pege stanje poslabša, je treba interval med injekcijami ustrezno skrajšati.

Intervalov med injekcijami, krajših od štirih tednov, niso preučevali (glejte poglavje 5.1). Lečeči zdravnik mora določiti načrt spremljanja bolnika. Če ocena ostrine vida in anatomski izgled rumene pege kažeta, da bolnik nima koristi od nadaljevanja zdravljenja, je treba zdravljenje z zdravilom Yesafili prenehati.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Priporočeni odmerek zdravila Yesafili je ena intravitrealna injekcija 2 mg aflibercepta, kar ustreza 0,05 ml raztopine. Dodatni odmerki se lahko uporabijo, če ocena ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege kažeta, da je bolezen še prisotna. Ponovitve bolezni je treba zdraviti kot nov pojav bolezni.

Načrt spremljanja bolnika mora določiti lečeči zdravnik.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Posebne populacije

Okvara jeter in/ali ledvic

Specifičnih študij o uporabi aflibercepta pri bolnikih z okvaro jeter in/ali ledvic niso izvedli.

Glede na razpoložljive podatke odmerka zdravila Yesafili pri teh bolnikih ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Posebna obravnava ni potrebna. Izkušnje pri bolnikih z diabetičnim makularnim edemom, starejših od 75 let, so omejene.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost aflibercepta pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Aflibercept ni primeren za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV.

Način uporabe

Intravitrealne injekcije mora v skladu s strokovnimi standardi in veljavnimi smernicami aplicirati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem intravitrealnih injekcij. Potrebno je zagotoviti ustrezno anestezijo in aseptične pogoje, vključno z uporabo lokalnega mikrobiocida širokega spektra (npr. nanos povidon joda na kožo okoli očesa, veko in površino očesa). Priporoča se kirurška dezinfekcija rok, uporaba sterilnih rokavic, sterilnega pokritja in sterilnega očesnega spekulum (ali drugega ustreznega inštrumenta).

Injekcijsko iglo je treba zabosti v zrklo 3,5–4,0 mm za limbusom (stik med roženico in beločnico). Pri tem se je treba izogibati horizontalnemu meridianu in iglo usmeriti naravnost v sredino zrkla. Nato se v vitrealno votlino injicira 0,05 ml raztopine. Naslednje odmerke je treba injicirati na različna mesta beločnice.

Takoj po intravitrealni injekciji je treba preveriti intraokularni tlak. To je možno z ugotavljanjem perfuzije glave vidnega živca ali s tonometrijo. Vedno naj bo na voljo sterilna oprema, če bi bila potrebna paracenteza.

Bolnike je treba poučiti, da po intravitrealni injekciji takoj poročajo o vseh simptomih, ki bi lahko kazali na endoftalmitis (npr. bolečina v očesu, pordelost očesa, fotofobija, zamegljen vid). Eno vialo se sme uporabiti za zdravljenje samo enega očesa. Če se eno vialo uporabi za dajanje več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Viala vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Izvlečni volumen vial je količina, ki se lahko izvleče iz vial in se ne porabi v celoti. Za zdravilo Yesafili vial je izvlečni volumen vsaj 0,1 ml. **(Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka (glejte poglavje 6.6)).**

Injiciranje celotnega volumna viala lahko povzroči preveliko odmerjanje. Za odstranitev mehurčkov in iztis presežnega volumna zdravila počasi pritiskajte na bat, dokler se ravni rob bata ne poravna s črto na brizgi, ki označuje 0,05 ml (ustreza 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta) (glejte poglavji 4.9 in 6.6). Po injiciranju je treba neuporabljeno zdravilo zavreči.

Za navodila glede ravnanja z zdravilom pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Aktivna okužba očesa ali periokularna okužba ali sum nanjo.
- Aktivno hudo vnetje v očesu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Reakcije povezane z intravitrealnimi injekcijami

Intravitrealne injekcije, tudi tiste z afliberceptom, so povezovali z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, regmatogenim odstopom mrežnice, raztrganinami mrežnice in iatrogeno travmatsko katarakto (glejte poglavje 4.8). Pri uporabi aflibercepta je treba vedno upoštevati ustrezne aseptične tehnike injiciranja. V tednu po prejemu injekcije je treba bolnike dodatno spremljati, da se, v primeru okužbe, lahko začne zgodnje zdravljenje. Bolnike je treba poučiti, da takoj poročajo o vseh simptomih, ki bi lahko kazali na endoftalmitis ali če se pojavi kateri koli od zgoraj omenjenih dogodkov.

Viala vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Presežni volumen zdravila je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka (glejte poglavji 4.2 in 6.6).

Povišanje intraokularnega tlaka so opažali v 60 minutah po intravitrealni injekciji, tudi po injiciranju aflibercepta (glejte poglavje 4.8). Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z neustrezno zdravljenim glavkomom (zdravila Yesafili ne injicirajte, če je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg). V vseh primerih je treba zato ustrezno spremljati intraokularni tlak in perfuzijo glave vidnega živca in ustrezno ukrepati.

Imunogenost

Ker je aflibercept terapevtski protein, obstaja možnost za imunogenost zdravila Yesafili (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba poučiti, da poročajo o vseh znakih in simptomih vnetja v očesu npr. bolečini, fotofobiji ali pordelosti, ki bi lahko bili klinični znaki preobčutljivosti.

Sistemske učinki

Po intravitrealnih injekcijah zaviralcev VEGF so poročali o sistemskih neželenih dogodkih, tudi krvavitvah izven očesa in arterijskih tromboemboličnih dogodkih; obstaja teoretično tveganje, da je to povezano z zaviranjem VEGF. Podatki o varnosti zdravljenja bolnikov s CRVO, BRVO, DME ali miopično CNV z anamnezo možganske kapi, prehodnih ishemičnih napadov ali miokardnega infarkta v zadnjih 6 mesecih so omejeni. Pri zdravljenju teh bolnikov je potrebna previdnost.

Drugo

Kot pri drugih intravitrealnih zaviralcih VEGF za zdravljenje AMD, CRVO, BRVO, DME in miopične CNV je treba upoštevati tudi naslednje:

- Varnosti in učinkovitosti zdravljenja z afliberceptom, sočasno apliciranim v obe očesi, niso sistematično preučevali (glejte poglavje 5.1). Če poteka zdravljenje istočasno na obeh očesih, to

lahko privede do povečane sistemske izpostavljenosti, ki lahko poveča tveganje za sistemske neželene dogodke.

- Sočasna uporaba drugih zaviralcev VEGF (žilni endotelijski rastni dejavnik).

Na voljo ni podatkov glede sočasne uporabe aflibercepta z drugimi zaviralci VEGF (sistemski ali okularni).

- Dejavniki tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice pri zdravljenju vlažne starostne degeneracije makule z zaviralci VEGF sta obsežen in/ali visok odstotek pigmentnega epitelija mrežnice.

Pri uvajanju aflibercepta je pri bolnikih s prisotnima navedenima dejavnikoma tveganja za zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice potrebna previdnost.

- Pri bolnikih z regmatogenim odstopom mrežnice ali foramnom makule III. ali IV. stopnje je treba z zdravljenjem prenehati.
- Če pride do raztrganja mrežnice, je treba z zdravljenjem prenehati. Zdravljenje se lahko ponovno začne šele, ko je raztrganje ustrezno ozdravljeno.
- Z zdravljenjem je treba prenehati in se ga ne sme ponovno začeti prej kot ob naslednjem načrtovanem odmerku v naslednjih primerih:
 - zmanjšana najboljša korigirana ostrina vida (BCVA) ≥ 30 črk v primerjavi z zadnjo oceno ostrine vida,
 - krvavitev pod mrežnico, tudi v vidni jamici (fovea centralis), ali če je velikost krvavitve ≥ 50 % celotne lezije.
- Z zdravljenjem je treba prenehati 28 dni pred načrtovano intraokularno operacijo in se ga lahko nadaljuje 28. dan po opravljeni intraokularni operaciji.
- Aflibercepta se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnega tveganja za plod (glejte poglavje 4.6).
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zadnji intravitrealni injekciji aflibercepta uporabljati učinkovito kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).
- Na voljo so omejene izkušnje z zdravljenjem bolnikov z ishemično zaporo centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene. Pri bolnikih s kliničnimi znaki ireverzibilne izgube vidne funkcije zaradi ishemije se zdravljenja ne priporoča.

Populacije, za katere je na voljo malo podatkov

Izkušnje z zdravljenjem bolnikov z diabetičnim makularnim edemom zaradi sladkorne bolezni tipa I ali bolnikov s sladkorno boleznijo, pri katerih je HbA1c več kot 12 %, ali s proliferativno diabetično retinopatijo so omejene.

Aflibercepta niso preučevali pri bolnikih z aktivno sistemsko okužbo ali pri bolnikih s sočasnimi očesnimi boleznimi, kot sta odstop mrežnice ali makularna luknja. Izkušenj z zdravljenjem bolnikov s sladkorno boleznijo in neurejeno hipertenzijo z afliberceptom ni. Zdravnik, ki zdravi take bolnike, mora upoštevati, da ni na voljo dovolj podatkov. Izkušenj z zdravljenjem miopične CNV z afliberceptom pri azijskih bolnikih, bolnikih, ki so že bili zdravljeni zaradi miopične CNV, in bolnikih z lezijami zunaj fovee (ekstafovealne lezije) ni.

Informacije o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje

- manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija',
- 0,015 mg polisorbata 20 v 0,05 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbat lahko povzroči alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Sočasne uporabe fotodinamičnega zdravljenja (PDT – Photodynamic Therapy) z verteporfinom in aflibercepta niso preučevali, zato varnostni profil ni dokazan.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 3 mesece po zadnji intravitrealni injekciji aflibercepta (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi aflibercepta pri nosečnicah ni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na razvoj zarodka/ploda (glejte poglavje 5.3).

Čeprav je sistemska izpostavljenost po intraokularni uporabi aflibercepta zelo majhna, se aflibercepta ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če možne koristi pretehtajo možna tveganja za plod.

Dojenje

Glede na zelo omejene podatke pri ljudeh se lahko aflibercept v majhnih količinah izloča v materino mleko. Aflibercept je velika beljakovinska molekula in količina zdravila, ki ga dojenček absorbira, naj bi bila minimalna. Učinki aflibercepta na dojenega novorojenčka/dojenčka niso znani.

Kot previdnostni ukrep dojenje med uporabo zdravila aflibercept ni priporočljivo.

Plodnost

Izsledki študij na živalih, pri katerih je bila sistemska izpostavljenost velika, kažejo, da ima lahko aflibercept škodljiv vpliv na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Taki učinki niso pričakovani po okularni uporabi, kjer je sistemska izpostavljenost zelo majhna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi začasnih motenj vida, povezanih z injekcijo ali preiskavo oči, imajo injekcije aflibercepta blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev, dokler se jim vid dovolj ne izboljša.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V osmih študijah III. faze je bilo v populacijo za oceno varnosti zdravila vključenih skupaj 3102 bolnikov. Od teh bolnikov jih je bilo 2501 zdravljenih s priporočenim odmerkom 2 mg. Resni očesni neželeni učinki, povezani s postopkom injiciranja, ki so se pojavili v zdravljenem očesu, pri manj kot 1 od 1900 intravitrealnih injekcij aflibercepta, so vključevali slepoto, endoftalmitis, odstop mrežnice, travmatsko katarakto, katarakto, krvavitev v steklovino, odstop steklovine in povišan intraokularni tlak (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejše opaženi neželeni učinki (pri vsaj 5 % bolnikov, zdravljenih z afliberceptom) so bili krvavitev pod očesno veznico (25 %), retinalna krvavitev (11 %), zmanjšana ostrina vida (11 %), bolečina v očesu (10 %), katarakta (8 %), povišan intraokularni tlak (8 %), odstop steklovine (7 %) in motnjave v steklovini (7 %).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Spodaj opisani podatki o varnosti vključujejo vse neželene učinke iz osmih študij III. faze za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV, ki so zelo verjetno povezani s postopkom injiciranja ali zdravlilom.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Vsi neželeni učinki zdravila, ki so se pojavili pri bolnikih med zdravljenjem v študijah III. faze (zbrani podatki iz študij III. faze za indikacije vlažna AMD, CRVO, BRVO, DME in miopična CNV) ali v obdobju trženja

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	občasni	preobčutljivost***
Očesne bolezni	zelo pogosti	zmanjšana ostrina vida, retinalna krvavitev, krvavitev pod očesno veznico, bolečina v očesu
	pogosti	zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice*, odstop pigmentnega epitelija mrežnice, degeneracija mrežnice, krvavitev v steklovino, katarakta, kortikalna katarakta, nuklearna katarakta, subkapsularna katarakta, erozija roženice, abrazija roženice, povišanje intraokularnega tlaka, zamegljen vid, motnjave v steklovini, odstop steklovine, bolečina na mestu injiciranja, občutek tujka v očesu, močnejše solzenje, edem veke, krvavitev na mestu injiciranja, pikčasti keratitis, hiperemija veznice, očesna hiperemija
	občasni	endoftalmitis**, odstop mrežnice, raztrganine mrežnice, iritis, uveitis, iridociklitis, motnjave leče, poškodba roženičnega epitelija, draženje na mestu injiciranja, nenormalen občutek v očesu, draženje veke, motnjave v sprednjem prekatu, edem roženice
	redki	slepota, travmatska katarakta, vitritis, hipopion
	neznana	skleritis****

* Stanja, za katera je znano, da so povezana z vlažno AMD. Opazili so jih samo v študijah vlažne AMD.

** endoftalmitis s pozitivno in negativno kulturo

*** Poročila o preobčutljivostnih reakcijah iz obdobja trženja vključujejo osip, pruritus, urtikarijo in posamezne primere hudih anafilaktičnih/anafilaktoidnih reakcij.

**** poročila iz obdobja trženja

Opis izbranih neželenih učinkov

V študijah III. faze pri bolnikih z vlažno AMD je bila povečana incidenca krvavitev pod očesno veznico pri bolnikih, ki so prejeli antitrombotike. Med bolniki, ki so prejeli ranibizumab in aflibercept je bilo povečanje incidence primerljivo.

Arterijski trombembolični dogodki so neželeni učinki, ki so morda povezani s sistemskim zaviranjem VEGF. Teoretično obstaja tveganje za arterijske trombembolične dogodke, tudi možgansko kap in miokardni infarkt, po intravitrealni uporabi zaviralcev VEGF.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z AMD, DME, RVO, miopično CNV so opazili nizkstopnjo incidence trombemboličnih dogodkov. Pri indikacijah niso opazili razlik med skupinami, zdravljenimi z afliberceptom in primerjalno skupino.

Kot pri vseh terapevtskih proteinih obstaja tudi pri zdravilu Yesafili možnost za razvoj imunogenosti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih so uporabljali enkrat na mesec odmerke do 4 mg; v posameznih primerih paje prišlo do prekomernega odmerjanja z odmerki po 8 mg.

Prekomerno odmerjanje z injiciranjem večje količine raztopine lahko poviša intraokularni tlak. V primeru prevelikega odmerjanja je treba spremljati intraokularni tlak in uvesti ustrezno zdravljenje, če lečeči zdravnik oceni, da je potrebno (glejte poglavje 6.6).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za očesne bolezni/učinkovine za preprečevanje neovaskularizacije Oznaka ATC: S01LA05

Zdravilo Yesafili je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein, sestavljen iz delov ekstracelularnih domen receptorjev 1 in 2 humanega VEGF, vezanega na del Fc humanega IgG1.

Aflibercept je pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah K1 jajčnika kitajskega hrčka.

Aflibercept deluje kot topen vabni receptor, ki veže VEGF-A in PlGF z večjo afiniteto kot njihovi naravni receptorji, zato lahko zavira vezavo in aktivacijo sorodnih receptorjev VEGF.

Mehanizem delovanja

Žilni endotelijski rastni dejavnik-A (VEGF-A) in placentni rastni dejavnik (PlGF) spadata v skupino VEGF angiogenih dejavnikov, ki lahko delujejo kot močni dejavniki mitogene, kemotaktične in žilne prepustnosti za endotelijske celice. VEGF deluje preko dveh tirozinkinaznih receptorjev, VEGFR-1 in VEGFR-2, ki sta prisotna na površini endotelijskih celic. PlGF se veže samo na VEGFR-1, ki je prisoten tudi na površini levkocitov. Prekomerna aktivacija teh receptorjev z VEGF-A lahko povzroči patološko neovaskularizacijo in prekomerno žilno prepustnost. PlGF lahko v teh procesih deluje sinergično z VEGF-A, znano pa je tudi, da pospešuje infiltracijo levkocitov in vnetje žil.

