

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oruniz 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg αφλιβερσέπτης*.

Ένα φιαλίδιο περιέχει εξαγώγιμο όγκο τουλάχιστον 0,1 ml, που ισοδυναμεί με τουλάχιστον 4 mg αφλιβερσέπτης. Αυτό παρέχει ωφέλιμη ποσότητα για τη χορήγηση μίας μόνο δόσης των 0,05 ml που περιέχουν 2 mg αφλιβερσέπτης.

*Πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τμήματα των εξωκυτταρικών περιοχών των υποδοχέων 1 και 2 του ανθρώπινου VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας) συντετηγμένα στο τμήμα Fc του ανθρώπινου IgG1 και παρασκευάζεται σε K1 κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 0,3 mg πολυσορβικό 20 (E 432).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο, ισο-ωσμωτικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Oruniz ενδείκνυται για ενήλικους, για τη θεραπεία

- της νεοαγγειακής (υγρού τύπου) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD) (βλ. παράγραφο 5.1),
- της διαταραχής της όρασης λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κλαδικής RVO ή κεντρικής RVO) (βλ. παράγραφο 5.1).
- της διαταραχής της όρασης λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME) (βλ. παράγραφο 5.1),
- της διαταραχής της όρασης λόγω μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (μυωπική CNV) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Ορυνίζ προορίζεται για ενδοϋαλοειδική ένεση μόνο.

Το Ορυνίζ πρέπει να χορηγείται μόνο από εξειδικευμένο ιατρό με εμπειρία στη διεξαγωγή ενδοϋαλοειδικών ενέσεων.

Δοσολογία

Υγρού τύπου AMD

Η συνιστώμενη δόση για το Ορυνίζ είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 0,05 ml.

Η θεραπεία με το Ορυνίζ ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικές δόσεις. Στη συνέχεια το μεσοδιάστημα της θεραπείας επεκτείνεται σε δύο μήνες.

Με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού για την οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα, το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να διατηρηθεί στους δύο μήνες ή να επεκταθεί περισσότερο, χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης κατά το οποίο τα μεσοδιαστήματα των ενέσεων αυξάνονται σε 2 ή 4 εβδομαδιαίες προσαυξήσεις ώστε να διατηρηθεί σταθερή η οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα.

Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα επιδεινωθούν, τα μεσοδιαστήματα θεραπείας θα πρέπει να μειωθούν αντιστοίχως.

Δεν υπάρχει κάποια απαίτηση για παρακολούθηση ανάμεσα στις ενέσεις. Με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού το πρόγραμμα επισκέψεων παρακολούθησης μπορεί να είναι πιο συχνό από τις επισκέψεις των ενέσεων.

Δεν έχει μελετηθεί μεσοδιάστημα θεραπείας μεγαλύτερο από τέσσερις μήνες ή μικρότερο από 4 εβδομάδες ανάμεσα στις ενέσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO (κλαδική RVO ή κεντρική RVO)

Η συνιστώμενη δόση για το Ορυνίζ είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 0,05 ml. Μετά την αρχική ένεση, η θεραπεία δίνεται ανά μήνα. Το διάστημα ανάμεσα σε δυο δόσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερο από ένα μήνα.

Εάν η οπτική οξύτητα και τα ανατομικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο ασθενής δεν επωφελείται από τη θεραπεία, το Ορυνίζ θα πρέπει να διακόπτεται.

Η μηνιαία θεραπεία συνεχίζει μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη οπτική οξύτητα και / ή να μην υπάρχουν σημεία ενεργού δραστηριότητας της νόσου. Μπορεί να χρειαστούν τρεις ή περισσότερο διαδοχικές μηνιαίες ενέσεις.

Η θεραπεία μπορεί ακολούθως να συνεχίζεται με ένα δοσολογικό σχήμα «θεραπείας και επέκτασης» με βαθμιαία αύξηση των διαστημάτων θεραπείας ώστε να διατηρηθούν σταθερές οι οπτικές και/ ή οι ανατομικές παράμετροι, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συνοψίζουν τη διάρκεια αυτών των διαστημάτων. Αν οι οπτικές και/ ή ανατομικές παράμετροι επιδεινωθούν, το μεσοδιαστήμα της θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί αναλόγως.

Η παρακολούθηση και το πρόγραμμα θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται από το θεράποντα ιατρό βάσει της ατομικής ανταπόκρισης του ασθενούς.

Η παρακολούθηση της πορείας της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει κλινική εξέταση, κλινικό εργαστηριακό ή απεικονιστικό έλεγχο (π.χ. οπτική τομογραφία συνοχής ή φλουοροαγγειογραφία)

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Η συνιστώμενη δόση για το Ορυνίζ είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 0,05 ml.

Η θεραπεία με το Ορυνίζ ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα, για πέντε διαδοχικές δόσεις, και στη συνέχεια μία ένεση κάθε δύο μήνες.

Με βάση την κρίση του ιατρού σχετικά με την οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα, το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να διατηρηθεί στους 2- μήνες ή να εξατομικευθεί, όπως με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης κατά το οποίο τα μεσοδιαστήματα των θεραπειών συνήθως αυξάνονται με προσαύξηση 2 εβδομάδων ώστε να διατηρηθεί σταθερή η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για διαστήματα θεραπειών μεγαλύτερα των 4 μηνών. Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα επιδεινωθούν, τα μεσοδιαστήματα θεραπείας θα πρέπει να μειωθούν αντιστοίχως. Δεν έχουν μελετηθεί διαστήματα θεραπειών μικρότερα των 4 εβδομάδων μεταξύ των ενέσεων (βλ. παράγραφο 5.1).

Το πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει να καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

Εάν τα οπτικά και ανατομικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο ασθενής δεν ωφελείται από τη συνεχιζόμενη θεραπεία, το Ορυνίζ θα πρέπει να διακοπεί.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η συνιστώμενη δόση για το Ορυνίζ είναι μια εφάπαξ ενδοϋαλοειδική ένεση 2 mg αφλιβερσέπτης, που αντιστοιχεί με 0,05 ml.

