ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opuviz 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 40 mg афлиберцепт (aflibercept)*.

Един флакон съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml, еквивалентни на най-малко 4 mg афлиберцепт. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза от 0,05 ml, съдържащи 2 mg афлиберцепт.

*Фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за човешки съдов ендотелен растежен фактор VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), свързани с Fc-частта на човешки IgG1, и произведен в K1 клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 0,3 mg полисорбат 20 (E 432).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт и изоосмотичен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Opuviz е показан при възрастни за лечение на

- неоваскуларна (влажна) възрастовообусловена дегенерация на макулата (ВДМ) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на оток на макулата, вследствие на оклузия на ретинална вена (ОРВ) (оклузия на разклонение на ретинална вена (ОРРВ) или оклузия на централната ретинална вена (ОЦРВ)) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен едем (ДМЕ) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на миопична хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Opuviz е само за интравитреално инжектиране.

Opuviz трябва да се прилага само от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции.

Дозировка

Влажна ВДМ

Препоръчителната доза за Opuviz е 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Лечението с Opuviz започва с една инжекция месечно в три последователни дози. След това, интервалът между приложенията се удължава на два месеца.

Въз основа на преценката на лекаря за зрителни и/или анатомични резултати, интервалът между приложенията може да бъде поддържан на два месеца или да бъде допълнително удължен, като се използва лечение и продължаване на схемата на прилагане, при което интервалите на инжектиране се удължават с по 2 или 4 седмици до достигане на стабилни зрителни и/или анатомични резултати.

Ако зрителните и/или анатомичните резултати се влошат, интервалът на лечение трябва да бъде съответно намален.

Няма изискване за мониториране между инжекциите. Въз основа на преценката на лекаря, графикът на посещенията за мониториране може да е на по-малки интервали от посещенията за инжекции.

Интервали на лечение, по-големи от четири месеца или по-малки от 4 седмици между инжекциите, не са проучвани (вж. точка 5.1).

Оток на макулата вследствие на ОРВ (ОРРВ или ОЦРВ)

Препоръчителната доза на Opuviz е 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.
След първата инжекция лечението се прилага ежемесечно. Интервалът между две дози не трябва да бъде по-кратък от един месец.

Ако зрителните и анатомичните резултати показват, че пациентът не се повлиява положително от продължаване на лечението, приложението на Opuviz трябва да се преустанови.

Ежемесечното лечение продължава до достигане на максимална зрителна острота и/или не са налице признаци за активност на заболяването. Може да са необходими три или повече последователни месечни инжекции.

Лечението може да продължи с постепенно удължаване на интервалите, за да се поддържат стабилни зрителни и/или анатомични резултати, въпреки че няма достатъчно данни, за да се направи заключение за продължителността на интервалите. Ако зрителните и /или анатомични резултати се влошат, интервала на лечението трябва съответно да се намали.

Графикът на проследяване и схемата на лечение трябва да се определят от лекуващия лекар въз основа на отговора на отделния пациент.

Проследяването за активност на заболяването може да включва клиничен преглед, изследване на функционалните показатели или образни техники (напр. оптична кохерентна томография или флуоресцентна ангиография).

Диабетен макулен едем

Препоръчителната доза Opuviz е 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Лечението с Opuviz се започва с една инжекция месечно за пет последователни дози, и се продължава с една инжекция на всеки два месеца.

Въз основа на оценката на лекаря на зрителните и/или анатомични резултати, интервалът между приложенията може да бъде запазен на 2 месеца или индивидуализиран, като например с лечение и продължаване на схемата на прилагане, при което интервалите на лечение се удължават обикновено с по 2 седмици до достигане на стабилни зрителни и/или анатомичните резултати. Има ограничени данни за интервали между приложенията, по-дълги от 4 месеца. Ако зрителните и/или анатомичните резултати се влошат, интервалът на лечение трябва да бъде съответно намален.
Интервали между приложенията, по-кратки от 4 седмици, не са проучвани (вж. точка 5.1).

Графикът за мониториране трябва да се определи от лекуващия лекар.

В случай че зрителните и анатомичните резултати сочат, че пациентът няма полза от продължаване на лечението, приложението на Opuviz трябва да се преустанови.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Препоръчителната доза Opuviz е единична интравитреална инжекция на 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Може да се приложат допълнителни дози, ако зрителните и/или анатомичните резултати показват, че заболяването персистира. Рецидивите трябва да се приемат като нова проява на заболяването.

Графикът за наблюдение трябва да се определи от лекуващия лекар.

Интервалът между две дози не трябва да бъде по-кратък от един месец.

Специални популации

Чернодробно и/или бъбречно увреждане
Не са провеждани конкретни проучвания с афлиберцепт при пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане.

Наличните данни не предполагат нужда от корекция на дозата на афлиберцепт при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст
Не са необходими специални съображения. Има ограничен опит при пациенти на възраст над 75 години с ДМЕ.

Педиатрична популация
Безопасността и ефикасността на афлиберцепт при деца и юноши не са установени. Няма съответна употреба на афлиберцепт в педиатричната популация за показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ.

Начин на приложение

Интравитреалните инжекции трябва да се извършват съгласно медицинските стандарти и приложимите ръководства от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции. По принцип трябва да се осигури адекватна анестезия и асептика, включително локално широкоспектърно микробицидно средство (напр. повидон йод, нанесен върху кожата

около очите, клепачите и очната повърхност). Препоръчват се хирургична дезинфекция на ръцете, стерилни ръкавици, стерилна покривка и стерилен спекулум за клепачи (или еквивалент).

Инжекционната игла трябва да се въведе 3,5-4,0 mm зад лимба в стъкловидното тяло, като се избягва хоризонталния меридиан и се насочва към центъра на очната ябълка. Тогава се въвежда инжекционният обем от 0,05 ml; при последващите инжекции, инжекционното място на склерата трябва да се сменя.

Непосредствено след интравитреално инжектиране пациентите трябва да се следят за повишаване на вътреочното налягане. Подходящото проследяване може да включва проверяване на перфузията на оптичния диск или тонометрия. Трябва да има на разположение стерилно оборудване за парацентеза при необходимост.

След интравитреално инжектиране пациентите трябва да се инструктират да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към ендофталмит (напр. болка в окото, зачервяване на окото, фотофобия, замъглено зрение).

Всеки флакон трябва да се използва за лечение само на едно око. Многократно прилагане на дози от един флакон може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

Флаконът съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml инжекционен разтвор). Използваемият обем на флакона е количеството, което може да се достави от него, и не е предназначен да бъде използван напълно. За Opuviz флакон използваемият обем е най-малко 0,1 ml. **Излишното количество трябва да се отстрани преди инжектиране на препоръчителната доза** (вж. точка 6.6).

Инжектирането на целия обем на флакона може да доведе до предозиране. За да се отстранят въздушните мехурчета заедно с излишния лекарствен продукт, бавно натиснете буталото, докато плоския ръб на буталото се изравни с линията, отбелязваща 0,05 ml, на спринцовката (еквивалентно на 0,05 ml, т.е. 2 mg афлиберцепт) (вж. точка 4.9 и 6.6).

След инжектиране неизползвания продукт трябва да се изхвърли.

За работа с лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество афлиберцепт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Активна очна или околоочна инфекция или съмнение за такава.
Активно тежко вътреочно възпаление.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Интравитреални реакции, свързани с инжекцията
Интравитреалните инжекции, включително тези с афлиберцепт, се свързват с ендофталмит, вътреочно възпаление, регматогенно отлепване на ретината, разкъсване на ретината и ятрогенна травматична катаракта (вж. точка 4.8). При прилагане на Opuviz винаги трябва да се използват подходящи асептични техники на инжектиране. В допълнение, пациентите трябва да се проследяват през седмицата след инжектирането, което би позволило ранно лечение, ако

възникне инфекция. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към ендофталмит или някое от посочените по-горе събития.

Флаконът съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml). Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение (вж. точка 4.2 и 6.6). Повишения на вътреочното налягане са наблюдавани в рамките на 60 минути след интравитреалното инжектиране, включително с афлиберцепт (вж. точка 4.8). Специални предпазни мерки са необходими при пациенти с недобре контролирана глаукома (да не се инжектира Opuviz, докато вътреочното налягане е ≥ 30 mmHg). Ето защо при всички случаи трябва да се проследяват и да се лекуват по подходящ начин както вътреочното налягане, така и перфузията на оптичния диск.

Имуногенност
Тъй като е терапевтичен протеин, при афлиберцепт съществува вероятност за имуногенност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци или симптоми на вътреочно възпаление, напр. болка, фотофобия или зачервяване, което може да е клиничен признак, обясним със свръхчувствителност.

Системни ефекти
Системни нежелани събития, включително извъночни кръвоизливи и артериални тромбоемболични събития, са съобщавани след интравитреално инжектиране на инхибитори на VEGF и има теоретичен риск, че те може да са свързани с инхибирането на VEGF. Има ограничени данни за безопасността при лечение на пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ или миопична ХНВ с анамнеза за инсулт или преходни исхемични атаки, както и за инфаркт на миокарда в рамките на последните 6 месеца. Такива пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

Други
Както при другите интравитреални анти-VEGF лечения за ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ, в сила са и следните положения:

- Безопасността и ефикасността на лечението с афлиберцепт, прилаган едновременно и на двете очи, не са проучвани систематично (вж. точка 5.1). Ако билатералното лечение се провежда по едно и също време, това може да доведе до повишена системна експозиция, което може да повиши риска от системни нежелани събития.
- Съпътстваща употреба с други анти-VEGF (съдов ендотелен растежен фактор). Липсват данни за едновременното използване на афлиберцепт с други анти-VEGF лекарствени продукти (за системно или вътреочно приложение).
- Рисковите фактори, свързани с развитието на разкъсване на пигментния епител на ретината след анти-VEGF терапия за влажна ВДМ, включват обширно и/или високо отлепване на пигментния епител на ретината. При започване на терапия с афлиберцепт е необходимо повишено внимание при пациенти с тези рискови фактори за разкъсване на пигментния епител на ретината.
- Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти с регматогенно отлепване на ретината или макулни дупки стадий 3 или 4 .
- В случай на разкъсване на ретината, приложението на дозата трябва да бъде прекратено и лечението не трябва да се възобновява преди адекватно възстановяване на разкъсването.
- Дозата не трябва да се прилага и лечението не трябва да се възобновява по-рано от следващото планирано приложение в случай на:
    - намаляване на най-добре коригираната зрителна острота (BCVA) с ≥30 букви в сравнение с последната оценка на зрителната острота
    - субретинална хеморагия, включваща центъра на фовеята, или, ако размерът на кръвоизлива е ≥50% от общия размер на лезията.
- Дозата не трябва да се прилага в рамките на предходните или следващите 28 дни, в случай на извършена или планирана вътреочна хирургична интервенция.

- Афлиберцепт не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за плода (вж. точка 4.6).
- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 3 месеца след последното интравитреално инжектиране на афлиберцепт (вж. точка 4.6).
- Има ограничен опит с лечението на пациенти с исхемична ОЦРВ и ОРРВ. При пациенти с клинични признаци на необратима исхемична загуба на зрителната функция лечение не се препоръчва.

Популации с ограничени данни
Има ограничен опит с лечението на пациенти с ДМЕ вследствие на диабет тип I или при пациенти с диабет с HbA1c над 12% или пролиферативна диабетна ретинопатия.
Афлиберцепт не е проучван при пациенти с активни системни инфекции или при пациенти със съпътстващи очни нарушения като отлепване на ретината или макулна дупка. Освен това няма опит с лечение с афлиберцепт при пациенти с диабет с неконтролирана хипертония. Тази липса на информация трябва да се има предвид от лекаря при лечение на такива пациенти.

Няма опит при лечение на миопична ХНВ с афлиберцепт при пациенти, които не са от азиатски произход, пациенти които преди са били подложени на лечение на миопична ХНВ и пациенти с екстрафовеални лезии.

Информация за помощните вещества
Този лекарствен продукт съдържа
- по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий;
- 0,015 mg полисорбат 20 във всяка доза от 0,05 ml, които са еквивалентни на 0,3 mg/e. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Едновременното приложение на фотодинамична терапия (PDT) с вертепорфин и афлиберцепт не е проучвано и по тази причина не е установен профил на безопасност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал
Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 3 месеца след последното интравитреално инжектиране на афлиберцепт (вж. точка 4.4).

Бременност
Липсват данни за употребата на афлиберцепт при бременни жени.
Проучванията при животни показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3).

Въпреки че системната експозиция след очно приложение е много ниска, Opuviz не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене
Въз основа на много ограничени данни при хора, афлиберцепт може да се екскретира в кърмата в ниски нива. Афлиберцепт е голяма протеинова молекула и количеството на лекарството, абсорбирано при кърмачето, се очаква да бъде минимално. Ефектите на афлиберцепт върху кърмено новородено/кърмачето не са известни.

Като предпазна мярка, не се препоръчва кърмене по време на употребата на Opuviz.

Фертилитет
Резултатите от проучванията при животни с висока системна експозиция показват, че афлиберцепт може да наруши фертилитета и при мъжките, и при женските (вж. точка 5.3). Подобни ефекти не се очакват след очно приложение с много ниска системна експозиция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Инжектирането с афлиберцепт повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, поради възможни временни зрителни смущения, свързани или с инжекцията, или с очния преглед. Пациентите не трябва да шофират или да работят с машини, докато зрителната им функция не се възстанови в достатъчна степен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Популацията за безопасност в осемте проучвания фаза III се състои от общо 3 102 пациенти. От тях 2 501 пациенти са лекувани с препоръчителната доза от 2 mg.

Сериозни очни нежелани реакции в изследваното око, свързани с процедурата на инжектиране, са възникнали при по-малко от 1 на 1 900 интравитреални инжекции на афлиберцепт и са включвали слепота, ендофталмит, отлепване на ретината, травматична катаракта, катаракта, кръвоизлив в стъкловидното тяло, отлепване на стъкловидното тяло и повишено вътреочно налягане (вж. точка 4.4).

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (при най-малко 5% от пациентите, лекувани с афлиберцепт) са конюнктивална хеморагия (25%), ретинална хеморагия (11%), намалена зрителна острота (11%), болка в окото (10%), катаракта (8%), повишено вътреочно налягане (8%), отлепване на стъкловидното тяло (7%) и мътнини в стъкловидното тяло (7%).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Данните за безопасност, описани по-долу, включват всички нежелани лекарствени реакции от осемте проучвания фаза III при показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ с приемлива вероятност за причинно-следствена връзка с процедурата на инжектиране или лекарствения продукт.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас и честота с използване на следната конвенция:
много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Всички свързани с лечението нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти в проучвания фаза III (сборни данни от проучвания фаза III за показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ) или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност***
Нарушения на очите	Много чести	Намалена зрителна острота, Ретинална хеморагия, Конюнктивална хеморагия, Болка в окото
	Чести	Разкъсване на пигментния епител на ретината*, Отлепване на пигментния епител на ретината, Дегенерация на ретината, Кръвоизлив в стъкловидното тяло, Катаракта, Кортикална катаракта, Нуклеарна катаракта, Субкапсуларна катаракта, Корнеална ерозия, Корнеална абразия, Повишено вътреочно налягане, Замъглено зрение, Мътнини в стъкловидното тяло, Отлепване на стъкловидното тяло, Болка на мястото на инжектиране, Усещане за чуждо тяло в очите, Повишена лакримация, Оток на клепача, Хеморагия на мястото на инжектиране, Точковиден кератит, Конюнктивална хиперемия, Очна хиперемия
	Нечести	Ендофталмит**, Отлепване на ретината, Разкъсване на ретината, Ирит, Увеит, Иридоциклит, Помътняване на лещата, Дефект на епителa на роговицата, Дразнене на мястото на инжектиране, Необичайно усещане в окото, Дразнене на клепача, Положителен Тиндал в предната камера, Оток на роговицата.
	Редки	Слепота, Травматична катаракта, Витреит, Хипопион, Ретинален васкулит
	С неизвестна честота	Склерит****, Ретинален оклузивен васкулит****

* Нарушения, за които е известно, че са свързани с влажна ВДМ. Наблюдавани са само в проучвания при влажна ВДМ.

** Култура-положителен и култура-отрицателен ендофталмит.

*** По време на постмаркетинговия период, съобщения за свръхчувствителност включително обрив, сърбеж, уртикария и отделни случаи на тежки анафилактични/анафилактоидни реакции.

**** От постмаркетингови съобщения.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

В проучвания фаза III при влажна ВДМ, се наблюдава повишена честота на конюнктивална хеморагия при пациенти, приемащи антитромботични средства. Тази повишена честота е сравнима между пациентите, лекувани с ранибизумаб и афлиберцепт.

Артериалните тромбоемболични събития (АТС) са нежелани събития, които са потенциално свързани със системно инхибиране на VEGF. Съществува теоретичен риск от артериални

тромбоемболични събития, включително инсулт и инфаркт на миокарда, след интравитреално приложение на инхибитори на VEGF.

Нисък процент на заболеваемост от артериални тромбоемболични събития е наблюдаван в клиничните изпитвания с афлиберцепт при пациенти с ВДМ, ДМЕ, ОРВ и миопична ХНВ. Сред показанията не е наблюдавана съществена разлика между групите, лекувани с афлиберцепт и съответните сравнителни групи.

Както при всички терапевтични протеини, при афлиберцепт съществува вероятност за имуногенност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания са използвани дози до 4 mg на едномесечни интервали и са наблюдавани изолирани случаи на предозиране с 8 mg.

Предозирането с по-голям обем на инжектиране може да повиши вътреочното налягане. По тази причина в случай на предозиране трябва да се следи вътреочното налягане и да се започне подходящо лечение, ако се счете за необходимо от лекуващия лекар (вж. точка 6.6).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, Антинеоваскуларизиращи средства
АТС код: S01LA05

Афлиберцепт е рекомбинантен фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за човешки съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), свързани с Fc-частта на човешки IgG1.

Афлиберцепт е произведен в K1 клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Афлиберцепт действа като разтворим рецептор - "примамка", който се свързва с VEGF-A и PlGF с по-висок афинитет, отколкото естествените им рецептори, като по този начин може да инхибира свързването и активирането на тези сходни рецептори на VEGF.

Механизъм на действие
Съдовият ендотелен растежен фактор-A (VEGF-A) и плацентният растежен фактор (PlGF) са членове на семейството на VEGF ангиогенните фактори, които могат да действат като мощни митогенни, хемотаксични и влияещи върху съдовия пермеабилитет фактори за ендотелните клетки. VEGF действа чрез две рецепторни тирозин кинази, VEGFR-1 и VEGFR-2, на повърхността на ендотелните клетки. PlGF се свързва само с VEGFR-1, който се намира също и по повърхността на левкоцитите. Прекомерното активиране на тези рецептори от VEGF-A може да доведе до патологична неоваскуларизация и прекомерна съдова пропускливост. PlGF

може да бъде синергист на VEGF-A в тези процеси, а освен това е известно, че спомага за левкоцитната инфилтрация и съдовото възпаление.

Opuviz е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu.

Фармакодинамични ефекти

Влажна ВДМ

Влажната ВДМ се характеризира с патологична хороидална неоваскуларизация (CNV). Изтичането на кръв и течност от патологичната хороидална неоваскуларизация може да причини задебеляване или оток на ретината и/или суб/интраретинална хеморагия, водеща до загуба на зрителна острота.

При пациенти, лекувани с афлиберцепт (една инжекция месечно за три последователни месеца, последвано от една инжекция на всеки 2 месеца), дебелината на централната ретина [CRT] намалява скоро след започване на лечението, а средният размер на лезията с CNV намалява в съответствие с резултатите, наблюдавани при лечение с ранибизумаб 0,5 mg всеки месец.

В проучването VIEW1 има средни намаления на CRT при оптично-кохерентна томография (OCT) (съответно -130 и -129 микрона в седмица 52 за групите на лечение с афлиберцепт 2 mg на всеки два месеца и ранибизумаб 0,5 mg всеки месец). И в 52-та седмица в проучването VIEW2 има средни намаления в CRT при OCT (съответно --149 и -139 микрона за групите на лечение с афлиберцепт 2 mg на всеки два месеца и ранибизумаб 0,5 mg всеки месец). Намалението на размера на CNV и на CRT обичайно се задържат и през втората година на проучванията.

Проучването ALTAIR е проведено при пациенти японци с нелекувана влажна ВДМ и показва подобни резултати с тези от проучванията VIEW, с прилагане на 3 първоначални ежемесечни инжекции афлиберцепт 2 mg, последвани от една инжекция след още 2 месеца и след това продължаване с режим на лечение и удължаване с променливи интервали (2-седмични или 4-седмични корекции) до максимум 16-седмичен интервал съгласно предварително определени критерии. В седмица 52 има средно намаление на дебелината на централната ретина (CRT) при OCT с -134,4 и -126,1 микрона съответно за групата на 2-седмична корекция и за групата на 4-седмична корекция. Процентът на пациентите без течност при OCT в седмица 52 е съответно 68,3% и 69,1% в групите с 2- и 4-седмични корекции. Намалението на CRT в повечето случаи се запазва и в двете рамена на лечение през втората година на проучването ALTAIR.

Проучването ARIES е предназначено да изследва не по-малката ефикасност на лечение и продължаване на схемата на прилагане на афлиберцепт 2 mg, започнато веднага след прилагане на 3 първоначални месечни инжекции и една допълнителна инжекция след 2 месеца спрямо лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след едногодишно лечение. За пациенти, които се нуждаят от прилагане по-често от Q8 поне веднъж в хода на проучването, CRT остава по-висок, но средното намаление на CRT от изходното ниво до седмица 104 е -160,4 микрона, подобно на пациентите, лекувани на Q8 или по-редки интервали.

Оток на макулата вследствие на ОЦРВ и ОРРВ

При ОЦРВ и ОРРВ се получава исхемия на ретината и тя дава сигнал за освобождаването на VEGF, който на свой ред дестабилизира здравите връзки и стимулира пролиферацията на ендотелни клетки. Освобождаването на VEGF е свързано с усложнения като нарушаване на кръвно-ретинната бариера, увеличен съдов пермеабилитет, оток на ретината и неоваскуларизация.

При пациенти, лекувани с 6 последователни месечни инжекции афлиберцепт 2 mg е наблюдаван съответстващ, бърз и силен морфологичен отговор (което е отчетено с подобрения

в средната CRT). В седмица 24 понижението в CRT е статистически превъзхождащо в сравнение с контролата и в трите проучвания (COPERNICUS при ОЦРВ: -457 срещу -145 микрона; GALILEO при ОЦРВ: -449 срещу -169 микрона; VIBRANT при ОРРВ: -280 срещу -128 микрона). Това намаление от изходното ниво в CRT се поддържа до края на всяко проучване, седмица 100 в COPERNICUS, седмица 76 в GALILEO и седмица 52 във VIBRANT.

Диабетен макулен едем

Диабетният макулен едем е следствие от диабетната ретинопатия и се характеризира с повишен съдов пермеабилитет и увреждане на ретинните капиляри, което може да доведе до загуба на зрителна острота.

При пациенти, лекувани с афлиберцепт, повечето от които са били класифицирани като пациенти с диабет тип II, се наблюдава бърз и стабилен отговор по отношение на морфологията (CRT, ниво по DRSS).

В проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} е наблюдавано статистически значимо по-голямо средно намаление в CRT от изходните стойности до седмица 52 при пациенти лекувани с афлиберцепт в сравнение с лазерно контролираните, съответно -192,4 и -183,1 микрона за групите с афлиберцепт2Q8 и съответно -66,2 и -73,3 микрона за контролните групи. В седмица 100 намалението е поддържано с -195,8 и -191,1 микрона за групите с афлиберцепт 2Q8 и с -85,7 и -83,9 микрона за контролните групи, съответно в проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME}.

Направена е оценка, показваща подобрение с ≥ 2 стъпки в DRSS по предварително уточнен начин във VIVID^{DME} и VISTA^{DME}. Степента на промяна в скора по DRSS е измерена при 73,7% от пациентите във VIVID ^{DME} и 98,3% от пациентите във VISTA^{DME}. В седмица 52, 27,7% и 29,1% от групите с афлиберцепт 2Q8, и 7,5% и 14,3% от контролните групи са имали подобрение с ≥2 стъпки в DRSS. В седмица 100 съответните проценти са били 32,6% и 37,1% от групите с афлиберцепт 2Q8, и 8,2% и 15,6% от контролните групи.

Проучването VIOLET сравнява три различни схеми на прилагане на афлиберцепт 2 mg за лечение на ДМЕ след най-малко една година лечение с фиксирани интервали, като лечението е започнато с 5 последователни месечни дози, последвани от прилагане на всеки 2 месеца. В седмица 52 и седмица 100 от проучването, т.е. втора и трета година от лечението, средните промени в CRT са клинично подобни за лечение и продължаване (2T&E), според нуждите (*pro re nata* (2PRN)) и 2Q8, съответно -2,1; 2,2 и -18,8 микрона в седмица 52, и 2,3; -13,9 и -15,5 микрона в седмица 100.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Миопичната хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ) е честа причина за загуба на зрение при възрастни с патологична миопия. Тя се развива като механизъм за зарастване на рани, вследствие на руптури на мембраната на Bruch и представлява най-честото събитие, застрашаващо зрението, при патологична миопия.

При пациенти, лекувани с афлиберцепт в проучването MYRROR (една инжекция, приложена в началото на терапията, с допълнителни инжекции, прилагани в случай на персистиране на заболяването или рецидив), CRT намалява скоро след започване на лечението в полза на афлиберцепт в седмица 24 (-79 микрона и -4 микрона, съответно, за групата за лечение с афлиберцепт 2 mg и за контролната група), като се запазва до седмица 48. В допълнение, средният размер на ХНВ лезия намалява.

Клинична ефикасност и безопасност

Влажна ВДМ

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойнослепи, активно-контролирани проучвания при пациенти с влажна ВДМ (VIEW1 и VIEW2) с общо 2 412 пациента лекувани и оценявани за ефикасност (1 817 с афлиберцепт). Възрастта на пациентите варира между 49 и 99 години, средно 76 години. В тези клинични проучвания, приблизително 89% (1 616/1 817) от пациентите, рандомизирани за лечение с афлиберцепт са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 63% (1 139/1 817) са били на възраст 75 години или по-възрастни. Във всяко проучване пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1:1 на 1 от 4 схеми на прилагане:

1) афлиберцепт, прилаган по 2 mg на всеки 8 седмици след 3 първоначални ежемесечни дози (афлиберцепт 2Q8);
2) афлиберцепт, прилаган по 2 mg на всеки 4 седмици (афлиберцепт 2Q4);
3) афлиберцепт, прилаган по 0,5 mg на всеки 4 седмици (афлиберцепт 0,5Q4); и
4) ранибизумаб, прилаган по 0,5 mg на всеки 4 седмици (ранибизумаб 0,5Q4).

През втората година на проучванията, пациентите продължават да получават първоначално рандомизираната доза, но по модифицирана схема на прилагане, водена от оценката на резултатите по отношение на зрението и анатомичната находка с дефиниран по протокол максимален интервал на прилагане от 12 седмици.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е процентът пациенти в популацията по протокол, които поддържат зрение, т.е. като загуба на по-малко от 15 букви от зрителната острота в седмица 52 спрямо изходното ниво.