Farmakodinamični učinki

Vlažna starostna degeneracija makule

Za vlažno AMD je značilna patološka horoidalna neovaskularizacija (CNV). Iztekanje krvi in tekočin iz CNV lahko povzroči zadebelitev ali edem mrežnice in/ali sub-/intraretinalno krvavitev ter posledično izgubo ostrine vida.

Pri bolnikih, zdravljenih z afliberceptom (ena injekcija na mesec, tri zaporedne mesece, nato pa ena injekcija vsaka dva meseca), se je centralna debelina mrežnice (CRT –Central Retinal Thickness) zmanjšala kmalu po uvedbi zdravljenja in tudi povprečna velikost CNV lezije se je zmanjšala, kar je bilo v skladu z izsledki, vidnimi pri bolnikih, ki so prejeli ranibizumab 0,5 mg vsak mesec.

V študiji VIEW1 je bila CRT, merjena z optično koherentno tomografijo (OCT –Optical Coherence Tomography), v 52. tednu v povprečju zmanjšana (–130 mikronov v skupini, ki je prejela aflibercept 2 mg vsaka dva meseca oziroma –129 mikronov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5 mg vsak mesec). Tudi v študiji VIEW2 je bila v 52. tednu CRT, merjena z OCT, v povprečju zmanjšana (–149 mikronov v skupini, ki je prejela aflibercept 2 mg vsaka dva meseca oziroma –139 mikronov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5 mg vsak mesec). Zmanjšana CNV in zmanjšana CRT sta bili običajno ohranjeni tudi v drugem letu študij.

Študijo ALTAIR so izvedli pri japonskih bolnikih, ki niso bili predhodno zdravljeni za vlažno AMD. Izsledki študije so bili podobni izsledkom v študijah VIEW, in sicer ena injekcija na mesec, tri zaporedne mesece, nato ena injekcija po dveh mesecih, nato pa so nadaljevali z režimom »zdravi in

podaljšaj«, tj. s spremenljivimi intervali med injkcijami (intervale so podaljševali za 2 ali 4 tedne) do največ 16-tedenskega intervala, ki je bil v skladu z vnaprej določenimi kriteriji. V 52. tednu je bila CRT, merjena z OCT, v povprečju zmanjšana (–134,4 mikronov v skupini, ki so ji interval med injkcijami podaljševali po 2 tedna oziroma –126,1 mikronov v skupini, ki so ji interval med injkcijami podaljševali po 4 tedne). Delež bolnikov brez tekočine na OCT v 52. tednu je bil 68,3 % v skupini, ki so ji interval med injkcijami podaljševali po 2 tedna oziroma 69,1 % v skupini, ki so ji interval med injkcijami podaljševali po 4 tedne. V drugem letu študije ALTAIR se je zmanjšanje CRT na splošno ohranilo v obeh skupinah zdravljenja.

Študija ARIES je bila zasnovana za raziskovanje neinferiornosti režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj« aflibercepta 2 mg, ki se začne takoj po prejemu ene injkcije na mesec, tri zaporedne mesece, in nato še ene injkcije po dveh mesecih, v primerjavi z uvedbo režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne po enem letu zdravljenja. Pri bolnikih, ki so vsaj enkrat v času študije potrebovali pogostejše odmerjanje kot je vsakih 8 tednov (Q8), je CRT ostala višja, povprečno zmanjšanje CRT od izhodišča do 104. tedna pa je bilo –160,4 mikronov, podobno kot pri bolnikih, zdravljenih vsakih 8 tednov (Q8) ali manj pogostih intervalih.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali zapore veje mrežnične vene

Pri CRVO in BRVO se pojavi ishemija mrežnice in spodbuja sproščanje VEGF, ki nato destabilizira tesne stike med endotelijskimi celicami in spodbuja njihovo proliferacijo. Povečano sproščanje VEGF je povezano z razpadanjem krvno-mrežnične pregrade, povečanjem prepustnosti žil, edemom mrežnice in zapleti neovaskularizacije.

Pri bolnikih, zdravljenih s 6 zaporednimi mesečnimi injkcijami aflibercepta 2 mg je bil opažen dosleden, hiter in robusten morfološki odgovor (na podlagi meritev izboljšanj povprečne CRT). V 4. tednu je bilo zmanjšanje CRT superiorno v primerjavi s kontrolno skupino v vseh treh študijah (COPERNICUS pri CRVO: –457 oziroma –145 mikronov; GALILEO pri CRVO: –449 oziroma –169 mikronov; VIBRANT pri BRVO: –280 oziroma –128 mikronov). Zmanjšanje CRT glede na izhodiščne vrednosti se je ohranilo do konca vsake študije, do 100. tedna v študiji COPERNICUS, 76. tedna v študiji GALILEO in 52. tedna v študiji VIBRANT.

Diabetični makularni edem

Diabetični makularni edem je posledica diabetične retinopatije in zanj sta značilna povečana žilna prepustnost in poškodbe mrežničnih kapilar, kar lahko povzroči izgubo ostrine vida. Pri bolnikih, zdravljenih z afliberceptom, od katerih jih je bila večina razvrščenih med bolnike s sladkorno boleznijo tipa II, je bil opažen hiter in robusten morfološki odgovor (CRT, DRSS nivo).

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} so opazili statistično značilno večje povprečno zmanjšanje CRT glede na izhodiščne vrednosti do 52. tedna v skupinah, ki so prejemale aflibercept, kot v kontrolnih skupinah z laserskim zdravljenjem (–192,4 oziroma –183,1 mikronov v skupinah, ki so prejemale aflibercept 2Q8, ter –66,2 oziroma –73,3 mikronov v kontrolnih skupinah). V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} se je zmanjšanje v 100. tednu ohranilo pri –195,8 mikronov oziroma –191,1 mikronov v skupinah, ki so prejemale aflibercept 2Q8, ter –85,7 mikronov oziroma –83,9 mikronov v kontrolnih skupinah.

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} je bilo na vnaprej določen način ocenjeno izboljšanje za ≥ 2 stopnji po lestvici resnosti diabetične retinopatije. Ocena po lestvici resnosti diabetične retinopatije je bila možna pri 73,7 % bolnikov v študiji VIVID^{DME} in 98,3 % bolnikov v študiji VISTA^{DME}. V 52. tednu je prišlo do izboljšanja za ≥ 2 stopnji po lestvici resnosti diabetične retinopatije pri 27,7 % oziroma 29,1 % bolnikov v skupinah, ki sta prejemali aflibercept 2Q8, ter pri 7,5 % oziroma 14,3 % bolnikov v kontrolnih skupinah. V 100. tednu je bil odstotek 32,6 % oziroma 37,1 % v skupinah, ki sta prejemali aflibercept 2Q8, ter 8,2 % oziroma 15,6 % v kontrolnih skupinah.

V študiji VIOLET so primerjali tri različne režime odmerjanja aflibercepta 2 mg za zdravljenje DME po vsaj enem letu zdravljenja v fiksni intervali, kjer se je zdravljenje začelo z eno injkcijo na mesec, pet zaporednih mesecev; nato pa so nadaljevali z eno injkcijo vsaka dva meseca. V 52. in 100.

tednu študije, tj. v drugem in tretjem letu zdravljenja, so bile povprečne spremembe CRT klinično podobne pri režimih odmerjanja »zdravi in podaljšaj« (ZIP), *pro re nata* (2PRN) in 2Q8, –2,1, 2,2 oziroma –18,8 mikronov v 52. tednu in 2,3, –13,9 oziroma –15,5 mikronov v 100. tednu.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Miopična horoidalna neovaskularizacija (miopična CNV) je pogost vzrok izgube vida pri odraslih s patološko kratkovidnostjo. Razvije se kot mehanizem za celjenje ran, ki so posledice ruptur Bruchove membrane in najbolj ogrožajo vid pri patološki kratkovidnosti.

Pri bolnikih, zdravljenih z afliberceptom, v študiji MYRROR (ena injekcija na začetku zdravljenja, dodatne injekcije pa v primeru vztrajanja bolezni ali ponovitvi) se je kmalu po začetku zmanjšala CRT v korist zdravljenja z afliberceptom v 24. tednu (–79 mikronov v skupini, zdravljeni z afliberceptom 2 mg, oziroma –4 mikrone v kontrolni skupini), ki se je ohranila do 48. tedna. Dodatno se je zmanjšala povprečna velikost lezije CNV.

Klinična učinkovitost in varnost

Vlažna starostna degeneracija makule

Varnost in učinkovitost aflibercepta so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah pri bolnikih z vlažno AMD (VIEW1 in VIEW2), v katerih je bilo zdravljenih skupno 2412 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (1817 bolnikov je bilo zdravljenih z afliberceptom). Bolniki so bili stari od 49 do 99 let, v povprečju 76 let. V teh kliničnih študijah je bilo približno 89 % (1616/1817) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela aflibercept, starih 65 let ali več, približno 63 % (1139/1817) jih je bilo starih 75 let ali več. V vseh študijah so bolnike naključno razporedili v enega od štirih režimov odmerjanja v razmerju 1 : 1 : 1 : 1:

- 1) aflibercept 2 mg vsakih 8 tednov po 3 začetnih mesečnih odmerkih (aflibercept 2Q8),
- 2) aflibercept 2 mg vsake 4 tedne (aflibercept 2Q4),
- 3) aflibercept 0,5 mg vsake 4 tedne (aflibercept 0,5Q4) in
- 4) ranibizumab 0,5 mg vsake 4 tedne (ranibizumab 0,5Q4).

V drugem letu študij so bolniki še naprej prejeli odmerke v jakostih, v katere so bili randomizirani na začetku, vendar s spremenjenim režimom odmerjanja, glede na oceno ostrine vida in anatomske izgled rumene pege, z največjim intervalom odmerjanja 12 tednov, kar je bilo opredeljeno v protokolu. V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so ohranili vid, tj. izguba manj kot 15 črk ostrine vida v 52. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

V študiji VIEW1 je v 52. tednu v skupini bolnikov, zdravljenih z afliberceptom 2Q8, vid ohranilo 95,1 % bolnikov v primerjavi s 94,4 % bolnikov v skupini, ki so prejeli ranibizumab 0,5Q4. V študiji VIEW2 je v 52. tednu v skupini bolnikov, zdravljenih z afliberceptom 2Q8, vid ohranilo 95,6 % bolnikov v primerjavi s 94,4 % bolnikov v skupini, ki je prejela ranibizumab 0,5Q4. V obeh študijah se je pokazalo, da je zdravljenje z afliberceptom neinferiorno in klinično enakovredno zdravljenju z ranibizumabom 0,5Q4.

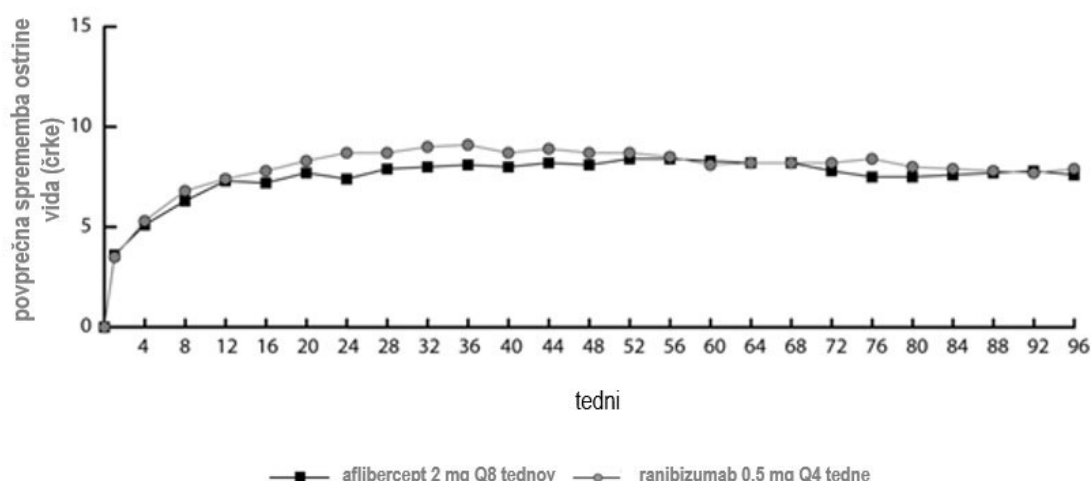
Podrobnejši izsledki analiz združenih podatkov iz obeh študij so prikazani v preglednici 2 in sliki 1.

Preglednica 2: Izidi učinkovitosti v 52. (primarna analiza) in 96. tednu; združeni podatki iz študij VIEW1 in VIEW2^B

Izid učinkovitosti	Aflibercept 2Q8 ^E (aflibercepto 2 mg vsakih 8 tednov po 3 začetnih mesečnih odmerkih) (N = 607)		ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg vsake 4 tedne) (N = 595)	
	52. teden	96. teden	52. teden	96. teden
Povprečno število injekcij od začetka	7,6	11,2	12,3	16,5
Povprečno število injekcij od 52. do 96. tedna		4,2		4,7
Delež bolnikov, ki so izgubili < 15 črk glede na izhodiščne vrednosti (PPS ^A)	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^B	91,60 %
Razlika ^C (95 % IZ) ^D	0,9 % (-1,7; 3,5) ^F	0,8 % (-2,3; 3,8) ^F		
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^A tablicami, gledena izhodiščne vrednosti	8,40	7,62	8,74	7,89
Razlika v povprečni vrednosti LS ^A (ETDRStablice) ^C (95 % IZ) ^D	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Delež bolnikov, ki so pridobili > 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Razlika ^C (95 % IZ) ^D	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

- A) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA PPS: po protokolu (Per Protocol Set)
- B) Celotna analiza (FAS - Full Analysis Set), zadnje opazovanje preneseno naprej (LOCF - Last Observation Carried Forward) za vse analize, razen za delež bolnikov z ohranjeno ostrino vida v 52. tednu, kar je po protokolu
- C) Razlika je vrednost skupine, ki je prejela aflibercept minus vrednost skupine, ki je prejela ranibizumab. Pozitivna vrednost je v korist aflibercepta.
- D) Interval zaupanja (IZ), izračunan z normalnim približevanjem
- E) Po uvedbi zdravljenja s tremi mesečnimi odmerki
- F) Interval zaupanja, ki je v celoti nad -10 %, kaže na neinferiornost aflibercepta v primerjavi z ranibizumabom

Slika 1. Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 96. tedna za združene podatke iz študij VIEW1 in VIEW2



V analizi združenih podatkov iz študij VIEW1 in VIEW2 je pri zdravljenju z afliberceptom prišlo do klinično značilnih sprememb vnaprej določenega sekundarnega cilja učinkovitosti po vprašalniku National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) glede na izhodiščne vrednosti, brez klinično pomembnih razlik v primerjavi z ranibizumabom. Obseg teh sprememb je bil podoben kot v objavljenih študijah in ustreza pridobitvi 15 črk BCVA (najboljša korigirana ostrina vida).

V drugem letu študij se je učinkovitost v splošnem ohranila do zadnjega ocenjevanja v 96. tednu; pri 2–4 % bolnikov so bile potrebne vse injekcije v intervalu enega meseca; pri tretjini bolnikov pa je bila po enem mesecu potrebna vsaj ena injekcija.

Zmanjšanje povprečne velikosti CNV lezije je bilo očitno pri vseh skupinah odmerkov v obeh študijah.

Izsledki glede učinkovitosti v vseh ocenjenih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, ostrino vida ob izhodišču, vrsto lezije, velikost lezije) v vsaki študiji in v analizi združenih podatkov so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

Študija ALTAIR je trajala 96 tednov in je bila multicentrična, randomizirana, odprta študija, v katero je bilo vključenih 247 japonskih bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni za vlažno AMD. Namen študije je bil oceniti, učinkovitost in varnost aflibercepta po dveh različnih režimih podaljševanja intervalov med injekcijami (po 2 oziroma 4 tedne) z režimom odmerjanja »zdravi in podaljšaj«.

Vsi bolniki so prejeli eno injekcijo aflibercepta 2 mg na mesec, tri zaporedne mesece, nato pa še eno injekcijo po dveh mesecih. V 16. tednu so bili bolniki randomizirani (v razmerju 1 : 1) v dve skupini zdravljenja: 1) skupina zdravljenja z afliberceptom, ki so ji interval med injekcijami spreminjali po 2 tedna, in 2) skupina zdravljenja z afliberceptom, ki so ji interval med injekcijami spreminjali po 4 tedne. Podaljšanje ali skrajšanje intervala med injekcijami je bilo določeno glede na oceno ostrine vida in/ali anatomski izgled rumene pege, določenem po protokolu; največji interval med injekcijami je bil 16 tednov za obe skupini.