Πρόσθετες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η νόσος επιμένει. Οι υποτροπές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως νέες εκδηλώσεις της νόσου.

Το πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει να καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

Το διάστημα ανάμεσα σε δυο δόσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερο από ένα μήνα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία με την αφλιβερσέπτη.

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανάγκη για προσαρμογή της δόσης με την αφλιβερσέπτη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτούνται ειδικές ρυθμίσεις. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών με DME.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αφλιβερσέπτης σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση της αφλιβερσέπτης στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV.

Τρόπος χορήγησης

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική και τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, από εξειδικευμένο ιατρό με εμπειρία στη διεξαγωγή ενδοϋαλοειδικών ενέσεων. Γενικά, πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής αναισθησία και ασηψία, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης τοπικού μικροβιοκτόνου ευρέος φάσματος (π.χ. ιωδιούχος ποβιδόνη εφαρμοζόμενη στο περιοφθαλμικό δέρμα, το βλέφαρο και την οφθαλμική επιφάνεια). Συνιστώνται απολύμανση των χεριών, με τη διαδικασία προετοιμασίας χειρουργείου, αποστειρωμένα γάντια, αποστειρωμένο πεδίο και αποστειρωμένος βλεφαροδιαστολέας (ή ισοδύναμο).

Η βελόνα της ένεσης πρέπει να εισάγεται 3,5-4 mm πίσω από το σκληροκερατοειδές όριο μέσα στην υαλοειδική κοιλότητα, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του βολβού. Στη συνέχεια χορηγείται ο ενέσιμος όγκος των 0,05 ml. Διαφορετικό σημείο του σκληρού θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις επακόλουθες ενέσεις.

Αμέσως μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η κατάλληλη παρακολούθηση μπορεί να περιλαμβάνει έλεγχο της αιμάτωσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου ή τονομέτρηση. Εάν απαιτείται, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος αποστειρωμένος εξοπλισμός για παρακέντηση.

Μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, στους ασθενείς πρέπει να δοθούν οδηγίες για την αναφορά τυχόν συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν ενδοφθαλμίτιδα (π.χ. πόνος του οφθαλμού, ερυθρότητα του οφθαλμού, φωτοφοβία, θολή όραση) χωρίς καθυστέρηση.

Κάθε φιαλίδιο πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός οφθαλμού μόνο. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από ένα φιαλίδιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και επακόλουθης λοίμωξης.

Το φιαλίδιο περιέχει περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση των 2 mg αφλιβερσέπτης (που ισοδυναμεί με 0,05 ml ενέσιμο διάλυμα). Ο εξαγωγίμος όγκος από το φιαλίδιο είναι η ποσότητα που μπορεί να εξαχθεί από το φιαλίδιο και δεν είναι αυτός που πρέπει να χρησιμοποιηθεί στο σύνολό του. Για το φιαλίδιο Oruniz, ο εξαγωγίμος όγκος είναι τουλάχιστον 0,1 ml. **Ο επιπλέον όγκος πρέπει να απορρίπτεται πριν την ένεση της συνιστώμενης δόσης** (βλ. παράγραφο 6.6).

Η ένεση όλου του όγκου του φιαλιδίου θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερδοσολογία. Για να απομακρυνθούν οι φυσαλίδες αέρα μαζί με την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, πιέστε αργά το έμβολο έτσι ώστε το επίπεδο άκρο του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη γραμμή δοσολογίας που υποδεικνύει 0,05 ml επάνω στη σύριγγα (ισοδυναμεί με 0,05 ml, δηλ. 2 mg αφλιβερσέπτης) (βλ. παραγράφους 4.9 και 6.6).

Μετά την ένεση, κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται.

Για το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία αφλιβερσέπτη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργή ή ενδεχόμενη οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη.

Ενεργή σοβαρή ενδοφθάλμια φλεγμονή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ενδοϋαλοειδικές ενέσεις – σχετιζόμενες αντιδράσεις

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με αφλιβερσέπτη, έχουν συσχετιστεί με ενδοφθαλμίτιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς και ιατρογενή τραυματικό καταρράκτη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη χορήγηση του Ορυνίζ, πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα κατάλληλες άσηπτες τεχνικές ένεσης. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά την ένεση προκειμένου να είναι δυνατή η έγκαιρη θεραπεία σε περίπτωση εμφάνισης λοίμωξης. Στους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν οδηγίες για την αναφορά χωρίς καθυστέρηση, τυχόν συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν ενδοφθαλμίτιδα και αυτά θα πρέπει να αντιμετωπιστούν κατάλληλα.

Το φιαλίδιο περιέχει περισσότερο από την συνιστώμενη δόση των 2 mg αφλιβερσέπτης (που ισοδυναμεί με 0,05 ml). Ο επιπλέον όγκος θα πρέπει να απορριφθεί πριν από τη χορήγηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6). Αυξήσεις στην ενδοφθάλμια πίεση έχουν παρατηρηθεί εντός 60 λεπτών από την ενδοϋαλοειδική ένεση, συμπεριλαμβανομένων και των ενέσεων με αφλιβερσέπτη (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται ειδική προφύλαξη σε ασθενείς με γλαύκωμα που δεν ελέγχονται επαρκώς (μην ενέσετε το Ορυνίζ ενώ η ενδοφθάλμια πίεση είναι ≥ 30 mmHg). Σε όλες τις περιπτώσεις, και η ενδοφθάλμια πίεση και η αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου πρέπει επομένως να παρακολουθούνται και να ελέγχονται κατάλληλα.

Ανοσογονικότητα

Καθώς είναι μια θεραπευτική πρωτεΐνη, υπάρχει η πιθανότητα ανοσογονικότητας με την αφλιβερσέπτη (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν τυχόν σημεία ή συμπτώματα ενδοφθάλμιας φλεγμονής, π.χ. πόνο, φωτοφοβία, ή ερυθρότητα, τα οποία μπορεί να αποτελούν κλινικά σημεία που αποδίδονται σε υπερευαισθησία.