В проучване VIEW1 в седмица 52, 95,1% от пациентите в групата с афлиберцепт 2Q8 поддържат зрението в сравнение с 94,4% от пациентите в групата с ранибизумаб 0,5Q4.
В проучване VIEW2 в седмица 52, 95,6% от пациентите в групата с афлиберцепт 2Q8 поддържат зрението в сравнение с 94,4% от пациентите в групата с ранибизумаб 0,5Q4. В двете проучвания, афлиберцепт е доказана като не по-малко ефикасна и клинично еквивалентна на групата с ранибизумаб 0,5Q4.

Подробни резултати от комбинирания анализ на двете проучвания е показан в таблица 2 и фигура 1 по-долу.

Таблица 2: Резултати за ефикасност в седмица 52 (първичен анализ) и седмица 96; комбинирани данни от проучванията VIEW1 и VIEW2[Б)]

Резултат за ефикасност	**Афлиберцепт 2Q8[Д)]** (афлиберцепт2 mg на всеки 8 седмици след 3 начални ежемесечни дози) **(N = 607)**		**Ранибизумаб 0,5Q4** (ранибизумаб 0,5 mg на всеки 4 седмици) **(N = 595)**	
	Седмица 52	Седмица 96	Седмица 52	Седмица 96
Среден брой инжекции от изходното ниво	7,6	11,2	12,3	16,5
Среден брой инжекции (от седмица 52 до 96)		4,2		4,7
Процент пациенти със загуба < 15 букви от изходното ниво (PPS[А)])	95,33%[Б)]	92,42%	94,42%[Б)]	91,60%
Разлика[В)] (95% ДИ)[Г)]	0,9% (-1,7; 3,5)[Е)]	0,8% (-2,3; 3,8)[Е)]		
Средна промяна в BCVA, измерена чрез оценяване на буквите по ETDRS[А)] от изходното ниво	8,40	7,62	8,74	7,89
Разлика в LS[А)] средна промяна (букви по ETDRS)[В)] (95% ДИ)[Г)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Разлика[В)] (95% ДИ)[Г)]	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

А) BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота
ETDRS: Проучване на ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LS: Средни стойности по метода на най-малките квадрати, получени от ANCOVA
PPS: по протокол

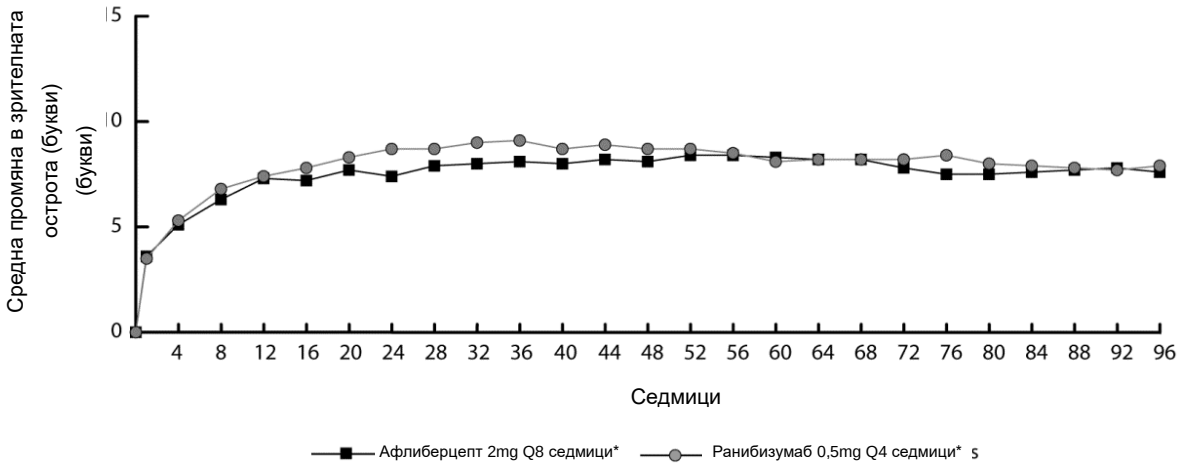
Б) Цялата анализирана популация (FAS), пренасяне на данните от последното наблюдение (LOCF) за всички анализи с изключение на процента пациенти, поддържащи зрителна острота в седмица 52, което представлява PPS

В) Разликата е стойността за групата с афлиберцепт минус стойността за групата с ранибизумаб. Положителна стойност е в полза на афлиберцепт.

Г) Доверителен интервал (ДИ), изчислен чрез нормално приближение

Д) След започване на лечение с три ежемесечни дози

Е) Доверителен интервал, лежащ изцяло над -10%, показва не по-малка ефикасност на афлиберцепт спрямо ранибизумаб



Фигура 1: Средна промяна в зрителната острота от изходното ниво до седмица 96 за комбинираните данни от проучванията View1 и View2

При комбиниран анализ на данните от VIEW1 и VIEW2, афлиберцепт показва клинично значими промени от изходното ниво в предварително дефинираната вторична крайна точка за ефикасност, измерени чрез въпросник за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)), без клинично значими разлики с ранибизумаб. Величината на тези промени е подобна на наблюдаваната в публикувани проучвания, което съответства на подобряване на зрението с 15 букви при най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

През втората година на проучванията, ефикасността като цяло се поддържа до последното оценяване в седмица 96, като 2-4% от пациентите са се нуждаели от всички инжекции на месечна база, а 1/3 от пациентите са се нуждаели най-малко от една инжекция с интервал на лечение от само един месец.

Намалението на средната площ на хороидална неоваскуларизация е видимо във всички дозови групи и в двете проучвания.

Резултатите за ефикасност във всички оценявани подгрупи (напр. възраст, пол, раса, зрителна острота на изходно ниво, вид на лезията, размер на лезията) във всяко проучване и при комбинирания анализ са в съответствие с резултатите в целите популации.

ALTAIR е 96-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване при 247 пациенти японци с нелекувана влажна ВДМ, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на афлиберцепт след две различни корекции на интервала (2-седмична и 4-седмична) при режим на лечение и удължаване.

Всички пациенти получават месечни дози афлиберцепт 2 mg в продължение на 3 месеца, последвано от една инжекция след допълнителен 2-месечен интервал. В седмица 16 пациентите са рандомизирани 1:1 в две групи на лечение: 1) афлиберцепт, лечение и удължаване с 2-седмични корекции и 2) афлиберцепт, лечение и удължаване с 4-седмични корекции. Удължаването или съкращаването на интервала на лечение е определено въз основа на зрителни и/или анатомични критерии, определени с протокол, с максимален интервал от 16 седмици за двете групи.

Първичната крайна точка за ефикасност е средната промяна в BCVA от изходното ниво до седмица 52. Вторичните крайни точки за ефикасност са процентът на пациентите, при които няма влошаване с ≥15 букви, и процентът на пациентите, при които има подобрение с най-малко 15 букви при BCVA от изходното ниво до седмица 52.

В седмица 52 пациентите в рамото на лечение и удължаване с 2-седмични корекции получават средно 9,0 букви от изходното ниво в сравнение с 8,4 букви за тези в групата с 4-седмични корекции [LS средна разлика в буквите (95% CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Процентът на пациентите, при които няма влошаване с ≥15 букви, в двете рамена на лечение е сходен (96,7% в групата с 2-седмични корекции и 95,9% в тази с 4-седмични корекции). Процентът на пациентите, при които има подобрение с ≥15 букви в седмица 52, е 32,5% в групата с 2-седмични корекции и 30,9% в тази с 4-седмични корекции. Процентът на пациентите с интервала на лечение, удължен до 12 седмици или повече, е 42,3% в групата с 2-седмични корекции и 49,6% в тази с 4-седмични корекции. Освен това, в групата с 4-седмични корекции 40,7% от пациентите са с интервал, удължен до 16 седмици. При последното посещение до седмица 52 56,8% и 57,8% от пациентите съответно в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции са с планирана следваща инжекция в интервал от 12 седмици или повече.

През втората година от проучването, ефикасността в повечето случаи се запазва до последната оценка в седмица 96 включително, със средно подобрение от изходно ниво 7,6 букви за групата с 2-седмични корекции и 6,1 букви за групата с 4-седмични корекции. Процентът на пациентите, които са удължили интервала на лечение до 12 седмици или повече, е 56,9% в групата с 2-седмични корекции и 60,2% в групата с 4-седмични корекции. При последното посещение преди седмица 96 64,9% и 61,2% от пациентите в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции са съответно с планирана следваща инжекция в интервал от 12 седмици или повече. През втората година от лечението пациентите в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции получават съответно средно 3,6 и 3,7 инжекции. През 2-годишния период на лечение пациентите получават средно 10,4 инжекции.

Зрителните и системните профили на безопасност са подобни на безопасността, наблюдавана в основните проучвания VIEW 1 и VIEW 2.

ARIES е 104-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено, активно контролирано проучване при 269 пациенти с нелекувана влажна ВДМ, предназначено да оцени не по-малката ефикасност, както и безопасността на лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след 3 последователни месечни дози, последвани от удължаване до двумесечен интервал на лечение спрямо лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след първата година от лечението.
Проучването ARIES изследва също процента на пациентите, които се нуждаят от по-често лечение, отколкото на всеки 8 седмици, въз основа на решението на изследователя. От 269 пациенти 62 пациенти са получавали по-често прилагане поне веднъж по време на проучването. Такива пациенти остават в проучването и получават лечение според най-добрата клинична преценка на изследователя, но не по-често от всеки 4 седмици и интервалите им на лечение могат да бъдат удължени отново след това. Средният интервал на лечение след решението за по-често лечение е 6,1 седмици. BCVA на седмица 104 е по-ниска при пациенти, които се нуждаят от по-интензивно лечение поне веднъж в хода на проучването, в сравнение с пациенти, които не се нуждаят, и средната промяна в BCVA от изходното ниво до края на проучването е +2,3 ± 15,6 букви. От пациентите, лекувани по-често, 85,5% поддържат зрение, т.е. загубват по-малко от 15 букви, а 19,4% получават 15 или повече букви. Профилът на безопасност на пациентите, лекувани по-често от всеки 8 седмици, е сравним с данните за безопасност в VIEW 1 и VIEW 2.

Оток на макулата вследствие на ОЦРВ

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойномаскирани, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с оток на

макулата вследствие на ОЦРВ (COPERNICUS и GALILEO) с общо 358 пациенти лекувани и подходящи за оценка на ефикасността (217 с афлиберцепт). Възрастта на пациентите варира от 22 до 89 години, средно 64 години. В ОЦРВ проучванията, приблизително 52% (112/217) от пациентите, рандомизирани за лечение с афлиберцепт, са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 18% (38/217) са били на възраст 75 години или по-възрастни. В двете проучвания пациентите са разпределени на случаен принцип в съотношение 3:2 в групата за инжектиране на афлиберцепт 2 mg на всеки 4 седмици (2Q4), или в контролната група за инжекции с плацебо на всеки 4 седмици, за общо 6 приложения.

След 6 ежемесечни инжекции пациентите са получавали лечение само ако са отговаряли на предварително определени критерии за лечение, с изключение на пациентите в контролната група на проучването GALILEO, които са продължили да получават плацебо (контрола на контролата) до седмица 52. От тази времева точка, всички пациенти са били на лечение, ако са отговаряли на предварително определените критерии.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е бил процентът пациенти, които са се подобрили с поне 15 букви в BCVA на седмица 24, в сравнение с изходно ниво. Вторичната променлива за ефикасност е била промяна в зрителната острота в седмица 24 в сравнение с изходното ниво.

Разликата между терапевтичните групи е била статистически значима в полза на афлиберцепт и в двете проучвания. Максималното подобрение на зрителната острота е достигнато на месец 3 с последващо стабилизиране на зрителната острота и CRT до месец 6. Статистически значимата разлика е поддържана до седмица 52.

Подробни резултати от анализа на двете проучвания са показани в таблица 3 и на фигура 2 по-долу.

Таблица 3: Резултати за ефикасност на седмица 24, седмица 52 и седмица 76/100 (Цялата анализирана група с LOCF[B]) в проучвания COPERNICUS и GALILEO

Резултати за ефикасност	COPERNICUS						GALILEO					
	24 седмици		52 седмици		100 седмици		24 седмици		52 седмици		76 седмици	
	Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 114)	Контрола (N= 73)	Афлиберцепт 2 mg (N = 114)	Контрола[Д)] (N= 73)	Афлиберцепт[Е)] 2 mg (N= 114)	Контрола[Д,Е)] (N=73)	Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 103)	Контрола (N = 68)	Афлиберцепт 2 mg (N = 103)	Контрола (N = 68)	Афлиберцепт[Ж)] 2 mg (N = 103)	Контрола[Ж)] (N = 68)
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Претеглена разлика[А,Б, Д)] (95% ДИ)	44,8% (33,0, 56,6)		25,9% (11,8, 40,1)		26,7% (13,1, 40,3)		38.3% (24.4, 52,1)		27,9% (13,0, 42,7)		28,0% (13,3, 42,6)	
p-стойност	p < 0,0001		p = 0,0006		p=0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p=0,0004	
Средна промяна в BCVA[В)], измерена по ETDRS[В)] резултат за букви от изходното ниво (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)
Разлика в LS средна стойност[А,В,Г, Д)] (95% ДИ)	21,7 (17,4, 26,0)		12,7 (7,7, 17,7)		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7)		13,2 (8,2, 18,2)		7,6 (2,1, 13,1)	
p-стойност	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p=0,0070	

А) Разликата е афлиберцепт 2 mg Q4 седмици минус контрола

Б) Разликата и доверителният интервал (ДИ) се изчисляват, като се използва тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), коригиран за регион (Америка спрямо останалата част от света за COPERNICUS и Европа спрямо Азия/Тихоокеански регион за GALILEO) и изходна категория по BCVA (> 20/200 и ≤ 20/200)

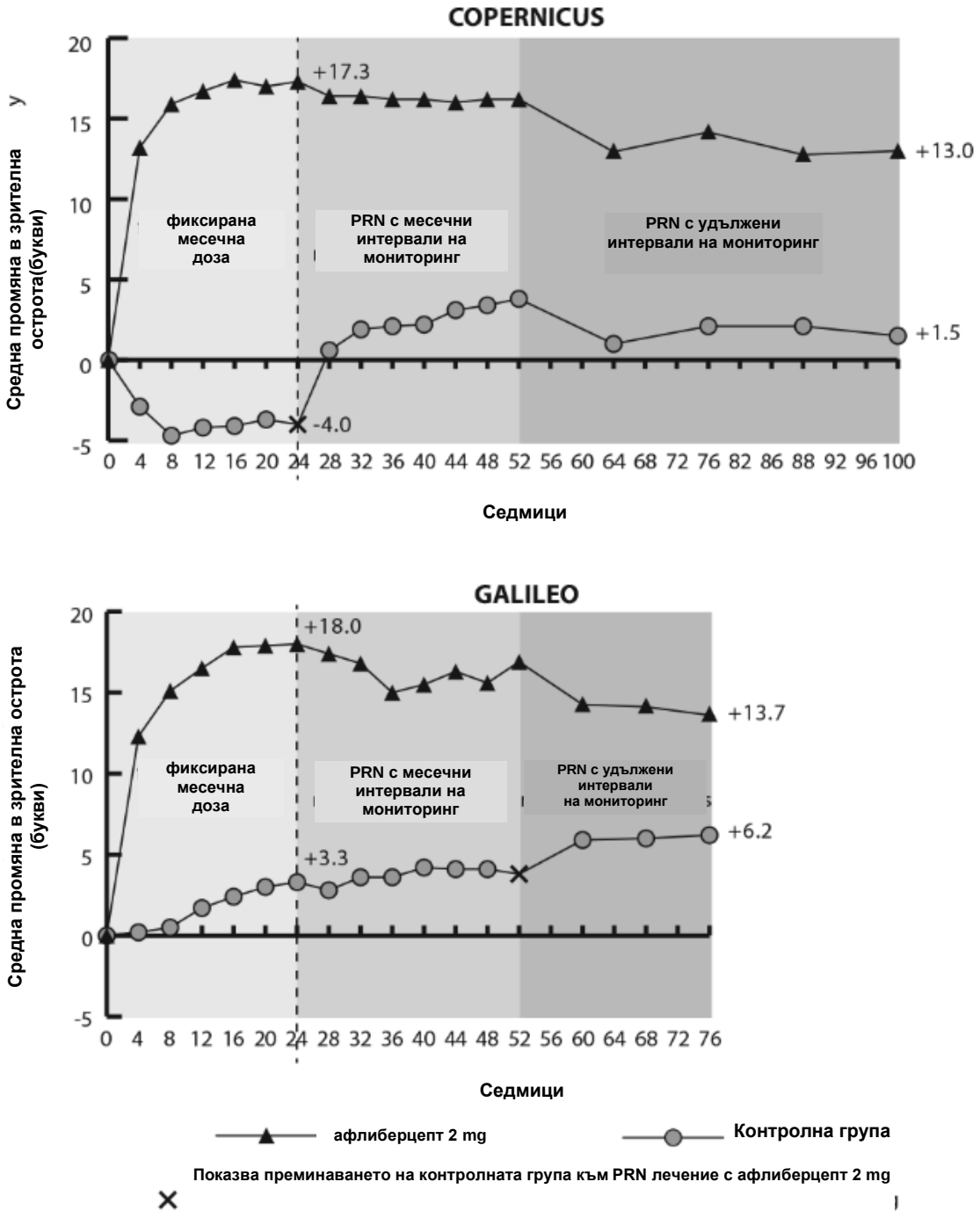
В) BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity) ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)
SD: Стандартно отклонение
LS: Средни стойности по метода на най-малките квадрати, получени от ANCOVA

Г) Разлика в LS и доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с фактори: група на лечение, регион (Америка спрямо останалата част от света за COPERNICUS и Европа спрямо Азия/Тихоокеански регион за GALILEO) и изходна категория по BCVA (> 20/200 и ≤ 20/200)

Д) В проучването COPERNICUS пациентите в контролната група са могли да получават афлиберцепт при възникване на нужда, с честота веднъж на всеки 4 седмици от седмица 24 до седмица 52; пациентите са имали визити на всеки 4 седмици.

Е) В проучването COPERNICUS както пациентите от контролната група, така и пациентите на афлиберцепт 2 mg, са получавали афлиберцепт 2 mg при възникване на нужда с честота веднъж на всеки 4 седмици от седмица 52 до седмица 96; пациентите са имали задължителни визити на 3 месеца, но е можело да бъдат преглеждани и на всеки 4 седмици, ако е необходимо.

Ж) В проучването GALILEO както пациентите в контролната група, така и пациентите на афлиберцепт 2 mg, са получавали афлиберцепт 2 mg при нужда, на всеки 8 седмици от седмица 52 до седмица 68; пациентите са имали задължителни визити на всеки 8 седмици.



Фигура 2: Средна промяна от изходното ниво до седмица 76/100 в зрителната острота по групи на лечение за проучванията COPERNICUS и GALILEO (Цялата анализирана група)

В GALILEO, 86,4% (n = 89) от групата на афлиберцепт и 79,4% (n = 54) от групата на плацебо са били с ОЦРВ перфузия на изходно ниво. В седмица 24, това са били 91,8% (n = 89) в групата на афлиберцепт и 85,5% (n = 47) в групата на плацебо. Тези пропорции се поддържат в седмица 76, с 84,3% (n = 75) в групата на афлиберцепт и 84,0% (n = 42) в групата на плацебо.

В COPERNICUS, 67,5% (n = 77) от групата на афлиберцепт и 68,5% (n = 50) от групата на плацебо са били с ОЦРВ перфузия на изходно ниво. В седмица 24, това са били 87,4% (n = 90) в групата на афлиберцепт и 58,6% (n = 34) в групата на плацебо. Тези пропорции се поддържат в седмица 100, с 76,8% (n = 76) в групата на афлиберцепт и 78% (n = 39) в групата на плацебо. Пациентите в групата на плацебо са имали право да получават афлиберцепт от седмица 24.

Благоприятният ефект от лечението с афлиберцепт върху зрителната функция е подобен в изходните подгрупи от пациенти с перфузия и без перфузия. Ефектите на лечението във всички оценяеми подгрупи (напр. възраст, пол, раса, зрителна острота на изходно ниво, продължителност на ОЦРВ) във всяко от проучванията са били принципно съответстващи на резултатите в общите популации.

При анализа на обобщените данни от GALILEO и COPERNICUS афлиберцепт показва клинично значими промени от изходното ниво за предварително определената вторична крайна точка за ефикасност. Въпросник за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Величината на тези промени е подобна на наблюдаваната в публикуваните клинични проучвания, което съответства на прибавяне на 15 букви в Най-добре контролирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Оток на макулата вследствие на ОРРВ

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, двойномаскирано, активно-контролирано проучване при пациенти с оток на макулата вследствие на ОРРВ (VIBRANT), което включва хемиретинална оклузия на вена. Общо 181 пациенти са лекувани и са били подходящи за оценка на ефикасността (91 с афлиберцепт). Възрастта на пациентите варира от 42 до 94 години, средно 65 години. В проучването за ОРРВ, приблизително 58% (53/91) от пациентите, рандомизирани за лечение с афлиберцепт са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 23% (21/91) са били на възраст 75 години или по-възрастни. В проучването пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в група на афлиберцепт 2 mg на всеки 8 седмици след 6 начални месечни инжекции, или на лазерна фотокоагулация, приложена на изходно ниво (наречена „лазер-контролна група“). Пациентите в лазер-контролната група могат да получат допълнителна лазерна фотокоагулация (наречена „спасително лазерно лечение“), започваща в седмица 12 с минимален интервал от 12 седмици. Въз основа на предварително определени критерии, пациентите в групата с лазер могат да получат спасително лечение с афлиберцепт 2 mg от седмица 24, прилагана на всеки 4 седмици в продължение на 3 месеца, последвано на всеки 8 седмици.

В клиничното проучване VIBRANT, първичната крайна точка за ефикасност е бил процентът пациенти, които са се подобрили с поне 15 букви в BCVA на седмица 24 в сравнение с изходното ниво като групата на афлиберцепт превъзхожда тази на лазерния контрол.

Вторичната крайна точка за ефикасност беше промяна в зрителната острота в седмица 24 в сравнение е изходното ниво, която е била статистически значима в полза на афлиберцепт в проучването VIBRANT. Подобрение на зрителната острота е настъпило бързо и достигнато на месец 3 с последващо поддържане на ефекта до месец 12.

В групата на лазерно лечение, 67 пациенти са получили спасително лечение с афлиберцепт, започващо в седмица 24 (активна контрола/група на афлиберцепт 2 mg), което води до подобрение в зрителната острота с около 5 букви от седмица 24 до седмица 52.

Подробни резултати от анализа на клиничното проучване VIBRANT са показани в таблица 4 и на

фигура 3 по-долу.

Таблица 4: **Резултати за ефикасност в седмица 24 и седмица 52 (Цялата анализирана популация с LOCF) в клиничното проучване VIBRANT**

Резултати за ефикасност	**VIBRANT**			
	24 седмици		**52 седмици**	
	Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 91)	**Активна контрола (лазер) (N = 90)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 (N = 91)[Г)]**	**Активна контрола (лазер/Афлиберцепт 2 mg[Д]) (N = 90)**
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Претеглена разлика[А,Б)] % (95% ДИ) p-стойност	26,6 (13,0, 14,1) p=0,0003		16.2% (2,0, 30,5) p=0,0296	
Средна промяна в BCVA, измерена чрез ETDRSC скор за букви от изходното ниво (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Разлика в LS средна стойност[А,В)] (95% ДИ) p-стойност	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p=0,0035[Е)]	

А) Разликата е афлиберцепт 2 mg Q4 седмици минус контрола (лазер)

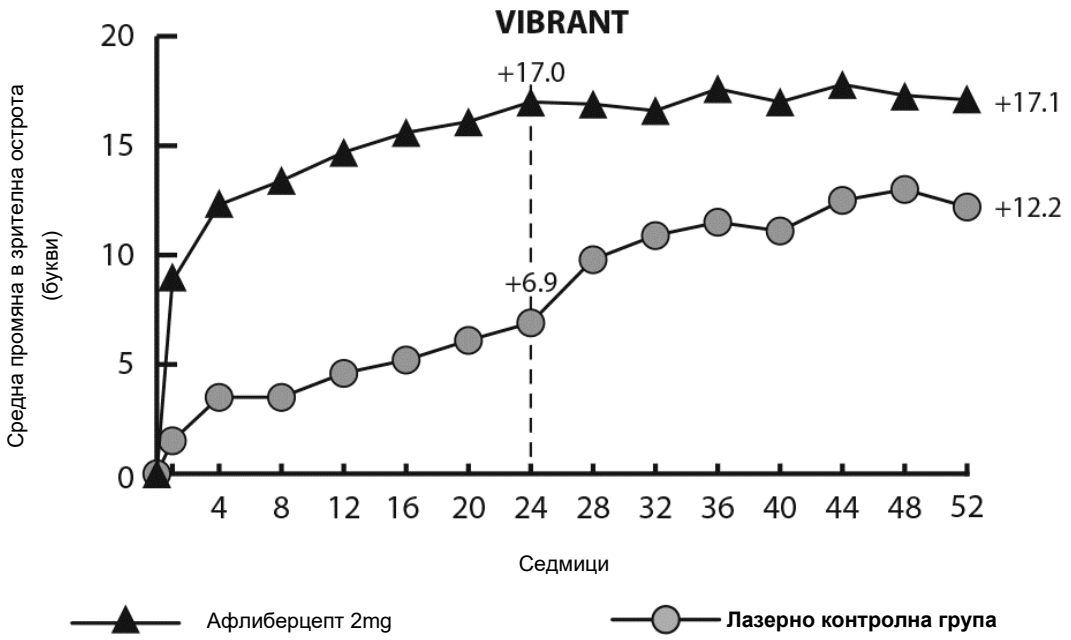
Б) Разликата и 95% доверителният интервал (ДИ) се изчисляват, като се използва тест на Mantel-Haenszel, коригиран за регион (Северна Америка спрямо Япония и изходна категория по BCVA (> 20/200 и ≤ 20/200)

В) LS средна разлика и 95% доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с група на лечение, изходна категория по BCVA (> 20/200 и ≤ 20/200) и регион (Северна Америка спрямо Япония) като дълготрайни ефекти и изходна категория по BCVA като ковариата.

Г) От седмица 24 интервала на лечение в групата на лечение с афлиберцепт е удължен за всички пациенти от 4 седмици на 8 седмици през седмица 48.

Д) В началото на седмица 24 пациентите в групата на лечение с лазер могат да получат спасителна терапия с афлиберцепт, ако достигнат поне един предварително определен критерий за пригодност. Общо 67 пациенти в тази група са получили спасително лечение с афлиберцепт. Фиксираната схема на лечение с афлиберцепт е три пъти афлиберцепт 2 mg на всеки 4 седмици, последвано от инжекции на всеки 8 седмици.