Primarni cilj učinkovitosti je bila povprečna sprememba BCVA od izhodiščne vrednosti do 52. tedna. Sekundarni cilj učinkovitosti je bil delež bolnikov, ki niso izgubili ≥ 15 črk, oziroma delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA, od izhodiščne vrednosti do 52. tedna.

V 52. tednu so bolniki v skupini zdravljeni z režimom »zdravi in podaljšaj« pridobili v povprečju 9,0 črke od izhodiščne vrednosti v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, oziroma 8,4 črke v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne [razlika v povprečni vrednosti LS v črkah (95 % IZ): $-0,4$ ($-3,8$; $3,0$), ANCOVA]. Delež bolnikov, ki niso izgubili ≥ 15 črk, je bil podoben v obeh skupinah (96,7 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami

podaljševali po 2 tedna, oziroma 95,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne). V 52. tednu je bil delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk, 32,5 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, oziroma 30,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Delež bolnikov, ki so jim podaljšali interval odmerjanja na 12 tednov ali več, je bil 42,3 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, in 49,6 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Pri 40,7 % bolnikov je bil v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, interval podaljšán na 16 tednov. Na zadnjem obisku, pred 52. tednom je 56,8 % bolnikov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, in 57,8 % bolnikov, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, prejelo naslednjo injekcijo po 12 tednih ali kasneje.

V drugem letu študije se je učinkovitost v splošnem ohranila do vključno zadnjega ocenjevanja v 96. tednu, pri čemer so v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna pridobili povprečno 7,6 črke glede na izhodiščne vrednosti, v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, pa za 6,1 črke. Delež bolnikov, ki so jim podaljšali interval odmerjanja na 12 tednov ali več, je bil 56,9 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, in 60,2 % v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne. Na zadnjem obisku pred 96. tednom je 64,9 % bolnikov v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, in 61,2 % bolnikov, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, prejelo naslednjo injekcijo po 12 tednih ali kasneje. V drugem letu zdravljenja so bolniki v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 2 tedna, prejeli povprečno 3,6 injekcije, v skupini, ki so ji interval med injekcijami podaljševali po 4 tedne, pa 3,7 injekcije. V 2-letnem obdobju zdravljenja so bolniki prejeli povprečno 10,4 injekcije.

Okularni in sistemski profil varnosti sta bila podobna varnostnemu profilu, ugotovljenem v ključnih študijah VIEW1 in VIEW2.

Študija ARIES je trajala 104 tedne in je bila multicentrična, randomizirana, odprta, z učinkovino nadzorovana študija, v katero je bilo vključenih 269 bolnikov, ki predhodno niso bili zdravljeni zaradi vlažne AMD, namenjena za oceno neinferiornosti, tako glede učinkovitosti kot tudi varnosti režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne takoj po prejemu ene injekcije na mesec, tri zaporedne mesece, in nato še ene injekcije po dveh mesecih, v primerjavi z uvedbo režima odmerjanja »zdravi in podaljšaj«, ki se začne po prvem letu zdravljenja.

V študiji ARIES so raziskovali tudi odstotek bolnikov, ki so po presoji raziskovalca potrebovali pogostejše zdravljenje kot vsakih 8 tednov. Izmed 269 bolnikov jih je 62 v času študije vsaj enkrat prejelo pogostejše zdravljenje. Ti bolniki so ostali v študiji in prejeli zdravljenje po klinični presoji raziskovalca, vendar ne pogostejše kot vsake 4 tedne, nato pa so se lahko pri njih intervali zdravljenja ponovno podaljšali. Po odločitvi za pogostejše zdravljenje je bil povprečni interval zdravljenja 6,1 tedna. V 104. tednu je bila BCVA nižja pri bolnikih, ki so potrebovali bolj intenzivno zdravljenje vsaj enkrat med študijo, kot pri bolnikih, ki tega niso potrebovali, povprečna sprememba BCVA od izhodiščne vrednosti do konca študije pa je bila $+2,3 \pm 15,6$ črke. Med bolniki, ki so bili pogostejše zdravljeni, je 85,5 % ohranilo vid, tj. izgubili so manj kot 15 črk, 19,4 % bolnikov pa je pridobilo 15 črk ali več. Varnostni profil bolnikov, zdravljenih pogostejše kot vsakih 8 tednov, je bil primerljiv z varnostnimi podatki ugotovljenimi v študijah VIEW1 in VIEW2.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene

Varnost in učinkovitost aflibercepta so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z makularnim edemom, ki nastane kot posledica CRVO (COPERNICUS in GALILEO), v katerih je bilo zdravljenih skupno 358 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (217 bolnikov je bilo zdravljenih z afliberceptom). Bolniki so bili stari od 22 do 89 let, v povprečju 64 let. V študijah CRVO je bilo približno 52 % (112/217) bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela aflibercept, starih 65 ali več, približno 18 % (38/217) jih je bilo starih 75 let ali več. V obeh študijah so bolnike naključno razporedili v razmerju 3 : 2 v skupino, ki je vsake 4 tedne prejela 2 mg aflibercepta (2Q4), ali v kontrolno skupino, ki je vsake 4 tedne prejela injekcije placeba, skupno 6 injekcij.

Po šestih zaporednih mesečnih injekcijah so bolniki prejeli zdravilo le, če so izpolnjevali vnaprej določene kriterije za ponovno zdravljenje, razen bolniki v kontrolni skupini v študiji GALILEO, ki so še naprej prejeli placebo (kontrola kontrolne skupine) do 52. tedna. Od tedaj so zdravili vse bolnike, ki so izpolnjevali vnaprej določene kriterije.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi. Spremenljivka sekundarne učinkovitosti je bila sprememba v ostrini vida v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi.

Razlika med zdravljenima skupinama je bila v obeh študijah statistično značilna v korist aflibercepta. V obeh ključnih študijah je bilo največje izboljšanje ostrine vida doseženo v tretjem mesecu, ki mu je sledila stabilizacija ostrine vida in CRT do šestega meseca. Statistično značilna razlika se je ohranila do 52. tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz obeh študij so prikazani v preglednici 3 in sliki 2.

Preglednica 3: Izidi učinkovitosti v 24. tednu, 52. tednu in 76. tednu/100 (celotna analiza z LOCF^C) v študijah COPERNICUS in GALILEO

Izid učinkovitosti	COPERNICUS						GALILEO					
	24 tednov		52 tednov		100 tednov		24 tednov		52 tednov		76 tednov	
	aflibercept 2 mg vsake 4 tedne (N = 114)	kontrolna skupina (N = 73)	aflibercept 2 mg (N = 114)	kontrolna skupina ^E (N = 73)	aflibercept ^F 2 mg (N = 114)	kontrolna skupina E,F (N = 73)	aflibercept 2 mg vsake 4 tedne (N = 103)	kontrolna skupina (N = 68)	zdravilo aflibercept 2 mg (N = 103)	kontrolna skupina (N = 68)	zdravilo aflibercept ^G 2 mg (N = 103)	kontrolna skupina ^G (N = 68)
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Prilagojena razlika ^{A,B,E} (95 % IZ) vrednost 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	
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^C tablicami, glede na izhodiščne vrednosti (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)
Razlika v povprečni vrednosti ^{L,S,A,C,D,E} (95 % IZ) vrednost 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) Razlika med skupino, ki je prejela aflibercept 2 mg vsake 4 tedne in kontrolno skupino

B) Razlika in interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Cochran-Mantel-Haenszelovega (CMH) testa, prilagojenega za regijo (Amerika v primerjavi s preostalim svetom za študijo COPERNICUS in Evropa v primerjavi z Azijo/Pacifikom za študijo GALILEO) in izhodiščno vrednostjo BCVA (> 20/200 in ≤ 20/200)

C) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

SD: standardna deviacija (Standard deviation)

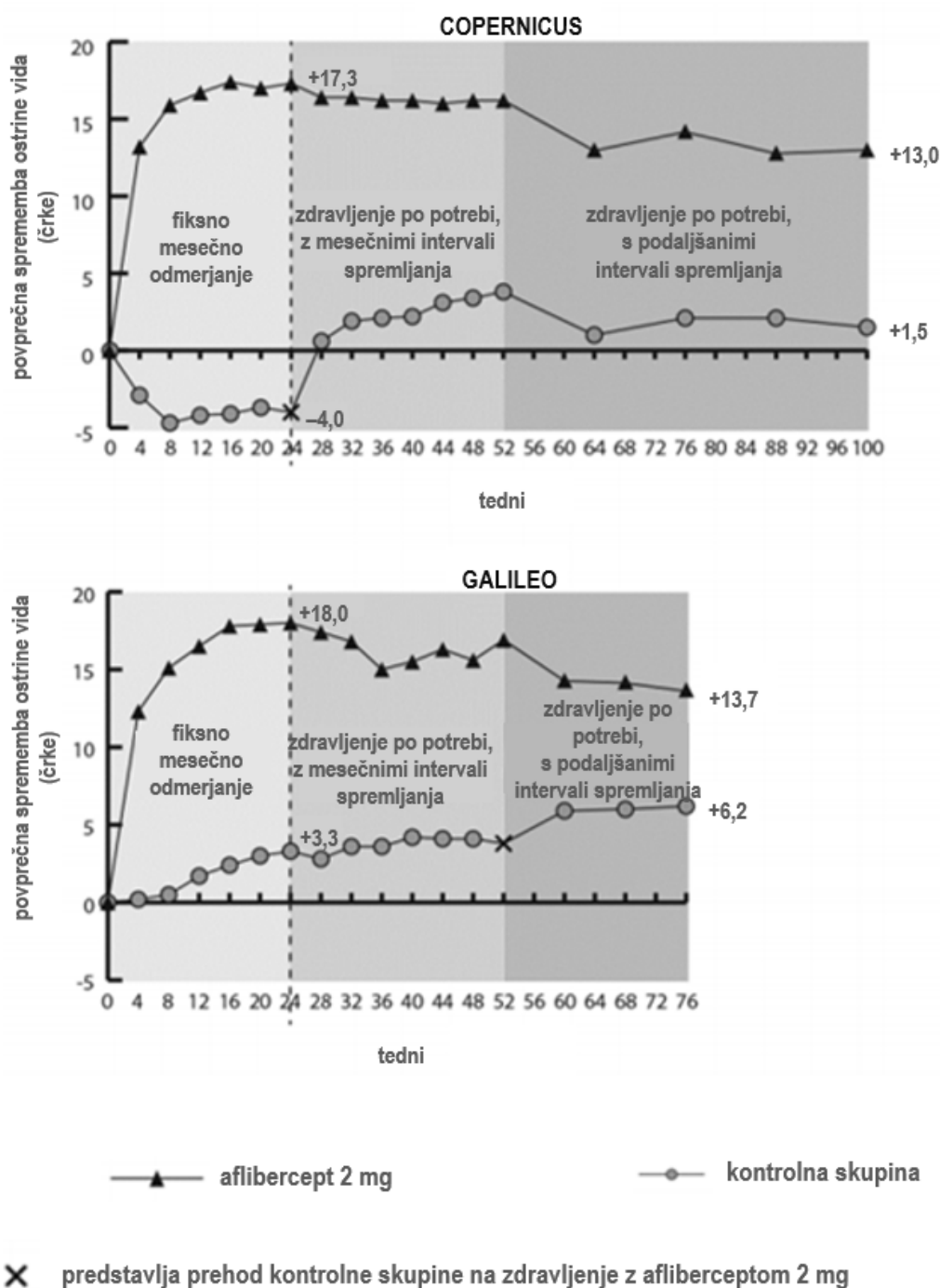
LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)

D) Povprečna razlika najmanjših kvadratov (LS) in interval zaupanja (IZ) na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina, regija (Amerika v

primerjavi s preostalim svetom za študijo COPENICUS in Evropa v primerjavi z Azijo/Pacifikom za študijo GALILEO) in izhodiščna vrednost BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$)

- E) V študiji COPENICUS so bolniki v kontrolni skupini lahko med 24. do 52. tednom prejeli aflibercept glede na potrebe vsake 4 tedne; bolniki so na pregled prihajali vsake 4 tedne
- F) V študiji COPENICUS so bolniki v kontrolni skupini in bolniki zdravljeni z afliberceptom 2 mg, od 52. do 96. tedna, prejeli aflibercept 2 mg glede na potrebe vsake 4 tedne; bolniki so imeli obvezne preglede vsake tri mesece oziroma so na preglede prihajali pogosteje, tudi vsake 4 tedne, če je bilo potrebno.
- G) V študiji GALILEO so bolniki v kontrolni skupini in bolniki zdravljeni z afliberceptom 2 mg, od 52. do 68. tedna, prejeli aflibercept 2 mg glede na potrebe vsakih 8 tednov; bolniki so imeli obvezne preglede vsakih 8 tednov.

Slika 2: Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 76/100 tedna v študijah COPERNICUS in GALILEO (celotna analiza)



V študiji GALILEO je bil na začetku delež perfundiranih bolnikov s CRVO v skupini, ki je prejela aflibercept 86,4 % (N = 89) in 79,4 % (N = 54) v skupini, ki je prejela placebo. V 24. tednu je bil ta delež 91,8 % (N = 89) v skupini, ki je prejela aflibercept in 85,5 % (N = 47) v skupini, ki je prejela placebo. Ta delež se je ohranil do 76. tedna s 84,3 % (N = 75) v skupini, ki je prejela aflibercept in 84,0 % (N = 42) v skupini, ki je prejela placebo.

V študiji COPERNICUS je bil na začetku delež perfundiranih bolnikov s CRVO v skupini, ki je prejela aflibercept 67,5 % (N = 77) in 68,5 % (N = 50) v skupini, ki je prejela placebo. V 24. tednu je bil ta delež 87,4 % (N = 90) v skupini, ki je prejela aflibercept in 58,6 % (N = 34) v skupini, ki je prejela placebo. Ta delež se je ohranil do 100. tedna s 76,8 % (N = 76) v skupini, ki je prejela aflibercept in 78 % (N = 39) v skupini, ki je prejela placebo. Bolniki v skupini, ki je

prejemala placebo, so bili primerni za aplikacijo zdravila od 24. tedna dalje. Koristni učinki zdravljenja z zdravilom afliberceptom na vid so bili na začetku podobni v podskupinah perfundiranih in neperfundiranih bolnikov. Učinki zdravljenja v vseh podskupinah, ki jih je bilo možno oceniti (npr. glede na starost, spol, raso, ostrino vida ob izhodišču, trajanje zapore centralne mrežnične vene) v vsaki študiji, so bili v skladu z izsledki za celotno populacijo.

V analizi združenih podatkov iz študij GALILEO in COPERNICUS, je aflibercept pokazal klinično pomembne spremembe glede na izhodiščno stanje pri predhodno določenih sekundarnih ciljnih učinkovitosti po National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Velikost teh sprememb je bila podobna tistim, o katerih so poročali v objavljenih študijah, kar ustreza pridobitvi 15 črk BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore veje mrežnične vene

Varnost in učinkovitost aflibercepta so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji pri bolnikih z makularnim edemom, ki nastane kot posledica BRVO (VIBRANT), vključno z delno zaporo veje mrežnične vene. V študiji so zdravili skupno 181 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (91 bolnikov je bilo zdravljenih z afliberceptom). Bolniki so bili stari od 42 do 94 let, v povprečju 65 let. V študiji BRVO je bilo približno 58 % (53/91) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejemala aflibercept, starih 65 ali več, približno 23 % (21/91) jih je bilo starih 75 let ali več. V študiji so bolnike naključno razporedili v razmerju 1:1 v skupino, ki je po 6 začetnih zaporednih mesečnih injekcij ali začetnem zdravljenju z lasersko fotokoagulacijo (kontrolna skupina z laserskim zdravljenjem), vsakih 8 tednov prejemala 2 mg aflibercepta. Bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem so bili lahko dodatno zdravljeni z lasersko fotokoagulacijo (imenovano »rešilno lasersko zdravljenje«), ki se je začelo v 12. tednu, z najkrajšim intervalom 12 tednov. Glede na vnaprej določene kriterije so bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, lahko od 24. tedna prejeli rešilno zdravljenje z afliberceptom v odmerku 2 mg, vsake 4 tedne, tri zaporedne mesece, nato pa so nadaljevali z injekcijami vsakih 8 tednov.