Συστηματικές επιδράσεις

Μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση με αναστολείς VEGF, έχουν αναφερθεί συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν μη οφθαλμικές αιμορραγίες και αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα και υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος αυτές οι ενέργειες να συνδέονται με την αναστολή των VEGF. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με CRVO, BRVO, DME ή μυωπική CNV με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων ή εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός των προηγούμενων 6 μηνών. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Άλλα

Όπως και με άλλες ενδοϋαλοειδικές αντι-VEGF θεραπείες για AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV, ισχύουν επίσης τα ακόλουθα:

- Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αφλιβερσέπτη και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν διεξάγεται αμφοτερόπλευρη θεραπεία την ίδια χρονική περίοδο αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης, που πιθανώς να αυξήσει τον κίνδυνο για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αντι-VEGF παραγόντων (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας).
- Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση αφλιβερσέπτης με άλλα αντι-VEGF σκευάσματα (συστηματικά ή οφθαλμικά).

- Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη ρωγμής του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς μετά από αντι-VEGF θεραπεία για υγρού τύπου AMD, συμπεριλαμβάνουν μεγάλη ή/και υψηλή αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Κατά την έναρξη της θεραπείας με την αφλιβερσέπτη, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου για ρωγμές του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς.
- Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπές της ωχράς κηλίδας σταδίου 3 ή 4.
- Στην περίπτωση ρωγμής του αμφιβληστροειδούς, η δόση θα πρέπει να ανασταλεί και η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει εκ νέου πριν η ρωγμή αποκατασταθεί επαρκώς.
- Η δόση θα πρέπει να ανασταλεί και η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει νωρίτερα από την επόμενη προγραμματισμένη θεραπεία σε καταστάσεις όπως:
 - μείωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BVCA) κατά ≥ 30 γράμματα σε σύγκριση με την τελευταία αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας.
 - υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία που εμπλέκει το κεντρικό βοθρίο, ή εάν το μέγεθος της αιμορραγίας είναι $\geq 50\%$ της συνολικής περιοχής της βλάβης.
- η δόση θα πρέπει να ανασταλεί για μία περίοδο 28 ημερών πριν ή μετά από προγραμματισμένη ή διενεργηθείσα ενδοφθάλμια χειρουργική επέμβαση.
- Η αφλιβερσέπτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.6).
- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική ένεση αφλιβερσέπτης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία των ασθενών με ισχαιμικού τύπου CVRO και BRVO. Η θεραπεία δε συνιστάται σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά σημεία μη αναστρέψιμης απώλειας της οπτικής λειτουργίας από ισχαιμία.

Ομάδες ασθενών με περιορισμένα δεδομένα

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ατόμων με DME λόγω διαβήτη τύπου I ή σε διαβητικούς ασθενείς με HbA1c άνω του 12% ή με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η αφλιβερσέπτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις ή σε ασθενείς με ταυτόχρονες παθήσεις των οφθαλμών όπως αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή της ωχράς κηλίδας. Δεν υπάρχει επίσης εμπειρία στη θεραπεία με την αφλιβερσέπτη σε διαβητικούς ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτή η έλλειψη δεδομένων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον ιατρό κατά τη θεραπεία των ασθενών αυτών.

Στη μυωπική CNV δεν υπάρχει εμπειρία με την αφλιβερσέπτη στη θεραπεία μη Ασιατών ασθενών, ασθενών οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για μυωπική CNV, και ασθενών με εξωβοθρικές βλάβες.

Πληροφορίες για τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει

- λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».
- 0,015 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε δόση των 0,05 ml που ισοδυναμούν με 0,3 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η χρήση φωτοδυναμικής θεραπείας με βερτεπορφίνη (PDT) συμπληρωματικά στη θεραπεία με αφλιβερσέπτη δεν έχει μελετηθεί, επομένως δε μπορεί να τεκμηριωθεί το προφίλ ασφάλειας της πρακτικής αυτής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική ένεση αφλιβερσέπτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αφλιβερσέπτης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Παρ' ότι η συστηματική έκθεση μετά από οφθαλμική χορήγηση είναι πολύ χαμηλή, το Oruniz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το βρέφος.

Θηλασμός

Βάσει πολύ περιορισμένων δεδομένων για τον άνθρωπο, η αφλιβερσέπτη μπορεί να απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε χαμηλά επίπεδα. Η αφλιβερσέπτη είναι ένα μεγάλο πρωτεϊνικό μόριο και η ποσότητα του φαρμάκου που απορροφάται από το νεογνό αναμένεται να είναι η ελάχιστη. Οι επιπτώσεις της αφλιβερσέπτης στο νεογνό/βρέφος που θηλάζει είναι άγνωστες.

Σαν προληπτικό μέτρο, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά την διάρκεια της χρήσης του Oruniz.

Γονιμότητα

Τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα με υψηλή συστηματική έκθεση καταδεικνύουν ότι η αφλιβερσέπτη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανδρική και γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι επιδράσεις αυτές δεν είναι αναμενόμενες μετά από οφθαλμική χορήγηση με πολύ χαμηλή συστηματική έκθεση.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ένεση με την αφλιβερσέπτη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω των δυνητικά προσωρινών διαταραχών της όρασης που σχετίζονται είτε με την ένεση ή με την οφθαλμολογική εξέταση. Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι η λειτουργία της όρασής τους να αποκατασταθεί επαρκώς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Ένα σύνολο 3.102 ασθενών αποτέλεσε τον πληθυσμό ασφάλειας στις οκτώ μελέτες φάσης III. Μεταξύ αυτών, 2.501 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 2 mg.

Σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες στον οφθαλμό υπό μελέτη σχετιζόμενες με τη διαδικασία της ένεσης εμφανίστηκαν σε λιγότερες από 1 στις 1.900 ενδοϋαλοειδικές ενέσεις με την αφλιβερσέπτη και περιλάμβαναν τύφλωση, ενδοφθαλμίτιδα, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς,

τραυματικό καταρράκτη, καταρράκτη, αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνές παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (σε τουλάχιστον 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβεροσέπτη) ήταν αιμορραγία του επιπεφυκότα (25%), αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς (11%), μειωμένη οπτική οξύτητα (11%), άλγος του οφθαλμού (10%), καταρράκτης (8%), αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (8%), αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος (7%) και εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος (7%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα ασφαλείας που περιγράφονται παρακάτω περιλαμβάνουν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις οκτώ μελέτες φάσης III στις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV με εύλογη πιθανότητα αιτιώδους σχέσης με τη διαδικασία της ένεσης ή με το φαρμακευτικό προϊόν.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στις μελέτες φάσης III (συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών φάσης III) για τις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV) ή κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία ***
Διαταραχές του οφθαλμού	Πολύ συχνές	Μειωμένη οπτική οξύτητα, Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, Αιμορραγία του επιπεφυκότα, Πόνος του οφθαλμού
	Συχνές	Ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς*, Αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, Εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, Καταρράκτης, Καταρράκτης φλοιώδης, Πυρηνικός καταρράκτης, Καταρράκτης υποκάψιος, Διάβρωση του κερατοειδούς, Εκδορά του κερατοειδούς, Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, Θαμπή όραση, Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, Αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, Άλγος στο σημείο της ένεσης, Αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς, Αυξημένη δακρύρροια, Οίδημα βλεφάρου, Αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, Στικτή κερατίτιδα, Υπεραιμία του επιπεφυκότα, Υπεραιμία οφθαλμού

	Όχι συχνές	Ενδοφθαλμίτιδα **, Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, Ρήξη αμφιβληστροειδούς, Ιρίτιδα, Ραγοειδίτιδα, Ιριδοκυκλίτιδα, Θολερότητες φακού, Έλλειμμα επιθηλίου του κερατοειδούς, Ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, Μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, Ερεθισμός των βλεφάρων «πρωτεϊνική ομίχλη» πρόσθιου θαλάμου, Οίδημα του κερατοειδούς
	Σπάνιες	Τύφλωση, Τραυματικός καταρράκτης, Υαλίτιδα, Υπόπυο
	Μη γνωστής συχνότητας	Σκληρίτιδα****

* Καταστάσεις γνωστές ως σχετιζόμενες με την υγρού τύπου AMD. Παρατηρήθηκαν μόνο στις μελέτες για την υγρού τύπου AMD

** Ενδοφθαλμίτιδα με θετική καλλιέργεια και αρνητική καλλιέργεια

*** Αναφορές υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνησμού, κνίδωσης και μεμονωμένων περιπτώσεων σοβαρών αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων

**** Αναφορές από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μελέτες φάσης III για την υγρού τύπου AMD, υπήρξε μια αύξηση της επίπτωσης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα σε ασθενείς που λάμβαναν αντι-θρομβωτικούς παράγοντες. Αυτή η αυξημένη επίπτωση ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που θεραπεύονταν με ρανιμιπζουμάμπη και αφλιβερσέπτη.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ATEs) είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται δυνητικά με τη συστηματική αναστολή του VEGF. Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση αναστολέων του VEGF.

Σε κλινικές δοκιμές με αφλιβερσέπτη σε ασθενείς με AMD, DME, RVO και μυωπική CNV, έχει παρατηρηθεί μια χαμηλή συχνότητα αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Για όλες τις ενδείξεις, δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα στις ομάδες που θεραπεύτηκαν με αφλιβερσέπτη και στις αντίστοιχες ομάδες σύγκρισης.

Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα με την αφλιβερσέπτη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές δοκιμές, χρησιμοποιήθηκαν δόσεις έως και 4 mg σε μηνιαία μεσοδιαστήματα και υπήρξαν μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με 8 mg.

Η υπερδοσολογία με αυξημένο όγκο ένεσης μπορεί να αυξήσει την ενδοφθάλμια πίεση. Συνεπώς, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να παρακολουθείται η ενδοφθάλμια πίεση και, εάν κρίνεται απαραίτητο από το θεράποντα ιατρό, να ξεκινά επαρκής θεραπεία (βλ. παράγραφο 6.6).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά / αντιαγγειογενετικοί παράγοντες
Κωδικός ATC: S01LA05

Η αφλιβερσέπτη είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τμήματα των εξωκυτταρικών περιοχών των υποδοχέων 1 και 2 του ανθρώπινου VEGF συντετηγμένα στο τμήμα Fc του ανθρώπινου IgG1.

Η αφλιβερσέπτη παρασκευάζεται σε K1 κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Η αφλιβερσέπτη δρα ως διαλυτός «παραπλανητικός» υποδοχέας που δεσμεύει τον VEGF-A και PlGF με υψηλότερη συγγένεια από ό,τι οι φυσικοί τους υποδοχείς και μπορεί με τον τρόπο αυτό να αναστείλει τη σύνδεση και ενεργοποίηση αυτών των συγγενών υποδοχέων VEGF.

Μηχανισμός δράσης

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας-A (VEGF-A) και ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PlGF) είναι μέλη της οικογένειας VEGF αγγειογενετικών παραγόντων που μπορούν να δρουν ως ισχυροί μιτογόνοι, χημειοτακτικοί παράγοντες και παράγοντες αγγειακής διαπερατότητας για τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF δρα μέσω δύο υποδοχέων τυροσινικής κινάσης, VEGFR-1 και VEGFR-2, που είναι παρόντες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο PlGF συνδέεται μόνο στον VEGFR-1, ο οποίος είναι επίσης παρών στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων. Η εκτεταμένη ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων από τον VEGF-A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παθολογική νεοαγγείωση και υπερβολική αγγειακή διαπερατότητα. Ο PlGF μπορεί να έχει συνεργική δράση με τον VEGF-A σε αυτές τις διεργασίες και είναι επίσης γνωστό ότι προάγει τη λευκοκυτταρική διήθηση των ιστών και την αγγειακή φλεγμονή.