Е) Номинална p-стойност



Фигура 3: **Средна промяна в BCVA, измерена чрез скор за букви по ETDRS от изходното ниво до седмица 52 в клиничното проучване VIBRANT**

На изходно ниво делът на пациентите с перфузия в групата с афлиберцепт и групите на лечение с лазер е съответно 60% и 68%. В седмица 24 тези дялове са съответно 80% и 67%. В групата на лечение с афлиберцепт процентът на пациенти с перфузия се запазва до седмица 52. В групата на лечение с лазер, където пациентите са били подходящи за спасително лечение с афлиберцепт от седмица 24, делът на пациентите с перфузия се е увеличил до 78% в седмица 52.

Диабетен макулен едем

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойнозаслепени, активно-контролирани проучвания при пациенти с ДМЕ (VIVID^{DME} и VISTA^{DME}). Общо 862 пациенти са били лекувани и оценяеми за ефикасност, 576 с афлиберцепт. Възрастта на пациентите варира от 23 до 87 години, средно 63 години. В проучванията за ДМЕ, приблизително 47% (268/576) от пациентите, рандомизирани за лечение с афлиберцепт са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 9% (52/576) са били на възраст 75 години или по-възрастни. Повечето пациенти в двете проучвания са били с диабет тип II.

В двете проучвания пациентите са били разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1:1 в 1 от 3 схеми на дозиране:
1) Афлиберцепт, прилаган по 2 mg на всеки 8 седмици след 5 начални ежемесечни инжекции (афлиберцепт 2Q8);
2) Афлиберцепт, прилаган по 2 mg на всеки 4 седмици (афлиберцепт 2Q4); и

3) лазерна фотокоагулация на макулата (активна контрола).
Като се започне в седмица 24, пациентите, отговарящи на предварително определен праг на загуба на зрението, са били подходящи за получаване на допълнително лечение: пациентите в групите на афлиберцепт е можело да получават лечение с лазер, а пациентите в контролната група е можело да получават афлиберцепт.

В двете проучвания основната крайна точка за ефикасност е била средната промяна от изходно ниво на BCVA в седмица 52 като двете групи афлиберцепт 2Q8 и афлиберцепт 2Q4 демонстрират статистическа значимост и то по-висока от тази при контролната група. Тази полза е запазена до седмица 100.

Подробни резултати от анализа на проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} са показани в таблица 5 и фигура 4 по-долу.

Таблица 5: Резултати за ефикасност на седмица 52 и седмица 100 (Цялата анализирана популация с LOCF) в проучвания VIVID[DME] и VISTA[DME]

Резултати за ефикасност	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 седмици			**100 седмици**			**52 седмици**			**100 седмици**		
	Афлиберцепт 2 mg Q8 [А] (N = 135)	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 136)**	**Активна контрола (лазер) (N = 132)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 [А] (N = 135)**	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 136)**	**Активна контрола (лазер) (N = 132)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 [А] (N = 151)**	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 154)**	**Активна контрола (лазер) (N = 154)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 [А] (N=151)**	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N=154)**	**Активна контрола (лазер) (N=154)**
Средна промяна в BCVA, измерена по ETDRS[Д] скор за букви от изходното ниво	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Разлика в LS средна стойност [Б,В,Д] (97,5% ДИ)	9,1 (6,4; 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)	
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Коригирана разлика [Г, В, Д] (97,5% ДИ)	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)	

[А] След започване на лечение с 5 ежемесечни инжекции

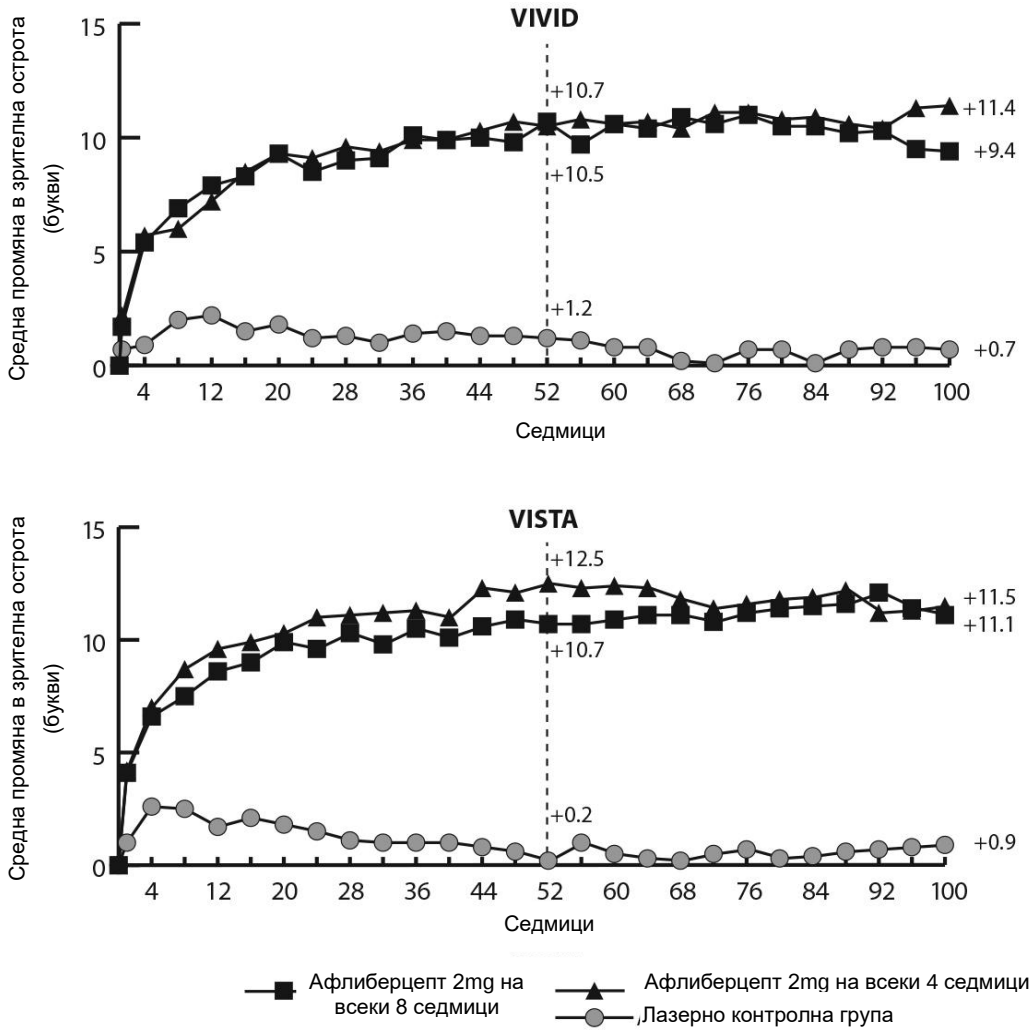
[Б] LS средна стойност и доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с BCVA определяне на изходно ниво като ковариата и фактор за група на лечение. Освен това за VIVID^{DME} като фактор е включен регионът (Европа/Австралия спрямо Япония), а за VISTA^{DME} като фактор е включена анамнеза за МИ и/или CVA

[В] Разликата е групата с афлиберцепт минус групата с активната контрола (лазер)

[Г] Разликата с доверителен интервал (ДИ) и статистически тест се изчисляват, като се използва схема на Mantel-Haenszel, коригирана за регион (Европа/Австралия спрямо Япония) за VIVID^{DME} и анамнеза за МИ и/или CVA за VISTA^{DME}

[Д] BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)
LS: Средни стойности по метода на най-малките квадрати, получени от ANCOVA
ДИ: Доверителен интервал



Фигура 4: Средна промяна в BCVA, измерена чрез скор за букви по ETDRS от изходно ниво до седмица 100 в проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME}

Ефектите от лечението в оценяемите подгрупи (напр. възраст, пол, раса, HbA1c на изходно ниво, зрителна острота на изходно ниво, предходна анти-VEGF терапия) във всяко проучване и в комбинирания анализ като цяло са били в съответствие с резултатите в общите популации.

В проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} съответно 36 (9%) и 197 (43%) пациенти са получавали предходна анти-VEGF терапия, с 3-месечен или по-дълъг период на очистване. Ефектите от лечението в подгрупата пациенти, които са лекувани с инхибитор на VEGF, са били подобни на наблюдаваните при пациенти, нелекувани с инхибитор на VEGF.

Пациентите с билатерално заболяване са били подходящи за анти-VEGF лечение на другото око, ако това е било оценено като необходимо от лекаря. В проучването VISTA^{DME} 217 (70,7%) от пациентите на афлиберцепт са получавали двустранни инжекции афлиберцепт до седмица 100; в проучването VIVID^{DME} 97 (35,8%) от пациентите на афлиберцепт са получавали различно анти-VEGF лечение в другото око.

Независимо сравнително проучване (DRCR.net Protocol T) е използвало гъвкава схема на дозиране, базирана на строги ОСТ и зрителни критерии за повторно лечение. В групата на лечение с афлиберцепт (n = 224) на седмица 52, този режим на лечение е дал резултат при пациенти, получаващи средно 9,2 инжекции, което е подобно на приложения брой дози в

групата афлиберцепт 2Q8 в VIVID^{DME} и VISTA^{DME}, докато общата ефикасност в групата на лечение с афлиберцепт в Protocol T е сравнима с групата афлиберцепт 2Q8 в VIVID^{DME} и VISTA^{DME}. В Protocol T е наблюдавано средно подобрение от 13,3 букви като 42% от пациентите подобряват зрението си с най-малко 15 букви спрямо изходното ниво. Резултатите, свързани с безопасността, показват, че общата честота на нежелани събития както свързани, така и несвързани с очите (включително АТС) са сравними между всички групи на лечение във всяко от проучванията и между проучванията.

VIOLET, 100-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено, активно контролирано проучване при пациенти с ДМЕ, сравнява три различни схеми на прилагане на афлиберцепт 2 mg за лечение на ДМЕ след най-малко една година лечение с фиксирани интервали, като лечението е започнато с 5 последователни месечни дози, последвани от прилагане на всеки 2 месеца. Проучването оценява не по-малката ефикасност на афлиберцепт 2 mg, прилаган по режима лечение и продължаване на схемата на прилагане (2T&E, при което интервалите между инжекциите са поддържани на минимум 8 седмици и са удължавани постепенно въз основа на клиничните а анатомичните резултати) и афлиберцепт 2 mg, прилаган според нуждите (2PRN, при което пациентите са наблюдавани на всеки 4 седмици и инжектирани при необходимост въз основа на клиничните и анатомичните резултати), в сравнение с афлиберцепт 2 mg, прилаган на всеки 8 седмици (2Q8) през втората и третата година от лечението.

Първичната крайна точка за ефикасност (промяна в BCVA от изходно ниво до седмица 52) е била 0,5 ± 6,7 букви в 2T&E групата и 1,7 ± 6,8 букви в 2PRN групата в сравнение с 0,4 ± 6,7 букви в 2Q8 групата, като се постига статистически не по-малката ефикасност ($p<0,0001$ за двете сравнения; граница на не по-малката ефикасност 4 букви). Промените в BCVA от изходно ниво до седмица 100 са били консистентни с резултатите на седмица 52: -0,1 ± 9,1 букви в 2T&E групата и 1,8 ± 9,0 букви в 2PRN групата в сравнение с 0,1 ± 7,2 букви в 2Q8 групата. Средният брой инжекции за 100 седмици са били съответно 12,3, 10,0 и 11,5 за 2Q8fix, 2T&E и 2PRN.

Зрителните и системните профили на безопасност във всички 3 групи на лечение са подобни на тези, наблюдавани в основните проучвания VIVID и VISTA.

В 2T&E групата, увеличаването и намаляването на интервалите между инжекциите са били по преценка на изследователя; в проучването са препоръчвани увеличения от 2 седмици.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойномаскирано, плацебо-контролирано проучване при нелекувани преди това пациенти от азиатски произход с миопична ХНВ. Общо 121 пациенти са лекувани и са оценяеми за ефикасност (90 с афлиберцепт). Възрастта на пациентите варира между 27 и 83 години, средно 58 години. В проучването за миопична ХНВ, приблизително 36% (33/91) от пациентите, рандомизирани за лечение с афлиберцепт са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 10% (9/91) са били на възраст 75 години или по-възрастни.

Пациентите са разпределени на случаен принцип в съотношение 3:1 да получават или 2 mg афлиберцепт интравитреално, или инжекции с плацебо, прилагани веднъж в началото на проучването, с допълнителни инжекции, прилагани ежемесечно в случай на персистиране или рецидив на заболяването, до седмица 24, когато е оценена първичната крайна точка. На седмица 24 пациентите, рандомизирани първоначално на плацебо, са били подходящи да получат първата доза афлиберцепт. След това, пациентите и в двете групи са продължили да бъдат подходящи да получават допълнителни инжекции в случай на персистиране или рецидив на заболяването.

Разликата между групите за лечение е статистически значима в полза на афлиберцепт за първичната крайна точка (промяна в BCVA) и потвърдителна вторична крайна точка за

ефикасност (процентът пациенти, които са се подобрили с 15 букви в BCVA) на седмица 24, в сравнение с изходното ниво. Разликите за двете крайни точки са се запазили до седмица 48.

Подробни резултати от анализа на проучването MYRROR са показани в Таблица 6 и Фигура 5 по-долу.

Таблица 6: Резултати по отношение на ефикасността на седмица 24 (първичен анализ) и седмица 48 в проучването MYRROR (Пълен набор за анализ с LOCF[А])

Резултати по отношение на ефикасността	**MYRROR**			
	24 седмици		**48 седмици**	
	Афлиберцепт 2 mg (N = 90)	**Плацебо (N = 31)**	**Афлиберцепт 2 mg (N = 90)**	**Плацебо/ Афлиберцепт 2 mg (N = 31)**
Средна промяна в BCVA[Б], оценката на буквите измерена чрез ETDRS от изходно ниво (SD) [Б]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Разлика в средна стойност на LS [В,Г,Д] (95% ДИ)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходно ниво	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Претеглена разлика [Г,Е] (95% ДИ)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

А) LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)

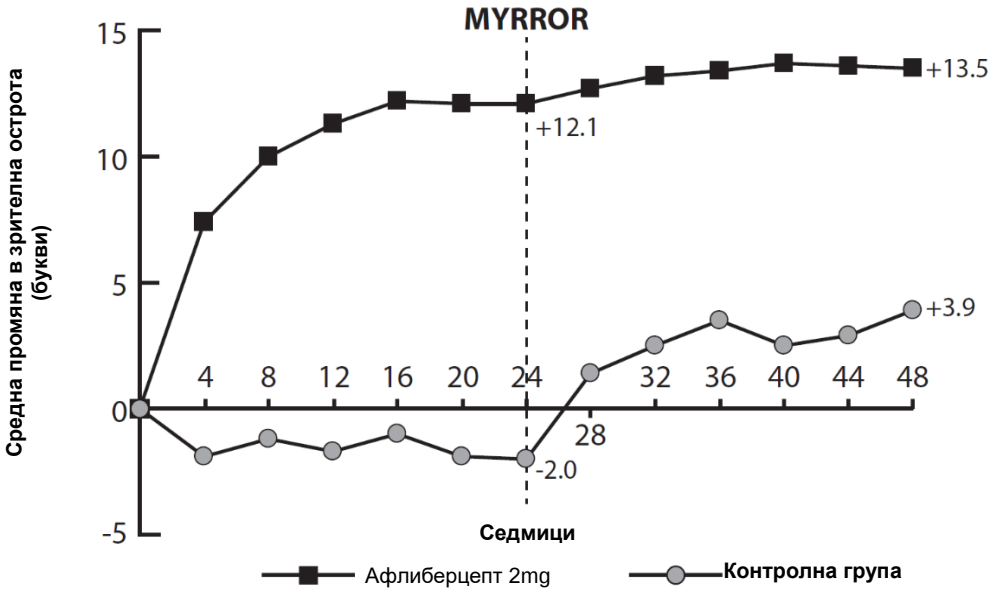
Б) BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
SD: Стандартно отклонение

В) Средна LS: Средни стойности по метода на най-малките квадрати, получени от модел ANCOVA

Г) ДИ: Доверителен интервал

Д) LS средна разлика и 95% ДИ на базата на модел ANCOVA с група на лечение и държава (обозначения за държава) като фиксирани ефекти и BCVA на изходно ниво като ковариата.

Е) Разликата и 95% ДИ се изчисляват, като се използва тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), коригиран за държава (обозначения за държава)



Фигура 5: **Средна промяна от изходно ниво до Седмица 48 в зрителната острота по група на лечение в проучването MYRROR (Пълен набор за анализ, LOCF)**

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с афлиберцепт във всички подгрупи на педиатричната популация при влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и популации с миопична ХНВ (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Афлиберцепт се прилага директно в стъкловидното тяло, за да осъществи локални ефекти в окото.

Абсорбция/Разпределение
Афлиберцепт се абсорбира бавно от окото в системното кръвообращение след интравитреално приложение и се наблюдава в системната циркулация предимно като неактивен стабилен комплекс с VEGF; обаче само свободният афлиберцепт има способността да се свързва с ендогенния VEGF.

В едно фармакокинетично подпроучване при 6 пациенти с неоваскуларна влажна ВДМ с често вземане на проби, максималните плазмени концентрации на свободен афлиберцепт (системна C_{max}) са ниски, със средна стойност приблизително 0,02 микрограма/ml (диапазон от 0 до 0,054) в рамките на 1 до 3 дни след интравитреално инжектиране на 2 mg и са неоткриваеми две седмици след получаване на дозата при почти всички пациенти. Афлиберцепт не кумулира в плазмата при интравитреално приложение през 4 седмици.

Средната максимална плазмена концентрация на свободен афлиберцепт е приблизително 50 до 500 пъти под концентрацията на афлиберцепт, необходима за инхибиране на биологичната активност на системния VEGF с 50% в животински модели При тях са наблюдавани промени на кръвното налягане след като нивата на свободен афлиберцепт в кръвообращението са достигнали приблизително 10 микрограма/ml с връщане до изходното ниво след падане на нивата до под приблизително 1 микрограм/ml. Изчислено е, че след интравитреално приложение на 2 mg при пациенти, средната максимална плазмена концентрация на свободен афлиберцепт е повече от 100 пъти по-ниска от концентрацията на афлиберцепт, необходима за полу-максимално свързване на системните VEGF (2,91 микрограма/ml) при проучване със здрави доброволци. Следователно са малко вероятни системни фармакодинамични ефекти като промени в кръвното налягане.

Във фармакокинетични подпроучвания при пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ или миопична ХНВ средна C_{max} на свободен афлиберцепт в плазмата са били сходни, със стойности в диапазона от 0,03 до 0,05 микрограма/ml и индивидуални стойности, които не надвишават 0,14 микрограма/ml. След това, плазмените концентрации на свободен афлиберцепт спадат до стойности под или близки до долната граница на количествено определяне обикновено в рамките на една седмица: неоткриваеми концентрации се достигат преди следващото приложение след 4 седмици при всички пациенти.

Елиминиране
Тъй като Opuviz е терапевтично средство на основата на протеин, не са провеждани проучвания за метаболизма му.

Свободният афлиберцепт се свързва с VEGF, като образува стабилен инертен комплекс. Както при другите протеини с голяма молекула, се очаква и свободният, и свързаният афлиберцепт да се елиминират чрез протеолитичен катаболизъм.

Бъбречно увреждане
Не са провеждани специални проучвания с афлиберцепт при пациенти с бъбречно увреждане.

Фармакокинетичният анализ на пациентите в проучването VIEW2, 40% от които са имали бъбречно увреждане (24% леко, 15% умерено и 1% тежко), показва липса на разлики по отношение на плазмените концентрации на активното вещество след интравитреално приложение през 4 или 8 седмици.

Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с ОЦРВ в проучването GALILEO, при пациенти с ДМЕ в проучването VIVID^{DME} и при пациенти с миопична ХНВ в проучването MYRROR.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за токсичност при многократно прилагане ефекти са наблюдавани само при системни експозиции, за които се счита, че значително надвишават максималната експозиция при хора след интравитреално приложение в предвидената клинична доза, което показва малко значение за клиничната употреба.

Ерозии и улцерации на респираторния епител в назалните ходове на маймуни, лекувани с афлиберцепт интравитреално, са наблюдавани при системни експозиции, надвишаващи максималната експозиция при хора. Системната експозиция въз основа на C_{max} и AUC за свободен афлиберцепт е съответно около 200 и 700 пъти по-висока в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при хора след интравитреално приложение на доза от 2 mg. При нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) от 0,5 mg/око при маймуни системната експозиция е съответно 42 и 56 пъти по-висока въз основа на C_{max} и AUC.

Не са провеждани проучвания за мутагенен или карциногенен потенциал на афлиберцепт.

Наблюдаван е ефект на афлиберцепт върху вътрематочното развитие в проучвания на ембрио-феталното развитие при бременни зайци с интравенозно (3 до 60 mg/kg), както и подкожно (0,1 до 1 mg/kg) приложение. NOAEL при майките е при доза от 3 mg/kg или съответно 1 mg/kg. NOAEL по отношение на токсичност за развитието не е определено. При доза 0,1 mg/kg, системните експозиции въз основа на C_{max} и кумулативна AUC за свободен афлиберцепт са съответно около 17 и 10 пъти по-високи в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при хора след интравитреално приложение на доза 2 mg.

Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски животни са оценявани като част от 6-месечно проучване при маймуни с интравенозно приложение на афлиберцепт в дози от 3 до 30 mg/kg. При всички дозови нива са наблюдавани липса на менструация или нередовни менструални цикли, свързани с промени в нивата на женските полови хормони, и промени в морфологията и подвижността на сперматозоидите. Въз основа на C_{max} и AUC за свободен афлиберцепт, наблюдавани при интравенозно приложение на доза 3 mg/kg, системните експозиции са съответно около 4 900 пъти и 1 500 пъти по-високи от експозицията, наблюдавана при хора след интравитреално приложение на доза 2 mg. Всички промени са били обратими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат
Захароза
Полисорбат 20
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

43 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотвореният флакон може да се съхранява извън хладилник на стайна температура до 30°C за период от максимум 3 дни. След отваряне на флакона да се работи в асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Опаковка само с флакон
Разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума). Всеки флакон съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml. Опаковка от 1 флакон.

Опаковка с флакон + филтърна игла
Разтвор във флакон (стъкло тип I) със запушалка (бутилова гума) и 18G × 1½ инча, 5-микронна филтърна игла. Всеки флакон съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml. Опаковка от 1 флакон + 1 филтърна игла.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Флаконът е само за еднократна употреба в едно око.
Флаконът съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml). Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение.

Преди приложение, разтворът трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна в цвета или всякаква промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

Опаковка само с флакон
За приготвяне и приложение на интравитреална инжекция са нужни следните медицински изделия за еднократна употреба:
- филтърна игла от 5 µm (18G × 1½ инча)
- инжекционна игла (30G × ½ инча)
- стерилна спринцовка от 1 ml (включително с обозначение 0,05 ml)

Тези медицински изделия не са включени в тази опаковка.

Опаковка с флакон + филтърна игла

За приготвяне и приложение на интравитреална инжекция са нужни следните медицински изделия за еднократна употреба:
- филтърна игла от 5 µm (18G × 1½ инча, 1,2 mm x 40 mm, предоставена)
- инжекционна игла (30G × ½ инча, не е включена в тази опаковка)
- стерилна спринцовка от 1 ml (включително с обозначение 0,05 ml, не е включена в тази опаковка)

Филтърна игла:
Филтърна игла, не е за инжектиране в кожата.
Не автоклавирайте филтърната игла.
Не я използвайте, ако индивидуалната опаковка е повредена.
Изхвърлете използваната филтърна игла в одобрен колектор за остри предмети.

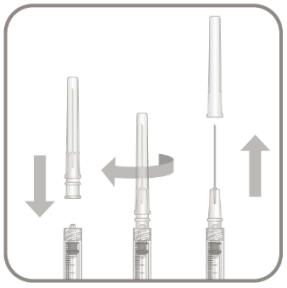
Внимание: Повторното използване на филтърната игла може да доведе до инфекция или друго заболяване/нараняване.

За интравитреално инжектиране трябва да се използва 30G × 12 mm инжекционна игла.

Указания за употреба на флакона:

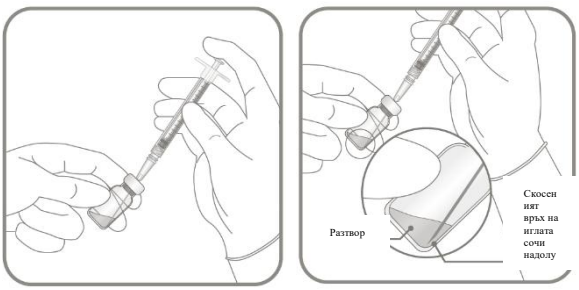
1. Отстранете пластмасовата капачка и дезинфекцирайте външната част на гумената запушалка на флакона.

2. Закрепете 5-микронната филтърна игла 18G × 38 mm към стерилна спринцовка от 1 ml.



3. Въведете филтърната игла в центъра на запушалката на флакона, докато иглата влезе изцяло във флакона и върхът докосне дъното или долния ръб на флакона.

4. Като използвате асептична техника, изтеглете цялото съдържание на флакона с Opuviz в спринцовката, като държите флакона в изправено положение, леко наклонен с цел улесняване

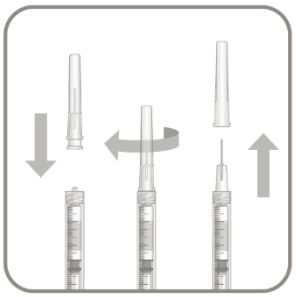


на пълното изтегляне. За да се възпрепятства навлизането на въздух скосеният връх на филтърната игла трябва да е потопен в течността. Продължавайте да наклонявате флакона по време на изтеглянето, като държите края на филтърната игла потопен в течността.

5. Когато изпразвате флакона, уверете се, че буталото е изтеглено достатъчно назад, за да изпразните напълно филтърната игла.

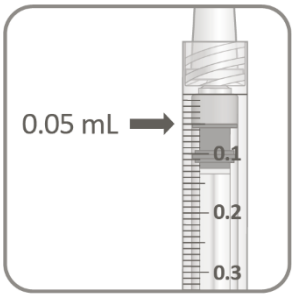
6. Отстранете филтърната игла и я изхвърлете по правилен начин.
Забележка: Филтърната игла не трябва да се използва за интравитреално инжектиране.

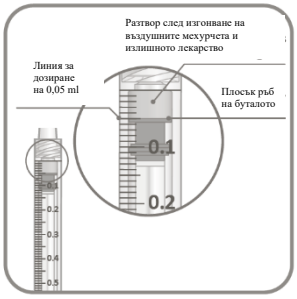
7. Използвайки асептична техника, завийте плътно инжекционна игла с размер 30G × 12 mm към върха на спринцовката.



8. Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на въздушни мехурчета. Ако има мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.

9. Отстранете всички мехурчета и изтласкайте излишния лекарствен продукт, като бавно натискате буталото, така че плоският ръб на буталото да се подравни с делението, обозначаващо 0,05 ml на спринцовката.





10. Флаконът е само за еднократна употреба. Многократно прилагане на дози от един флакон може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1865/001
EU/1/24/1865/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 ноември 2024 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opuviz 40 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml инжекционен разтвор съдържа 40 mg афлиберцепт (aflibercept)*.