V študiji VIBRANT je bil primarni cilj učinkovitosti delež bolnikov, ki so pridobili vsaj 15 črk BCVA v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnimi vrednostmi in zdravljenje z afliberceptom je bilo superiornost primerjavi s kontrolno skupino z laserskim zdravljenjem.

Spremenljivka sekundarne učinkovitosti je bila sprememba v ostrini vida v 24. tednu v primerjavi z izhodiščnim stanjem in je bila statistično značilna v korist aflibercepta v študiji VIBRANT. Izboljšanje ostrine vida je bilo doseženo hitro, največje izboljšanje je bilo doseženo v tretjem mesecu. Učinek se je ohranil do 12. meseca.

V kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem je 67 bolnikov v začetku 24. tedna prejelo rešilno zdravljenje z afliberceptom (aktivna kontrola/zdravilo aflibercept 2 mg), kar se je kazalo v izboljšanju ostrine vida za 5 črk od 24. do 52. tedna.

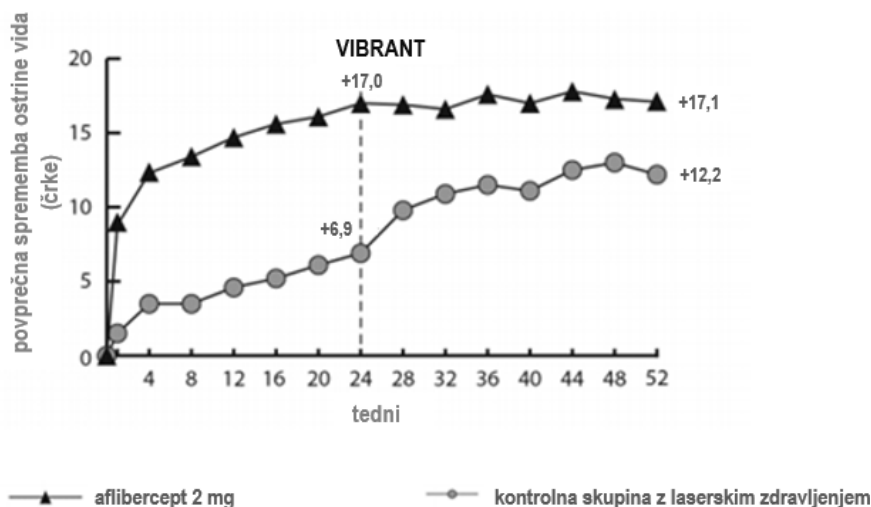
Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študije VIBRANT so prikazani v preglednici 4 in sliki 3.

Preglednica 4: Izidi učinkovitosti v 24. tednu in 52. tednu (celotna analiza z LOCF) v študiji VIBRANT

Izid učinkovitosti	VIBRANT			
	24 tednov		52 tednov	
	aflibercept 2 mg, vsake 4 tedne (N = 91)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 90)	aflibercept 2 mg, vsakih 8 tednov (N = 91)^D	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) / aflibercept 2mg^E (N = 90)
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk gledena izhodiščne vrednosti (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Prilagojena razlika ^{A,B} (%) (95 % IZ) vrednost p	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami gledena izhodiščne vrednosti (SD)	17,0(11,9)	6,9(12,9)	17,1(13,1)	12,2 (11,9)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{A,C} (95 % IZ) vrednost p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^F	

- A) Razlika med skupino, ki je prejela aflibercept 2 mg vsake 4 tedne in kontrolno skupino z laserskim zdravljenjem
- B) Razlika in 95 % interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Mantel-Haenszelove prilagojene sheme, prilagojene za regijo (Severna Amerika vs. Japonska) in izhodiščno vrednostjo BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$)
- C) Povprečna razlika najmanjših kvadratov (LS) in 95 % intervala zaupanja (IZ) na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina, izhodiščna vrednost BCVA ($> 20/200$ in $\leq 20/200$) in regija (Severna Amerika vs. Japonska) kot fiksni učinek, in izhodiščna vrednost BCVA kot kovariance
- D) Od 24. tedna je bil interval med injekcijami v skupini, ki je prejela aflibercept podaljšan za vse bolnike od 4 tednov na 8 tednov (do 48. tedna)
- E) V začetku 24. tedna so bolniki v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem lahko prejeli rešilno zdravljenje z afliberceptom, če je bil izpolnjen vsaj en vnaprej določen kriterij ustreznosti. Skupno 67 bolnikov v tej skupini je prejelo rešilno zdravljenje z afliberceptom. Fiksen režim za rešilno zdravljenje z afliberceptom je bil trikrat aflibercept 2 mg vsake 4 tedne, nato pa vsakih 8 tednov.
- F) Nominalna vrednost p

Slika 3: Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti do 52. tedna v študiji VIBRANT



Na začetku je bil delež perfundiranih bolnikov v skupini, ki je prejela aflibercept, in v kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, 60 % oziroma 68 %. V 24. tednu je bil ta delež 80 % oziroma 67 %. V skupini, ki je prejela aflibercept se je delež perfundiranih bolnikov ohranil do 52. tedna. V kontrolni skupini z laserskim zdravljenjem, kjer so bili od 24. tedna bolniki primerni za rešilno zdravljenje z afliberceptom, se je delež perfundiranih bolnikov do 52. tedna povečal na 78 %.

Diabetični makularni edem

Varnost in učinkovitost aflibercepta so ocenili v dveh randomiziranih, multicentričnih, dvojno slepih, aktivno nadzorovanih študijah pri bolnikih z DME (VIVID^{DME} in VISTA^{DME}), v katerih je bilo zdravljenih skupno 862 bolnikov, učinkovitost je bila ocenjena pri 576 bolnikih, ki so bili zdravljeni z afliberceptom. Bolniki so bili stari od 23 do 87 let, v povprečju 63 let. V študijah DME je bilo približno 47 % (268/576) bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela aflibercept, starih 65 ali več, približno 9 % (52/576) jih je bilo starih 75 let ali več. V obeh študijah je imela večina bolnikov sladkorno bolezen tipa II.

V obeh študijah so bolnike naključno razporedili v enega od treh režimov odmerjanja v razmerju 1:1:1:

- 4) Aflibercept 2 mg vsakih 8 tednov po 5 začetnih mesečnih odmerkih (zdravilo aflibercept 2Q8);
- 5) Aflibercept 2 mg vsake 4 tedne (zdravilo aflibercept 2Q4) in
- 6) laserska fotokoagulacija makularnih sprememb (aktivna kontrola).

V 24. tednu so začeli bolniki, ki so dosegli vnaprej določen prag izgube vida, prejemati dodatno zdravljenje: bolniki v skupini, ki je prejela aflibercept, so se lahko zdravili lasersko in bolniki v kontrolni skupini so lahko prejeli aflibercept.

V obeh študijah je bil primarni cilj učinkovitosti povprečna sprememba BCVA v 52. tednu glede na izhodiščne vrednosti. Učinkovitost je bila značilno boljše in superiorna v obeh skupinah, ki sta prejemale aflibercept 2Q8 in aflibercept 2Q4 kot v kontrolni skupini. Koristi so se ohranile do tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študij VIVID^{DME} in VISTA^{DME} so prikazani v preglednici 5 in sliki 4.

Preglednica 5: Izidi učinkovitosti v 52. tednu in 100. tednu (celotna analiza z LOCF) v študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME}

Izid učinkovitosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. teden			100. teden			52. teden			100. teden		
	aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 132)	aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenje) (N = 132)	aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	aktivna kontrola (lasersko zdravljenj e) (N = 154)	aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	aktivna kontrola (lasersko zdravlje nje) (N = 154)
Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS ^E tablicami glede na izhodiščne vrednosti	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{B,C,E} (97,5 % IZ)	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)	
Delež bolnikov, ki so pridobili ≥ 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Prilagojena razlika D,C,E (97,5 % IZ)	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 5 začetnih mesečnih injekcijah

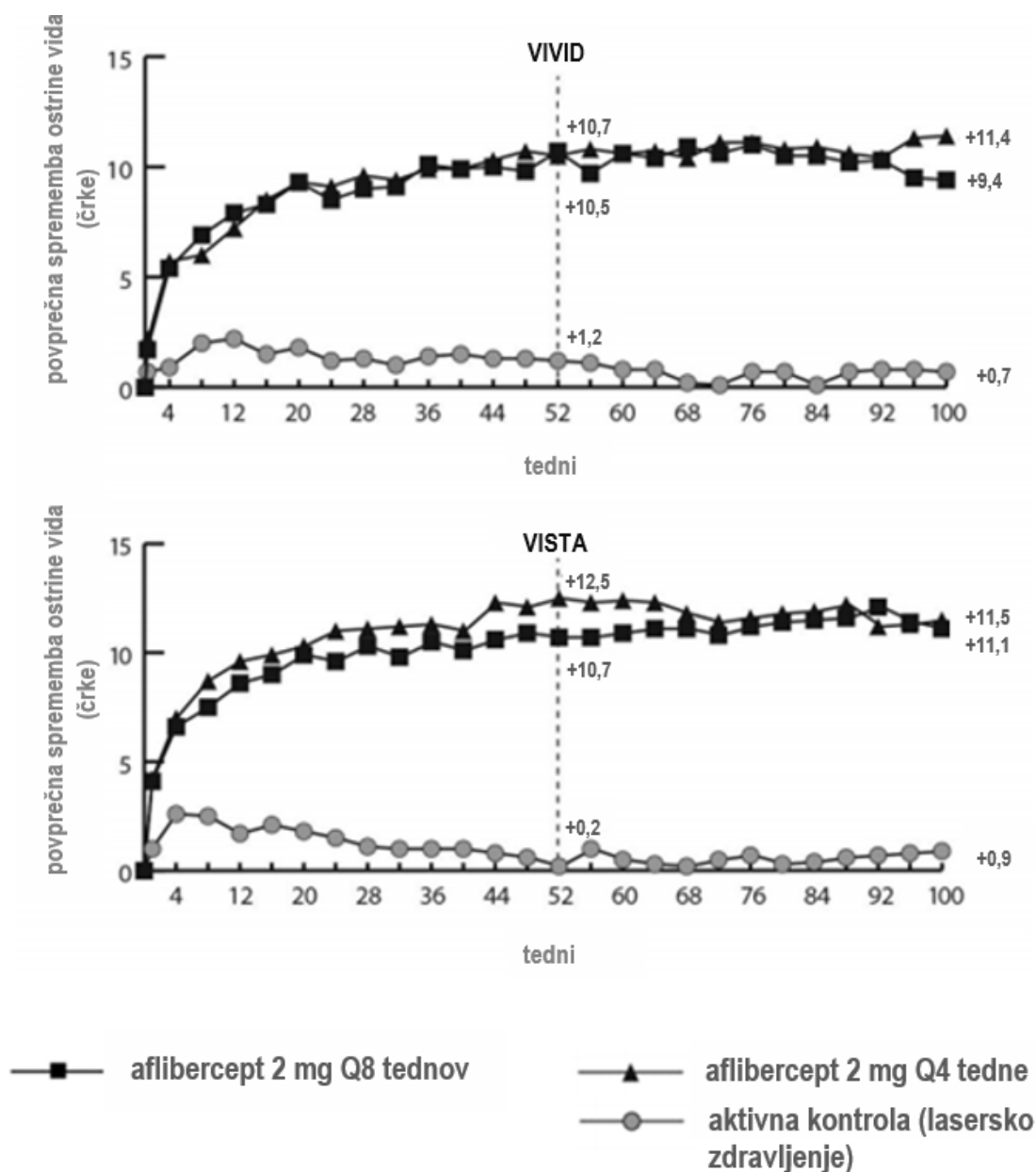
B) Povprečje najmanjših kvadratov (LS) in interval zaupanja (IZ) temeljita na podlagi modela ANCOVA z izhodiščnimi vrednostmi BCVA kot kovariance in dejavnikom za skupino zdravljenja. Dodatno je bila vključena regija (Evropa/Avstralija v primerjavi z Japonsko) kot dejavnik za študijo VIVID^{DME} in anamneza MI in/ali CVA kot dejavnik za študijo VISTA^{DME}.

C) Razlika je vrednost skupine, ki je prejela aflibercept minus vrednost aktivne kontrolne skupine (lasersko zdravljenje)

D) Razlika intervala zaupanja (IZ) in statističnega testa se izračunata s pomočjo Mantel-Haenszelovega testa, prilagojenega za regijo (Evropa/Avstralija v

- E) primerjavi z Japonsko) za študijo VIVID^{DME} in anamneza MI ali CVA za študijo VISTA^{DME}
BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)
LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA) IZ: interval zaupanja

Slika 4: Povprečna sprememba BCVA, ocenjena z ETDRS tablicami, glede na izhodiščne vrednosti do 100. tedna v študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME}



Učinkovitost zdravljenja v vseh ocenjenih podskupinah (npr. glede na starost, spol, raso, izhodiščni HbA1c, ostrino vida ob izhodišču, predhodno zdravljenje z zaviralci VEGF) v vsaki študiji in v analizi združenih podatkov je bila običajno v skladu z izsledki za celotno populacijo.

V študijah VIVID^{DME} in VISTA^{DME} je 36 (9 %) oziroma 197 (43 %) bolnikov prejelo predhodno zdravljenje z zaviralci VEGF s 3-mesečnim ali daljšim obdobjem izpiranja. Učinki zdravljenja v podskupini bolnikov, ki so se zdravili z zaviralci VEGF, so bili podobni kot pri bolnikih, ki se še niso zdravili z zaviralci VEGF.

Bolnike, pri katerih sta bili prizadeti obe očesi, so na drugem očesu zdravili z zaviralci VEGF, če je zdravnik presodil, da je to potrebno. V študiji VISTA^{DME} je 217 (70,7 %) bolnikov v skupini, zdravljeni z afliberceptom prejelo injekcije aflibercepta v obe očesi do 100. tedna; v študiji VIVID^{DME} pa je 97 (35,8 %) bolnikov v skupini, zdravljeni z zdravilom afliberceptom, v drugo oko prejel drug zaviralec VEGF.

V neodvisnem primerjalnem preskušanju (DRCR.net Protocol T) so uporabljali prilagodljiv režim

odmerjanja na osnovi natančne OCT in kriterijev za ponovno zdravljenje vida. V skupini, ki je bila zdravljena z afliberceptom ($N = 224$) v 52. tednu, so bolniki po tem režimu zdravljenja prejeli povprečno 9,2 injekcije, kar je bilo podobno prejetemu številu odmerkov v skupini aflibercept 2Q8 v VIVID^{DME} in VISTA^{DME}, medtem ko je bila učinkovitost v skupini, zdravljeni z afliberceptom v protokolu T primerljiva s skupino aflibercept 2Q8 v VIVID^{DME} in VISTA^{DME}. Po protokolu T je bilo v povprečju pridobljenih 13,3 črke, od tega je 42 % bolnikov pridobilo najmanj 15 črk v ostrini vida glede na izhodiščno stanje. Rezultati glede varnosti so pokazali, da je bila splošna incidenca očesnih in ne-očesnih neželenih učinkov (vključno z ATE) primerljiva v vseh zdravljenih skupinah v vsaki od študij in med študijami.

V študiji VIOLET, ki je trajala 100 tednov in je bila multicentrična, randomizirana, odprta, aktivno nadzorovana študija, v katero so bili vključeni bolniki z DME, so primerjali tri različne režime odmerjanja aflibercepta 2 mg za zdravljenje DME po vsaj enem letu zdravljenja v fiksni intervalih, kjer se je zdravljenje začelo z eno injekcijo na mesec, pet zaporednih mesecev; nato pa so nadaljevali z eno injekcijo vsaka dva meseca. V študiji so ocenjevali neinferiornost režimov odmerjanja »zdravi in podaljšaj« aflibercepta 2 mg (ZIP; pri čemer so bili intervali med injekcijami vsaj 8 tednov in so jih postopoma podaljševali glede na klinično stanje in anatomske izgled rumene pege) in odmerjanja po potrebi aflibercepta 2 mg (2PRN; pri čemer so bolnike opazovali vsake 4 tedne in jim zdravilo injicirali po potrebi glede na klinično stanje in anatomske izgled rumene pege), v primerjavi z odmerjanjem aflibercepta 2 mg vsakih 8 tednov (2Q8) v drugem in tretjem letu zdravljenja.