Το Ορνυζ είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Υγρού τύπου AMD

Η υγρού τύπου AMD χαρακτηρίζεται από παθολογική χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV). Διαρροή αίματος και υγρού από την CNV μπορεί να προκαλέσει πάχυνση του αμφιβληστροειδούς ή οίδημα ή/και υπο-/ενδοαμφιβληστροειδική αιμορραγία, με αποτέλεσμα την απώλεια οπτικής οξύτητας.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβερσέπτη (μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικούς μήνες, και στη συνέχεια μία ένεση κάθε 2 μήνες), η πάχυνση του κέντρου του αμφιβληστροειδούς [CRT] μειώθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και επίσης μειώθηκε το μέσο μέγεθος της βλάβης CNV, αποτελέσματα τα οποία είναι αντίστοιχα με εκείνα που παρατηρούνται με τη ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg μηνιαίως.

Στη μελέτη VIEW 1 παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις στο CRT στην οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) (-130 και -129 microns την εβδομάδα 52 για την ομάδα της αφλιβερσέπτης 2 mg κάθε δύο μήνες και την ομάδα της ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg κάθε μήνα, αντίστοιχα). Επίσης στο χρονικό

σημείο των 52 εβδομάδων, στη μελέτη VIEW2 παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις στο CRT με βάση το OCT (-149 και -139 micron για τις ομάδες μελέτης της αφλιβεροσέπτης 2 mg κάθε δύο μήνες και της ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg κάθε μήνα, αντίστοιχα).

Η μείωση του μεγέθους της CNV και η μείωση του CRT γενικά διατηρήθηκαν στο δεύτερο έτος των μελετών.

Η μελέτη ALTAIR διεξήχθη σε Ιάπωνες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή για την υγρού τύπου AMD και έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με τις μελέτες VIEW, χρησιμοποιώντας 3 αρχικές μηνιαίες ενέσεις αφλιβεροσέπτης 2 mg, ακολουθούμενες από μια ένεση μετά από 2 μήνες και συνεχίζοντας με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης με μεταβλητά μεσοδιαστήματα θεραπείας (προσαρμογές ανά 2 εβδομάδες ή 4 εβδομάδες) μέχρι το μέγιστο μεσοδιάστημα των 16 εβδομάδων σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια. Στην εβδομάδα 52, υπήρξαν μέσες μειώσεις στο πάχος του κεντρικού αμφιβληστροειδούς (CRT) με βάση το OCT από -134,4 και -126,1 microns για την ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και αντίστοιχα για την ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών χωρίς υγρό με βάση το OCT την εβδομάδα 52 ήταν 68,3% και 69,1% στις ομάδες 2 και 4 εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα. Η μείωση του CRT γενικά διατηρήθηκε στα δύο θεραπευτικά σκέλη κατά το δεύτερο έτος της μελέτης ALTAIR.

Η μελέτη ARIES σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη μη-κατωτερότητα του δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης για την αφλιβεροσέπτη 2 mg, το οποίο ξεκίνησε αμέσως μετά από τη χορήγηση 3 αρχικών μηνιαίων ενέσεων και μιας επόμενης ένεσης μετά από 2 μήνες, έναντι του δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης που ξεκίνησε μετά από το πρώτο έτος θεραπείας. Για ασθενείς που χρειάστηκαν θεραπεία συχνότερη από κάθε 8 εβδομάδες (Q8), για τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης, το CRT παρέμεινε υψηλότερο, αλλά η μέση μείωση του CRT από την έναρξη έως την εβδομάδα 104 ήταν -160,4 microns, παρόμοια με εκείνη των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ανά 8 εβδομάδες (Q8) ή σε λιγότερο συχνά διαστήματα.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO και BRVO

Στην CRVO και BRVO, παρουσιάζεται ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς η οποία ενεργοποιεί την απελευθέρωση VEGF που με τη σειρά του αποσταθεροποιεί τις σφιχτές συνδέσεις και προάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η υπερέκφραση του VEGF σχετίζεται με τη λύση του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, οίδημα του αμφιβληστροειδούς, και επιπλοκές στη νεοαγγείωση.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 6 συνεχόμενες μηνιαίες ενέσεις αφλιβεροσέπτης 2 mg παρατηρήθηκε μια συνεχής, γρήγορη και ισχυρή ανατομική ανταπόκριση (όπως μετρήθηκε από βελτιώσεις στο μέσο CRT. Κατά την εβδομάδα 24, η μείωση του CRT ήταν στατιστικά ανώτερη σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου και στις τρεις μελέτες (COPERNICUS για την CRVO: -457 έναντι -145 microns, GALILEO για την CRVO: -449 έναντι -169 microns, VIBRANT για την BRVO: -280 έναντι -128 microns). Αυτή η μείωση από την αρχική τιμή στο CRT διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της κάθε μελέτης την εβδομάδα 100 στην COPERNICUS, την εβδομάδα 76 στην GALILEO και την εβδομάδα 52 στην VIBRANT.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας, είναι επακόλουθο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειοδιαπερατότητα και βλάβη στα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια οπτικής οξύτητας.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβεροσέπτη, η πλειονότητα των οποίων καθορίστηκε ότι είχαν διαβήτη τύπου II, παρατηρήθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας γρήγορη και ισχυρή ανταπόκριση ως προς τη μορφολογία (CRT, DRSS επίπεδο).

Στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME} σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αφλιβερσέπτη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου λείζερ παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντικότερη μέση μείωση στο CRT από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 52 ήταν -192,4 και -183,1 microns για τις ομάδες της αφλιβερσέπτης 2Q8 και -66,2 και -73,3 microns για τις ομάδες ελέγχου, αντίστοιχα. Κατά την εβδομάδα 100, η μείωση διατηρήθηκε με -195,8 και -191,1 microns για τις ομάδες της αφλιβερσέπτης 2Q8 και -85,7 και -83,9 microns για τις ομάδες ελέγχου, στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, αντίστοιχα.