Една предварително напълнена спринцовка съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml, еквивалентни на най-малко 4 mg афлиберцепт. Това осигурява използваемо количество за доставяне на единична доза от 0,05 ml, съдържащи 2 mg афлиберцепт, на възрастни пациенти.
*Фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за човешки съдов ендотелен растежен фактор VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), свързани с Fc-частта на човешки IgG1, и произведен в K1 клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml инжекционен разтвор съдържа 0,3 mg полисорбат 20 (E 432).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт и изоосмотичен.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Opuviz е показан при възрастни за лечение на

- неоваскуларна (влажна) възрастовообусловена дегенерация на макулата (ВДМ) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на оток на макулата, вследствие на оклузия на ретинална вена (ОРВ) (оклузия на разклонение на ретинална вена (ОРРВ) или оклузия на централната ретинална вена (ОЦРВ)) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на диабетен макулен едем (ДМЕ) (вж. точка 5.1),
- зрително увреждане, дължащо се на миопична хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ) (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Opuviz е само за интравитреално инжектиране.

Opuviz трябва да се прилага само от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции.

Дозировка

Влажна ВДМ

Препоръчителната доза за Opuviz е 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Лечението с Opuviz започва с една инжекция месечно в три последователни дози. След това, интервалът между приложенията се удължава на два месеца.

Въз основа на преценката на лекаря за зрителни и/или анатомични резултати, интервалът между приложенията може да бъде поддържан на два месеца или да бъде допълнително удължен, като се използва лечение и продължаване на схемата на прилагане, при което интервалите на инжектиране се удължават с по 2 или 4 седмици до достигане на стабилни зрителни и/или анатомични резултати.
Ако зрителните и/или анатомичните резултати се влошат, интервалът на лечение трябва да бъде съответно намален.

Няма изискване за мониториране между инжекциите. Въз основа на преценката на лекаря, графикът на посещенията за мониториране може да е на по-малки интервали от посещенията за инжекции.
Интервали на лечение, по-големи от четири месеца или по-малки от 4 седмици между инжекциите, не са проучвани (вж. точка 5.1).

Оток на макулата вследствие на ОРВ (ОРРВ или ОЦРВ)

Препоръчителната доза на Opuviz е 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.
След първата инжекция лечението се прилага ежемесечно. Интервалът между две дози не трябва да бъде по-кратък от един месец.

Ако зрителните и анатомичните резултати показват, че пациентът не се повлиява положително от продължаване на лечението, приложението на Opuviz трябва да се преустанови.

Ежемесечното лечение продължава до достигане на максимална зрителна острота и/или не са налице признаци за активност на заболяването. Може да са необходими три или повече последователни месечни инжекции.

Лечението може да продължи с постепенно удължаване на интервалите, за да се поддържат стабилни зрителни и/или анатомични резултати, въпреки че няма достатъчно данни, за да се направи заключение за продължителността на интервалите. Ако зрителните и /или анатомични резултати се влошат, интервала на лечението трябва съответно да се намали.

Графикът на проследяване и схемата на лечение трябва да се определят от лекуващия лекар въз основа на отговора на отделния пациент.

Проследяването за активност на заболяването може да включва клиничен преглед, изследване на функционалните показатели или образни техники (напр. оптична кохерентна томография или флуоресцентна ангиография).

Диабетен макулен едем

Препоръчителната доза Opuviz е 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Лечението с Opuviz се започва с една инжекция месечно за пет последователни дози, и се продължава с една инжекция на всеки два месеца.

Въз основа на оценката на лекаря на зрителните и/или анатомични резултати, интервалът между приложенията може да бъде запазен на 2 месеца или индивидуализиран, като например с лечение и продължаване на схемата на прилагане, при което интервалите на лечение се удължават обикновено с по 2 седмици до достигане на стабилни зрителни и/или анатомичните резултати. Има ограничени данни за интервали между приложенията, по-дълги от 4 месеца. Ако зрителните и/или анатомичните резултати се влошат, интервалът на лечение трябва да бъде съответно намален.
Интервали между приложенията, по-кратки от 4 седмици, не са проучвани (вж. точка 5.1).
Графикът за мониториране трябва да се определи от лекуващия лекар.

В случай че зрителните и анатомичните резултати сочат, че пациентът няма полза от продължаване на лечението, приложението на Opuviz трябва да се преустанови.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Препоръчителната доза Opuviz е единична интравитреална инжекция на 2 mg афлиберцепт, еквивалентни на 0,05 ml.

Може да се приложат допълнителни дози, ако зрителните и/или анатомичните резултати показват, че заболяването персистира. Рецидивите трябва да се приемат като нова проява на заболяването.

Графикът за наблюдение трябва да се определи от лекуващия лекар.

Интервалът между две дози не трябва да бъде по-кратък от един месец.

Специални популации

Чернодробно и/или бъбречно увреждане
Не са провеждани конкретни проучвания с афлиберцепт при пациенти с чернодробно и/или бъбречно увреждане.

Наличните данни не предполагат нужда от корекция на дозата на афлиберцепт при тези пациенти (вж. точка 5.2).

Популация в старческа възраст
Не са необходими специални съображения. Има ограничен опит при пациенти на възраст над 75 години с ДМЕ.

Начин на приложение

Интравитреалните инжекции трябва да се извършват съгласно медицинските стандарти и приложимите ръководства от лекар специалист с опит в приложението на интравитреални инжекции. По принцип трябва да се осигури адекватна анестезия и асептика, включително локално широкоспектърно микробицидно средство (напр. повидон йод, нанесен върху кожата около очите, клепачите и очната повърхност). Препоръчват се хирургична дезинфекция на ръцете, стерилни ръкавици, стерилна покривка и стерилен спекулум за клепачи (или еквивалент).

Непосредствено след интравитреално инжектиране пациентите трябва да се следят за повишаване на вътреочното налягане. Подходящото проследяване може да включва проверяване на перфузията на оптичния диск или тонометрия. Трябва да има на разположение стерилно оборудване за парацентеза при необходимост.

След интравитреално инжектиране възрастните пациенти трябва да се инструктират да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към ендофталмит (напр. болка в окото, зачервяване на окото, фотофобия, замъглено зрение).

Всяка предварително напълнена спринцовка трябва да се използва за лечение само на едно око. Многократно прилагане на дози от една предварително напълнена спринцовка може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.

Възрастни
Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml инжекционен разтвор). Използваемият обем на спринцовката е количеството, което може да се достави от спринцовката, и не е предназначен да бъде използван напълно. За Opuviz предварително напълнена спринцовка използваемият обем е най-малко 0,1 ml. **Излишното количество трябва да се отстрани преди инжектиране на препоръчителната доза** (вж. точка 6.6).

Инжектирането на целия обем на предварително напълнената спринцовка може да доведе до предозиране. За да се отстранят въздушните мехурчета заедно с излишния лекарствен продукт, бавно натиснете буталото, докато **горният ръб под свода на гумения стопер се изравни с прозрачната дозова маркировка на спринцовката** (еквивалентно на 0,05 ml, т.е. 2 mg афлиберцепт) (вж. точка 4.9 и 6.6).

Инжекционната игла трябва да се въведе 3,5-4,0 mm зад лимба в стъкловидното тяло, като се избягва хоризонталния меридиан и се насочва към центъра на очната ябълка. Тогава се въвежда инжекционният обем от 0,05 ml. При последващите инжекции инжекционното място на склерата трябва да се сменя.

След инжектиране неизползвания продукт трябва да се изхвърли.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество афлиберцепт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Активна очна или околоочна инфекция или съмнение за такава.
Активно тежко вътреочно възпаление.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Интравитреални реакции, свързани с инжекцията
Интравитреалните инжекции, включително тези с афлиберцепт, се свързват с ендофталмит, вътреочно възпаление, регматогенно отлепване на ретината, разкъсване на ретината и ятрогенна травматична катаракта (вж. точка 4.8). При прилагане на Opuviz винаги трябва да се използват подходящи асептични техники на инжектиране. В допълнение, пациентите трябва да се проследяват през седмицата след инжектирането, което би позволило ранно лечение, ако възникне инфекция.
Възрастните пациенти трябва да бъдат инструктирани да съобщават незабавно за всякакви симптоми, насочващи към ендофталмит или някое от посочените по-горе събития.

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml) за възрастни пациенти. Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение (вж. точка 4.2 и 6.6).

Повишения на вътреочното налягане са наблюдавани в рамките на 60 минути след интравитреалното инжектиране, включително с афлиберцепт (вж. точка 4.8). Специални предпазни мерки са необходими при пациенти с недобре контролирана глаукома (да не се инжектира афлиберцепт, докато вътреочното налягане е ≥ 30 mmHg). Ето защо при всички случаи трябва да се проследяват и да се лекуват по подходящ начин както вътреочното налягане, така и перфузията на оптичния диск.

Имуногенност
Тъй като е терапевтичен протеин, при афлиберцепт съществува вероятност за имуногенност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат инструктирани да съобщават за всякакви признаци или симптоми на вътреочно възпаление, напр. болка, фотофобия или зачервяване, което може да е клиничен признак, обясним със свръхчувствителност.

Системни ефекти
Системни нежелани събития, включително извъночни кръвоизливи и артериални тромбоемболични събития, са съобщавани след интравитреално инжектиране на инхибитори на VEGF и има теоретичен риск, че те може да са свързани с инхибирането на VEGF. Има ограничени данни за безопасността при лечение на пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ или миопична ХНВ с анамнеза за инсулт или преходни исхемични атаки, както и за инфаркт на миокарда в рамките на последните 6 месеца. Такива пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

Други
Както при другите интравитреални анти-VEGF лечения за ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ, в сила са и следните положения:

- Безопасността и ефикасността на лечението с афлиберцепт, прилаган едновременно и на двете очи, не са проучвани систематично (вж. точка 5.1). Ако билатералното лечение се провежда по едно и също време, това може да доведе до повишена системна експозиция, което може да повиши риска от системни нежелани събития.
- Съпътстваща употреба с други анти-VEGF (съдов ендотелен растежен фактор). Липсват данни за едновременното използване на афлиберцепт с други анти-VEGF лекарствени продукти (за системно или вътреочно приложение).
- Рисковите фактори, свързани с развитието на разкъсване на пигментния епител на ретината след анти-VEGF терапия за влажна ВДМ, включват обширно и/или високо отлепване на пигментния епител на ретината. При започване на терапия с афлиберцепт е необходимо повишено внимание при пациенти с тези рискови фактори за разкъсване на пигментния епител на ретината.
- Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти с регматогенно отлепване на ретината или макулни дупки стадий 3 или 4 .
- В случай на разкъсване на ретината, приложението на дозата трябва да бъде прекратено и лечението не трябва да се възобновява преди адекватно възстановяване на разкъсването.
- Дозата не трябва да се прилага и лечението не трябва да се възобновява по-рано от следващото планирано приложение в случай на:
    - намаляване на най-добре коригираната зрителна острота (BCVA) с ≥30 букви в сравнение с последната оценка на зрителната острота
    - субретинална хеморагия, включваща центъра на фовеята, или, ако размерът на кръвоизлива е ≥50% от общия размер на лезията.
- Дозата не трябва да се прилага в рамките на предходните или следващите 28 дни, в случай на извършена или планирана вътреочна хирургична интервенция.

- Афлиберцепт не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за плода (вж. точка 4.6).
- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 3 месеца след последното интравитреално инжектиране на афлиберцепт (вж. точка 4.6).
- Има ограничен опит с лечението на пациенти с исхемична ОЦРВ и ОРРВ. При пациенти с клинични признаци на необратима исхемична загуба на зрителната функция лечение не се препоръчва.

Популации с ограничени данни
Има ограничен опит с лечението на пациенти с ДМЕ вследствие на диабет тип I или при пациенти с диабет с HbA1c над 12% или пролиферативна диабетна ретинопатия.
Афлиберцепт не е проучван при пациенти с активни системни инфекции или при пациенти със съпътстващи очни нарушения като отлепване на ретината или макулна дупка. Освен това няма опит с лечение с афлиберцепт при пациенти с диабет с неконтролирана хипертония. Тази липса на информация трябва да се има предвид от лекаря при лечение на такива пациенти.

Няма опит при лечение на миопична ХНВ с афлиберцепт при пациенти, които не са от азиатски произход, пациенти които преди са били подложени на лечение на миопична ХНВ и пациенти с екстрафовеални лезии.

Информация за помощните вещества
Този лекарствен продукт съдържа
- по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий;
- 0,015 mg полисорбат 20 във всяка доза от 0,05 ml, които са еквивалентни на 0,3 mg/e. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Едновременното приложение на фотодинамична терапия (PDT) с вертепорфин и афлиберцепт не е проучвано и по тази причина не е установен профил на безопасност.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал
Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и най-малко 3 месеца след последното интравитреално инжектиране на афлиберцепт (вж. точка 4.4).

Бременност
Липсват данни за употребата на афлиберцепт при бременни жени.
Проучванията при животни показват ембриофетална токсичност (вж. точка 5.3).

Въпреки че системната експозиция след очно приложение е много ниска, Opuviz не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмене
Въз основа на много ограничени данни при хора, афлиберцепт може да се екскретира в кърмата в ниски нива. Афлиберцепт е голяма протеинова молекула и количеството на лекарството, абсорбирано при кърмачето, се очаква да бъде минимално. Ефектите на афлиберцепт върху кърмено новородено/кърмачето не са известни.

Като предпазна мярка, не се препоръчва кърмене по време на употребата на Opuviz.

Фертилитет
Резултатите от проучванията при животни с висока системна експозиция показват, че афлиберцепт може да наруши фертилитета и при мъжките, и при женските (вж. точка 5.3). Подобни ефекти не се очакват след очно приложение с много ниска системна експозиция.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Инжектирането с афлиберцепт повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, поради възможни временни зрителни смущения, свързани или с инжекцията, или с очния преглед. Пациентите не трябва да шофират или да работят с машини, докато зрителната им функция не се възстанови в достатъчна степен.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Популацията за безопасност в осемте проучвания фаза III се състои от общо 3 102 пациенти. От тях 2 501 пациенти са лекувани с препоръчителната доза от 2 mg.

Сериозни очни нежелани реакции в изследваното око, свързани с процедурата на инжектиране, са възникнали при по-малко от 1 на 1 900 интравитреални инжекции на афлиберцепт и са включвали слепота, ендофталмит, отлепване на ретината, травматична катаракта, катаракта, кръвоизлив в стъкловидното тяло, отлепване на стъкловидното тяло и повишено вътреочно налягане (вж. точка 4.4).

Най-често наблюдаваните нежелани лекарствени реакции (при най-малко 5% от пациентите, лекувани с афлиберцепт) са конюнктивална хеморагия (25%), ретинална хеморагия (11%), намалена зрителна острота (11%), болка в окото (10%), катаракта (8%), повишено вътреочно налягане (8%), отлепване на стъкловидното тяло (7%) и мътнини в стъкловидното тяло (7%).

Списък на нежеланите лекарствени реакции в табличен вид

Данните за безопасност, описани по-долу, включват всички нежелани лекарствени реакции от осемте проучвания фаза III при показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ с приемлива вероятност за причинно-следствена връзка с процедурата на инжектиране или лекарствения продукт.

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по системо-органен клас и честота с използване на следната конвенция: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В рамките на всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Всички свързани с лечението нежелани лекарствени реакции, съобщавани при пациенти в проучвания фаза III (сборни данни от проучвания фаза III за показанията влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и миопична ХНВ) или по време на постмаркетинговото наблюдение

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност***
Нарушения на очите	Много чести	Намалена зрителна острота, Ретинална хеморагия, Конюнктивална хеморагия, Болка в окото
	Чести	Разкъсване на пигментния епител на ретината*, Отлепване на пигментния епител на ретината, Дегенерация на ретината, Кръвоизлив в стъкловидното тяло, Катаракта, Кортикална катаракта, Нуклеарна катаракта, Субкапсуларна катаракта, Корнеална ерозия, Корнеална абразия, Повишено вътреочно налягане, Замъглено зрение, Мътнини в стъкловидното тяло, Отлепване на стъкловидното тяло, Болка на мястото на инжектиране, Усещане за чуждо тяло в очите, Повишена лакримация, Оток на клепача, Хеморагия на мястото на инжектиране, Точковиден кератит, Конюнктивална хиперемия, Очна хиперемия
	Нечести	Ендофталмит**, Отлепване на ретината, Разкъсване на ретината, Ирит, Увеит, Иридоциклит, Помътняване на лещата, Дефект на епителa на роговицата, Дразнене на мястото на инжектиране, Необичайно усещане в окото, Дразнене на клепача, Положителен Тиндал в предната камера, Оток на роговицата.
	Редки	Слепота, Травматична катаракта, Витреит, Хипопион, Ретинален васкулит
	С неизвестна честота	Склерит****, Ретинален оклузивен васкулит****

* Нарушения, за които е известно, че са свързани с влажна ВДМ. Наблюдавани са само в проучвания при влажна ВДМ.

** Култура-положителен и култура-отрицателен ендофталмит.

*** По време на постмаркетинговия период, съобщения за свръхчувствителност включително обрив, сърбеж, уртикария и отделни случаи на тежки анафилактични/анафилактоидни реакции.

**** От постмаркетингови съобщения.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

В проучвания фаза III при влажна ВДМ, се наблюдава повишена честота на конюнктивална хеморагия при пациенти, приемащи антитромботични средства. Тази повишена честота е сравнима между пациентите, лекувани с ранибизумаб и афлиберцепт.

Артериалните тромбоемболични събития (АТС) са нежелани събития, които са потенциално свързани със системно инхибиране на VEGF. Съществува теоретичен риск от артериални тромбоемболични събития, включително инсулт и инфаркт на миокарда, след интравитреално приложение на инхибитори на VEGF.
Нисък процент на заболеваемост от артериални тромбоемболични събития е наблюдаван в клиничните изпитвания с афлиберцепт при пациенти с ВДМ, ДМЕ, ОРВ, миопична ХНВ и РН

(ROP). Сред показанията не е наблюдавана съществена разлика между групите, лекувани с афлиберцепт и съответните сравнителни групи.
Както при всички терапевтични протеини, при афлиберцепт съществува вероятност за имуногенност.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

В клинични изпитвания са използвани дози до 4 mg на едномесечни интервали и са наблюдавани изолирани случаи на предозиране с 8 mg.

Предозирането с по-голям обем на инжектиране може да повиши вътреочното налягане. По тази причина в случай на предозиране трябва да се следи вътреочното налягане и да се започне подходящо лечение, ако се счете за необходимо от лекуващия лекар (вж. точка 6.6).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Офталмологични средства, Антинеоваскуларизиращи средства
АТС код: S01LA05

Афлиберцепт е рекомбинантен фузионен протеин, съставен от части от извънклетъчните домейни на рецептори 1 и 2 за човешки съдов ендотелен растежен фактор (VEGF), свързани с Fc-частта на човешки IgG1.

Афлиберцепт е произведен в К1 клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Афлиберцепт действа като разтворим рецептор - "примамка", който се свързва с VEGF-A и PlGF с по-висок афинитет, отколкото естествените им рецептори, като по този начин може да инхибира свързването и активирането на тези сходни рецептори на VEGF.

Механизъм на действие
Съдовият ендотелен растежен фактор-А (VEGF-A) и плацентният растежен фактор (PlGF) са членове на семейството на VEGF ангиогенните фактори, които могат да действат като мощни митогенни, хемотаксични и влияещи върху съдовия пермеабилитет фактори за ендотелните клетки. VEGF действа чрез две рецепторни тирозин кинази, VEGFR-1 и VEGFR-2, на повърхността на ендотелните клетки. PlGF се свързва само с VEGFR-1, който се намира също и по повърхността на левкоцитите. Прекомерното активиране на тези рецептори от VEGF-A може да доведе до патологична неоваскуларизация и прекомерна съдова пропускливост. PlGF може да бъде синергист на VEGF-A в тези процеси, а освен това е известно, че спомага за левкоцитната инфилтрация и съдовото възпаление.

Фармакодинамични ефекти

Влажна ВДМ

Влажната ВДМ се характеризира с патологична хороидална неоваскуларизация (CNV). Изтичането на кръв и течност от патологичната хороидална неоваскуларизация може да причини задебеляване или оток на ретината и/или суб/интраретинална хеморагия, водеща до загуба на зрителна острота.

При пациенти, лекувани с афлиберцепт (една инжекция месечно за три последователни месеца, последвано от една инжекция на всеки 2 месеца), дебелината на централната ретина [CRT] намалява скоро след започване на лечението, а средният размер на лезията с CNV намалява в съответствие с резултатите, наблюдавани при лечение с ранибизумаб 0,5 mg всеки месец.

В проучването VIEW1 има средни намаления на CRT при оптично-кохерентна томография (ОСТ) (съответно -130 и -129 микрона в седмица 52 за групите на лечение с афлиберцепт 2 mg на всеки два месеца и ранибизумаб 0,5 mg всеки месец). И в 52-та седмица в проучването VIEW2 има средни намаления в CRT при ОСТ (съответно --149 и -139 микрона за групите на лечение с афлиберцепт 2 mg на всеки два месеца и ранибизумаб 0,5 mg всеки месец). Намалението на размера на CNV и на CRT обичайно се задържат и през втората година на проучванията.

Проучването ALTAIR е проведено при пациенти японци с нелекувана влажна ВДМ и показва подобни резултати с тези от проучванията VIEW, с прилагане на 3 първоначални ежемесечни инжекции афлиберцепт 2 mg, последвани от една инжекция след още 2 месеца и след това продължаване с режим на лечение и удължаване с променливи интервали (2-седмични или 4-седмични корекции) до максимум 16-седмичен интервал съгласно предварително определени критерии. В седмица 52 има средно намаление на дебелината на централната ретина (CRT) при ОСТ с -134,4 и -126,1 микрона съответно за групата на 2-седмична корекция и за групата на 4-седмична корекция. Процентът на пациентите без течност при ОСТ в седмица 52 е съответно 68,3% и 69,1% в групите с 2- и 4-седмични корекции. Намалението на CRT в повечето случаи се запазва и в двете рамена на лечение през втората година на проучването ALTAIR.

Проучването ARIES е предназначено да изследва не по-малката ефикасност на лечение и продължаване на схемата на прилагане на афлиберцепт 2 mg, започнато веднага след прилагане на 3 първоначални месечни инжекции и една допълнителна инжекция след 2 месеца спрямо лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след едногодишно лечение. За пациенти, които се нуждаят от прилагане по-често от Q8 поне веднъж в хода на проучването, CRT остава по-висок, но средното намаление на CRT от изходното ниво до седмица 104 е -160,4 микрона, подобно на пациентите, лекувани на Q8 или по-редки интервали.

Оток на макулата вследствие на ОЦРВ и ОРРВ

При ОЦРВ и ОРРВ се получава исхемия на ретината и тя дава сигнал за освобождаването на VEGF, който на свой ред дестабилизира здравите връзки и стимулира пролиферацията на ендотелни клетки. Освобождаването на VEGF е свързано с усложнения като нарушаване на кръвно-ретинната бариера, увеличен съдов пермеабилитет, оток на ретината и неоваскуларизация.

При пациенти, лекувани с 6 последователни месечни инжекции афлиберцепт 2 mg е наблюдаван съответстващ, бърз и силен морфологичен отговор (което е отчетено с подобрения в средната CRT). В седмица 24 понижението в CRT е статистически превъзхождащо в сравнение с контролата и в трите проучвания (COPERNICUS при ОЦРВ: -457 срещу -145 микрона; GALILEO при ОЦРВ: -449 срещу -169 микрона; VIBRANT при ОРРВ: -280 срещу -128 микрона). Това намаление от изходното ниво в CRT се поддържа до края на всяко проучване, седмица 100 в COPERNICUS, седмица 76 в GALILEO и седмица 52 във VIBRANT.

Диабетен макулен едем

Диабетният макулен едем е следствие от диабетната ретинопатия и се характеризира с повишен съдов пермеабилитет и увреждане на ретинните капиляри, което може да доведе до загуба на зрителна острота.
При пациенти, лекувани с афлиберцепт, повечето от които са били класифицирани като пациенти с диабет тип II, се наблюдава бърз и стабилен отговор по отношение на морфологията (CRT, ниво по DRSS).

В проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} е наблюдавано статистически значимо по-голямо средно намаление в CRT от изходните стойности до седмица 52 при пациенти лекувани с афлиберцепт в сравнение с лазерно контролираните, съответно -192,4 и -183,1 микрона за групите с афлиберцепт2Q8 и съответно -66,2 и -73,3 микрона за контролните групи. В седмица 100 намалението е поддържано с -195,8 и -191,1 микрона за групите с афлиберцепт 2Q8 и с -85,7 и -83,9 микрона за контролните групи, съответно в проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME}.

Направена е оценка, показваща подобрение с ≥ 2 стъпки в DRSS по предварително уточнен начин във VIVID^{DME} и VISTA^{DME}. Степента на промяна в скора по DRSS е измерена при 73,7% от пациентите във VIVID ^{DME} и 98,3% от пациентите във VISTA^{DME}. В седмица 52, 27,7% и 29,1% от групите с афлиберцепт 2Q8, и 7,5% и 14,3% от контролните групи са имали подобрение с ≥2 стъпки в DRSS. В седмица 100 съответните проценти са били 32,6% и 37,1% от групите с афлиберцепт 2Q8, и 8,2% и 15,6% от контролните групи.

Проучването VIOLET сравнява три различни схеми на прилагане на афлиберцепт 2 mg за лечение на ДМЕ след най-малко една година лечение с фиксирани интервали, като лечението е започнато с 5 последователни месечни дози, последвани от прилагане на всеки 2 месеца. В седмица 52 и седмица 100 от проучването, т.е. втора и трета година от лечението, средните промени в CRT са клинично подобни за лечение и продължаване (2T&E), според нуждите (*pro re nata* (2PRN)) и 2Q8, съответно -2,1; 2,2 и -18,8 микрона в седмица 52, и 2,3; -13,9 и -15,5 микрона в седмица 100.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Миопичната хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ) е честа причина за загуба на зрение при възрастни с патологична миопия. Тя се развива като механизъм за зарастване на рани, вследствие на руптури на мембраната на Bruch и представлява най-честото събитие, застрашаващо зрението, при патологична миопия.

При пациенти, лекувани с афлиберцепт в проучването MYRROR (една инжекция, приложена в началото на терапията, с допълнителни инжекции, прилагани в случай на персистиране на заболяването или рецидив), CRT намалява скоро след започване на лечението в полза на афлиберцепт в седмица 24 (-79 микрона и -4 микрона, съответно, за групата за лечение с афлиберцепт 2 mg и за контролната група), като се запазва до седмица 48. В допълнение, средният размер на ХНВ лезия намалява.