Primarni cilj učinkovitosti (sprememba BCVA od izhodiščne vrednosti do 52. tedna) je bil $0,5 \pm 6,7$ črk v skupini ZIP in $1,7 \pm 6,8$ črk v skupini 2PRN v primerjavi z $0,4 \pm 6,7$ črk v skupini 2Q8, kar je pokazalo statistično neinferiornost ($p < 0,0001$ za obe primerjavi; meja za dokaz neinferiornosti je bila 4 črke). Spremembe BCVA od izhodiščne vrednosti do 100. tedna so bile skladne z rezultati v 52. tednu: – $0,1 \pm 9,1$ črk v skupini ZIP in $1,8 \pm 9,0$ črk v skupini 2PRN v primerjavi z $0,1 \pm 7,2$ črki v skupini 2Q8. Povprečno število injekcij v 100 tednih je bilo 12,3; 10,0 oziroma 11,5 za 2Q8fix, ZIP oziroma 2PRN.

Okularni in sistemski profil varnosti v vseh treh skupinah zdravljenja sta bila podobna varnostnemu profilu, ugotovljenem v ključnih študijah VIVID in VISTA.

V skupini ZIP je bilo podaljševanje in krajšanje intervalov med injekcijami po presoji preiskovalca; v študiji je bilo priporočeno podaljševanje intervalov med injekcijami za 2 tedna.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Varnost in učinkovitost zdravila aflibercepta so ocenili v randomizirani, multicentrični, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji pri še nezdravljenih, azijskih bolnikih z miopično CNV. Zdravili so skupno 121 bolnikov in pri njih je bila ocenjena učinkovitost (90 bolnikov je bilo zdravljenih z afliberceptom). Bolniki so bili stari od 27 do 83 let, v povprečju 58 let. V študiji miopične CNV jebilo približno 36 % (33/91) bolnikov randomiziranih v skupino, ki je prejela aflibercept, starih 65 let ali več, približno 10 % (9/91) jih je bilo starih 75 let ali več.

Bolnike so naključno razporedili v razmerju 3:1 v skupino, ki je prejela intravitrealno injekcijo 2 mg aflibercepta ali injekcijo placeba na začetku študije, dodatne injekcije pa so prejeli enkrat mesečno do 24. tedna v primeru, da je bolezen vztrajala ali se ponovila. V 24. tednu so ocenili primarni cilj učinkovitosti in bolniki, ki so bili na začetku študije razporejeni v skupino, ki je prejela placebo, so lahko prejeli prvi odmerek aflibercepta. Nato so bolniki v obeh skupinah prejeli dodatne injekcije, če je bolezen vztrajala ali se ponovila.

Razlika med zdravljenima skupinama je bila statistično značilna v korist zdravljenja z afliberceptom za primarni cilj učinkovitosti (sprememba BCVA) in potrjena s sekundarnim ciljem učinkovitosti (delež bolnikov, ki so do 24. tedna pridobili 15 črk BCVA glede na izhodiščne vrednosti). Razlika za oba končna cilja se je ohranila do 48. tedna.

Podrobnejši izsledki analiz podatkov iz študije MYRROR so prikazani v preglednici 6 in sliki 5.

Preglednica 6: Izidi učinkovitosti v 24. tednu (primarna analiza) in 48. tednu študije MYRROR(celotna analiza z LOCF^A)

Izidi učinkovitosti	MYRROR			
	24 tednov		48 tednov	
	aflibercept 2 mg (N = 90)	placebo(N = 31)	aflibercept 2 mg (N = 90)	placebo/ aflibercept 2 mg (N = 31)
Povprečna sprememba BCVA ^B , ocenjena z ETDRS tablicami glede na izhodiščne vrednosti (SD) ^B	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Razlika v povprečni vrednosti LS ^{C,D,E} (95 % IZ)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Delež bolnikov, ki so pridobili > 15 črk glede na izhodiščne vrednosti	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Prilagojena razlika ^{D, F} (95 % IZ)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: zadnje opazovanje preneseno naprej (Last Observation Carried Forward)

B) BCVA: najboljša korigirana ostrina vida (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: študija zgodnjega zdravljenja diabetične retinopatije (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standardna deviacija (Standard deviation)

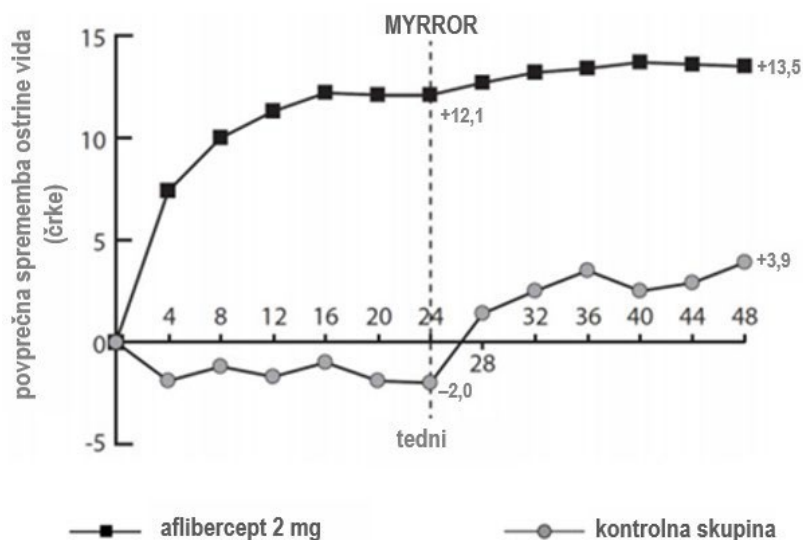
C) LS: povprečje najmanjših kvadratov, izpeljano z analizo kovariance ANCOVA (Least square means derived from ANCOVA)

D) IZ: interval zaupanja

E) Povprečje najmanjših kvadratov (LS) in 95 % intervala zaupanja (IZ) temeljita na podlagi modela ANCOVA z dejavniki kot so zdravljena skupina in država (country designation) kot fiksni učinek, in izhodiščna vrednost BCVA kot kovariance

F) Razlika in 95 % interval zaupanja (IZ) se izračunata s pomočjo Cochran-Mantel- Haenszelovega (CMH) testa, prilagojenega za državo (country designations).

Slika 5: Povprečna sprememba ostrine vida glede na izhodiščne vrednosti do 48. tedna študije MYRROR (celotna analiza z LOCF)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z afliberceptom za vse podskupine pediatrične populacije z vlažno AMD, CRVO, BRVO, DME in miopično CNV (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Aflibercept se daje neposredno v steklovino, da lokalno učinkuje v očesu.

Absorpcija/porazdelitev

Po intravitrealni aplikaciji se aflibercept počasi absorbira iz očesa v sistemski krvni obtok. V sistemskem obtoku je na voljo predvsem kot neaktiven, stabilen kompleks z VEGF; na endogeni VEGF se lahko veže le "prosti aflibercept".

V farmakokinetični podštudiji pri 6 bolnikih z neovaskularno vlažno AMD, ki so jim pogosto jemali vzorce krvi, so bile največje plazemske koncentracije prostega aflibercepta (sistemski C_{max}) majhne, v povprečju približno 0,02 mikrograma/ml (v razponu od 0 do 0,054) v 1 do 3 dneh po intravitrealnem odmerku 2 mg. Dva tedna po odmerjanju pa jih ni bilo mogoče zaznati pri skoraj nobenem bolniku. Aflibercept se v plazmi ne kopiči, če se aplicira intravitrealno vsake 4 tedne.

Povprečna največja koncentracija prostega aflibercepta v plazmi je približno 50- do 500-krat manjša od tiste koncentracije aflibercepta, ki je potrebna za 50-odstotno zaviranje biološke aktivnosti sistema VEGF v živalskih modelih; pri njih so opazili spremembe krvnega tlaka, ko so vrednosti prostega aflibercepta v krvnem obtoku dosegle približno 10 mikrogramov/ml. Krvni tlak se je vrnil na izhodiščne vrednosti, ko so vrednosti prostega aflibercepta v krvnem obtoku padle pod približno 1 mikrogram/ml. V študiji z zdravimi prostovoljci so ocenili, da je po intravitrealnem odmerku 2 mg aflibercepta povprečna največja koncentracija prostega aflibercepta v plazmi več kot 100-krat nižja kot koncentracija aflibercepta, potrebna za vezavo polovice sistema VEGF (2,91-mikrogramov/ml). Zato sistemski farmakodinamični učinki, kot so spremembe krvnega tlaka, niso verjetni.

V farmakokinetični podštudiji pri bolnikih s CRVO, BRVO, DME ali miopično CNV je bila povprečna vrednost C_{max} prostega aflibercepta v plazmi podobna, v razponu od 0,03 do 0,05 mikrogramov/ml in posamezne vrednosti niso presegle 0,14 mikrogramov/ml. Plazemske koncentracije prostega aflibercepta so se znižale do vrednosti pod ali blizu spodnje meje običajno v enem tednu; pred naslednjim injiciranjem po 4 tednih so bile koncentracije pri vseh bolnikih nezaznavne.

Izločanje

Ker je aflibercept terapevtski protein, študij presnove niso izvedli.

Prosti aflibercept se z VEGF veže v stabilni inerten kompleks. Kot pri drugih velikih proteinih je pričakovati, da se prosti in vezani aflibercept izločita s proteolitičnim katabolizmom.

Okvara ledvic

Specifičnih študij z afliberceptom pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

Farmakokinetične analize bolnikov v študiji VIEW2, v kateri je imelo 40 % bolnikov ledvično okvaro (24 % blago, 15 % zmerno in 1 % hudo), po intravitrealni aplikaciji vsake 4 ali vsakih 8 tednov, niso pokazale razlik v koncentracijah učinkovine v plazmi.

Podobne izsledke so opazili pri bolnikih s CRVO v študiji GALILEO, bolnikih z DME v študiji VIVID^{DME} in bolnikih z miopično CNV v študiji MYRROR.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V predkliničnih študijah so učinke toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih opazili samo pri sistemskih izpostavljenostih, ki so močno presegale največjo izpostavljenost pri ljudeh po intravitrealni aplikaciji izbranega kliničnega odmerka, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo.

Pri opicah, ki so jih zdravili z afliberceptom intravitrealno, so pri sistemskih izpostavljenostih, ki so presegale največjo izpostavljenost pri ljudeh, opazili erozijo in razjede respiratornega epitelija nosne školjke. Sistemska izpostavljenost za prosti aflibercept glede na C_{max} in AUC je bila približno 200-

krat oziroma 700-krat večja v primerjavi z ustreznimi vrednostmi, ki so jih opazili pri ljudeh, po intravitrealnem odmerku 2 mg. Glede na NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) je bila sistemska izpostavljenost pri opicah pri odmerku 0,5 mg/oko 42-krat večja glede na C_{max} oziroma 56-krat večja glede na AUC.

Študij za ugotavljanje mutagenega ali kancerogenega potenciala aflibercepta niso izvedli.

Učinek aflibercepta na intrauterini razvoj se je pokazal v študiji razvoja zarodka/ploda pri brejih kunčjih samicah po intravenski (3 do 60 mg/kg) in po subkutani uporabi (0,1 do 1 mg/kg). Za mater je bil odmerek brez vidnega neželenega učinka (NOAEL) 3 mg/kg oziroma 1 mg/kg. Odmerka brez vidnega neželenega učinka na razvoj niso določili. Pri odmerku 0,1 mg/kg je bila sistemska izpostavljenost prostemu afliberceptu glede na C_{max} približno 17-krat oziroma glede na kumulativni AUC približno 10-krat večja v primerjavi z ustreznimi vrednostmi, ki so jih opazili pri ljudeh po intravitrealnem odmerku 2 mg.

Učinke na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah so ocenili kot del 6-mesečne študije pri opicah, ki so jim intravensko aplicirali aflibercept v odmerkih od 3 do 30 mg/kg. Pri vseh odmerkih so opazili izostanek ali neredno menstruacijo, povezano s spremembo vrednosti ženskih spolnih hormonov, in spremenjeno morfologijo in gibljivost spermijev. Sistemska izpostavljenost za prosti aflibercept, ki so jo opazili pri intravenskem odmerku 3 mg/kg, je bila glede na C_{max} približno 4900-krat oziroma glede na AUC približno 1500-krat večja kot izpostavljenost, ki so jo opazili pri ljudeh po intravitrealnem odmerku 2 mg. Vse spremembe so bile reverzibilne.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

histidin
histidin hidroklorid monohidrat
polisorbat 20 (E 432)
trehaloza dihidrat voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprto vialo se lahko shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur. Po odprtju viala je treba upoštevati aseptične pogoje za ravnanje z zdravilom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Raztopina v viali (steklo tipa I) z zamaškom (klorbutilna guma). Ena viala vsebuje vsaj 0,1 ml izvlečnega volumna.

Zdravilo Yesafili je na voljo v 2 različnih pakiranjih:

Eno pakiranje z 1 vialo in 5-mikronsko sterilno filtrirno iglo (18 G × 38,1 mm).

Eno pakiranje z 1 vialo, 5-mikronsko sterilno filtrirno iglo (18 G × 38,1 mm), 1-ml brizgo Luer Lock in injekcijsko iglo (30 G × 12,7 mm).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in roko vanje z zdravilom

Ena viala je samo za enkratno uporabo v enem očesu.

Viala vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, če so prisotni tuji delci in/ali ima spremenjeno barvo ali je kakor koli fizikalno spremenjena. Če opazite kar koli od naštetega, je treba zdravilo zavreči.

Pripravite se na intravitrealno injiciranje z naslednjimi medicinskimi pripomočki za enkratno uporabo:

Filtrirna igla

5-mikronska sterilna filtrirna igla BD blunt filter (fill) needle, ni primerna za injiciranje v kožo.

Filtrirne igle BD blunt filter (fill) needle se ne sme sterilizirati v avtoklavu.

Filtrirna igla ni pirogena. Ne uporabljajte je, če je ovojnina posamezne filtrirne igle poškodovana.

Uporabljeno filtrirno iglo BD blunt filter (fill) needle odvrzite v zbiralnik za ostre predmete.

Opozorilo: Ponovna uporaba filtrirne igle lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe.

Brizga (kjer je priložena)

Brizga Luer Lock BD 1 ml.

Brizge Luer Lock BD 1 ml se ne sme sterilizirati v avtoklavu.

Brizga ni pirogena. Ne uporabljajte je, če je ovojnina posamezne brizge poškodovana. Uporabljeno

brizgo Luer Lock BD 1 ml s pritrjeno injekcijsko iglo odvrzite v zbiralnik za ostre predmete.

Opozorilo: Ponovna uporaba brizge lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe.

Injekcijska igla (kjer je priložena)

Injekcijska igla BD 30 G × 12,7 mm.

Injekcijske igle BD 30 G × 12,7 mm se ne sme sterilizirati v avtoklavu.

Injekcijska igla ni pirogena. Ne uporabljajte je, če je ovojnina posamezne injekcijske igle poškodovana.

Uporabljeno injekcijsko iglo BD 30 G × 12,7 mm, pritrjeno na brizgo, odvrzite v zbiralnik za ostre predmete.

Opozorilo: Ponovna uporaba injekcijske igle lahko povzroči okužbo ali druge bolezni/poškodbe. Za intravitrealno injekcijo je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G × 12,7 mm.

- Zdravilo Yesafili je na voljo v 2 različnih pakiranjih

Slika A: Velikost pakiranja 1 viala + 1 filtrirna igla + 1 brizga + 1 injekcijska igla

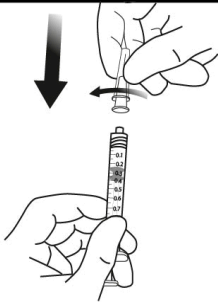
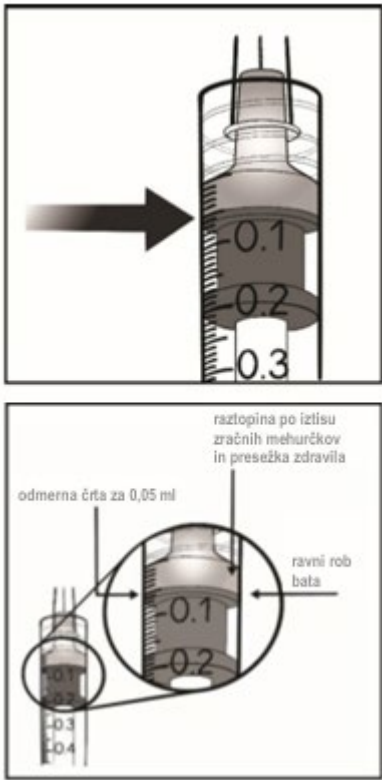


Slika B: Velikost pakiranja 1 viala + 1 filtrirna igla



Navodilo za uporabo

1. Odstranite plastični pokrov in razkužite zunanji del gumijastega zamaška viala.	
2. 5-mikronska filtrirna igla 18 G x 38,1 mm se uporablja za izvlečenje zdravila iz viala. Vzemite 5-mikronsko filtrirno iglo 18 G x 38,1 mm in 1-ml brizgo iz pakiranj. Pritrdite filtrirno iglo na brizgo tako, da jo privijete na konico brizge Luer Lock.	
3. Filtrirno iglo potisnite v sredino zamaška viala, dokler ni cela igla v viali in se konica dotakne dna ali spodnjega roba viala. 4. Aseptično izvlecite celotno vsebino zdravila Yesafili iz viala v brizgo. Držite vialo navpično, rahlo nagnjeno, da vsebino lažje izvlečete. Da preprečite vnos zraka, zagotovite, da je poševni del filtrirne igle potopljen v tekočino. Med izvlekom vsebine naj bo viala nagnjena tako, da je poševni del filtrirne igle še naprej potopljen v tekočino.	