Μια βελτίωση ≥ 2 βημάτων στο DRSS αξιολογήθηκε με προκαθορισμένο τρόπο στις VIVID^{DME} και VISTA^{DME}. Η κλίμακα DRSS ήταν βαθμολογήσιμη στο 73,7% των ασθενών στην VIVID^{DME} και στο 98,3% των ασθενών στην VISTA^{DME}. Κατά την εβδομάδα 52, 27,7% και 29,1% των ομάδων της αφλιβερσέπτης 2Q8, και 7,5% και 14,3% των ομάδων ελέγχου παρουσίασαν μια βελτίωση ≥ 2 βημάτων στο DRSS. Κατά την εβδομάδα 100, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 32,6% και 37,1% των ομάδων της αφλιβερσέπτης 2Q8 και 8,2% και 15,6% των ομάδων ελέγχου.

Η μελέτη VIOLET συνέκρινε τρία διαφορετικά δοσολογικά σχήματα της αφλιβερσέπτης 2 mg για τη θεραπεία του Διαβητικού Οιδήματος της Ωχράς Κηλίδας, μετά από τουλάχιστον έναν χρόνο θεραπείας με σταθερά μεσοδιαστήματα, κατά τον οποίο η θεραπεία ξεκίνησε με 5 διαδοχικές μηνιαίες δόσεις ακολουθούμενες από χορήγηση κάθε 2 μήνες. Την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 100 της μελέτης, δηλαδή το δεύτερο και το τρίτο έτος θεραπείας, οι μέσες αλλαγές στο CRT ήταν κλινικά παρόμοιες για τα δοσολογικά σχήματα θεραπεία και την επέκταση (2T&E), *pro re nata* (2PRN) και 2Q8, αντίστοιχα, -2,1, 2,2 και -18,8 microns την εβδομάδα 52 και 2,3, -13,9 και -15,5 microns την εβδομάδα 100.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση (μυωπική CNV) αποτελεί συχνή αιτία απώλειας της όρασης σε ενήλικες με παθολογική μυωπία. Αναπτύσσεται ως μηχανισμός επούλωσης τραύματος μετά από ρήξεις της μεμβράνης του Bruch και αντιπροσωπεύει το πιο απειλητικό για την όραση σύμβαμα στην παθολογική μυωπία.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβερσέπτη στη μελέτη MYRROR (μία ένεση χορηγούμενη κατά την έναρξη της θεραπείας, με πρόσθετες ενέσεις χορηγούμενες σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου), το CRT μειώθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας υπέρ της αφλιβερσέπτης κατά την εβδομάδα 24 (-79 microns και -4 microns για την ομάδα θεραπείας της αφλιβερσέπτης 2 mg και την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα) και διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 48. Επίσης μειώθηκε το μέσο μέγεθος της βλάβης CNV.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υγρού τύπου AMD

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αφλιβερσέπτης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία μελέτες σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD (VIEW1 και VIEW2) με ένα σύνολο 2.412 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα (1.817 με την αφλιβερσέπτη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 49 έως 99 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας τα 76 έτη. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, περίπου το 89% (1.616/1.817) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβερσέπτη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 63% (1.139/1.817) ήταν ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Σε κάθε μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 σε 1 από 4 δοσολογικά σχήματα:

- 1) αφλιβερσέπτη 2 mg, χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες μετά από 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις (αφλιβερσέπτη 2Q8),
- 2) αφλιβερσέπτη 2 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (αφλιβερσέπτη 2Q4),

- 3) αφλιβερσέπτη 0,5 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (αφλιβερσέπτη 0,5Q4) και
- 4) ρανιμιζουμάμπη 0,5 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (ρανιμιζουμάμπη 0,5Q4).

Στο δεύτερο έτος των μελετών, οι ασθενείς συνέχισαν την αρχική τυχαιοποιημένη δοσολόγηση αλλά με τροποποιημένο δοσολογικό σχήμα καθοδηγούμενο από την εκτίμηση των οπτικών και των ανατομικών αποτελεσμάτων, με μέγιστο καθοριζόμενο από το πρωτόκολλο δοσολογικό μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών στην ομάδα πρωτοκόλλου (*Per Protocol Set*) που διατήρησαν την όραση, δηλαδή απώλεια λιγότερων από 15 γραμμάτων οπτικής οξύτητας κατά την εβδομάδα 52 από την αρχική τιμή.

Στη μελέτη VIEW1, κατά την εβδομάδα 52, το 95,1% των ασθενών στην ομάδα της αφλιβερσέπτης 2Q8 διατήρησαν την όραση, σε σύγκριση με το 94,4% των ασθενών στην ομάδα ρανιμιζουμάμπης 0,5Q4. Στη μελέτη VIEW2, κατά την εβδομάδα 52, το 95,6% των ασθενών στην ομάδα της αφλιβερσέπτης 2Q8 διατήρησαν την όραση σε σύγκριση με το 94,4% των ασθενών στην ομάδα ρανιμιζουμάμπης 0,5Q4. Και στις δύο μελέτες η αφλιβερσέπτη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερη και κλινικά ισοδύναμη με την ομάδα ρανιμιζουμάμπης 0,5Q4.

Λεπτομερή αποτελέσματα από τη συνδυασμένη ανάλυση και των δύο μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στο Σχήμα 1 παρακάτω.