Клинична ефикасност и безопасност

Влажна ВДМ

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойнослепи, активно-контролирани проучвания при пациенти с влажна ВДМ (VIEW1 и VIEW2) с общо 2 412 пациента лекувани и оценявани за ефикасност (1 817 с афлиберцепт). Възрастта на пациентите варира между 49 и 99 години, средно 76 години. В тези клинични проучвания, приблизително 89% (1 616/1 817) от пациентите, рандомизирани за

лечение с афлиберцепт са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 63% (1 139/1 817) са били на възраст 75 години или по-възрастни. Във всяко проучване пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1:1 на 1 от 4 схеми на прилагане:

1) афлиберцепт, прилаган по 2 mg на всеки 8 седмици след 3 първоначални ежемесечни дози (афлиберцепт 2Q8);
2) афлиберцепт, прилаган по 2 mg на всеки 4 седмици (афлиберцепт 2Q4);
3) афлиберцепт, прилаган по 0,5 mg на всеки 4 седмици (афлиберцепт 0,5Q4); и
4) ранибизумаб, прилаган по 0,5 mg на всеки 4 седмици (ранибизумаб 0,5Q4).

През втората година на проучванията, пациентите продължават да получават първоначално рандомизираната доза, но по модифицирана схема на прилагане, водена от оценката на резултатите по отношение на зрението и анатомичната находка с дефиниран по протокол максимален интервал на прилагане от 12 седмици.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е процентът пациенти в популацията по протокол, които поддържат зрение, т.е. като загуба на по-малко от 15 букви от зрителната острота в седмица 52 спрямо изходното ниво.

В проучване VIEW1 в седмица 52, 95,1% от пациентите в групата с афлиберцепт 2Q8 поддържат зрението в сравнение с 94,4% от пациентите в групата с ранибизумаб 0,5Q4.
В проучване VIEW2 в седмица 52, 95,6% от пациентите в групата с афлиберцепт 2Q8 поддържат зрението в сравнение с 94,4% от пациентите в групата с ранибизумаб 0,5Q4. В двете проучвания, афлиберцепт е доказана като не по-малко ефикасна и клинично еквивалентна на групата с ранибизумаб 0,5Q4.

Подробни резултати от комбинирания анализ на двете проучвания е показан в таблица 2 и фигура 1 по-долу.

Таблица 2: Резултати за ефикасност в седмица 52 (първичен анализ) и седмица 96; комбинирани данни от проучванията VIEW1 и VIEW2[Б)]

Резултат за ефикасност	**Афлиберцепт 2Q8[Д)]** (афлиберцепт2 mg на всеки 8 седмици след 3 начални ежемесечни дози) **(N = 607)**		**Ранибизумаб 0,5Q4** (ранибизумаб 0,5 mg на всеки 4 седмици) **(N = 595)**	
	Седмица 52	Седмица 96	Седмица 52	Седмица 96
Среден брой инжекции от изходното ниво	7,6	11,2	12,3	16,5
Среден брой инжекции (от седмица 52 до 96)		4,2		4,7
Процент пациенти със загуба < 15 букви от изходното ниво (PPS[А)])	95,33%[Б)]	92,42%	94,42%[Б)]	91,60%
Разлика[В)] (95% ДИ)[Г)]	0,9% (-1,7; 3,5)[Е)]	0,8% (-2,3; 3,8)[Е)]		
Средна промяна в BCVA, измерена чрез оценяване на буквите по ETDRS[А)] от изходното ниво	8,40	7,62	8,74	7,89
Разлика в LS[А)] средна промяна (букви по ETDRS)[В)] (95% ДИ)[Г)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Разлика[В)] (95% ДИ)[Г)]	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

А) BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота
ETDRS: Проучване на ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LS: Средни стойности по метода на най-малките квадрати, получени от ANCOVA
PPS: по протокол

Б) Цялата анализирана популация (FAS), пренасяне на данните от последното наблюдение (LOCF) за всички анализи с изключение на процента пациенти, поддържащи зрителна острота в седмица 52, което представлява PPS

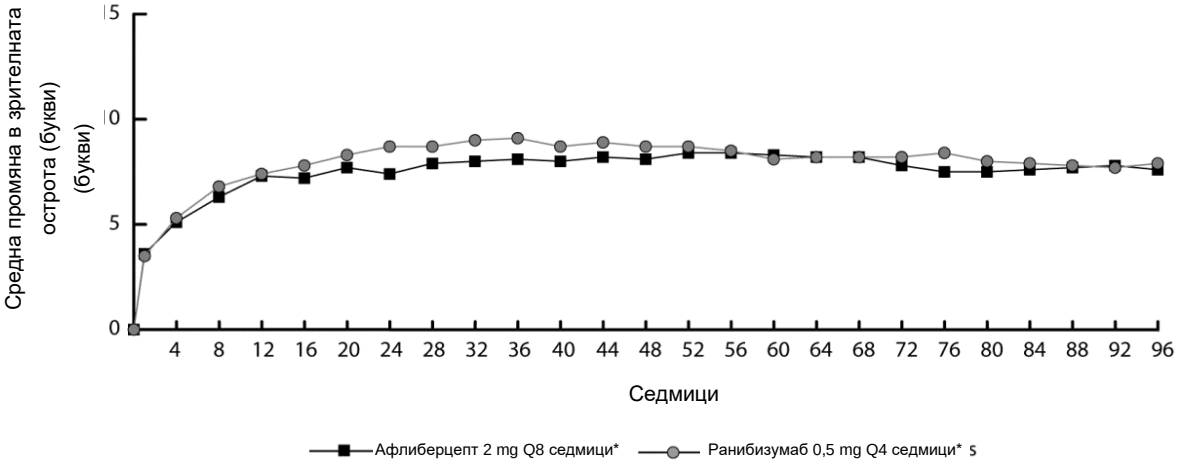
В) Разликата е стойността за групата с афлиберцепт минус стойността за групата с ранибизумаб. Положителна стойност е в полза на афлиберцепт.

Г) Доверителен интервал (ДИ), изчислен чрез нормално приближение

Д) След започване на лечение с три ежемесечни дози

Е) Доверителен интервал, лежащ изцяло над -10%, показва не по-малка ефикасност на афлиберцепт спрямо ранибизумаб

Фигура 1: Средна промяна в зрителната острота от изходното ниво до седмица 96 за комбинираните данни от проучванията View1 и View2



При комбиниран анализ на данните от VIEW1 и VIEW2, афлиберцепт показва клинично значими промени от изходното ниво в предварително дефинираната вторична крайна точка за ефикасност, измерени чрез въпросник за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)), без клинично значими разлики с ранибизумаб. Величината на тези промени е подобна на наблюдаваната в публикувани проучвания, което съответства на подобряване на зрението с 15 букви при най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

През втората година на проучванията, ефикасността като цяло се поддържа до последното оценяване в седмица 96, като 2-4% от пациентите са се нуждаели от всички инжекции на месечна база, а 1/3 от пациентите са се нуждаели най-малко от една инжекция с интервал на лечение от само един месец.

Намалението на средната площ на хороидална неоваскуларизация е видимо във всички дозови групи и в двете проучвания.

Резултатите за ефикасност във всички оценявани подгрупи (напр. възраст, пол, раса, зрителна острота на изходно ниво, вид на лезията, размер на лезията) във всяко проучване и при комбинирания анализ са в съответствие с резултатите в целите популации.

ALTAIR е 96-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено проучване при 247 пациенти японци с нелекувана влажна ВДМ, предназначено да оцени ефикасността и безопасността на афлиберцепт след две различни корекции на интервала (2-седмична и 4-седмична) при режим на лечение и удължаване.

Всички пациенти получават месечни дози афлиберцепт 2 mg в продължение на 3 месеца, последвано от една инжекция след допълнителен 2-месечен интервал. В седмица 16 пациентите са рандомизирани 1:1 в две групи на лечение: 1) афлиберцепт, лечение и удължаване с 2-седмични корекции и 2) афлиберцепт, лечение и удължаване с 4-седмични корекции. Удължаването или съкращаването на интервала на лечение е определено въз основа на зрителни и/или анатомични критерии, определени с протокол, с максимален интервал от 16 седмици за двете групи.

Първичната крайна точка за ефикасност е средната промяна в BCVA от изходното ниво до седмица 52. Вторичните крайни точки за ефикасност са процентът на пациентите, при които няма влошаване с ≥15 букви, и процентът на пациентите, при които има подобрение с най-малко 15 букви при BCVA от изходното ниво до седмица 52.

В седмица 52 пациентите в рамото на лечение и удължаване с 2-седмични корекции получават средно 9,0 букви от изходното ниво в сравнение с 8,4 букви за тези в групата с 4-седмични корекции [LS средна разлика в буквите (95% CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Процентът на пациентите, при които няма влошаване с ≥15 букви, в двете рамена на лечение е сходен (96,7% в групата с 2-седмични корекции и 95,9% в тази с 4-седмични корекции). Процентът на пациентите, при които има подобрение с ≥15 букви в седмица 52, е 32,5% в групата с 2-седмични корекции и 30,9% в тази с 4-седмични корекции. Процентът на пациентите с интервала на лечение, удължен до 12 седмици или повече, е 42,3% в групата с 2-седмични корекции и 49,6% в тази с 4-седмични корекции. Освен това, в групата с 4-седмични корекции 40,7% от пациентите са с интервал, удължен до 16 седмици. При последното посещение до седмица 52 56,8% и 57,8% от пациентите съответно в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции са с планирана следваща инжекция в интервал от 12 седмици или повече.

През втората година от проучването, ефикасността в повечето случаи се запазва до последната оценка в седмица 96 включително, със средно подобрение от изходно ниво 7,6 букви за групата с 2-седмични корекции и 6,1 букви за групата с 4-седмични корекции. Процентът на пациентите, които са удължили интервала на лечение до 12 седмици или повече, е 56,9% в групата с 2-седмични корекции и 60,2% в групата с 4-седмични корекции. При последното посещение преди седмица 96 64,9% и 61,2% от пациентите в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции са съответно с планирана следваща инжекция в интервал от 12 седмици или повече. През втората година от лечението пациентите в групите с 2-седмични и 4-седмични корекции получават съответно средно 3,6 и 3,7 инжекции. През 2-годишния период на лечение пациентите получават средно 10,4 инжекции.

Зрителните и системните профили на безопасност са подобни на безопасността, наблюдавана в основните проучвания VIEW 1 и VIEW 2.

ARIES е 104-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено, активно контролирано проучване при 269 пациенти с нелекувана влажна ВДМ, предназначено да оцени не по-малката ефикасност, както и безопасността на лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след 3 последователни месечни дози, последвани от удължаване до двумесечен интервал на лечение спрямо лечение и продължаване на схемата на прилагане, започнато след първата година от лечението.
Проучването ARIES изследва също процента на пациентите, които се нуждаят от по-често лечение, отколкото на всеки 8 седмици, въз основа на решението на изследователя. От 269 пациенти 62 пациенти са получавали по-често прилагане поне веднъж по време на проучването. Такива пациенти остават в проучването и получават лечение според най-добрата клинична преценка на изследователя, но не по-често от всеки 4 седмици и интервалите им на лечение могат да бъдат удължени отново след това. Средният интервал на лечение след решението за по-често лечение е 6,1 седмици. BCVA на седмица 104 е по-ниска при пациенти, които се нуждаят от по-интензивно лечение поне веднъж в хода на проучването, в сравнение с пациенти, които не се нуждаят, и средната промяна в BCVA от изходното ниво до края на проучването е +2,3 ± 15,6 букви. От пациентите, лекувани по-често, 85,5% поддържат зрение, т.е. загубват по-малко от 15 букви, а 19,4% получават 15 или повече букви. Профилът на безопасност на пациентите, лекувани по-често от всеки 8 седмици, е сравним с данните за безопасност в VIEW 1 и VIEW 2.

Оток на макулата вследствие на ОЦРВ

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойномаскирани, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с оток на

макулата вследствие на ОЦРВ (COPERNICUS и GALILEO) с общо 358 пациенти лекувани и подходящи за оценка на ефикасността (217 с афлиберцепт). Възрастта на пациентите варира от 22 до 89 години, средно 64 години. В ОЦРВ проучванията, приблизително 52% (112/217) от пациентите, рандомизирани за лечение с афлиберцепт, са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 18% (38/217) са били на възраст 75 години или по-възрастни. В двете проучвания пациентите са разпределени на случаен принцип в съотношение 3:2 в групата за инжектиране на афлиберцепт 2 mg на всеки 4 седмици (2Q4), или в контролната група за инжекции с плацебо на всеки 4 седмици, за общо 6 приложения.

След 6 ежемесечни инжекции пациентите са получавали лечение само ако са отговаряли на предварително определени критерии за лечение, с изключение на пациентите в контролната група на проучването GALILEO, които са продължили да получават плацебо (контрола на контролата) до седмица 52. От тази времева точка, всички пациенти са били на лечение, ако са отговаряли на предварително определените критерии.

И в двете проучвания първичната крайна точка за ефикасност е бил процентът пациенти, които са се подобрили с поне 15 букви в BCVA на седмица 24, в сравнение с изходно ниво. Вторичната променлива за ефикасност е била промяна в зрителната острота в седмица 24 в сравнение с изходното ниво.
Разликата между терапевтичните групи е била статистически значима в полза на афлиберцепт и в двете проучвания. Максималното подобрение на зрителната острота е достигнато на месец 3 с последващо стабилизиране на зрителната острота и CRT до месец 6. Статистически значимата разлика е поддържана до седмица 52.

Подробни резултати от анализа на двете проучвания са показани в таблица 3 и на фигура 2 по-долу.

Таблица 3: Резултати за ефикасност на седмица 24, седмица 52 и седмица 76/100 (Цялата анализирана група с LOCF[B]) в проучвания COPERNICUS и GALILEO

Резултати за ефикасност	COPERNICUS						GALILEO					
	24 седмици		52 седмици		100 седмици		24 седмици		52 седмици		76 седмици	
	Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 114)	Контрола (N= 73)	Афлиберцепт 2 mg (N = 114)	Контрола[Д] (N= 73)	Афлиберцепт[Е] 2 mg (N= 114)	Контрола[Д,Е] (N=73)	Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 103)	Контрола (N = 68)	Афлиберцепт 2 mg (N = 103)	Контрола (N = 68)	Афлиберцепт[Ж] 2 mg (N = 103)	Контрола[Ж] (N = 68)
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3 %	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4 %
Претеглена разлика[А,Б,Д] (95% ДИ) р-стойност	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	
Средна промяна в BCVA[В], измерена по ETDRS[В] резултат за букви от изходното ниво (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)
Разлика в LS средна стойност[А,В,Г,Д] (95% ДИ) р-стойност	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	

А) Разликата е афлиберцепт 2 mg Q4 седмици минус контрола

Б) Разликата и доверителният интервал (ДИ) се изчисляват, като се използва тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), коригиран за регион (Америка спрямо останалата част от света за COPERNICUS и Европа спрямо Азия/Тихоокеански регион за GALILEO) и изходна категория по BCVA (> 20/200 и ≤ 20/200)

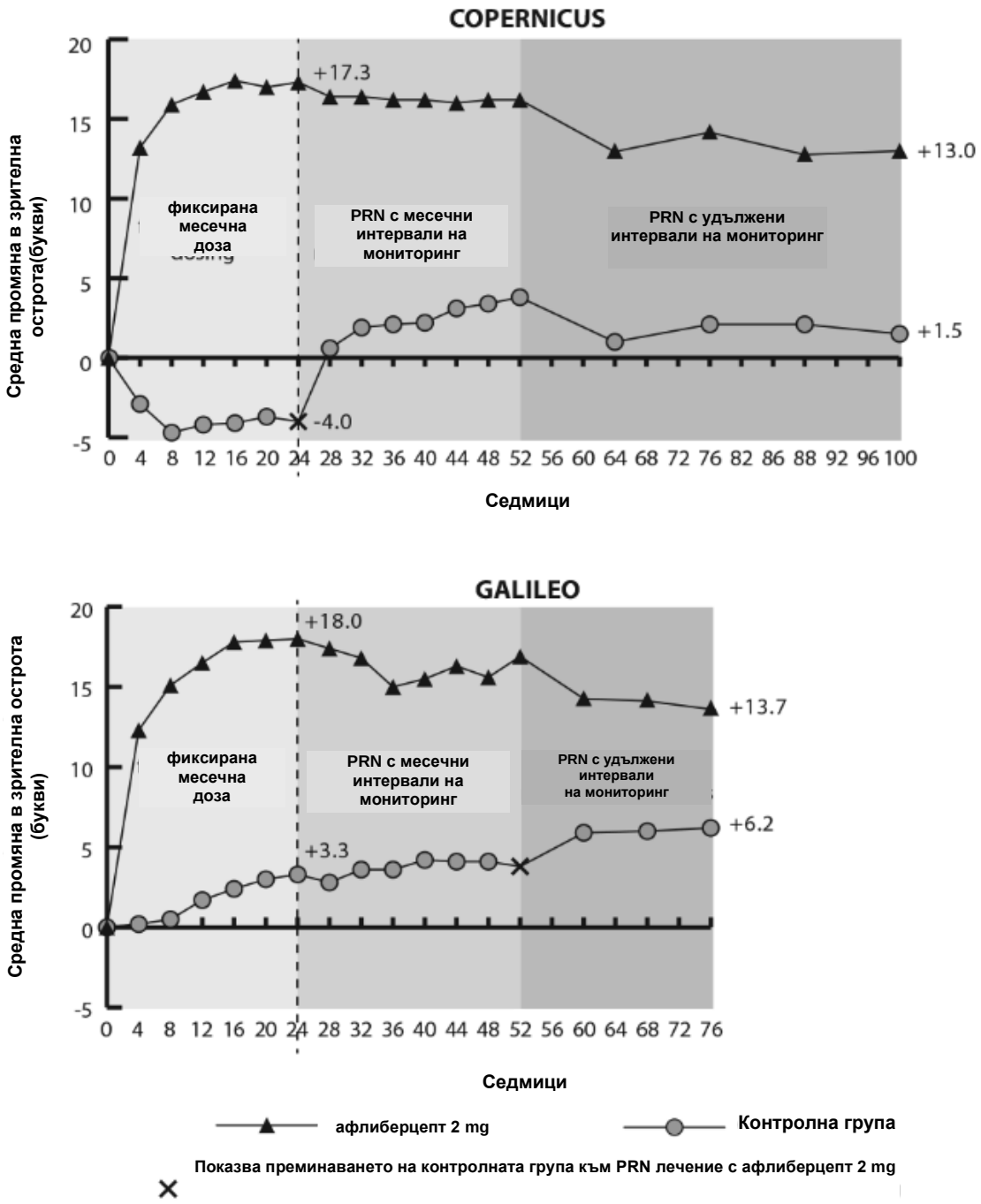
В) BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)
SD: Стандартно отклонение
LS: Средни стойности по метода на най-малките квадрати, получени от ANCOVA

Г) Разлика в LS и доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с фактори: група на лечение, регион (Америка спрямо останалата част от света за COPERNICUS и Европа спрямо Азия/Тихоокеански регион за GALILEO) и изходна категория по BCVA (> 20/200 и ≤ 20/200)

Д) В проучването COPERNICUS пациентите в контролната група са могли да получават афлиберцепт при възникване на нужда, с честота веднъж на всеки 4 седмици от седмица 24 до седмица 52; пациентите са имали визити на всеки 4 седмици.

Е) В проучването COPERNICUS както пациентите от контролната група, така и пациентите на афлиберцепт 2 mg, са получавали афлиберцепт 2 mg при възникване на нужда с честота веднъж на всеки 4 седмици от седмица 52 до седмица 96; пациентите са имали задължителни визити на 3 месеца, но е можело да бъдат преглеждани и на всеки 4 седмици, ако е необходимо.

Ж) В проучването GALILEO както пациентите в контролната група, така и пациентите на афлиберцепт 2 mg, са получавали афлиберцепт 2 mg при нужда, на всеки 8 седмици от седмица 52 до седмица 68; пациентите са имали задължителни визити на всеки 8 седмици.



Фигура 2: Средна промяна от изходното ниво до седмица 76/100 в зрителната острота по групи на лечение за проучванията COPERNICUS и GALILEO (Цялата анализирана група)

В GALILEO, 86,4% (n = 89) от групата на афлиберцепт и 79,4% (n = 54) от групата на плацебо са били с ОЦРВ перфузия на изходно ниво. В седмица 24, това са били 91,8% (n = 89) в групата на афлиберцепт и 85,5% (n = 47) в групата на плацебо. Тези пропорции се поддържат в седмица 76, с 84,3% (n = 75) в групата на афлиберцепт и 84,0% (n = 42) в групата на плацебо. В COPERNICUS, 67,5% (n = 77) от групата на афлиберцепт и 68,5% (n = 50) от групата на плацебо са били с ОЦРВ перфузия на изходно ниво. В седмица 24, това са били 87,4% (n = 90) в групата на афлиберцепт и 58,6% (n = 34) в групата на плацебо. Тези пропорции се поддържат в седмица 100, с 76,8% (n = 76)

в групата на афлиберцепт и 78% (n = 39) в групата на плацебо. Пациентите в групата на плацебо са имали право да получават афлиберцепт от седмица 24.

Благоприятният ефект от лечението с афлиберцепт върху зрителната функция е подобен в изходните подгрупи от пациенти с перфузия и без перфузия. Ефектите на лечението във всички оценяеми подгрупи (напр. възраст, пол, раса, зрителна острота на изходно ниво, продължителност на ОЦРВ) във всяко от проучванията са били принципно съответстващи на резултатите в общите популации.

При анализа на обобщените данни от GALILEO и COPERNICUS афлиберцепт показва клинично значими промени от изходното ниво за предварително определената вторична крайна точка за ефикасност. Въпросник за зрителната функция на Националния офталмологичен институт (National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Величината на тези промени е подобна на наблюдаваната в публикуваните клинични проучвания, което съответства на прибавяне на 15 букви в Най-добре контролирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Оток на макулата вследствие на ОРРВ

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в едно рандомизирано, многоцентрово, двойномаскирано, активно-контролирано проучване при пациенти с оток на макулата вследствие на ОРРВ (VIBRANT), което включва хемиретинална оклузия на вена. Общо 181 пациенти са лекувани и са били подходящи за оценка на ефикасността (91 с афлиберцепт). Възрастта на пациентите варира от 42 до 94 години, средно 65 години. В проучването за ОРРВ, приблизително 58% (53/91) от пациентите, рандомизирани за лечение с афлиберцепт са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 23% (21/91) са били на възраст 75 години или по-възрастни. В проучването пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1 в група на афлиберцепт 2 mg на всеки 8 седмици след 6 начални месечни инжекции, или на лазерна фотокоагулация, приложена на изходно ниво (наречена „лазер-контролна група“). Пациентите в лазер-контролната група могат да получат допълнителна лазерна фотокоагулация (наречена „спасително лазерно лечение“), започваща в седмица 12 с минимален интервал от 12 седмици. Въз основа на предварително определени критерии, пациентите в групата с лазер могат да получат спасително лечение с афлиберцепт 2 mg от седмица 24, прилагана на всеки 4 седмици в продължение на 3 месеца, последвано на всеки 8 седмици.

В клиничното проучване VIBRANT, първичната крайна точка за ефикасност е бил процентът пациенти, които са се подобрили с поне 15 букви в BCVA на седмица 24 в сравнение с изходното ниво като групата на афлиберцепт превъзхожда тази на лазерния контрол.

Вторичната крайна точка за ефикасност беше промяна в зрителната острота в седмица 24 в сравнение е изходното ниво, която е била статистически значима в полза на афлиберцепт в проучването VIBRANT. Подобрение на зрителната острота е настъпило бързо и достигнато на месец 3 с последващо поддържане на ефекта до месец 12. В групата на лазерно лечение, 67 пациенти са получили спасително лечение с афлиберцепт, започващо в седмица 24 (активна контрола/група на афлиберцепт 2 mg), което води до подобрение в зрителната острота с около 5 букви от седмица 24 до седмица 52.

Подробни резултати от анализа на клиничното проучване VIBRANT са показани в таблица 4 и на фигура 3 по-долу.

Таблица 4: Резултати за ефикасност в седмица 24 и седмица 52 (Цялата анализирана популация с LOCF) в клиничното проучване VIBRANT

Резултати за ефикасност	**VIBRANT**			
	24 седмици		**52 седмици**	
	Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 91)	**Активна контрола (лазер) (N = 90)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 (N = 91)[Г)]**	**Активна контрола (лазер/Афлиберцепт 2 mg[Д]) (N = 90)**
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Претеглена разлика[А,Б)] % (95% ДИ)	26,6 (13,0, 14,1)		16.2% (2,0, 30,5)	
p-стойност	p=0,0003		p=0,0296	
Средна промяна в BCVA, измерена чрез ETDRSC скор за букви от изходното ниво (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Разлика в LS средна стойност[А,В)] (95% ДИ)	10,5 (7,1, 14,0)		5,2 (1,7, 8,7)	
p-стойност	p<0,0001		p=0,0035[Е])	

А) Разликата е афлиберцепт 2 mg Q4 седмици минус контрола (лазер)

Б) Разликата и 95% доверителният интервал (ДИ) се изчисляват, като се използва тест на Mantel-Haenszel, коригиран за регион (Северна Америка спрямо Япония и изходна категория по BCVA (> 20/200 и ≤ 20/200)

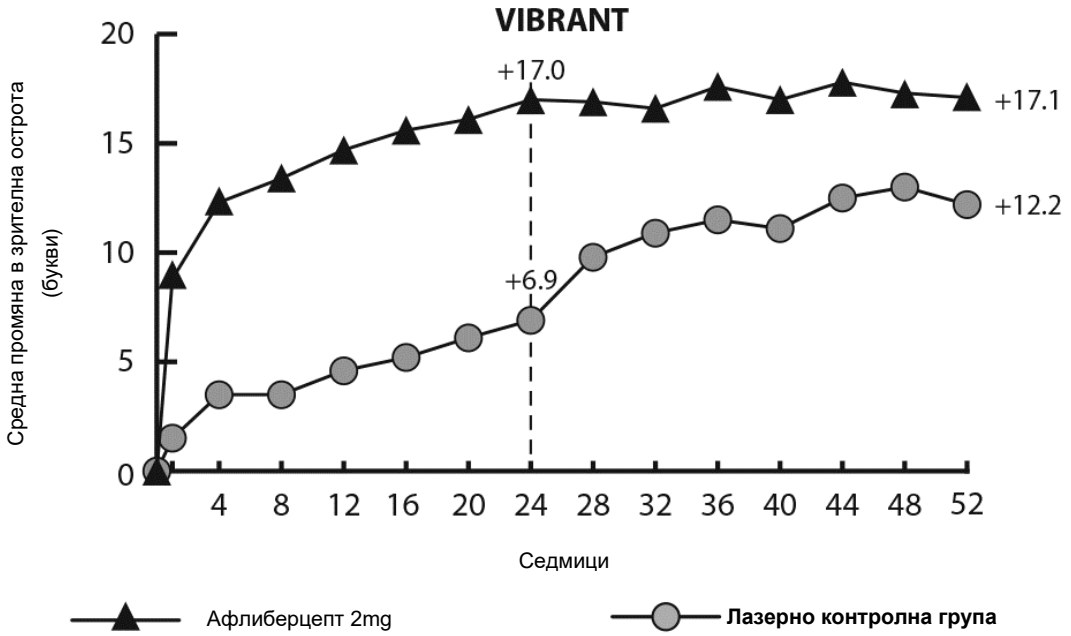
В) LS средна разлика и 95% доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с група на лечение, изходна категория по BCVA (> 20/200 и ≤ 20/200) и регион (Северна Америка спрямо Япония) като дълготрайни ефекти и изходна категория по BCVA като ковариата.