5 Prepričajte se, da je med praznjenjem vial bat potegnjen dovolj nazaj, da filtrirno iglo povsem izpraznite.			
6. Filtrirno iglo odstranite in jo pravilno zavržite.			
Opozorilo: Filtrirne igle ne uporabite za intravitrealno injiciranje.			
7. Prepričajte se, da je za intravitrealno injiciranje uporabljena injekcijska igla 30 G × 12,7 mm. Vzemite injekcijsko iglo 30 G × 12,7 mm iz pakiranja, upoštevajte aseptične pogoje in jo močno privijte na konico brizge Luer Lock.			
8. Ko ste pripravljeni na apliciranje, odstranite plastični ščitnik igle z igle. Brizgo držite z iglo navpično navzgor in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh brizge.			
9. Odstranite vse mehurčke in iztisnite presežni volumen zdravila s počasnim pritiskanjem na bat, dokler se ravni rob bata ne poravna s črto na brizgi, ki označuje 0,05 ml.			
10. Viala je samo za enkratno uporabo. Če se eno vialo uporabi za dajanje več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.			

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN
Irska, D13 R20R

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

EU/1/23/1751/001

EU/1/23/1751/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. september 2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA):
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

WuXi Biologics Co. Ltd.

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

Sistem farmakovigilance

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da je sistem farmakovigilance, predložen v modulu 1.8.1 dovoljenja za promet z zdravilom, vzpostavljen in deluje, preden da zdravilo v promet in ves čas trženja zdravila.

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se strinja, da se za zdravilo Yesafili pripravi izobraževalno gradivo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom se bo pred prihodom na trg in med življenjskim ciklusom zdravila s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici dogovoril o končni različici izobraževalnega gradiva.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom zagotavlja, da bo po dogovoru s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici, kjer je zdravilo Yesafili na trgu, vse očne klinike, kjer se pričakuje, da bodo zdravilo Yesafili uporabljali, prejele posodobljen paket izobraževalnih gradiv za zdravnike, ki bo vseboval naslednje:

- informacije za zdravnika,
- video postopek intravitrealnega injiciranja,
- slikovna navodila postopka intravitrealnega injiciranja,
- paket izobraževalnih gradiv za bolnika.

Informacije za zdravnike v izobraževalnem gradivu morajo vsebovati naslednja ključna sporočila:

- opis tehnik intravitrealnega injiciranja vključno z uporabo igle 30 G in kota vbrizgavanja,
- viala in napolnjena injekcijska brizga sta samo za enkratno uporabo,
- iztis presežnega volumna iz injekcijske brizge pred injiciranjem zdravila Yesafili v izogib prevelikemu odmerjanju,
- spremljanje bolnikov po prejemu intravitrealne injekcije vključno s spremljanjem ostrine vida in povišanja intraokularnega tlaka po injiciranju,
- ključne znake in simptome neželenih dogodkov, povezanih z intravitrealnim injiciranjem, vključno z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, povišanim intraokularnim tlakom, zatrganjem pigmentnega epitelijske mrežnice in katarakto,
- bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, pri nosečnicah pa se zdravila Yesafili ne sme uporabljati.

Paket izobraževalnega gradiva za bolnika vsebuje vodnik za bolnika in zvočniposnetek vodnika.

Vodnik za bolnika vsebuje naslednja ključna sporočila:

- navodilo za uporabo,
- koga je treba zdraviti z zdravilom Yesafili,
- kako se pripraviti na zdravljenje z zdravilom Yesafili,
- koraki, ki bodo sledili po zdravljenju z zdravilom Yesafili,
- ključne znake in simptome resnih neželenih dogodkov, vključno z endoftalmitisom, intraokularnim vnetjem, povišanim intraokularnim tlakom, zatrganjem pigmentnega epitelijske mrežnice in katarakto,
- kdaj poiskati nujno medicinsko pomoč zdravstvenih delavcev,
- bolnice v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, pri nosečnicah pa se zdravila Yesafili ne sme uporabljati.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ŠKATLA

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA

Yesafili 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
aflibercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3,6 mg aflibercepta v 0,09 ml raztopine (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbat 20 (E432), trehaloza dihidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3,6 mg aflibercepta v 0,09 ml raztopine (40 mg/ml). Za 1 enkratni odmerek 2 mg/0,05 ml.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba Samo za enkratno uporabo. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Sterilni pretisni omot odprite samo v čistem prostoru, primernem za aplikacijo zdravila. Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1751/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA - V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRETISNEM OMOTU

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA

Yesafili 40 mg/ml raztopina za injiciranje
aflibercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3,6 mg aflibercepta v 0,09 ml raztopine (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

na napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3,6 mg aflibercepta v 0,09 ml raztopine (40 mg/ml). Za 1 enkratni odmerek 2 mg/0,05 ml.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba Samo za enkratno uporabo. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Sterilni pretisni omot odprite samo v čistem prostoru, primernem za aplikacijo zdravila. Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1751/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH
NALEPKA**

Napolnjena injekcijska brizga

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Yesafili 40 mg/ml raztopina za injiciranje
aflibercept
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

izvlečni volumen 0,09 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI ŠKATLA

Viala

1. IME ZDRAVILA

Yesafili 40 mg/ml raztopina za injiciranje v viali
aflibercept

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 4 mg aflibercepta v 0,1 ml raztopine (40 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 20 (E 432), trehaloza dihidrat, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 4 mg aflibercepta v 0,1 ml raztopine (40 mg/ml).

4 mg/0,1 ml

1 filtrirna igla 18 G × 38,1 mm

1 filtrirna igla 18 G × 38,1 mm

1 brizga Luer Lock 1 ml

1 injekcijska igla 30 G × 12,7 mm

Za 1 enkratni odmerek 2 mg/0,05 ml.

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

intravitrealna uporaba

Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Neodprto vialo se lahko shranjuje zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate,

Dublin 13, DUBLIN

Irska, D13 R20R

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1751/001

EU/1/23/1751/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA Viala

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Yesafili 40 mg/ml raztopina za injiciranje
aflibercept
intravitrealna uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

izvlečni volumen 0,1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo za bolnike

Yesafili 40 mg/ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi aflibercept

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden boste dobili to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazitekatere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yesafili in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Yesafili
3. Kako boste prejeli zdravilo Yesafili
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yesafili
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yesafili in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yesafili je raztopina, ki se injicira v oko za zdravljenje očesnih bolezni pri odraslih, imenovanih

- vlažna (neovaskularna) starostna degeneracija rumene pege (makule) (vlažna AMD),
- okvara vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zaporaveje mrežnične vene (BRVO) ali zopora centralne mrežnične vene (CRVO)),
- okvara vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- okvara vida zaradi miopične horoidalne neovaskularizacije (miopična CNV).

Aflibercept, učinkovina v zdravilu Yesafili, zavira delovanje skupine dejavnikov, znanih kot VEGF-A (žilni endotelijski rastni dejavnik A) in PlGF (placentni rastni dejavnik).

Pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo rumene pege in miopično horoidalno neovaskularizacijo so ti dejavniki, kadar jih je preveč, vključeni v nenormalno nastajanje novih krvnih žil v očesu in s tem lahko povzročijo iztekanje krvnih sestavin v oko in morebitno poškodbo očesnih struktur, pomembnih za vid.

Pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene, pride do zapore glavne krvne žile, po kateri se prenaša kri iz mrežnice. Zaradi iztekanja tekočine v mrežnico se povečajo vrednosti VEGF v krvi, kar povzroči oteklino rumene pege (del mrežnice, odgovoren za ostrino vida), kar se imenuje makularni edem. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore veje mrežnične vene, pride do zapore ene ali več vej glavne krvne žile, po kateri se prenaša kri iz mrežnice. Zaradi iztekanja tekočine v mrežnico se povečajo vrednosti VEGF v krvi, kar povzroči oteklino rumene pege.

Diabetični makularni edem je oteklina mrežnice, ki se pojavi pri bolnikih s sladkorno boleznijo zaradi iztekanja tekočine iz krvnih žil v rumeni pegi. Rumena pega je del mrežnice, odgovorna za ostrino vida. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Dokazano je, da aflibercept ustavi rast novih nenormalnih krvnih žil v očesu, iz katerih pogosto izteka tekočina ali kri. Aflibercept lahko prepreči slabšanje vida in v številnih primerih izboljša že poslabšan vid, povezan z vlažno starostno degeneracijo rumene pege, makularnim edemom, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali zapore veje mrežnične vene, diabetičnim makularnim edemom in miopično CNV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Yesafili

Zdravila Yesafili ne boste prejeli

- če ste **alergični** na aflibercept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hudo okužbo v očesu ali okolici očesa (očesna ali obočesna okužba) ali sum nanjo,
- če imate hudo vnetje očesa (npr. bolečina v očesu ali pordelo oko).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste prejeli zdravilo Yesafili se posvetujte z zdravnikom,

- če imate glavkom,
- če so se vam kdaj pojavljali bliski svetlobe ali pikice pred očmi in če se nenadoma velikost in število pikic poveča,
- če ste v preteklih štirih tednih imeli kirurški poseg na očeh ali je ta načrtovan v naslednjih štirih tednih,
- če imate hudo obliko zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene (ishemično zaporo centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene), ker se zdravljenje z zdravilom Yesafili ne priporoča.

Za vas so pomembni tudi naslednji podatki

- Varnosti in učinkovitosti aflibercepta pri sočasnem dajanju v obe očesi hkrati niso preučevali in če se uporablja na ta način lahko privede do povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov.
- Injiciranje aflibercepta lahko pri nekaterih bolnikih v 60 minutah po injiciranju povzroči povišanje očesnega tlaka (intraokularni tlak). Zdravnik vam bo po vsaki injekciji izmeril očesni tlak.
- Če imate okužbo ali vnetje v očesu (endoftalmitis) ali druge zaplete, se vam lahko pojavijo bolečine v očesu ali poslabša neprijeten občutek v očesu, poveča pordelost očesa, pojavi zamegljen vid ali poslabša ostrina vida in poveča občutljivost za svetlobo. Pomembno je, da sesimptomi čim prej ugotovijo in zdravijo.
- Zdravnik bo preveril ali pri vas obstajajo drugi dejavniki tveganja, ki lahko povečajo možnost za raztrganine ali odstop ene od plasti v zadnjem delu očesa (odstop ali raztrganine mrežnice, inodstop ali zatrganje pigmentnega epitelijskega mrežnice), ker je treba v teh primerih dati aflibercept posebno previdno.
- Aflibercepta se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnih tveganj za nerojenega otroka.
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Yesafili uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Yesafili, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju zdravila Yesafili v oko. Podatki o varnosti zdravljenja bolnikov z makularnim edemom, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene, diabetičnim makularnim edemom in miopično CNV, ki so kdaj imeli možgansko kap ali blažjo kap (tranzitorno ishemično atako) ali srčni infarkt v zadnjih 6 mesecih, so omejeni. Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, vam bodo dajali zdravilo Yesafili posebno previdno.

Izkušnje so omejene pri zdravljenju

- bolnikov z DME zaradi sladkorne bolezni tipa I,
- bolnikov s sladkorno boleznijo z zelo velikimi povprečnimi vrednostmi sladkorja v krvi

- (HbA1c več kot 12 %),
- bolnikov s sladkorno boleznijo z očesno boleznijo zaradi sladkorne bolezni, imenovano proliferativna diabetična retinopatija.

Ni izkušenj z zdravljenjem

- bolnikov z akutno okužbo,
- bolnikov z drugimi očesnimi boleznimi, kot so odstop mrežnice ali luknja v rumeni pegi,
- bolnikov s sladkorno boleznijo z neurejenim visokim krvnim tlakom,
- neazijskih bolnikov z miopično CNV,
- bolnikov, predhodno zdravljenih zaradi miopične CNV,
- bolnikov s poškodbo zunaj osrednjega dela makule (ekstrafovealne lezije) zaradi miopične CNV.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, bo zdravnik pri zdravljenju z zdravilom Yesafili upošteval sicer maloštevilne informacije o teh stanjih.

Otroci in mladostniki

Uporabe učinkovine aflibercept pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, niso preučevali.

Druga zdravila in zdravilo Yesafili

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Yesafili uporabljati učinkovito kontracepcijo.
- Izkušenj z uporabo aflibercepta pri nosečnicah ni. Zdravila Yesafili se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnega tveganja za še nerojenega otroka. Če ste noseči ali načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Yesafili.
- Majhne količine aflibercepta lahko prehajajo v materino mleko. Učinki na dojene novorojenčke/dojenčke niso znani. Uporaba zdravila Yesafili se ne priporoča med dojenjem. Čedojite, se o tem posvetujte z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Yesafili.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po injiciranju zdravila Yesafili lahko pride do prehodnih motenj vida. Dokler imate motnje vida, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Yesafili vsebuje

- Manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija',
- 0,015 mg polisorbata 20 v 0,05 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbat lahko povzroči alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Yesafili

Zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem injekcij v oko, vam bo injiciral zdravilo Yesafili v oko v aseptičnih (čistih in sterilnih) pogojih.

Priporočeni odmerek je 2 mg aflibercepta (0,05 ml). Zdravilo Yesafili se injicira v oko (intravitrealna injekcija).

Pred injiciranjem vam bo zdravnik previdno očistil oko z razkužilom, da se prepreči okužba. Dobili boste tudi lokalni anestetik za zmanjšanje oziroma preprečitev morebitne bolečine zaradi injekcije.

Vlažna starostna degeneracija rumene pege

Bolniki z vlažno starostno degeneracijo rumene pege bodo zdravljeni z eno injekcijo na mesec tri zaporedne mesece, nato pa bo sledila še ena injekcija po dveh mesecih.

Če je vaše stanje stabilno, se bo zdravnik odločil, ali lahko interval med injekcijami ostane vsaka dva meseca, ali pa se postopoma podaljšuje po 2 ali 4 tedne. Če se vaše stanje poslabša, se lahko interval med injekcijami skrajša.

Če nimate težav ali vam zdravnik ni drugače svetoval, zdravniški pregledi med injekcijami niso potrebni.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene ali centralne mrežnične vene)

Zdravnik vam bo določil načrt zdravljenja, ki je za vas najbolj primeren. Zdravljenje boste začeli s serijo injekcij zdravila Yesafili, ki jih boste prejeli mesečno. Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Yesafili, če bo ugotovil, da vam nadaljnje zdravljenje ne bi koristilo.

Zdravljenje z eno injekcijo na mesec se bo nadaljevalo, dokler bo vaše stanje stabilno. Morda bo tri ali več zaporednih mesecev potrebna 1 injekcija na mesec.

Zdravnik bo spremljal vaš odziv na zdravljenje in za vzdrževanje stabilnega stanja morda nadaljeval zdravljenje s postopnim podaljševanjem intervala med injekcijami. Če se bo pri podaljšanem intervalu zdravljenja vaše stanje začelo slabšati, bo zdravnik interval ustrezno skrajšal.

Glede na vaš odziv na zdravljenje, bo zdravnik določil načrt nadaljnjih pregledov in zdravljenja.

Diabetični makularni edem (DME)

Bolniki z diabetičnim makularnim edemom bodo zdravljeni z eno injekcijo na mesec, prvih pet zaporednih mesecev, nato pa se bo zdravljenje nadaljevalo z eno injekcijo vsaka dva meseca.