Πίνακας 2: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 52 (κύρια ανάλυση) και κατά την εβδομάδα 96, συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες VIEW1 και VIEW2^{B)}

Έκβαση αποτελεσματικότητας	Αφλιβερσέπτη 2Q8 ^{E)} (αφλιβερσέπτη 2 mg κάθε 8 εβδομάδες μετά από 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις) (N = 607)		Ρανιμιζουμάμπη 0,5Q4 (ρανιμιζουμάμπη 0,5 mg κάθε 4 εβδομάδες) (N = 595)	
	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 96
Μέσος αριθμός ενέσεων	7,6	11,2	12,3	16,5
Μέσος αριθμός ενέσεων (από εβδομάδες 52 έως 96)		4,2		4,7
Αναλογία ασθενών με < 15 γράμματα απώλεια από την αρχική τιμή (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Διαφορά ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	0,9% (-1,7 , 3,5) ^{Στ)}	0,8% (-2,3, 3,8) ^{Στ)}		

Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^{A)} από την αρχική τιμή	8,40	7,62	8,74	7,89
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{A)} (γράμματα ETDRS) ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Αναλογία ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Διαφορά ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	-1,5% (-6,8,3,8)	1,8% (-3,5, 7,1)		

A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)

LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω ANCOVA (Ανάλυση της συνδιακύμανσης)

PPS: Per Protocol Set

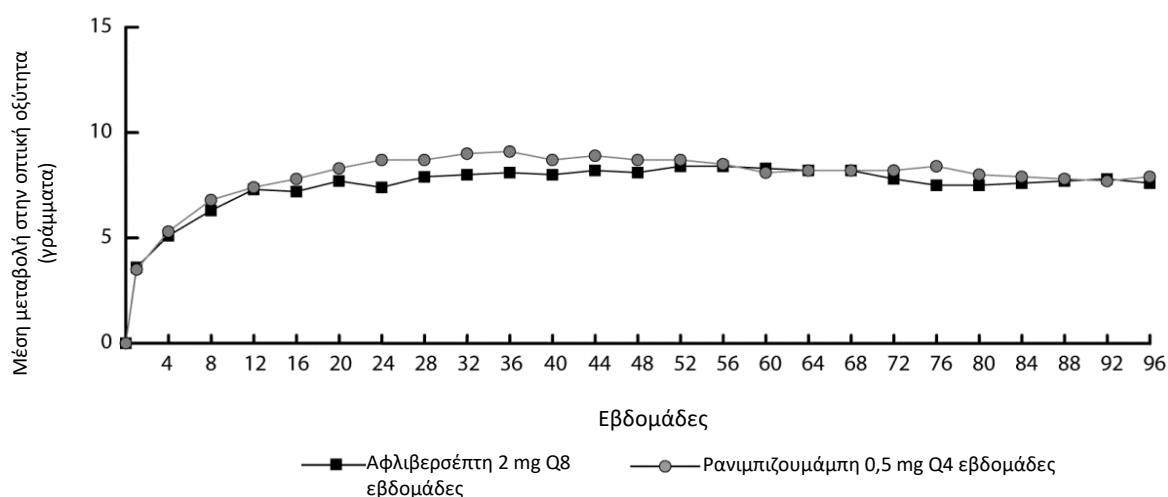
B) Full Analysis Set (FAS — Πλήρης ομάδα ανάλυσης), Last Observation Carried Forward (LOCF — Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης) για όλες τις αναλύσεις εκτός από την αναλογία των ασθενών που διατήρησαν την οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 52, η οποία είναι η ομάδα πρωτοκόλλου (PPS)

Γ) Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας της αφλιβεροσέπτης μείον την τιμή της ομάδας ρανιμπιζουμάμπης. Μια θετική τιμή ευνοεί την αφλιβεροσέπτη.

Δ) Διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence interval — CI) υπολογιζόμενο μέσω κανονικής προσέγγισης

Ε) Μετά την έναρξη της θεραπείας με τρεις μηνιαίες δόσεις

Στ) Ένα διάστημα εμπιστοσύνης που βρίσκεται εξ ολοκλήρου πάνω από -10% υποδεικνύει μη κατωτερότητα της αφλιβεροσέπτης ως προς τη ρανιμπιζουμάμπη



Σχήμα 1: Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα από την αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 96 για τα συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες View 1 και View 2

Στη συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων των μελετών VIEW1 και VIEW2, η αφλιβεροσέπτη κατέδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές από την αρχική τιμή στο προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας σύμφωνα με το National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25, Ερωτηματολόγιο Λειτουργίας της Όρασης του Εθνικού

Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α.), χωρίς κλινικά σημαντικές διαφορές στη ρανιμπιζουμάμπη. Το μέγεθος αυτών των μεταβολών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στις δημοσιευμένες μελέτες, και το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 15 γράμματα στην κλίμακα «καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας» (BCVA).

Στο δεύτερο έτος των μελετών, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε γενικά καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (τελευταίας αξιολόγησης) κατά την εβδομάδα 96 και για το 2%-4% των ασθενών απαιτήθηκαν όλες οι ενέσεις σε μηνιαία βάση, ενώ για το ένα τρίτο των ασθενών απαιτήθηκε τουλάχιστον μια ένεση με μεσοδιάστημα θεραπείας μόνο ένα μήνα.

Οι μειώσεις στη μέση έκταση της CNV ήταν εμφανείς σε όλες τις δοσολογικές ομάδες και στις δύο μελέτες.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε όλες τις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, τύπος βλάβης, μέγεθος βλάβης) σε κάθε μελέτη και στη συνδυασμένη ανάλυση ήταν ανάλογα με τα αποτελέσματα στους συνολικούς πληθυσμούς.

Η ALTAIR ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη 96 εβδομάδων σε 247 Ιάπωνες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή για την υγρού τύπου AMD, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αφλιβερσέπτης ακολουθώντας δύο διαφορετικά μεσοδιαστήματα προσαρμογής (2 εβδομάδες και 4 εβδομάδες) με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μηνιαίες δόσεις αφλιβερσέπτης 2 mg για 3 μήνες, ακολουθούμενες από μια ένεση μετά από διάστημα των 2 μηνών. Στην εβδομάδα 16, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε δύο θεραπευτικές ομάδες: 1) θεραπεία αφλιβερσέπτης και επέκταση με 2 εβδομάδες προσαρμογής και 2) θεραπεία αφλιβερσέπτης και επέκταση με 4 εβδομάδες προσαρμογής. Η επέκταση ή ελαχιστοποίηση του μεσοδιαστήματος της θεραπείας αποφασίστηκε με βάση τα οπτικά και / ή ανατομικά κριτήρια που είχαν οριστεί στο πρωτόκολλο με ένα μέγιστο μεσοδιάστημα θεραπείας των 16 εβδομάδων και για τις δύο ομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή στην κλίμακα BCVA από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 52. Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών που δεν έχασαν ≥ 15 γράμματα και η αναλογία των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην κλίμακα BCVA από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 52.