Г) От седмица 24 интервала на лечение в групата на лечение с афлиберцепт е удължен за всички пациенти от 4 седмици на 8 седмици през седмица 48.

Д) В началото на седмица 24 пациентите в групата на лечение с лазер могат да получат спасителна терапия с афлиберцепт, ако достигнат поне един предварително определен критерий за пригодност. Общо 67 пациенти в тази група са получили спасително лечение с афлиберцепт. Фиксираната схема на лечение с афлиберцепт е три пъти афлиберцепт 2 mg на всеки 4 седмици, последвано от инжекции на всеки 8 седмици.

Е) Номинална p-стойност

Фигура 3: Средна промяна в BCVA, измерена чрез скор за букви по ETDRS от изходното ниво до седмица 52 в клиничното проучване VIBRANT



На изходно ниво делът на пациентите с перфузия в групата с афлиберцепт и групите на лечение с лазер е съответно 60% и 68%. В седмица 24 тези дялове са съответно 80% и 67%. В групата на лечение с афлиберцепт процентът на пациенти с перфузия се запазва до седмица 52. В групата на лечение с лазер, където пациентите са били подходящи за спасително лечение с афлиберцепт от седмица 24, делът на пациентите с перфузия се е увеличил до 78% в седмица 52.

Диабетен макулен едем

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в две рандомизирани, многоцентрови, двойнозаслепени, активно-контролирани проучвания при пациенти с ДМЕ (VIVID^{DME} и VISTA^{DME}). Общо 862 пациенти са били лекувани и оценяеми за ефикасност, 576 с афлиберцепт. Възрастта на пациентите варира от 23 до 87 години, средно 63 години. В проучванията за ДМЕ, приблизително 47% (268/576) от пациентите, рандомизирани за лечение с афлиберцепт са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 9% (52/576) са били на възраст 75 години или по-възрастни. Повечето пациенти в двете проучвания са били с диабет тип II.

В двете проучвания пациентите са били разпределени на случаен принцип в съотношение 1:1:1 в 1 от 3 схеми на дозиране:
1) Афлиберцепт, прилаган по 2 mg на всеки 8 седмици след 5 начални ежемесечни инжекции (афлиберцепт 2Q8);
2) Афлиберцепт, прилаган по 2 mg на всеки 4 седмици (афлиберцепт 2Q4); и

3) лазерна фотокоагулация на макулата (активна контрола).
Като се започне в седмица 24, пациентите, отговарящи на предварително определен праг на загуба на зрението, са били подходящи за получаване на допълнително лечение: пациентите в групите на афлиберцепт е можело да получават лечение с лазер, а пациентите в контролната група е можело да получават афлиберцепт.

В двете проучвания основната крайна точка за ефикасност е била средната промяна от изходно ниво на BCVA в седмица 52 като двете групи афлиберцепт 2Q8 и афлиберцепт 2Q4 демонстрират статистическа значимост и то по-висока от тази при контролната група. Тази полза е запазена до седмица 100.

Подробни резултати от анализа на проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} са показани в таблица 5 и фигура 4 по-долу.

Таблица 5: Резултати за ефикасност на седмица 52 и седмица 100 (Цялата анализирана популация с LOCF) в проучвания VIVID[DME] и VISTA[DME]

Резултати за ефикасност	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 седмици			**100 седмици**			**52 седмици**			**100 седмици**		
	Афлиберцепт 2 mg Q8 [А] (N = 135)	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 136)**	**Активна контрола (лазер) (N = 132)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 [А] (N = 135)**	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 136)**	**Активна контрола (лазер) (N = 132)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 [А] (N = 151)**	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 154)**	**Активна контрола (лазер) (N = 154)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 [А] (N=151)**	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N=154)**	**Активна контрола (лазер) (N=154)**
Средна промяна в BCVA, измерена по ETDRS[Д] скор за букви от изходното ниво	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Разлика в LS средна стойност [Б,В,Д] (97,5% ДИ)	9,1 (6,4; 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)	

Резултати за ефикасност	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 седмици			**100 седмици**			**52 седмици**			**100 седмици**		
	Афлиберцепт 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 136)**	**Активна контрола (лазер) (N = 132)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 136)**	**Активна контрола (лазер) (N = 132)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N = 154)**	**Активна контрола (лазер) (N = 154)**	**Афлиберцепт 2 mg Q8 [A] (N=151)**	**Афлиберцепт 2 mg Q4 (N=154)**	**Активна контрола (лазер) (N=154)**
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходното ниво	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Коригирана разлика [Г, в, д] (97,5% ДИ)	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)	

[А] След започване на лечение с 5 ежемесечни инжекции

[Б] LS средна стойност и доверителен интервал на базата на модел ANCOVA с BCVA определяне на изходно ниво като ковариата и фактор за група на лечение. Освен това за VIVID^{DME} като фактор е включен регионът (Европа/Австралия спрямо Япония), а за VISTA^{DME} като фактор е включена анамнеза за МИ и/или CVA

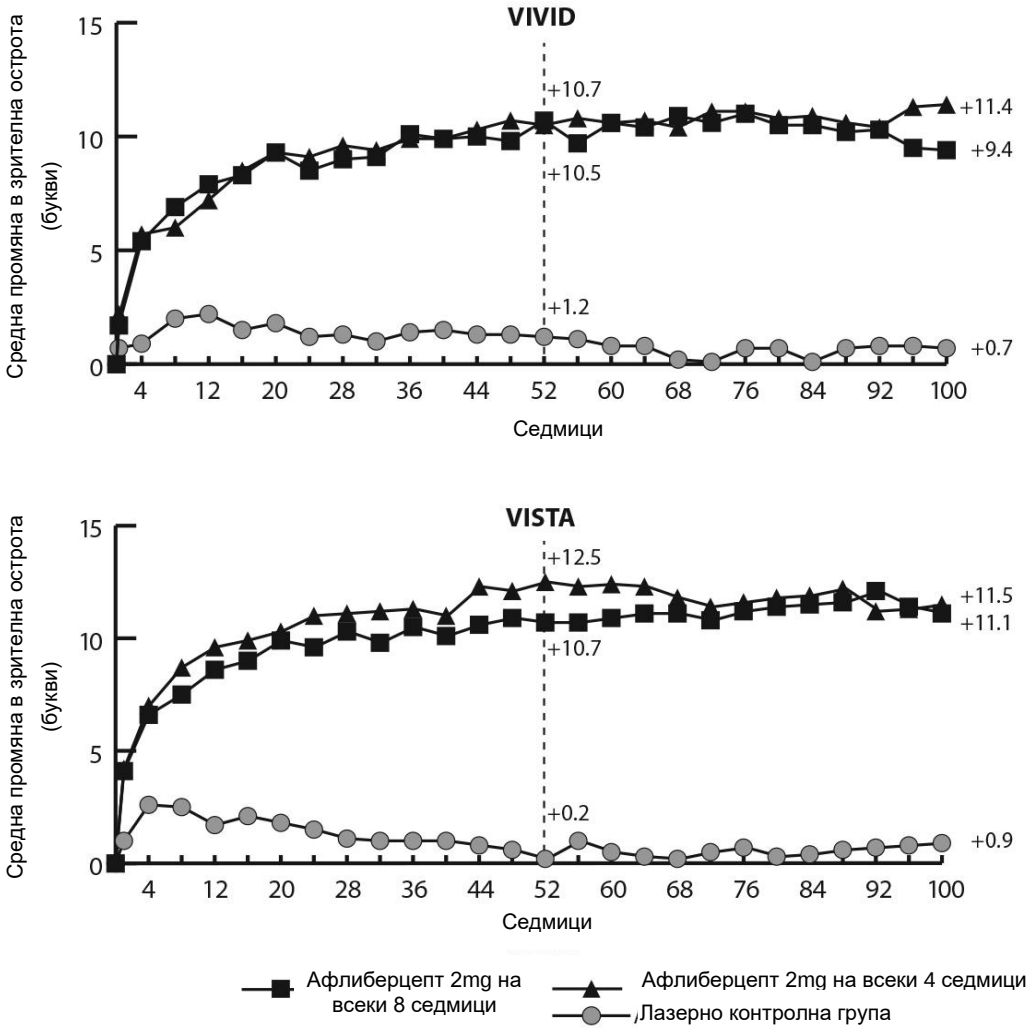
[В] Разликата е групата с афлиберцепт минус групата с активната контрола (лазер)

[Г] Разликата с доверителен интервал (ДИ) и статистически тест се изчисляват, като се използва схема на Mantel-Haenszel, коригирана за регион (Европа/Австралия спрямо Япония) за VIVID^{DME} и анамнеза за МИ и/или CVA за VISTA^{DME}

[Д] BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)
LS: Средни стойности по метода на най-малките квадрати, получени от ANCOVA
ДИ: Доверителен интервал

Фигура 4: Средна промяна в BCVA, измерена чрез скор за букви по ETDRS от изходно ниво до седмица 100 в проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME}



Ефектите от лечението в оценяемите подгрупи (напр. възраст, пол, раса, HbA1c на изходно ниво, зрителна острота на изходно ниво, предходна анти-VEGF терапия) във всяко проучване и в комбинирания анализ като цяло са били в съответствие с резултатите в общите популации.

В проучванията VIVID^{DME} и VISTA^{DME} съответно 36 (9%) и 197 (43%) пациенти са получавали предходна анти-VEGF терапия, с 3-месечен или по-дълъг период на очистване. Ефектите от лечението в подгрупата пациенти, които са лекувани с инхибитор на VEGF, са били подобни на наблюдаваните при пациенти, нелекувани с инхибитор на VEGF.

Пациентите с билатерално заболяване са били подходящи за анти-VEGF лечение на другото око, ако това е било оценено като необходимо от лекаря. В проучването VISTA^{DME} 217 (70,7%) от пациентите на афлиберцепт са получавали двустранни инжекции афлиберцепт до седмица 100; в проучването VIVID^{DME} 97 (35,8%) от пациентите на афлиберцепт са получавали различно анти-VEGF лечение в другото око.

Независимо сравнително проучване (DRCR.net Protocol T) е използвало гъвкава схема на дозиране, базирана на строги ОСТ и зрителни критерии за повторно лечение. В групата на лечение с афлиберцепт (n = 224) на седмица 52, този режим на лечение е дал резултат при пациенти, получаващи средно 9,2 инжекции, което е подобно на приложения брой дози в групата афлиберцепт 2Q8 в VIVID^{DME} и VISTA^{DME}, докато общата ефикасност в групата на лечение с афлиберцепт в Protocol T е сравнима с групата афлиберцепт 2Q8 в VIVID^{DME} и VISTA^{DME}. В Protocol T е наблюдавано средно подобрение от 13,3 букви като 42% от пациентите подобряват зрението си с най-малко 15 букви спрямо изходното ниво. Резултатите, свързани с безопасността, показват, че общата честота на нежелани събития както свързани, така и несвързани с очите (включително АТС) са сравними между всички групи на лечение във всяко от проучванията и между проучванията.

VIOLET, 100-седмично многоцентрово, рандомизирано, отворено, активно контролирано проучване при пациенти с ДМЕ, сравнява три различни схеми на прилагане на афлиберцепт 2 mg за лечение на ДМЕ след най-малко една година лечение с фиксирани интервали, като лечението е започнато с 5 последователни месечни дози, последвани от прилагане на всеки 2 месеца. Проучването оценява не по-малката ефикасност на афлиберцепт 2 mg, прилаган по режима лечение и продължаване на схемата на прилагане (2T&E, при което интервалите между инжекциите са поддържани на минимум 8 седмици и са удължавани постепенно въз основа на клиничните а анатомичните резултати) и афлиберцепт 2 mg, прилаган според нуждите (2PRN, при което пациентите са наблюдавани на всеки 4 седмици и инжектирани при необходимост въз основа на клиничните и анатомичните резултати), в сравнение с афлиберцепт 2 mg, прилаган на всеки 8 седмици (2Q8) през втората и третата година от лечението.

Първичната крайна точка за ефикасност (промяна в BCVA от изходно ниво до седмица 52) е била 0,5 ± 6,7 букви в 2T&E групата и 1,7 ± 6,8 букви в 2PRN групата в сравнение с 0,4 ± 6,7 букви в 2Q8 групата, като се постига статистически не по-малката ефикасност ($p<0,0001$ за двете сравнения; граница на не по-малката ефикасност 4 букви). Промените в BCVA от изходно ниво до седмица 100 са били консистентни с резултатите на седмица 52: -0,1 ± 9,1 букви в 2T&E групата и 1,8 ± 9,0 букви в 2PRN групата в сравнение с 0,1 ± 7,2 букви в 2Q8 групата.
Средният брой инжекции за 100 седмици са били съответно 12,3, 10,0 и 11,5 за 2Q8fix, 2T&E и 2PRN.

Зрителните и системните профили на безопасност във всички 3 групи на лечение са подобни на тези, наблюдавани в основните проучвания VIVID и VISTA.

В 2T&E групата, увеличаването и намаляването на интервалите между инжекциите са били по преценка на изследователя; в проучването са препоръчвани увеличения от 2 седмици.

Миопична хороидална неоваскуларизация

Безопасността и ефикасността на афлиберцепт са оценени в рандомизирано, многоцентрово, двойномаскирано, плацебо-контролирано проучване при нелекувани преди това пациенти от азиатски произход с миопична ХНВ. Общо 121 пациенти са лекувани и са оценяеми за ефикасност (90 с афлиберцепт). Възрастта на пациентите варира между 27 и 83 години, средно 58 години. В проучването за миопична ХНВ, приблизително 36% (33/91) от пациентите, рандомизирани за лечение с афлиберцепт са били на възраст 65 години или по-възрастни, и приблизително 10% (9/91) са били на възраст 75 години или по-възрастни.

Пациентите са разпределени на случаен принцип в съотношение 3:1 да получават или 2 mg афлиберцепт интравитреално, или инжекции с плацебо, прилагани веднъж в началото на проучването, с допълнителни инжекции, прилагани ежемесечно в случай на персистиране или рецидив на заболяването, до седмица 24, когато е оценена първичната крайна точка. На седмица 24 пациентите, рандомизирани първоначално на плацебо, са били подходящи да получат първата доза афлиберцепт. След това, пациентите и в двете групи са продължили да бъдат подходящи да получават допълнителни инжекции в случай на персистиране или рецидив на заболяването.

Разликата между групите за лечение е статистически значима в полза на афлиберцепт за първичната крайна точка (промяна в BCVA) и потвърдителна вторична крайна точка за ефикасност (процентът пациенти, които са се подобрили с 15 букви в BCVA) на седмица 24, в сравнение с изходното ниво. Разликите за двете крайни точки са се запазили до седмица 48.

Подробни резултати от анализа на проучването MYRROR са показани в Таблица 6 и Фигура 5 по-долу.

Таблица 6: Резултати по отношение на ефикасността на седмица 24 (първичен анализ) и седмица 48 в проучването MYRROR (Пълен набор за анализ с LOCF[А])

Резултати по отношение на ефикасността	**MYRROR**			
	24 седмици		**48 седмици**	
	Афлиберцепт 2 mg (N = 90)	**Плацебо (N = 31)**	**Афлиберцепт 2 mg (N = 90)**	**Плацебо/ Афлиберцепт 2 mg (N = 31)**
Средна промяна в BCVA[Б], оценката на буквите измерена чрез ETDRS от изходно ниво (SD) [Б]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Разлика в средна стойност на LS [В,Г,Д] (95% ДИ)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Процент пациенти с подобрение ≥ 15 букви от изходно ниво	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Претеглена разлика [Г,Е] (95% ДИ)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

А) LOCF: Пренасяне на данните от последното наблюдение (Last Observation Carried Forward)

Б) BCVA: Най-добре коригирана зрителна острота (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Проучване с ранно лечение на диабетна ретинопатия (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
SD: Стандартно отклонение

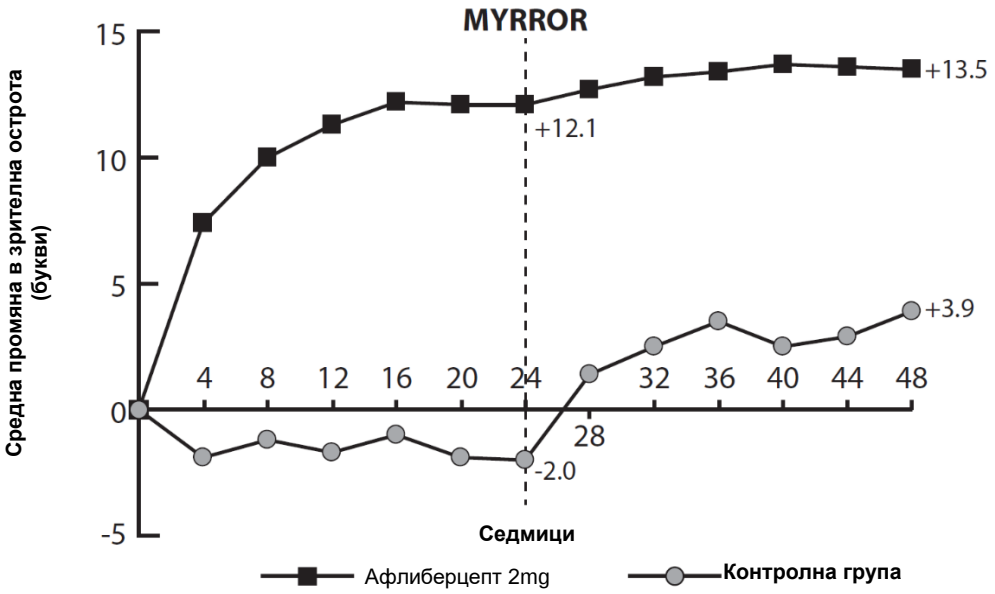
В) Средна LS: Средни стойности по метода на най-малките квадрати, получени от модел ANCOVA

Г) ДИ: Доверителен интервал

Д) LS средна разлика и 95% ДИ на базата на модел ANCOVA с група на лечение и държава (обозначения за държава) като фиксирани ефекти и BCVA на изходно ниво като ковариата.

Е) Разликата и 95% ДИ се изчисляват, като се използва тест на Cochran-Mantel-Haenszel (CMH), коригиран за държава (обозначения за държава)

Фигура 5: Средна промяна от изходно ниво до Седмица 48 в зрителната острота по група на лечение в проучването MYRROR (Пълен набор за анализ, LOCF)



Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с афлиберцепт във всички подгрупи на педиатричната популация при влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ и популации с миопична ХНВ (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Афлиберцепт се прилага директно в стъкловидното тяло, за да осъществи локални ефекти в окото.

Абсорбция/Разпределение
Афлиберцепт се абсорбира бавно от окото в системното кръвообращение след интравитреално приложение и се наблюдава в системната циркулация предимно като неактивен стабилен комплекс с VEGF; обаче само свободният афлиберцепт има способността да се свързва с ендогенния VEGF.

В едно фармакокинетично подпроучване при 6 пациенти с неоваскуларна влажна ВДМ с често вземане на проби, максималните плазмени концентрации на свободен афлиберцепт (системна C_{max}) са ниски, със средна стойност приблизително 0,02 микрограма/ml (диапазон от 0 до 0,054) в рамките на 1 до 3 дни след интравитреално инжектиране на 2 mg и са неоткриваеми две седмици след получаване на дозата при почти всички пациенти. Афлиберцепт не кумулира в плазмата при интравитреално приложение през 4 седмици.

Средната максимална плазмена концентрация на свободен афлиберцепт е приблизително 50 до 500 пъти под концентрацията на афлиберцепт, необходима за инхибиране на биологичната активност на системния VEGF с 50% в животински модели При тях са наблюдавани промени на кръвното налягане след като нивата на свободен афлиберцепт в кръвообращението са достигнали приблизително 10 микрограма/ml с връщане до изходното ниво след падане на нивата до под

приблизително 1 микрограм/ml. Изчислено е, че след интравитреално приложение на 2 mg при пациенти, средната максимална плазмена концентрация на свободен афлиберцепт е повече от 100 пъти по-ниска от концентрацията на афлиберцепт, необходима за полу-максимално свързване на системните VEGF (2,91 микрограма/ml) при проучване със здрави доброволци. Следователно са малко вероятни системни фармакодинамични ефекти като промени в кръвното налягане.

Във фармакокинетични подпроучвания при пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМЕ или миопична ХНВ средна C_{max} на свободен афлиберцепт в плазмата са били сходни, със стойности в диапазона от 0,03 до 0,05 микрограма/ml и индивидуални стойности, които не надвишават 0,14 микрограма/ml. След това, плазмените концентрации на свободен афлиберцепт спадат до стойности под или близки до долната граница на количествено определяне обикновено в рамките на една седмица: неоткриваеми концентрации се достигат преди следващото приложение след 4 седмици при всички пациенти.

Елиминиране
Тъй като Opuviz е терапевтично средство на основата на протеин, не са провеждани проучвания за метаболизма му.

Свободният афлиберцепт се свързва с VEGF, като образува стабилен инертен комплекс. Както при другите протеини с голяма молекула, се очаква и свободният, и свързаният афлиберцепт да се елиминират чрез протеолитичен катаболизъм.

Бъбречно увреждане
Не са провеждани специални проучвания с афлиберцепт при пациенти с бъбречно увреждане.

Фармакокинетичният анализ на пациентите в проучването VIEW2, 40% от които са имали бъбречно увреждане (24% леко, 15% умерено и 1% тежко), показва липса на разлики по отношение на плазмените концентрации на активното вещество след интравитреално приложение през 4 или 8 седмици.

Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с ОЦРВ в проучването GALILEO, при пациенти с ДМЕ в проучването VIVID^{DME} и при пациенти с миопична ХНВ в проучването MYRROR.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При неклиничните проучвания за токсичност при многократно прилагане ефекти са наблюдавани само при системни експозиции, за които се счита, че значително надвишават максималната експозиция при хора след интравитреално приложение в предвидената клинична доза, което показва малко значение за клиничната употреба.

Ерозии и улцерации на респираторния епител в назалните ходове на маймуни, лекувани с афлиберцепт интравитреално, са наблюдавани при системни експозиции, надвишаващи максималната експозиция при хора. При нивото без наблюдавани нежелани ефекти (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) от 0,5 mg/око при маймуни системната експозиция за свободен афлиберцепт е съответно 42 и 56 пъти по-висока въз основа на C_{max} и AUC в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при възрастни пациенти, и 2 пъти по-висока въз основа на C_{max} в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при недоносени новородени.

Не са провеждани проучвания за мутагенен или карциногенен потенциал на афлиберцепт.

Наблюдаван е ефект на афлиберцепт върху вътрематочното развитие в проучвания на ембрио-феталното развитие при бременни зайци с интравенозно (3 до 60 mg/kg), както и подкожно (0,1 до 1 mg/kg) приложение. NOAEL при майките е при доза от 3 mg/kg или съответно 1 mg/kg. NOAEL по отношение на токсичност за развитието не е определено. При доза 0,1 mg/kg, системните експозиции въз основа на C_{max} и кумулативна AUC за свободен афлиберцепт са съответно около 17 и 10 пъти по-високи в сравнение със съответните стойности, наблюдавани при хора след интравитреално приложение на доза 2 mg.

Ефектите върху фертилитета при мъжки и женски животни са оценявани като част от 6-месечно проучване при маймуни с интравенозно приложение на афлиберцепт в дози от 3 до 30 mg/kg. При всички дозови нива са наблюдавани липса на менструация или нередовни менструални цикли, свързани с промени в нивата на женските полови хормони, и промени в морфологията и подвижността на сперматозоидите. Въз основа на C_{max} и AUC за свободен афлиберцепт, наблюдавани при интравенозно приложение на доза 3 mg/kg, системните експозиции са съответно около 4 900 пъти и 1 500 пъти по-високи от експозицията, наблюдавана при хора след интравитреално приложение на доза 2 mg. Всички промени са били обратими.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев хидрогенфосфат дихидрат
Захароза
Полисорбат 20 (E 432)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

29 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 30°C за максимум 3 дни. След отваряне на блистера да се работи в асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Разтвор в предварително напълнена спринцовка (циклоолефинов полимер) с маркировка за дозата, със стопер – глава на бутало (хлорбутилова гума) и Luer lock адаптор с капачка (хлорбутилова гума). Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml. Опаковка по 1 предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба в едно око. Извличането на няколко дози от предварително напълнена спринцовка може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.
Не отваряйте стерилния блистер с предварително напълнена спринцовка извън чистата стая за приложение. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml) за възрастни пациенти. Вижте следващите точки „Употреба при възрастната популация“.

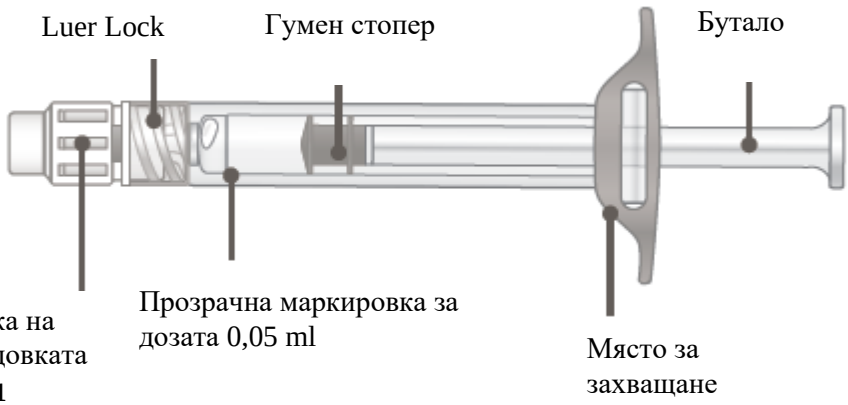
Преди приложение разтворът трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна в цвета или всякаква промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

За интравитреално инжектиране трябва да се използва 30G × 12 mm инжекционна игла (не е предоставена).

Бележка: Дозата трябва да бъде нагласена на 0,05 ml.

Указания за употреба на предварително напълнената спринцовка:

Описание на изделието



Фигура 1

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза (0,5 ml). Част от обема, съдържащ се в спринцовката, трябва да бъде изтласкан преди инжектирането.

Стъпка 1: Подготовка

- Проверете дали опаковката съдържа стерилна предварително напълнена спринцовка в запечатан блистер.

- Дръжте спринцовката в стерилния блистер, докато бъдете готови да го използвате.
- Отлепете покритието на блистера със спринцовката и, като използвате асептична техника, извадете спринцовката.

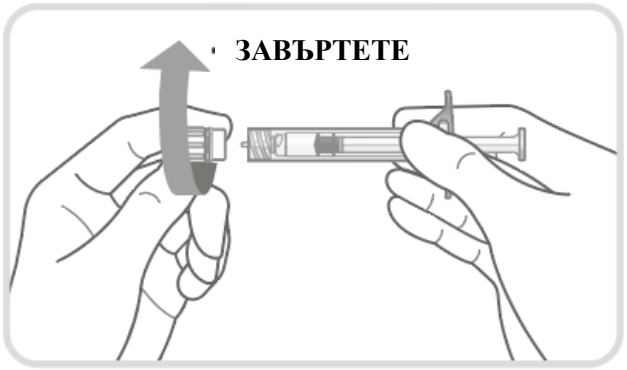
Стъпка 2: Оглеждане на спринцовката

- Opuviz трябва да бъде безцветен до бледожълт.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
  - има видими частици, ако е мътен или има промяна на цвета
  - спринцовката е повредена
  - капачката на спринцовката не е затворена докрай
  - сивата гума се вижда в прозрачната част на капачетокапачката на спринцовката, когато тя се държи вертикално на нивото на очите (вж. Фигура 2), което показва, че е нарушена нейната цялост.