Glede na izvid zdravniškega pregleda pa se lahko interval med injekcijami vzdržuje na vsaka 2 meseca ali pa se prilagodi vašemu stanju. Zdravnik bo določil načrt nadaljnjih pregledov.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Yesafili, če bo ugotovil, da vam nadaljnje zdravljenje ne bi koristilo.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Bolnikom z miopično horoidalno neovaskularizacijo bo zdravilo injicirano enkrat. Dodatne injekcije boste prejeli samo, če bodo preiskave, ki jih bo opravil zdravnik, pokazale, da se stanje ni izboljšalo. Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Če se bolezen pozdravi in se nato ponovi, lahko zdravnik ponovno začne zdravljenje. Zdravnik bo določil načrt nadaljnjih pregledov.

Podrobnejša navodila za uporabo so navedena na koncu tega navodila pod naslovom »Kako pripraviti in dajati zdravilo Yesafili«.

Če ste izpustili odmere zdravila Yesafili

Dogovorite se za novi datum pregleda in injiciranje zdravila.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yesafili

Posvetujte se z zdravnikom, preden prenehate z zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Lahko se pojavijo **alergijske reakcije** (preobčutljivost). **Te so lahko resne, zato je potrebno, da se takoj posvetujete z zdravnikom.**

Pri injiciranju aflibercepta se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki, ki prizadenejo oko in so povezani s postopkom injiciranja. Nekateri med njimi so lahko **resni** in vključujejo **slepoto, resne okužbe in vnetja znotraj očesa** (endofthalmitis), **odstop, raztrganine ali krvavitve v na svetlobo občutljivo plast v zadnjem delu očesa** (odstop ali raztrganine mrežnice), **motnjavo leče** (katarakta), **krvavitve v očesu** (krvavitve v steklovino), **odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice** (odstop steklovine) in **povišanje očesnega tlaka**, glejte poglavje 2. Ti resni neželeni učinki, ki prizadenejo oko, so se v kliničnih študijah pojavili pri manj kot 1 od 1900 injekcij.

Če se vam vid nenadoma poslabša ali se po injekciji povečata bolečina in pordelost očesa, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Seznam neželenih učinkov, o katerih so poročali

V nadaljevanju so navedeni drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, da so morda povezani s postopkom injiciranja ali z zdravilom. Ni razloga za zaskrbljenost, morda se vam ne bo pojavil nobeden od njih. Pri sumu na neželene učinke se vedno posvetujte z zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- poslabšanje vida
- krvavitev na očesnem ozadju (krvavitev v mrežnici)
- krvavitev pod površino očesa zaradi krvavitev iz majhnih krvnih žil v zunanje plasti očesa
- bolečina v očesu

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- odstop ali raztrganine ene od plasti v zadnjem delu očesa, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami, ki včasih napredujejo do izgube vida (zatrganje*/odstop pigmentnega epitelija mrežnice, odstop/raztrganine mrežnice)
 - *Stanja, za katera je znano, da so povezana z vlažno starostno degeneracijo rumene pege; opazili so jih samo pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo rumene pege.
- degeneracija mrežnice, ki povzroči motnje vida
- krvavitev v oko (krvavitev v steklovino)
- nekatere oblike motnjave leče (katarakta)
- poškodba sprednje plasti zrkla (poškodbe roženice)
- povišanje očesnega tlaka
- migajoče pikice (motnjave)
- odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice (odstop steklovine, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami)
- občutek, da imate nekaj v očesu
- močnejše solzenje
- oteklina veke
- krvavitev na mestu injiciranja
- pordelost očesa

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost)**
 - **Poročali so o alergijskih reakcijah, kot so izpuščaj, srbenje (pruritus), koprivnica (urtikarija), in posameznih primerih hudih alergijskih (anafilačkih/anafilaktoidnih) reakcij.
- hudo vnetje ali okužba v očesu (endofthalmitis)
- vnetje šarenice ali drugih delov očesa (iritis, uveitis, iridociklitis, migljanje v sprednjem očesnem prekatu)
- nenormalen občutek v očesu
- draženje veke
- oteklina sprednje plasti zrkla (roženice)

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- slepota
- motnjave leče zaradi poškodbe (travmatska katarakta)
- vnetje gelu podobne snovi znotraj očesa
- gnoj v očesu

Neznana pogostost (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje beločnice, ki je pordela in boleča (skleritis)

V kliničnih preskušanjih je bila povečana pogostnost krvavitve iz manjših krvnih žil v zunanje plasti očesa (krvavitev pod veznico) pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo makule, ki so prejeli zdravila za redčenje krvi. Ta povečana pogostnost je bila primerljiva med bolniki, ki so prejeli ranibizumab in aflibercept.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Yesafili, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju aflibercepta v oko.

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunske reakcije (nastanka protiteles) z afliberceptom.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yesafili

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli innalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Zaprt pretisni omot lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 72 ur.
- Shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Yesafili

- Učinkovina je aflibercept. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje vsaj 0,09 ml izvlečnega volumna raztopine, kar ustreza vsaj 3,6 mg aflibercepta. Ena napolnjena injekcijska brizga zadostuje za odmerek 2 mg aflibercepta v 0,05 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: histidin, histidinijev klorid monohidrat, polisorbit 20 (E432), trehaloza dihidrat in voda za injekcije.

Izgled zdravila Yesafili in vsebina pakiranja

Zdravilo Yesafili je raztopina za injiciranje (injekcija) v napolnjeno injekcijsko brizgi. Raztopina je brezbarvna do bledorumena.

Velikost pakiranja: 1 napolnjena injekcijska brizga.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Proizvajalec

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tél/Tel:
0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Laboratories Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Tel: 0080008250910

Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kako pripraviti in dajati zdravilo Yesafili

Napolnjeno injekcijsko brizgo se sme uporabiti **za zdravljenje samo enega očesa**.

Ne odpirajte sterilnega pretisnega omota z napolnjeno injekcijsko brizgo izven čistega prostora, primernega za aplikacijo zdravila.

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (toustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje).

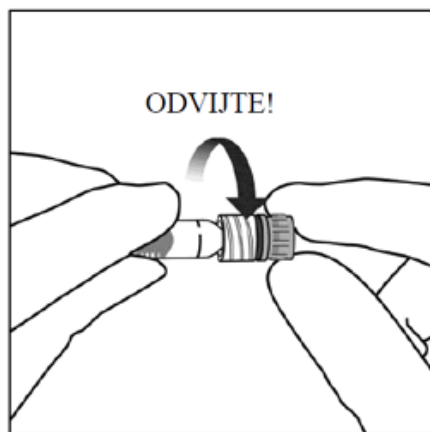
Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, če so prisotni tuji delci in/ali ima spremenjeno barvo ali je kakor koli fizikalno spremenjena. Če opazite kar koli od naštetega, je treba zdravilo zavreči.

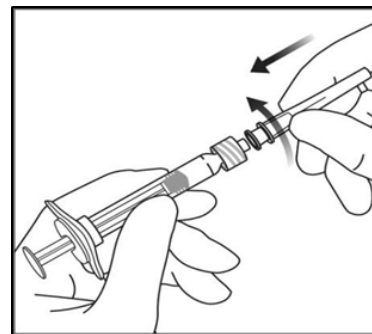
Zaprt pretisni omot lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 72 ur. Po odprtju pretisnega omota upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom. Za intravitrealno injekcijo je treba uporabiti injekcijsko iglo 30 G x 12,7 mm.

Navodilo za uporabo napolnjene injekcijske brizge

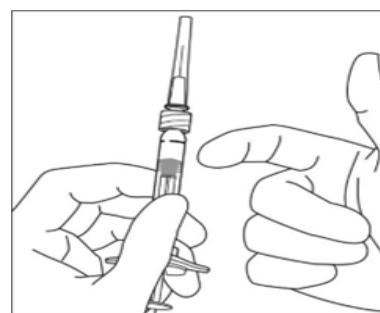
1. Ko ste pripravljeni za aplikacijo zdravila Yesafili, odprite škatlo in odstranite steriliziran pretisni omot. Za zagotovitev sterilnosti vsebine previdno odstranite pretisni omot. Brizgo shranjujte na sterilnem pladnju, dokler je ni potrebno sestaviti.
2. Upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom in brizgo vzemite iz steriliziranega pretisnega omota.
3. Če želite odstraniti zaščitno zaporko z brizge, brizgo držite z eno roko in s kazalcem in palcem druge roke primite zaščitno zaporko. Opozorilo: zaščitno zaporko morate odvit (ne odlomiti).



4. Za zagotovitev sterilnosti zdravila, bata ne vlecite nazaj.
5. Upoštevajte aseptične pogoje za rokovanje z zdravilom. Injekcijsko iglo močno privijte na LuerLock konico brizge.

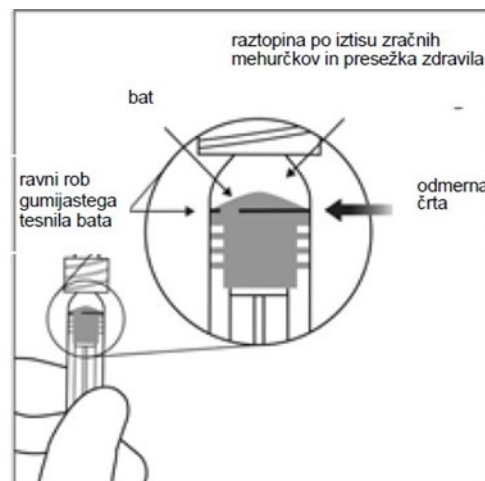
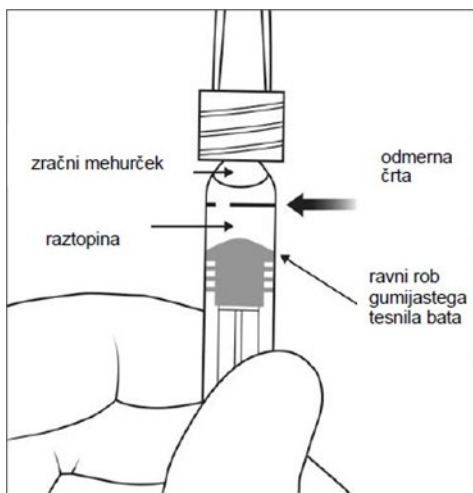


6. Brizgo držite z iglo navpično navzgor, in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejona vrh brizge.



7. Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka. Odstranite vse mehurčke in **iztisnite presežni volumen zdravila s počasnim pritiskanjem na bat, dokler seravni rob gumijastega tesnila bata (ne konica gumijastega tesnila bata) ne poravna s črto za odmerjanje na brizgi** (ustreza 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta).

Opomba: Natančna lega bata je zelo pomembna, ker je lahko zaradi nepravilne lege bata apliciran večji ali manjši odmerek, kot pa je priporočeno.



8. Pri injiciranju previdno, s stalnim pritiskom, pritiskajte na bat. Ko bat doseže dno brizge, ne pritiskajte več. **Ne aplicirajte preostanka raztopine, ki jo opazite v brizgi.**
9. Ena napolnjena injekcijska brizga je samo za enkratno uporabo. Če se injekcijsko brizgo uporabi za dajanje več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.

Neuporabljenozdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

Yesafili 40 mg/ml raztopina za injiciranje v viali aflibercept

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Preden boste dobili to zdravilo, natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Yesafili in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Yesafili
3. Kako boste prejeli zdravilo Yesafili
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Yesafili
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Yesafili in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Yesafili je raztopina, ki se injicira v oko za zdravljenje očesnih bolezni pri odraslih, imenovanih

- vlažna (neovaskularna) starostna degeneracija rumene pege (makule) (vlažna AMD),
- okvara vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene (BRVO) ali zapora centralne mrežnične vene (CRVO)),
- okvara vida zaradi diabetičnega makularnega edema (DME),
- okvara vida zaradi miopične horoidalne neovaskularizacije (miopična CNV).

Aflibercept, učinkovina v zdravilu Yesafili, zavira delovanje skupine dejavnikov, znanih kot VEGF-A (žilni endotelijski rastni dejavnik A) in PlGF (placentni rastni dejavnik).

Pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo rumene pege in miopično horoidalno neovaskularizacijo so ti dejavniki, kadar jih je preveč, vključeni v nenormalno nastajanje novih krvnih žil v očesu in s tem lahko povzročijo iztekanje krvnih sestavin v oko in morebitno poškodbo očesnih struktur, pomembnih za vid.

Pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene, pride do zapore glavne krvne žile, po kateri se prenaša kri iz mrežnice. Zaradi iztekanja tekočine v mrežnico se povečajo vrednosti VEGF v krvi, kar povzroči oteklino rumene pege (del mrežnice odgovoren za ostrino vida), kar se imenuje makularni edem. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Pri bolnikih z okvaro vida zaradi makularnega edema, ki nastane kot posledica zapore veje mrežnične vene, pride do zapore ene ali več vej glavne krvne žile, po kateri se prenaša kri iz mrežnice. Zaradi iztekanja tekočine v mrežnico se povečajo vrednosti VEGF v krvi, kar povzroči oteklino rumene pege.

Diabetični makularni edem je oteklina mrežnice, ki se pojavi pri bolnikih s sladkorno boleznijo zaradi iztekanja tekočine iz krvnih žil v rumeni pegi. Rumena pega je del mrežnice, odgovorna za ostrino

vida. Ko rumena pega zaradi tekočine nabrekne, se centralni vid zamegli.

Dokazano je, da aflibercept ustavi rast novih nenormalnih krvnih žil v očesu, iz katerih pogosto izteka tekočina ali kri. Aflibercept lahko prepreči slabšanje vida in v številnih primerih izboljša že poslabšan vid, povezan z vlažno starostno degeneracijo rumene pege, makularnim edemom, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali zapore veje mrežnične vene, diabetičnim makularnim edemom in miopično CNV.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Yesafili

Zdravila Yesafili ne boste prejeli

- če ste alergični na aflibercept ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če imate hudo okužbo v očesu ali okolici očesa (očesna ali obočesna okužba) ali sum nanjo,
- če imate hudo vnetje očesa (npr. bolečina v očesu ali pordelo oko).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn boste prejeli zdravilo Yesafili, se posvetujte z zdravnikom:

- če imate glavkom,
- če so se vam kdaj pojavljali bliski svetlobe ali pikice pred očmi in če se nenadoma velikost in število pikic poveča,
- če ste v preteklem tednu imeli kirurški poseg na očeh ali je ta načrtovan v naslednjih štirih tednih,
- če imate hudo obliko zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene (ishemično zaporo centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene), ker se zdravljenje z zdravilom Yesafili ne priporoča.

Za vas so pomembni tudi naslednji podatki:

- Varnosti in učinkovitosti aflibercepta pri sočasnem dajanju v obe očesi hkrati niso preučevali in če se uporablja na ta način lahko privede do povečanega tveganja za pojav neželenih učinkov.
- Injiciranje zdravila Yesafili lahko pri nekaterih bolnikih v 60 minutah po injiciranju povzroči povišanje očesnega tlaka (intraokularni tlak). Zdravnik vam bo po vsaki injekciji izmeril očesni tlak.
- Če imate okužbo ali vnetje v očesu (endoftalmitis) ali druge zaplete, se vam lahko pojavijo bolečine v očesu ali poslabša neprijeten občutek v očesu, poveča pordelost očesa, pojavi zamegljen vid ali poslabša ostrina vida in poveča občutljivost za svetlobo. Pomembno je, da se simptomi čim prej ugotovijo in zdravijo.
- Zdravnik bo preveril ali pri vas obstajajo drugi dejavniki tveganja, ki lahko povečajo možnost za raztrganine ali odstop ene od plasti v zadnjem delu očesa (odstop ali raztrganine mrežnice, in odstop ali zatrganje pigmentnega epitelija mrežnice), ker je treba v teh primerih dati aflibercept posebno previdno.
- Aflibercepta se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnih tveganj za nerojenega otroka.
- Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Yesafili uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Yesafili, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju zdravila Yesafili v oko. Podatki o varnosti zdravljenja bolnikov z makularnim edemom, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene, diabetičnim makularnim edemom in miopično CNV, ki so kdaj imeli možgansko kap ali blažjo kap (tranzitorno ishemično atako) ali srčni infarkt v zadnjih 6 mesecih, so omejeni. Če se kar koli od naštetega nanaša na vas, vam bodo dajali zdravilo Yesafili posebno previdno.

Izkušnje so omejene pri zdravljenju

- bolnikov z DME zaradi sladkorne bolezni tipa I,
- bolnikov s sladkorno boleznijo z zelo velikimi povprečnimi vrednostmi sladkorja v krvi (HbA1c več kot 12 %),
- bolnikov s sladkorno boleznijo z očesno boleznijo zaradi sladkorne bolezni, imenovano proliferativna diabetična retinopatija.

Ni izkušenj z zdravljenjem

- bolnikov z akutno okužbo,
- bolnikov z drugimi očesnimi boleznimi, kot so odstop mrežnice ali luknja v rumeni pegi,
- bolnikov s sladkorno boleznijo z neurejenim visokim krvnim tlakom,
- neazijskih bolnikov z miopično CNV,
- bolnikov, predhodno zdravljenih zaradi miopične CNV,
- bolnikov s poškodbo zunaj osrednjega dela makule (ekstrafovealne lezije) zaradi miopične CNV.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas, bo zdravnik pri zdravljenju z zdravilom Yesafili upošteval sicer maloštevilne informacije o teh stanjih.

Otroci in mladostniki

Uporabe aflibercepta pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, niso preučevali, ker se vlažna starostna degeneracija rumene pege, makularni edem, ki nastane kot posledica zapore centralne mrežnične vene ali veje mrežnične vene, diabetični makularni edem in miopična CNV pojavljajo predvsem pri odraslih. Zato njegova uporaba v tej starostni skupini ni primerna.

Druga zdravila in zdravilo Yesafili

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem in še vsaj tri mesece po zadnji injekciji zdravila Yesafili uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Izkušenj z uporabo aflibercepta pri nosečnicah ni. Zdravila Yesafili se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če so možne koristi večje od možnega tveganja za še nerojenega otroka. Če ste noseči ali načrtujete nosečnost, se posvetujte z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Yesafili.

Majhne količine zdravila aflibercept lahko prehajajo v materino mleko. Učinki na dojene novorojenčke/dojenčke niso znani. Uporaba zdravila Yesafili se ne priporoča med dojenjem. Če dojite, se o tem posvetujte z zdravnikom, preden se začnete zdraviti z zdravilom Yesafili.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po injiciranju zdravila Yesafili lahko pride do prehodnih motenj vida. Dokler imate motnje vida, ne vozite in ne upravljajte strojev.

Zdravilo Yesafili vsebuje

- manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'
- 0,015 mg polisorbata 20 v 0,05 ml odmerka, kar je enako 0,3 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako boste prejeli zdravilo Yesafili

Zdravnik, ki ima izkušnje z dajanjem injekcij v oko, vam bo injiciral zdravilo Yesafili v oko v aseptičnih (čistih in sterilnih) pogojih.

Priporočeni odmerek je 2 mg aflibercepta (0,05 ml). Zdravilo Yesafili se injicira v oko (intravitrealna

injekcija).

Pred injiciranjem vam bo zdravnik previdno očistil oko z razkužilom, da se prepreči okužba. Dobili boste tudi lokalni anestetik za zmanjšanje oziroma preprečitev morebitne bolečine zaradi injekcije.

Vlažna starostna degeneracija rumene pege

Bolniki z vlažno starostno degeneracijo rumene pege bodo zdravljeni z eno injekcijo na mesec tri zaporedne mesece, nato pa bo sledila še ena injekcija po dveh mesecih.

Če je vaše stanje stabilno, se bo zdravnik odločil, ali lahko interval med injekcijami ostane vsaka dva meseca, ali pa se postopoma podaljšuje po 2 ali 4 tedne.

Če se vaše stanje poslabša, se lahko interval med injekcijami skrajša.

Če nimate težav ali vam zdravnik ni drugače svetoval, zdravniški pregledi med injekcijami niso potrebni.

Makularni edem, ki nastane kot posledica zapore mrežnične vene (zapora veje mrežnične vene ali centralne mrežnične vene)

Zdravnik vam bo določil načrt zdravljenja, ki je za vas najbolj primeren. Zdravljenje boste začeli s serijo injekcij zdravila Yesafili, ki jih boste prejeli mesečno.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Yesafili, če bo ugotovil, da vam nadaljnje zdravljenje ne bi koristilo.

Zdravljenje z eno injekcijo na mesec se bo nadaljevalo, dokler bo vaše stanje stabilno. Morda bo tri ali več zaporednih mesecev potrebna 1 injekcija na mesec.

Zdravnik bo spremljal vaš odziv na zdravljenje in za vzdrževanje stabilnega stanja morda nadaljeval zdravljenje s postopnim podaljševanjem intervala med injekcijami. Če se bo pri podaljšanem intervalu zdravljenja vaše stanje začelo slabšati, bo zdravnik interval ustrezno skrajšal.

Glede na vaš odziv na zdravljenje, bo zdravnik določil načrt nadaljnjih pregledov in zdravljenja.

Diabetični makularni edem (DME)

Bolniki z diabetičnim makularnim edemom bodo zdravljeni z eno injekcijo na mesec, prvih pet zaporednih mesecev, nato pa se bo zdravljenje nadaljevalo z eno injekcijo vsaka dva meseca. Glede na izvid zdravniškega pregleda pa se lahko interval med injekcijami vzdržuje na vsaka 2 meseca ali pa se prilagodi vašemu stanju. Zdravnik bo določil načrt nadaljnjih pregledov.

Zdravnik se lahko odloči za prenehanje zdravljenja z zdravilom Yesafili, če bo ugotovil, da vam nadaljnje zdravljenje ne bi koristilo.

Miopična horoidalna neovaskularizacija

Bolnikom z miopično horoidalno neovaskularizacijo bo zdravilo injicirano enkrat. Dodatne injekcije boste prejeli samo, če bodo preiskave, ki jih bo opravil zdravnik, pokazale, da se stanje ni izboljšalo.

Interval med dvema injekcijama ne sme biti krajši od enega meseca.

Če se bolezen pozdravi in se nato ponovi, lahko zdravnik ponovno začne zdravljenje. Zdravnik bo določil načrt nadaljnjih pregledov.

Če ste izpustili odmere zdravila Yesafili

Dogovorite se za novi datum pregleda in injiciranje zdravila.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Yesafili

Posvetujte se z zdravnikom, preden prenehate z zdravljenjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Lahko se pojavijo **alergijske reakcije** (preobčutljivost). **Te so lahko resne, zato je potrebno, da se takoj posvetujete z zdravnikom.**

Pri injiciranju aflibercepta se lahko pojavijo nekateri neželeni učinki, ki prizadenejo oko in so povezani s postopkom injiciranja. Nekateri med njimi so lahko **resni** in vključujejo **slepoto, resne okužbe in vnetja znotraj očesa** (endofthalmitis), **odstop, raztrganine ali krvavitve v na svetlobo občutljivo plast v zadnjem delu očesa** (odstop ali raztrganine mrežnice), **motnjavo leče** (katarakta), **krvavitve v očesu** (krvavitve v steklovino), **odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice** (odstop steklovine) in **povišanje očesnega tlaka**, glejte poglavje 2. Ti resni neželeni učinki, ki prizadenejo oko, so se v kliničnih študijah pojavili pri manj kot 1 od 1900 injekcij. Če se vam vid nenadoma poslabša ali se po injekciji povečata bolečina in pordelost očesa, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Seznam neželenih učinkov, o katerih so poročali

V nadaljevanju so navedeni drugi neželeni učinki, o katerih so poročali, da so morda povezani s postopkom injiciranja ali z zdravilom. Ni razloga za zaskrbljenost, morda se vam ne bo pojavil nobeden od njih. Pri sumu na neželene učinke se vedno posvetujte z zdravnikom.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- poslabšanje vida
- krvavitev na očesnem ozadju (krvavitev v mrežnici)
- krvavitev pod površino očesa zaradi krvavitev iz majhnih krvnih žil v zunanje plasti očesa
- bolečina v očesu

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- odstop ali raztrganine ene od plasti v zadnjem delu očesa, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami, ki včasih napredujejo do izgube vida (zatrganje*/odstop pigmentnega epitelijske mrežnice, odstop/raztrganine mrežnice)
- degeneracija mrežnice (povzroči motnje vida)
- krvavitev v oko (krvavitev v steklovino)
- nekatere oblike motnjave leče (katarakta)
- poškodba sprednje plasti zrkla (poškodbe roženice)
- povišanje očesnega tlaka
- migajoče pikice (motnjave)
- odstop gelu podobne snovi znotraj očesa od mrežnice (odstop steklovine, kar se kaže kot bliski svetlobe z motnjavami)
- občutek, da imate nekaj v očesu
- močnejše solzenje
- oteklina veke
- krvavitev na mestu injiciranja
- pordelost očesa

*Stanja, za katera je znano, da so povezana z vlažno starostno degeneracijo rumene pege; opazili so jih samo pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo rumene pege.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- alergijske reakcije (preobčutljivost)**
- hudo vnetje ali okužba v očesu (endofthalmitis)
- vnetje šarenice ali drugih delov očesa (iritis, uveitis, iridociklitis, migljanje v sprednjem očesnem prekatu)

- nenormalen občutek v očesu
- draženje veke
- oteklina sprednje plasti zrkla (roženice)

** Poročali so o alergijskih reakcijah, kot so izpuščaj, srbenje (pruritus), koprivnica (urtikarija), in posameznih primerih hudih alergijskih (anafilaktičnih/anafilaktoidnih) reakcij.

Redki neželeni učinki (*pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov*)

- slepota
- motnjave leče zaradi poškodbe (travmatska katarakta)
- vnetje gelu podobne snovi znotraj očesa
- gnoj v očesu

Neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje beločnice, ki je pordela in boleča (skleritis)

V kliničnih preskušanjih je bila povečana pogostnost krvavitve iz manjših krvnih žil v zunanje plasti očesa (krvavitev pod veznico) pri bolnikih z vlažno starostno degeneracijo makule, ki so prejeli zdravila za redčenje krvi. Ta povečana pogostnost je bila primerljiva med bolniki, ki so prejeli ranibizumab in aflibercept.

Sistemska uporaba zaviralcev VEGF, snovi, podobnih tistim, ki jih vsebuje zdravilo Yesafili, je lahko povezana s tveganjem za nastanek krvnih strdkov, ki zamašijo krvne žile (arterijski trombembolični dogodki), kar lahko privede do srčnega infarkta ali možganske kapi. Teoretično obstaja tveganje, da se taki dogodki pojavijo po injiciranju aflibercepta v oko.

Kot pri vseh terapevtskih beljakovinah obstaja možnost imunske reakcije (nastanka protiteles) z zdravilom Yesafili.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Yesafili

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in nalepki poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.
- Zaprto vialo lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur.
- Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije Kaj vsebuje zdravilo Yesafili

- Učinkovina je aflibercept. Ena viala vsebuje vsaj 0,1 ml izvlečnega volumna raztopine, kar ustreza vsaj 4 mg aflibercepta. Ena viala zadostuje za odmerek 2 mg aflibercepta v 0,05 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so: histidin, histidin hidroklorid monohidrat, polisorbit 20 (E 432), trehaloza dihidrat, voda za injekcije.

Za več informacij glejte podpoglavje 'Zdravilo Yesafili vsebuje' v poglavju 2.

Izgled zdravila Yesafili in vsebina pakiranja

Zdravilo Yesafili je raztopina za injiciranje (injekcija) v viali. Raztopina je brezbarvna do bledorumena.

Zdravilo Yesafili je dobavljeno v pakiranjih z 1 vialo in 1 filtrirno iglo ali v pakiranjih z 1 vialo, 1 filtrirno iglo, 1 brizgo in 1 injekcijsko iglo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

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

Proizvajalec**Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tél/Tel:
0080008250910

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited Tel:
0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Laboratories Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju

Vialo se sme uporabiti **za zdravljenje samo enega očesa**.

Viala vsebuje več kot 2 mg aflibercepta, kar je priporočeni odmerek (to ustreza 0,05 ml raztopine za injiciranje). Presežni volumen je treba odstraniti pred injiciranjem priporočenega odmerka.

Pred uporabo je treba raztopino vizualno pregledati, če so prisotni tuji delci in/ali ima spremenjeno barvo ali je kakor koli fizikalno spremenjena. Če opazite kar koli od naštetega, je treba zdravilo zavreči.

Zaprto vialo lahko shranjujete zunaj hladilnika pri temperaturi do 25 °C do 24 ur. Po odprtju viala upoštevajte aseptične pogoje za ravnanje z zdravilom.

Za intravitrealno injekcijo uporabite injekcijsko iglo 30 G × 12,7 mm.

Slika A: Velikost pakiranja 1 viala + 1 filtrirna igla + 1 brizga + 1 injekcijska igla

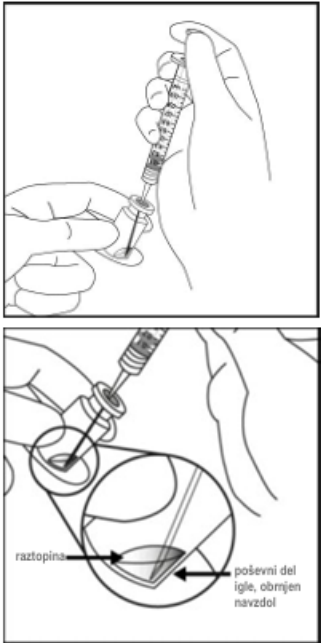
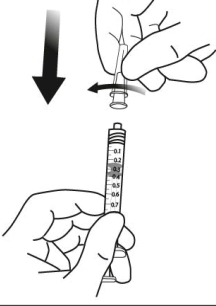


Slika B: Velikost pakiranja 1 viala + 1 filtrirna igla

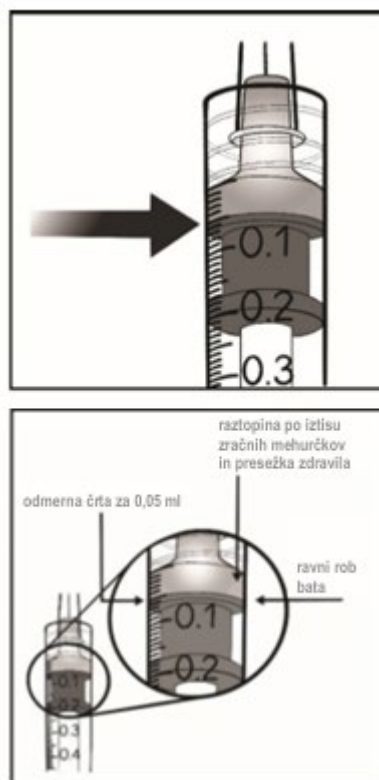


Navodilo za uporabo

1. Odstranite plastični pokrov in razkužite zunanji del gumijastega zamaška viala.	
2. 5-mikronska filtrirna igla 18 G x 38,1 mm se uporablja za izvlečenje zdravila iz viala. Vzemite 5-mikronsko filtrirno iglo 18 G x 38,1 mm in 1-ml brizgo iz pakiranj. Pritrdite filtrirno iglo na brizgo tako, da jo privijete na konico brizge Luer Lock.	

5. Filtrirno iglo potisnite v sredino zamaška viala, dokler ni cela igla v viali in se konica dotakne dna ali spodnjega roba viala. 6. Aseptično izvlecite celotno vsebino zdravila Yesafili iz viala v brizgo. Držite vialo navpično, rahlo nagnjeno, da vsebino lažje izvlečete. Da preprečite vnos zraka, zagotovite, da je poševni del filtrirne igle potopljen v tekočino. Med izvlekom vsebine naj bo viala nagnjena tako, da je poševni del filtrirne igle še naprej potopljen v tekočino.	
5 Prepričajte se, da je med praznjenjem viala bat potegnjjen dovolj nazaj, da filtrirno iglo povsem izpraznite.	
6. Filtrirno iglo odstranite in jo pravilno zavržite. Opozorilo: Filtrirne igle ne uporabite za intravitrealno injiciranje.	
7. Prepričajte se, da je za intravitrealno injiciranje uporabljena injekcijska igla 30 G × 12,7 mm. Vzemite injekcijsko iglo 30 G × 12,7 mm iz pakiranja, upoštevajte aseptične pogoje in jo močno privijte na konico brizge Luer Lock.	
8. Ko ste pripravljeni na apliciranje, odstranite plastični ščitnik igle z igle. Brizgo držite z iglo navpično navzgor in preverite, če so v brizgi mehurčki. Če so mehurčki, s prsti nežno potrkajte po brizgi, da se mehurčki dvignejo na vrh brizge.	

9. Odstranite vse mehurčke in iztisnite presežni volumen zdravila s počasnim pritiskanjem na bat, dokler se ravni rob bata ne poravna s črto na brizgi, ki označuje 0,05 ml.



10. Viala je samo za enkratno uporabo. Če se eno vialo uporabi za dajanje več odmerkov, to lahko poveča tveganje za kontaminacijo in posledično okužbo.
Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržete v skladu z lokalnimi predpisi.