Фигура 2

Стъпка 3: Сваляне на капачката на спринцовката

- Завъртете (**не** издърпвайте и не отчупвайте) капачката на спринцовката, като държите спринцовката в една ръка, а капачката на спринцовката с палеца и показалеца на другата ръка (вижте Фигура 3).

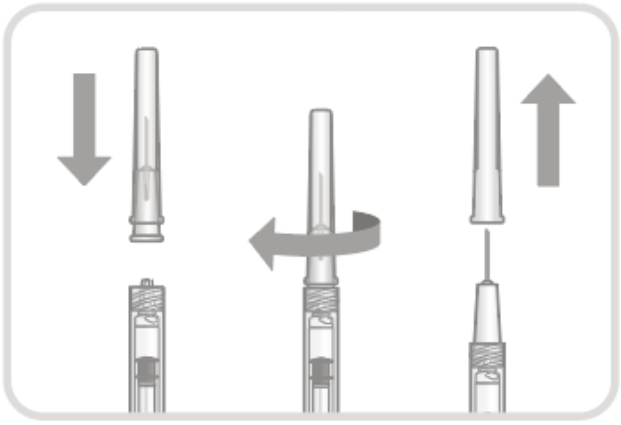


Фигура 3

Стъпка 4: Поставяне на иглата

- Поставете стерилна инжекционна игла 30 G x ½ инча плътно върху спринцовката, като я завиете добре върху Luer lock накрайника (вж. Фигура 4).
- Внимателно отстранете капачката на иглата, като я издърпате право напред, когато сте готови да инжектирате Opuviz.

Бележка: Никога не бършете иглата.



Фигура 4

Стъпка 5: Извеждане на въздушните мехурчета

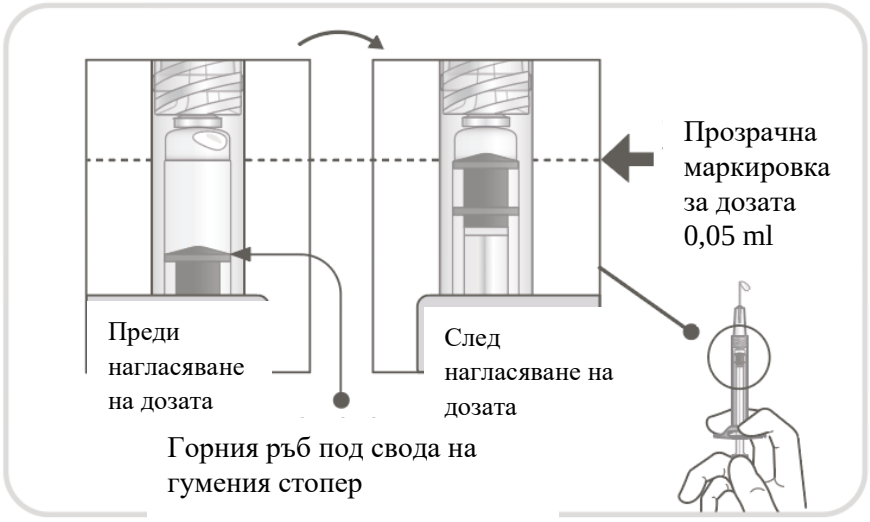
- Хванете спринцовката изправена, с иглата насочена нагоре.
- Ако има въздушни мехурчета, внимателно почукайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат догоре (вж. Фигура 5).

Бележка: Никога не изтегляйте буталото, за да не се наруши стерилността на продукта.

Фигура 5

Стъпка 6: Отстраняване на въздуха и нагласяне на дозата на лекарството

- Дръжте спринцовката на нивото на очите.
- Погледнете внимателно и открийте прозрачната маркировка за дозата.
- Внимателно натиснете буталото, докато **горният ръб под свода** на гумения стопер се изравни с прозрачната маркировка за дозата 0,05 ml (вж. Фигура 6).
- Може да усетите съпротивление, когато гуменият стопер влезе в контакт с дозовата маркировка. Съпротивлението показва, че е достигат правилния дозов обем Opuviz.



Фигура 6

Стъпка 7: Инжектиране

- Процедурата по инжектирането трябва да се провежда в асептични условия.
- Въведете иглата в мястото на инжектиране.
- Инжектирайте бавно, докато гуменият стопер достигне до края на спринцовката, за да се достави обем от 0,05 ml.
- При последващи инжекции трябва да се избира друго място на склерата.

Стъпка 8: Изхвърляне

Бележка: След инжектирането не поставяйте отново капачката на иглата и не я отделяйте от спринцовката. Това може да доведе до нараняване от иглата..

- Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Изтеглянето на многократни дози от предварително напълнената спринцовка може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.
- Изхвърлете неизползвания лекарствен продукт или използваната спринцовка заедно с иглата в съответствие с местните изисквания или в контейнер за изхвърляне на остри предмети.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1865/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 13 ноември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата https://www.ema.europa.eu

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(И) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Samsung Biologics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Република Корея

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10,
2616 LR Delft,
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ се съгласява да предостави обучителен материал за Opuviz за територията на Европейския съюз. Преди пускане на продукта на пазара и в рамките на жизнения му цикъл във всяка държава членка, ПРУ ще съгласува окончателния обучителен материал с националните компетентни органи.
ПРУ гарантира, че след обсъждане и постигане на съгласие с националните компетентни органи във всяка държава членка, където се продава Opuviz, очните клиники, където се очаква Opuviz да се използва, са снабдени с актуализиран информационен пакет за лекари, съдържащ следните елементи:
- Информация за лекари
- Видео на процедурата за интравитреално инжектиране
- Пиктограма на процедурата за интравитреално инжектиране
- Информационни пакети за пациенти

Информацията за лекари в обучителния материал съдържа следните основни елементи:
- Техники за интравитреално инжектиране, включително използване на 30G игла и съответния ъгъл на инжектиране
- Флаконът е само за еднократна употреба
- Необходимостта да се изхвърли излишният обем от спринцовката преди да се инжектира Opuviz, за да се избегне предозиране
- Наблюдение на пациента след интравитреално инжектиране, включително проследяване на зрителната острота и повишаването на вътреочното налягане след инжектирането
- Основни признаци и симптоми на нежелани събития, свързани с интравитреално инжектиране, включително ендофталмит, вътреочно възпаление, повишено вътреочно налягане, разкъсване на пигментния епител на ретината и катаракта
- Пациентките с детероден потенциал трябва да прилагат ефективна контрацепция, а бременните жени не трябва да използват Opuviz

Информационният пакет за пациента от обучителния материал за възрастната популация включва информационно ръководство за пациента и неговата аудио версия. Информационното ръководство за пациента съдържа следните основни елементи:
- Листовка с информация за пациента
- Кой трябва да се лекува с Opuviz
- Как да се подготвите за лечение Opuviz
- Какви са стъпките след лечение с Opuviz

- Основни признаци и симптоми на сериозни нежелани събития, включително ендофталмит, вътреочно възпаление, увеличаване на вътреочното налягане, разкъсване на пигментния епител на ретината и катаракта
- Кога да потърсят спешна помощ от своя лекар
- Пациентките с детероден потенциал трябва да прилагат ефективна контрацепция, а бременните жени не трябва да използват Opuviz

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ
Флакон + филтърна игла

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opuviz 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон
афлиберцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 4 mg афлиберцепт в 0,1 ml разтвор (40 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат; динатриев хидрогенфосфат дихидрат; захароза; E 432; вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон съдържа 4 mg афлиберцепт в 0,1 ml разтвор (40 mg/ml).
18G филтърна игла
Доставя 1 единична доза 2 mg/0,05 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравитреално приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1865/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ
Флакон + филтърна игла

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Opuviz 40 mg/ml инжекция
афлиберцепт
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Използваем обем 0,1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ
Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opuviz 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон
афлиберцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 4 mg афлиберцепт в 0,1 ml разтвор (40 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат; динатриев хидрогенфосфат дихидрат; захароза; E 432; вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон съдържа 4 mg афлиберцепт в 0,1 ml разтвор (40 mg/ml).
Доставя 1 единична доза 2 mg/0,05 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравитреално приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1865/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ
Флакон

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Opuviz 40 mg/ml инжекция
афлиберцепт
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Използваем обем 0,1 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА КУТИЯ
Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opuviz 40 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
афлиберцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 4 mg афлиберцепт в 0,1 ml разтвор (40 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: E432, натриев дихидрогенфосфат дихидрат; динатриев хидрогенфосфат дихидрат; захароза; вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 4 mg афлиберцепт в 0,1 ml разтвор (40 mg/ml).
Доставя 1 единична доза 2 mg/0,05 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравитреално приложение
Само за еднократна употреба.
Преди употреба прочетете листовката.
Отваряйте стерилния блистер само в чиста стая за приложение.
Излишният обем трябва да се отстрани преди инжектиране.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1865/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА БЛИСТЕРНОТО ФОЛИО
Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Opuviz 40 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
афлиберцепт

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Доставя 1 единична доза 2 mg/0,05 ml.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Отваряйте стерилния блистер само в чиста стая за приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Samsung Bioepis NL B.V.

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ЕТИКЕТ
Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Opuviz 40 mg/ml инжекция
афлиберцепт
Интравитреално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Използваем обем 0,1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за възрастния пациент

Opuviz 40 mg/ml инжекционен разтвор във флакон
афлиберцепт (aflibercept)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Opuviz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Opuviz
3. Как ще Ви бъде прилаган Opuviz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Opuviz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opuviz и за какво се използва

Opuviz е разтвор, който се инжектира в окото за лечение на очни заболявания при възрастни, наречени

- неоваскуларна (влажна) възрастовообусловена дегенерация на макулата (влажна ВДМ),
- увредено зрение, дължащо се на оток на макулата, вследствие на оклузия (запушване) на ретинална вена (ОРВ) (оклузия на разклонение на ретинална вена (ОРРВ) или оклузия на централната ретинална вена (ОЦРВ)),
- увредено зрение, дължащо се на диабетен макулен оток (ДМО),
- увредено зрение, дължащо се на миопична хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ).

Афлиберцепт, активното вещество в Opuviz, блокира активността на група фактори, известни като съдов ендотелен растежен фактор А (VEGF-A) и плацентен растежен фактор (PIGF).

При пациенти с влажна ВДМ и миопична ХНВ, тези фактори, когато са в прекомерно голямо количество, са свързани с абнормно образуване на нови кръвоносни съдове в окото. Тези нови кръвоносни съдове могат да причинят изтичане на кръвни компоненти в окото и евентуално увреждане на очните тъкани, отговарящи за зрението.

При пациенти с ОЦРВ се получава блокиране на основния кръвоносен съд, който отвежда кръвта от ретината. В резултат на това се повишават нивата на VEGF, което причинява изтичане на

течност в ретината, водещо до оток на макулата (частта от ретината, отговорна за доброто зрение), който се нарича макулен оток. При отока на макулата, централното зрение се замъглява.

При пациенти с ОРРВ, едно или повече разклонения на главния кръвоносен съд, който транспортира кръв от ретината е блокирано. В резултат на това се повишават нивата на VEGF, което причинява изтичане на течност в ретината, водещо до оток на макулата.

Диабетният оток на макулата представлява оток на ретината, който се получава при пациенти с диабет, вследствие на изтичане на течност от кръвоносните съдове в макулата. Макулата е тази част на ретината, която е отговорна за доброто зрение. Когато макулата се подуе от течност, централното зрение се замъглява.

Доказано е, че Opuviz спира растежа на нови абнормни кръвоносни съдове в окото, които често водят до изтичане на течност или до кървене. Opuviz може да помогне за стабилизиране, а в много случаи и да подобри загубата на зрение, свързана с влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Opuviz

Opuviz няма да Ви бъде приложен
- ако сте алергични към афлиберцепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате активна инфекция или съмнение за инфекция в окото или около него (очна или околоочна инфекция).
- ако имате тежко възпаление на окото (проявяващо се с болка или зачервяване).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Opuviz:
- ако имате глаукома.
- ако сте имали случаи да виждате искри или мътнини и при внезапно увеличение на размера и броя на мътнините.
- ако Ви е правена или запланувана операция на окото, в рамките на предшестващите или следващите четири седмици.
- ако имате тежка форма на ОЦРВ или ОРРВ (исхемична ОЦРВ или ОРРВ), не се препоръчва лечение с Opuviz.

Освен това е важно да знаете, че
- безопасността и ефикасността на Opuviz, когато се прилага в двете очи едновременно, не са изследвани и ако се използва по този начин, може да доведе до повишен риск от поява на нежелани реакции.
- инжектирането на Opuviz може да предизвика повишаване на очното налягане (вътреочно налягане) при някои пациенти в рамките на 60 минути от инжектирането. Вашият лекар ще следи това след всяка инжекция.
- ако развиете инфекция или възпаление в окото (ендофталмит) или други усложнения, може да почувствате болка или по-силен дискомфорт в окото, влошаващо се зачервяване на окото, замъглено или отслабено зрение и повишена чувствителност към светлина. Важно е всички симптоми да бъдат диагностицирани и лекувани възможно най-скоро.
- Вашият лекар ще провери дали имате други рискови фактори, които могат да увеличат възможността от разкъсване или отлепване на един от слоевете в задната част на окото

(отлепване или разкъсване на ретината и отлепване или разкъсване на пигментния епител на ретината), в който случай Opuviz трябва да се прилага с повишено внимание.
- Opuviz не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза не превишава потенциалния риск за плода.
- жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко три месеца след последната инжекция Opuviz.

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на онези, които се съдържат в Opuviz, е потенциално свързана с риск от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Opuviz в окото. Има ограничени данни за безопасността при лечение на пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ, които са имали инсулт или мини инсулт (преходна исхемична атака) или сърдечен инфаркт в рамките на последните 6 месеца. Ако някое от изброените се отнася за Вас, Opuviz ще се прилага с повишено внимание.

Има ограничен опит с лечението на
- пациенти с ДМО вследствие на диабет тип I.
- диабетици с много високи средни нива на кръвна захар (HbA1c над 12%).
- диабетици с очно заболяване, причинено от диабета, наречено пролиферативна диабетна ретинопатия.

Липсва опит с лечение на
- пациенти с остри инфекции.
- пациенти с други очни заболявания като отлепване на ретината или дупка в макулата.
- диабетици с неконтролирано високо кръвно налягане.
- пациенти, които не са от азиатски произход, с миопична ХНВ.
- пациенти, лекувани преди за миопична ХНВ.
- пациенти с увреждане извън централната част на макулата (екстрафовеални лезии) за миопична ХНВ.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, Вашият лекар ще вземе предвид тази липса на информация при лечението Ви с Opuviz.

Деца и юноши
Употребата на Opuviz при деца или юноши на възраст под 18 години не е била проучвана, защото влажната ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ се срещат основно при възрастни. Поради това, няма съответна употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Opuviz
Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене
- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко три месеца след последната инжекция Opuviz.

- Няма опит в използването на Opuviz при бременни жени. Opuviz не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не превишава потенциалния риск за плода. Ако сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди лечение с Opuviz.

- Малки количества афлиберцептможе да преминат в кърмата. Ефектите върху кърмените новородени/кърмачетата не са известни. Opuviz не се препоръчва по време на кърмене. Ако сте кърмачка, обсъдете това с Вашия лекар преди лечение с Opuviz.

Шофиране и работа с машини
След инжекцията с Opuviz може да имате временни зрителни смущения. Не шофирайте и не работете с машини, докато те са налице.

Opuviz съдържа
- по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.
- 0,015 mg полисорбат 20 във всяка доза от 0,05 ml, които са еквивалентни на 0,3 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как ще Ви бъде прилаган Opuviz

Лекар с опит в прилагането на очни инжекции ще инжектира Opuviz в окото Ви в асептични (чисти и стерилни) условия.

Препоръчителната доза е 2 mg афлиберцепт (0,05 ml).
Opuviz се прилага като инжекция в окото (интравитреална инжекция).

Преди инжектирането Вашият лекар ще използва дезинфекциращо средство за внимателно почистване на окото Ви с цел предотвратяване на инфекция. Вашият лекар ще приложи и местна упойка, за да намали или предотврати всяка болка, която бихте могли да почувствате при инжектирането.

Влажна ВДМ

Пациенти с влажна ВДМ ще бъдат лекувани с една инжекция на месец в продължение на три последователни дози, последвани друга инжекция след допълнителни два месеца.

След това Вашият лекар ще реши дали интервалът между инжекциите може да се поддържа на два месеца или постепенно да се удължава с по 2 или 4 седмици, ако състоянието Ви е стабилно.

Ако състоянието Ви се влоши, интервалът между инжекциите може да бъде съкратен.

Не се налага да посещавате Вашия лекар между отделните инжекции, освен ако имате някакви проблеми или сте посъветвани от Вашия лекар.

Оток на макулата вследствие на ОРВ (ОРРВ или ОЦРВ)

Вашият лекар ще определи най-подходящата схема на лечение за Вас. Вие ще започнете лечение със серия от ежемесечни инжекции с Opuviz.

Интервалът между две инжекции не трябва да бъде по-къс от един месец.

Вашият лекар може да реши да спре лечението с Opuviz, ако състоянието Ви не се подобри при продължаване на лечението.

Вашето лечение ще продължи с ежемесечни инжекции, докато състоянието Ви стане стабилно. Може да са необходими три или повече ежемесечни инжекции.

Вашият лекар ще проследява Вашия отговор на лечението и може да продължи лечението чрез постепенно увеличаване на интервала между инжекциите, за да се поддържа стабилно състояние. Ако състоянието Ви започне да се влошава при по-дълъг интервал на лечение, Вашият лекар ще намали съответно интервала.

Въз основа на Вашия отговор на лечението, Вашият лекар ще реши какъв да е графикът на прегледите за проследяване и схемата на лечение.

Диабетен макулен оток (ДМО)
Пациенти с ДМО трябва да се лекуват с една инжекция месечно за първите пет последователни дози, последвани от една инжекция на всеки два месеца след това.

Интервалът на прилагане може да се запази веднъж на всеки два месеца или да се адаптира въз основа на прегледа на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши какъв да е графикът за проследяващи прегледи.

Вашият лекар може да реши да спре лечението с Opuviz ако се установи, че нямате полза от продължително лечение.

Миопична ХНВ
Пациенти с миопична ХНВ ще бъдат лекувани само с една инжекция. Допълнителни инжекции ще Ви се поставят само, ако прегледите при Вашия лекар покажат, че състоянието Ви не се е подобрило.

Интервалът между две инжекции не трябва да бъде по-къс от един месец.

Ако заболяването Ви отшумява и след това се връща, Вашият лекар може да поднови лечението.

Вашият лекар ще определи графика на прегледите за проследяване.

Подробни указания за употреба са дадени в края на листовката под заглавие „Как се приготвя и прилага Opuviz при възрастни“.

Ако е пропусната доза Opuviz
Запишете се за ново посещение за преглед и инжекция.

Ако сте спрели приема на Opuviz
Консултирайте се с Вашия лекар преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потенциално могат да възникнат **алергични реакции** (реакции на свръхчувствителност). **Те могат да бъдат сериозни и да налагат да се свържете незабавно с Вашия лекар.**

При приложението на Opuviz могат да се развият някои нежелани реакции, засягащи очите, които се дължат на процедурата на инжектиране. Някои от тях могат да бъдат **сериозни** и включват **слепота**, **сериозна инфекция или възпаление на окото** (ендофталмит), **отлепване, разкъсване или кървене на светлочувствителния слой в задната част на окото** (отлепване или разкъсване на ретината**), помътняване на лещата** (катаракта), **кръвоизлив в окото** (кръвоизлив в стъкловидното тяло), **отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината** (отлепване на стъкловидното тяло), **и повишаване на налягането в окото**, вижте точка 2. Тези сериозни нежелани реакции, засягащи очите, са се развили при по-малко от 1 на 1 900 инжекции в клиничните проучвания.

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако получите внезапно намаление на зрението, или засилване на болката и зачервяване на окото след инжекцията.

Списък на нежелани реакции
Следва списък на нежеланите реакции, които са съобщавани като вероятно свързани с процедурата на инжектиране или с лекарството. Моля, не се безпокойте, Вие може да не получите никоя от тях. Винаги обсъждайте всякакви подозирани нежелани реакции с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции *(могат да засегнат повече от 1 на 10 души):*
- влошаване на зрението
- кръвоизлив в задната част на окото (кръвоизлив в ретината)
- кръвясване на окото, причинено от кървене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото
- болка в окото

Чести нежелани реакции *(могат да засегнат до 1 на 10 души):*
- отлепване или разкъсване на един от слоевете в задната част на окото, което води до проблясъци с мътнини, понякога прогресиращи до загуба на зрението (разкъсване на ретиналния пигментен епител*/отлепване, отлепване на ретината/разкъсване)
  *Състояния, за които е известно, че са свързани с влажна ВДМ; наблюдавани само при пациенти с влажна ВДМ.
- дегенерация на ретината, причиняваща нарушено зрение
- кръвоизлив в окото (кръвоизлив в стъкловидното тяло)
- някои форми на замъгляване на лещата (катаракта)
- увреждане на предния слой на очната ябълка (роговицата)
- повишение на налягането в окото
- движещи се петна в зрителното поле (мътнини)
- отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината (отлепване на стъкловидното тяло, водещо до проблясъци с мътнини)
- усещане, че има нещо в окото
- повишено образуване на сълзи
- подуване на клепача
- кървене на мястото на инжектиране

- зачервяване на окото

Нечести нежелани реакции *(могат да засегнат до 1 на 100 души):*
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)**
  ** Има съобщения за алергични реакции като обрив, сърбеж (пруритус), копривна треска (уртикария), както и няколко случаи на тежки алергични (анафилактични/анафилактоидни) реакции.
- сериозно възпаление или инфекция във вътрешността на окото (ендофталмит)
- възпаление на ириса или други части на окото (ирит, увеит, иридоциклит, тиндал в предната камера)
- необичайно усещане в окото
- дразнене на клепача
- подуване на предния слой на очната ябълка (роговицата)

Редки нежелани реакции *(могат да засегнат до 1 на 1 000 души):*
- слепота
- помътняване на лещата поради травма (травматична катаракта)
- възпаление на подобното на желе вещество във вътрешността на окото
- гной в окото
- възпаление на кръвоносните съдове в задната част на окото (ретинален васкулит)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):
- възпаление на бялата част на окото, свързано със зачервяване и болка (склерит)
- запушване на кръвоносните съдове в задната част на окото, обикновено при наличие на възпаление (ретинален оклузивен васкулит)

В клиничните изпитвания се наблюдава повишена честота на кървене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото (конюнктивален кръвоизлив) при пациенти с влажна ВДМ, приемащи лекарства за разреждане на кръвта. Тази повишена честота е сравнима между пациентите, лекувани с ранибизумаб и афлиберцепт.

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на съдържащите се в Opuviz, е потенциално свързана с риска от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Opuviz в окото.

Както при всички терапевтични протеини, при приложението на Opuviz съществува възможност от имунна реакция (образуване на антитела).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Opuviz

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.
- Неотвореният флакон може да се съхранява извън хладилник на стайна температура до 30°C за период от максимум 3 дни.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Opuviz
- Активно вещество: афлиберцепт. Един флакон съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml, еквивалентни на най-малко 4 mg афлиберцепт. Един флакон съдържа доза от 2 mg афлиберцепт в 0,05 ml.
- Други съставки: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, захароза, полисорбат 20 (E 432), вода за инжекции.

Вижте „Opuviz съдържа“ в точка 2 за повече информация.

Как изглежда Opuviz и какво съдържа опаковката
Opuviz е инжекционен разтвор (инжекция) във флакон. Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт.
Опаковка от 1 флакон + 1 филтърна игла
Опаковка от 1 флакон

Притежател на разрешението за употреба и производител
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Samsung Bioepis NL B.V.
Tél/Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Lietuva
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

България
Samsung Bioepis NL B.V.
Тел.: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Luxembourg/Luxemburg
Samsung Bioepis NL B.V.
Tél/Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Česká republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Danmark
Samsung Bioepis NL B.V.
Tlf.: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Deutschland
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Eesti
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Ελλάδα
Pharmachim S.A.
Τηλ: +30 210 330 3985

España
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

France
Samsung Bioepis NL B.V.
Tél: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Hrvatska
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Ireland
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Ísland
Samsung Bioepis NL B.V.
Sími: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Magyarország
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel.: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Malta
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Nederland
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Norge
Samsung Bioepis NL B.V.
Tlf: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Österreich
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Polska
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel.: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Portugal
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

România
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Slovenija
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Slovenská republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Italia
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Κύπρος
Samsung Bioepis NL B.V.
Τηλ: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Latvija
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Suomi/Finland
Samsung Bioepis NL B.V.
Puh/Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Sverige
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.

<----------

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Как се приготвя и прилага Opuviz при възрастни

Флаконът е само за еднократна употреба в едното око.

Флаконът съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml). Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение.

Разтворът трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна в цвета или всякаква промяна във външния вид преди приложение. В случай че се наблюдават такива, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

Опаковка само с флакон
За приготвяне и интравитреално инжектиране са необходими следните медицински изделия за еднократна употреба:
- филтърна игла от 5 µm (18G x 1½ инча)
- инжекционна игла (30G x ½ инча)
- стерилна спринцовка от 1 ml (включително с обозначение 0,05 ml)

Тези медицински изделия не са включени в тази опаковка.

Опаковка с флакон + филтърна игла
За приготвяне и приложение на интравитреална инжекция са нужни следните медицински изделия за еднократна употреба:

- филтърна игла от 5 µm (18G x 1½ инча, 1,2 mm x 40 mm, предоставена)
- инжекционна игла (30G x ½ инча, не е включена в тази опаковка)
- стерилна спринцовка от 1 ml (включително с обозначение 0,05 ml, не е включена в тази опаковка)

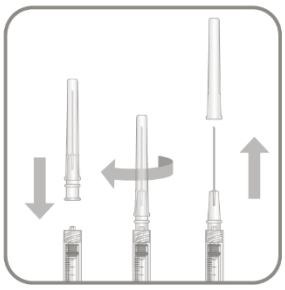
Филтърна игла:
Филтърна игла, не е за инжектиране в кожата. Не автоклавирайте филтърната игла.
Не я използвайте, ако индивидуалната опаковка е повредена. Изхвърлете използваната филтърна игла в одобрен колектор за остри предмети.

Внимание: Повторното използване на филтърната игла може да доведе до инфекция или друго заболяване/нараняване. За интравитреално инжектиране трябва да се използва 30G x 12 mm инжекционна игла.

Указания за употреба на флакона:

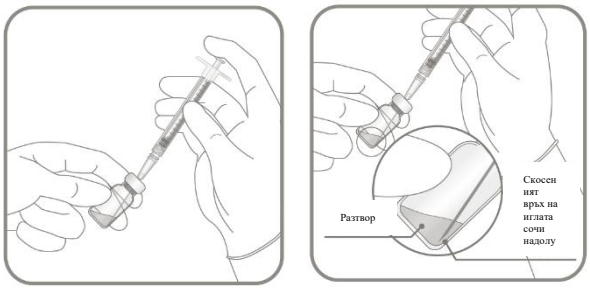
1. Отстранете пластмасовата капачка и дезинфекцирайте външната част на гумената запушалка на флакона.

2. Закрепете 5-микронната филтърна игла 18G × 38 mm към стерилна спринцовка от 1 ml.



3. Въведете филтърната игла в центъра на запушалката на флакона, докато иглата влезе изцяло във флакона и върхът докосне дъното или долния ръб на флакона.

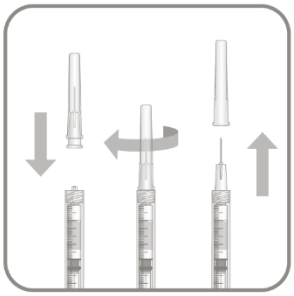
4. Като използвате асептична техника, изтеглете цялото съдържание на флакона с Opuviz в спринцовката, като държите флакона в изправено положение, леко наклонен с цел улесняване на пълното изтегляне. За да се възпрепятства навлизането на въздух скосеният връх на филтърната игла трябва да е потопен в течността. Продължавайте да наклонявате флакона по време на изтеглянето, като държите края на филтърната игла потопен в течността.



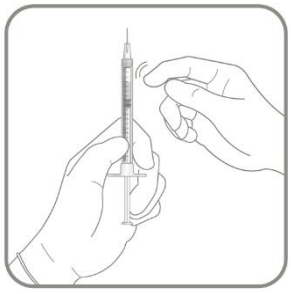
5. Когато изпразвате флакона, уверете се, че буталото е изтеглено достатъчно назад, за да изпразните напълно филтърната игла.

6. Отстранете филтърната игла и я изхвърлете по правилен начин.
Забележка: Филтърната игла не трябва да се използва за интравитреално инжектиране.

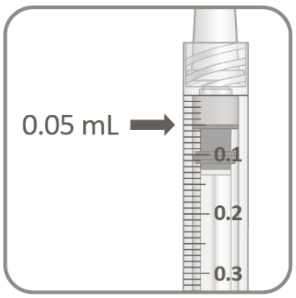
7. Използвайки асептична техника, завийте плътно инжекционна игла с размер 30 G x 12 mm към върха на спринцовката.



8. Като държите спринцовката с насочена нагоре игла, я проверете за наличие на въздушни мехурчета. Ако има мехурчета, внимателно потупайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат до горната ѝ част.



9. Отстранете всички мехурчета и изтласкайте излишния лекарствен продукт, като бавно натискате буталото, така че плоският ръб на буталото да се подравни с делението, обозначаващо 0,05 ml на спринцовката.



10. Флаконът е само за еднократна употреба. Многократно прилагане на дози от един флакон може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Листовка: информация за възрастния пациент

Opuviz 40 mg/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
афлиберцепт (aflibercept)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

ВЪЗРАСТНИ

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Opuviz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Opuviz
3. Как ще Ви бъде прилаган Opuviz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Opuviz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Opuviz и за какво се използва

Opuviz е разтвор, който се инжектира в окото за лечение на очни заболявания при възрастни, наречени

- неоваскуларна (влажна) възрастовообусловена дегенерация на макулата (влажна ВДМ),
- увредено зрение, дължащо се на оток на макулата, вследствие на оклузия (запушване) на ретинална вена (ОРВ) (оклузия на разклонение на ретинална вена (ОРРВ) или оклузия на централната ретинална вена (ОЦРВ)),
- увредено зрение, дължащо се на диабетен макулен оток (ДМО),
- увредено зрение, дължащо се на миопична хороидална неоваскуларизация (миопична ХНВ).

Афлиберцепт, активното вещество в Opuviz, блокира активността на група фактори, известни като съдов ендотелен растежен фактор А (VEGF-A) и плацентен растежен фактор (PIGF).

При пациенти с влажна ВДМ и миопична ХНВ, тези фактори, когато са в прекомерно голямо количество, са свързани с абнормно образуване на нови кръвоносни съдове в окото. Тези нови кръвоносни съдове могат да причинят изтичане на кръвни компоненти в окото и евентуално увреждане на очните тъкани, отговарящи за зрението.

При пациенти с ОЦРВ се получава блокиране на основния кръвоносен съд, който отвежда кръвта от ретината. В резултат на това се повишават нивата на VEGF, което причинява изтичане на течност в ретината, водещо до оток на макулата (частта от ретината, отговорна за доброто зрение), който се нарича макулен оток. При отока на макулата, централното зрение се замъглява.

При пациенти с ОРРВ, едно или повече разклонения на главния кръвоносен съд, който транспортира кръв от ретината е блокирано. В резултат на това се повишават нивата на VEGF, което причинява изтичане на течност в ретината, водещо до оток на макулата.

Диабетният оток на макулата представлява оток на ретината, който се получава при пациенти с диабет, вследствие на изтичане на течност от кръвоносните съдове в макулата. Макулата е тази част на ретината, която е отговорна за доброто зрение. Когато макулата се подуе от течност, централното зрение се замъглява.

Доказано е, че Opuviz спира растежа на нови абнормни кръвоносни съдове в окото, които често водят до изтичане на течност или до кървене. Opuviz може да помогне за стабилизиране, а в много случаи и да подобри загубата на зрение, свързана с влажна ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Opuviz

Opuviz няма да Ви бъде приложен
- ако сте алергични към афлиберцепт или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате активна инфекция или съмнение за инфекция в окото или около него (очна или околоочна инфекция).
- ако имате тежко възпаление на окото (проявяващо се с болка или зачервяване).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Opuviz:

- ако имате глаукома.
- ако сте имали случаи да виждате искри или мътнини и при внезапно увеличение на размера и броя на мътнините.
- ако Ви е правена или запланувана операция на окото, в рамките на предшестващите или следващите четири седмици.
- ако имате тежка форма на ОЦРВ или ОРРВ (исхемична ОЦРВ или ОРРВ), не се препоръчва лечение с Opuviz.

Освен това е важно да знаете, че

- безопасността и ефикасността на Opuviz, когато се прилага в двете очи едновременно, не са изследвани и ако се използва по този начин, може да доведе до повишен риск от поява на нежелани реакции.
- инжектирането на Opuviz може да предизвика повишаване на очното налягане (вътреочно налягане) при някои пациенти в рамките на 60 минути от инжектирането. Вашият лекар ще следи това след всяка инжекция.
- ако развиете инфекция или възпаление в окото (ендофталмит) или други усложнения, може да почувствате болка или по-силен дискомфорт в окото, влошаващо се зачервяване на окото,

замъглено или отслабено зрение и повишена чувствителност към светлина. Важно е всички симптоми да бъдат диагностицирани и лекувани възможно най-скоро.
- Вашият лекар ще провери дали имате други рискови фактори, които могат да увеличат възможността от разкъсване или отлепване на един от слоевете в задната част на окото (отлепване или разкъсване на ретината и отлепване или разкъсване на пигментния епител на ретината), в който случай Opuviz трябва да се прилага с повишено внимание.
- Opuviz не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако потенциалната полза не превишава потенциалния риск за плода.
- жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко три месеца след последната инжекция Opuviz.

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на онези, които се съдържат в Opuviz, е потенциално свързана с риск от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Opuviz в окото. Има ограничени данни за безопасността при лечение на пациенти с ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ, които са имали инсулт или мини инсулт (преходна исхемична атака) или сърдечен инфаркт в рамките на последните 6 месеца. Ако някое от изброените се отнася за Вас, Opuviz ще се прилага с повишено внимание.

Има ограничен опит с лечението на
- пациенти с ДМО вследствие на диабет тип I.
- диабетици с много високи средни нива на кръвна захар (HbA1c над 12%).
- диабетици с очно заболяване, причинено от диабета, наречено пролиферативна диабетна ретинопатия.

Липсва опит с лечение на
- пациенти с остри инфекции.
- пациенти с други очни заболявания като отлепване на ретината или дупка в макулата.
- диабетици с неконтролирано високо кръвно налягане.
- пациенти, които не са от азиатски произход, с миопична ХНВ.
- пациенти, лекувани преди за миопична ХНВ.
- пациенти с увреждане извън централната част на макулата (екстрафовеални лезии) за миопична ХНВ.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас, Вашият лекар ще вземе предвид тази липса на информация при лечението Ви с Opuviz.

Деца и юноши
Употребата на Opuviz при деца или юноши на възраст под 18 години не е била проучвана, защото влажната ВДМ, ОЦРВ, ОРРВ, ДМО и миопична ХНВ се срещат основно при възрастни. Поради това, няма съответна употреба в тази възрастова група.

Други лекарства и Opuviz
Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Бременност и кърмене
- Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко три месеца след последната инжекция Opuviz.

- Няма опит в използването на Opuviz при бременни жени. Opuviz не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза не превишава потенциалния риск за плода. Ако сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди лечение с Opuviz.
- Малки количества Opuviz може да преминат в кърмата. Ефектите върху кърмените новородени/кърмачетата не са известни. Opuviz не се препоръчва по време на кърмене. Ако сте кърмачка, обсъдете това с Вашия лекар преди лечение с Opuviz.

Шофиране и работа с машини
След инжекцията с Opuviz може да имате временни зрителни смущения. Не шофирайте и не работете с машини, докато те са налице.

Opuviz съдържа
- по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.
- 0,015 mg полисорбат 20 във всяка доза от 0,05 ml, които са еквивалентни на 0,3 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как ще Ви бъде прилаган Opuviz

Лекар с опит в прилагането на очни инжекции ще инжектира Opuviz в окото Ви в асептични (чисти и стерилни) условия.

Препоръчителната доза е 2 mg афлиберцепт (0,05 ml).
Opuviz се прилага като инжекция в окото (интравитреална инжекция).

Преди инжектирането Вашият лекар ще използва дезинфекциращо средство за внимателно почистване на окото Ви с цел предотвратяване на инфекция. Вашият лекар ще приложи и местна упойка, за да намали или предотврати всяка болка, която бихте могли да почувствате при инжектирането.

Влажна ВДМ

Пациенти с влажна ВДМ ще бъдат лекувани с една инжекция на месец в продължение на три последователни дози, последвани друга инжекция след допълнителни два месеца.

След това Вашият лекар ще реши дали интервалът между инжекциите може да се поддържа на два месеца или постепенно да се удължава с по 2 или 4 седмици, ако състоянието Ви е стабилно.

Ако състоянието Ви се влоши, интервалът между инжекциите може да бъде съкратен.

Не се налага да посещавате Вашия лекар между отделните инжекции, освен ако имате някакви проблеми или сте посъветвани от Вашия лекар.

Оток на макулата вследствие на ОРВ (ОРРВ или ОЦРВ)

Вашият лекар ще определи най-подходящата схема на лечение за Вас. Вие ще започнете лечение със серия от ежемесечни инжекции с Opuviz.

Интервалът между две инжекции не трябва да бъде по-къс от един месец.

Вашият лекар може да реши да спре лечението с Opuviz, ако състоянието Ви не се подобри при продължаване на лечението.

Вашето лечение ще продължи с ежемесечни инжекции, докато състоянието Ви стане стабилно. Може да са необходими три или повече ежемесечни инжекции.

Вашият лекар ще проследява Вашия отговор на лечението и може да продължи лечението чрез постепенно увеличаване на интервала между инжекциите, за да се поддържа стабилно състояние. Ако състоянието Ви започне да се влошава при по-дълъг интервал на лечение, Вашият лекар ще намали съответно интервала.

Въз основа на Вашия отговор на лечението, Вашият лекар ще реши какъв да е графикът на прегледите за проследяване и схемата на лечение.

Диабетен макулен оток (ДМО)

Пациенти с ДМО трябва да се лекуват с една инжекция месечно за първите пет последователни дози, последвани от една инжекция на всеки два месеца след това.

Интервалът на прилагане може да се запази веднъж на всеки два месеца или да се адаптира въз основа на прегледа на Вашия лекар. Вашият лекар ще реши какъв да е графикът за проследяващи прегледи.

Вашият лекар може да реши да спре лечението с Opuviz ако се установи, че нямате полза от продължително лечение.

Миопична ХНВ

Пациенти с миопична ХНВ ще бъдат лекувани само с една инжекция. Допълнителни инжекции ще Ви се поставят само, ако прегледите при Вашия лекар покажат, че състоянието Ви не се е подобрило.

Интервалът между две инжекции не трябва да бъде по-къс от един месец.

Ако заболяването Ви отшумява и след това се връща, Вашият лекар може да поднови лечението. Вашият лекар ще определи графика на прегледите за проследяване.

Подробни указания за употреба са дадени в края на листовката под заглавие „Как се приготвя и прилага Opuviz при възрастни“.

Ако е пропусната доза Opuviz
Запишете се за ново посещение за преглед и инжекция.

Ако сте спрели приема на Opuviz
Консултирайте се с Вашия лекар преди да спрете лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Потенциално могат да възникнат **алергични реакции** (реакции на свръхчувствителност). **Те могат да бъдат сериозни и да налагат да се свържете незабавно с Вашия лекар.**

При приложението на Opuviz могат да се развият някои нежелани реакции, засягащи очите, които се дължат на процедурата на инжектиране. Някои от тях могат да бъдат **сериозни** и включват **слепота**, **сериозна инфекция или възпаление на окото** (ендофталмит), **отлепване, разкъсване или кървене на светлочувствителния слой в задната част на окото** (отлепване или разкъсване на ретината**), помътняване на лещата** (катаракта), **кръвоизлив в окото** (кръвоизлив в стъкловидното тяло), **отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината** (отлепване на стъкловидното тяло), **и повишаване на налягането в окото**, вижте точка 2. Тези сериозни нежелани реакции, засягащи очите, са се развили при по-малко от 1 на 1 900 инжекции в клиничните проучвания.

Свържете се с Вашия лекар незабавно, ако получите внезапно намаление на зрението, или засилване на болката и зачервяване на окото след инжекцията.

Списък на нежелани реакции
Следва списък на нежеланите реакции, които са съобщавани като вероятно свързани с процедурата на инжектиране или с лекарството. Моля, не се безпокойте, Вие може да не получите никоя от тях. Винаги обсъждайте всякакви подозирани нежелани реакции с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции *(могат да засегнат повече от 1 на 10 души):*
- влошаване на зрението
- кръвоизлив в задната част на окото (кръвоизлив в ретината)
- кръвясване на окото, причинено от кървене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото
- болка в окото

Чести нежелани реакции *(могат да засегнат до 1 на 10 души):*
- отлепване или разкъсване на един от слоевете в задната част на окото, което води до проблясъци с мътнини, понякога прогресиращи до загуба на зрението (разкъсване на ретиналния пигментен епител*/отлепване, отлепване на ретината/разкъсване)
  *Състояния, за които е известно, че са свързани с влажна ВДМ; наблюдавани само при пациенти с влажна ВДМ.
- дегенерация на ретината, причиняваща нарушено зрение
- кръвоизлив в окото (кръвоизлив в стъкловидното тяло)
- някои форми на замъгляване на лещата (катаракта)
- увреждане на предния слой на очната ябълка (роговицата)
- повишение на налягането в окото
- движещи се петна в зрителното поле (мътнини)
- отлепване на подобното на желе вещество във вътрешността на окото от ретината (отлепване на стъкловидното тяло, водещо до проблясъци с мътнини)
- усещане, че има нещо в окото
- повишено образуване на сълзи
- подуване на клепача

- кървене на мястото на инжектиране
- зачервяване на окото

Нечести нежелани реакции *(могат да засегнат до 1 на 100 души):*
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)**
  ** Има съобщения за алергични реакции като обрив, сърбеж (пруритус), копривна треска (уртикария), както и няколко случаи на тежки алергични (анафилактични/анафилактоидни) реакции.
- сериозно възпаление или инфекция във вътрешността на окото (ендофталмит)
- възпаление на ириса или други части на окото (ирит, увеит, иридоциклит, тиндал в предната камера)
- необичайно усещане в окото
- дразнене на клепача
- подуване на предния слой на очната ябълка (роговицата)

Редки нежелани реакции *(могат да засегнат до 1 на 1 000 души):*
- слепота
- помътняване на лещата поради травма (травматична катаракта)
- възпаление на подобното на желе вещество във вътрешността на окото
- гной в окото
- възпаление на кръвоносните съдове в задната част на окото (ретинален васкулит)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):
- възпаление на бялата част на окото, свързано със зачервяване и болка (склерит)
- запушване на кръвоносните съдове в задната част на окото, обикновено при наличие на възпаление (ретинален оклузивен васкулит)

В клиничните изпитвания се наблюдава повишена честота на кървене от малките кръвоносни съдове във външните слоеве на окото (конюнктивален кръвоизлив) при пациенти с влажна ВДМ, приемащи лекарства за разреждане на кръвта. Тази повишена честота е сравнима между пациентите, лекувани с ранибизумаб и афлиберцепт.

Системната употреба на инхибитори на VEGF, вещества, подобни на съдържащите се в Opuviz, е потенциално свързана с риска от кръвни съсиреци, запушващи кръвоносните съдове (артериални тромбоемболични събития), което може да доведе до сърдечен инфаркт или до инсулт. Съществува теоретичен риск от такива събития след инжектиране на Opuviz в окото.

Както при всички терапевтични протеини, при приложението на афлиберцепт съществува възможност от имунна реакция (образуване на антитела).

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Opuviz

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета след „Годен до:“/„EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява.
- Неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 30°C за максимум 3 дни.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Opuviz
- Активно вещество: афлиберцепт. Една предварително напълнена спринцовка съдържа използваем обем от най-малко 0,1 ml, еквивалентни на най-малко 4 mg афлиберцепт. Една предварително напълнена спринцовка съдържа доза от 2 mg афлиберцепт в 0,05 ml.
- Други съставки: полисорбат 20 (E 432), натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев хидрогенфосфат дихидрат, захароза, вода за инжекции.

Вижте „Opuviz съдържа“ в точка 2 за повече информация.

Как изглежда Opuviz и какво съдържа опаковката
Opuviz е инжекционен разтвор (инжекция) в предварително напълнена спринцовка. Разтворът е бистър, безцветен до бледожълт.
Опаковка по 1 предварително напълнена спринцовка.

Притежател на разрешението за употреба
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
Samsung Bioepis NL B.V.
Tél/Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Lietuva
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

България
Samsung Bioepis NL B.V.
Тел.: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Luxembourg/Luxemburg
Samsung Bioepis NL B.V.
Tél/Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Česká republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Danmark
Samsung Bioepis NL B.V.
Tlf.: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Deutschland
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Eesti
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Ελλάδα
Pharmachim S.A.
Τηλ: +30 210 330 3985

España
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

France
Samsung Bioepis NL B.V.
Tél: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Hrvatska
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Ireland
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Ísland
Samsung Bioepis NL B.V.
Sími: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Magyarország
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel.: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Malta
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Nederland
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Norge
Samsung Bioepis NL B.V.
Tlf: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Österreich
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Polska
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel.: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Portugal
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

România
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Slovenija
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Slovenská republika
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Italia
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Κύπρος
Samsung Bioepis NL B.V.
Τηλ: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Latvija
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Suomi/Finland
Samsung Bioepis NL B.V.
Puh/Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Sverige
Samsung Bioepis NL B.V.
Tel: +31 152 196 122
css.sbeu@samsung.com

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: https://www.ema.europa.eu.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти: Как се приготвя и прилага Opuviz при възрастни

Предварително напълнената спринцовка трябва да се използва само за **лечението на едното око**. Не отваряйте стерилния блистер с предварително напълнената спринцовка извън чистата стая за приложение.

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза 2 mg афлиберцепт (еквивалентни на 0,05 ml). Излишното количество трябва да се отстрани преди приложение.

Преди приложение разтворът трябва да се провери визуално за чужди частици и/или промяна в цвета или всякаква промяна във външния вид. В случай че се наблюдават такива, лекарственият продукт трябва да се изхвърли.

Неотвореният блистер може да се съхранява извън хладилник под 30°C за максимум 3 дни. След отваряне на блистера да се работи в асептични условия. За интравитреалното инжектиране трябва да се използва инжекционна игла 30G x ½ инча.

Бележка: Дозата трябва да бъде нагласена на 0,05 ml.

Указания за употреба на предварително напълнената спринцовка:

Описание на изделието

Фигура 1

Предварително напълнената спринцовка съдържа повече от препоръчителната доза (0,5 ml). Част от обема, съдържащ се в спринцовката, трябва да бъде изтласкан преди инжектирането.

Стъпка 1: Подготовка

- Проверете дали опаковката съдържа стерилна предварително напълнена спринцовка в запечатан блистер.
- Дръжте спринцовката в стерилния блистер, докато бъдете готови да го използвате.
- Отлепете покритието на блистера със спринцовката и, като използвате асептична техника, извадете спринцовката.

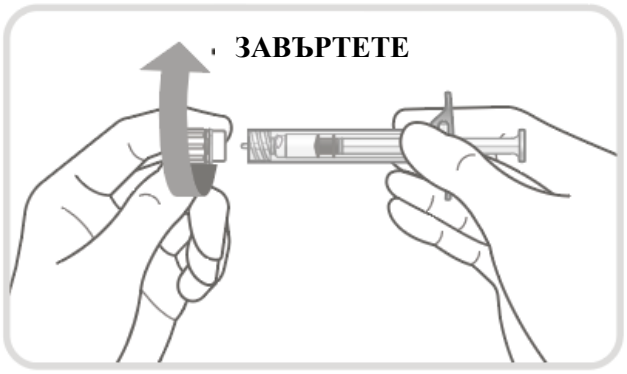
Стъпка 2: Оглеждане на спринцовката

- Opuviz трябва да бъде безцветен до бледожълт.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако:
  - има видими твърди частици, ако е мътнеи или има промяна на цвета.
  - спринцовката е повредена.
  - капачката на спринцовката не е затворена докрай.
  - сивата гума се вижда в прозрачната част на капачката на спринцовката, когато тя се държи вертикално на нивото на очите (вж. Фигура 2), което показва, че е нарушена нейната цялост.

Фигура 2

Стъпка 3: Сваляне на капачката на спринцовката

- Завъртете (**не** издърпвайте и не отчупвайте) капачката на спринцовката, като държите спринцовката в една ръка, а капачката на спринцовката с палеца и показалеца на другата ръка (вж. Фигура 3).

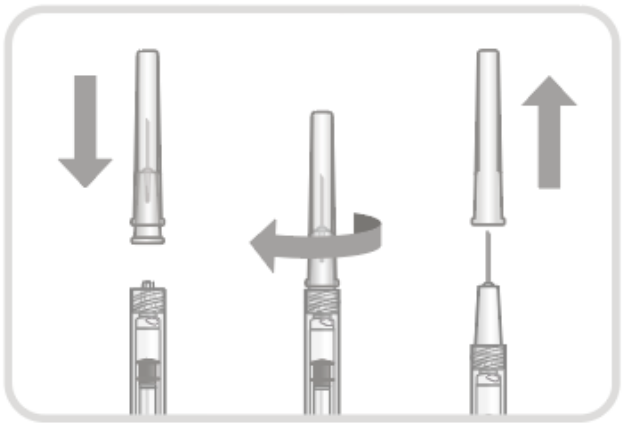


Фигура 3

Стъпка 4: Поставяне на иглата

- Поставете стерилна инжекционна игла 30 G x ½ инча плътно върху спринцовката, като я завиете добре върху Luer lock накрайника.
- Внимателно отстранете капачката на иглата, като я издърпате право напред, когато сте готови да инжектирате Opuviz.

Бележка: Никога не бършете иглата.



Фигура 4

Стъпка 5: Извеждане на въздушните мехурчета

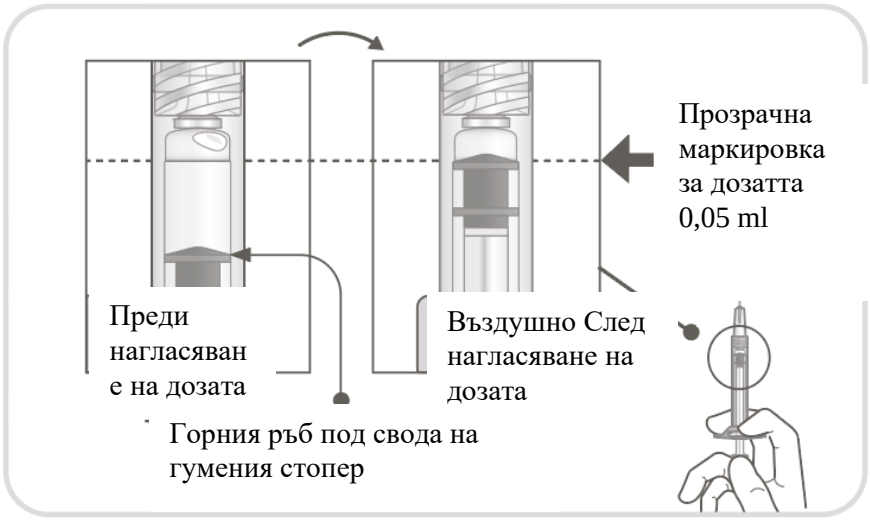
- Хванете спринцовката изправена, с иглата насочена нагоре.
- Ако има въздушни мехурчета, внимателно почукайте спринцовката с пръст, докато мехурчетата се издигнат догоре (вж. Фигура 5).

Бележка: Никога не изтегляйте назад буталото, за да не се наруши стерилността на продукта.

Фигура 5

Стъпка 6: Отстраняване на въздуха и нагласяне на дозата на лекарството

- Дръжте спринцовката на нивото на очите.
- Погледнете внимателно и открийте прозрачната маркировка за дозата.
- Внимателно натиснете буталото, докато **горният ръб под свода** на гумения стопер се изравни с прозрачната маркировка за дозата 0,05 ml (вж. Фигура 6).
- Може да усетите съпротивление, когато гуменият стопер влезе в контакт с дозовата маркировка. Съпротивлението показва, че е достигат правилния дозов обем OPUVIZ.



Фигура 6

Стъпка 7: Инжектиране

- Процедурата по инжектирането трябва да се провежда в асептични условия.
- Въведете иглата в мястото на инжектиране.
- Инжектирайте бавно, докато гуменият стопер достигне до края на спринцовката, за да се достави обем от 0,05 ml.
- При последващи инжекции трябва да се избира друго място на склерата.

Стъпка 8: Изхвърляне

Бележка: След инжектирането не поставяйте отново капачката на иглата и не я отделяйте от спринцовката. Това може да доведе до нараняване от иглата..

- Предварително напълнената спринцовка е само за еднократна употреба. Изтеглянето на многократни дози от предварително напълнената спринцовка може да увеличи риска от замърсяване и последваща инфекция.
- Изхвърлете неизползвания лекарствен продукт или използваната спринцовка заедно с иглата в съответствие с местните изисквания или в контейнер за изхвърляне на остри предмети.