Κατά την εβδομάδα 52, οι ασθενείς στο σκέλος της θεραπείας και επέκτασης με τις 2 εβδομάδες προσαρμογής κέρδισαν ένα μέσο των 9 γραμμάτων από την αρχική τιμή σε σύγκριση με τα 8,4 γράμματα για την ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής [LS μέση διαφορά στα γράμματα (95%CI): -0,4 (-3,8,3,0), ANCOVA]. Η αναλογία των ασθενών που δεν έχασαν ≥ 15 γράμματα σε δύο θεραπευτικά σκέλη ήταν παρόμοια (96,7% στην ομάδα των 2 εβδομάδων και 95,9% στην ομάδα 4 εβδομάδων προσαρμογής). Η αναλογία των ασθενών που κέρδισαν ≥ 15 γράμματα στην εβδομάδα 52 ήταν 32,5% στην ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και 30,9% στην ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών που επέκτειναν το μεσοδιάστημα της θεραπείας τους σε 12 εβδομάδες ή παραπάνω ήταν 42,3% στην ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και 49,6% στην ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Επιπλέον, στην ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής το 40,7% των ασθενών έκαναν επέκταση των μεσοδιαστημάτων σε 16 εβδομάδες. Κατά την τελευταία επίσκεψη έως την εβδομάδα 52, το 56,8% και 57,8% των ασθενών στις ομάδες των 2 εβδομάδων και 4 εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα, είχαν προγραμματισμένη την επόμενη ένεση σε ένα μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων ή και παραπάνω.

Κατά το δεύτερο έτος της μελέτης, η αποτελεσματικότητα γενικά διατηρήθηκε μέχρι και την τελευταία αξιολόγηση την εβδομάδα 96, με μέση βελτίωση στην όραση ή οπτική οξύτητα από την αρχική επίσκεψη 7,6 γραμμάτων για την ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και 6,1 γραμμάτων για την ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών που επέκτειναν το

μεσοδιάστημα της θεραπείας τους σε 12 εβδομάδες ή παραπάνω ήταν 56,9% για την ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και 60,2% για την ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Κατά την τελευταία επίσκεψη πριν από την εβδομάδα 96, το 64,9% και 61,2% των ασθενών στις ομάδες των 2 εβδομάδων και 4 εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα, είχαν προγραμματισμένη την επόμενη ένεση σε ένα μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων ή και παραπάνω. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας, οι ασθενείς στις ομάδες των 2 εβδομάδων και 4 εβδομάδων προσαρμογής έλαβαν κατά μέσο όρο 3,6 και 3,7 ενέσεις, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της διετούς θεραπευτικής περιόδου οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 10,4 ενέσεις.

Τα οπτικά και συστημικά προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοια με την αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε στις βασικές μελέτες VIEW 1 και VIEW 2.

Η ARIES ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη διάρκειας 104 εβδομάδων, σε 269 ασθενείς με υγρού τύπου AMD για την οποία δεν είχαν λάβει θεραπεία. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη μη κατωτερότητα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα καθώς και την ασφάλεια του δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης, το οποίο ξεκίνησε μετά από 3 διαδοχικές μηνιαίες δόσεις ακολουθούμενες από μία ένεση μετά από 2 μήνες έναντι του δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης που ξεκίνησε μετά από το πρώτο έτος θεραπείας.

Η μελέτη ARIES διερεύνησε επίσης το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία συχνότερη από κάθε 8 εβδομάδες με βάση την απόφαση του ερευνητή. Από τους 269 ασθενείς, 62 ασθενείς έλαβαν συχνότερη δόση, τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς αυτοί παρέμειναν στη μελέτη και έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τη βέλτιστη κλινική κρίση του ερευνητή, αλλά όχι συχνότερα από κάθε 4 εβδομάδες, και τα μεσοδιαστήματα θεραπείας τους μπορούσαν να παραταθούν και πάλι στη συνέχεια. Μετά την απόφαση για συχνότερη θεραπεία, το μεσοδιάστημα θεραπείας ήταν κατά μέσο όρο 6,1 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 104, η BCVA ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που χρειάστηκαν πιο εντατική θεραπεία, τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν χρειάστηκαν και η μέση αλλαγή στην BCVA από την έναρξη έως το τέλος της μελέτης ήταν $+2,3 \pm 15,6$ γράμματα. Μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε πιο συχνή θεραπεία, το 85,5% διατήρησε την όραση, δηλαδή έχασε λιγότερα από 15 γράμματα και το 19,4% κέρδισε 15 ή περισσότερα γράμματα. Το προφίλ ασφαλείας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία πιο συχνή από κάθε 8 εβδομάδες, ήταν συγκρίσιμο με τα δεδομένα ασφαλείας των VIEW 1 και VIEW 2.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αφλιβερσέπτης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονική θεραπεία μελέτες σε ασθενείς με δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO (COPERNICUS and GALILEO) με ένα σύνολο 358 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για την αποτελεσματικότητα (217 με την αφλιβερσέπτη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 22 έως 89 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 64 ετών. Στις CRVO μελέτες, περίπου το 52 % (112/217) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με την αφλιβερσέπτη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 18% (38/217) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 είτε σε 2 mg αφλιβερσέπτης χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (2Q4) είτε στην ομάδα ελέγχου όπου έλαβαν εικονικές ενέσεις κάθε 4 εβδομάδες για ένα σύνολο 6 ενέσεων.

Μετά από 6 συνεχόμενες μηνιαίες ενέσεις, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο εάν πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια επαναχορήγησης της θεραπείας, εκτός από τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου της μελέτης GALILEO, οι οποίοι συνέχισαν να λαμβάνουν εικονικές ενέσεις μέχρι την εβδομάδα 52. Μετά από αυτό το χρονικό σημείο, όλοι οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην BCVA κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Μια δευτερεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

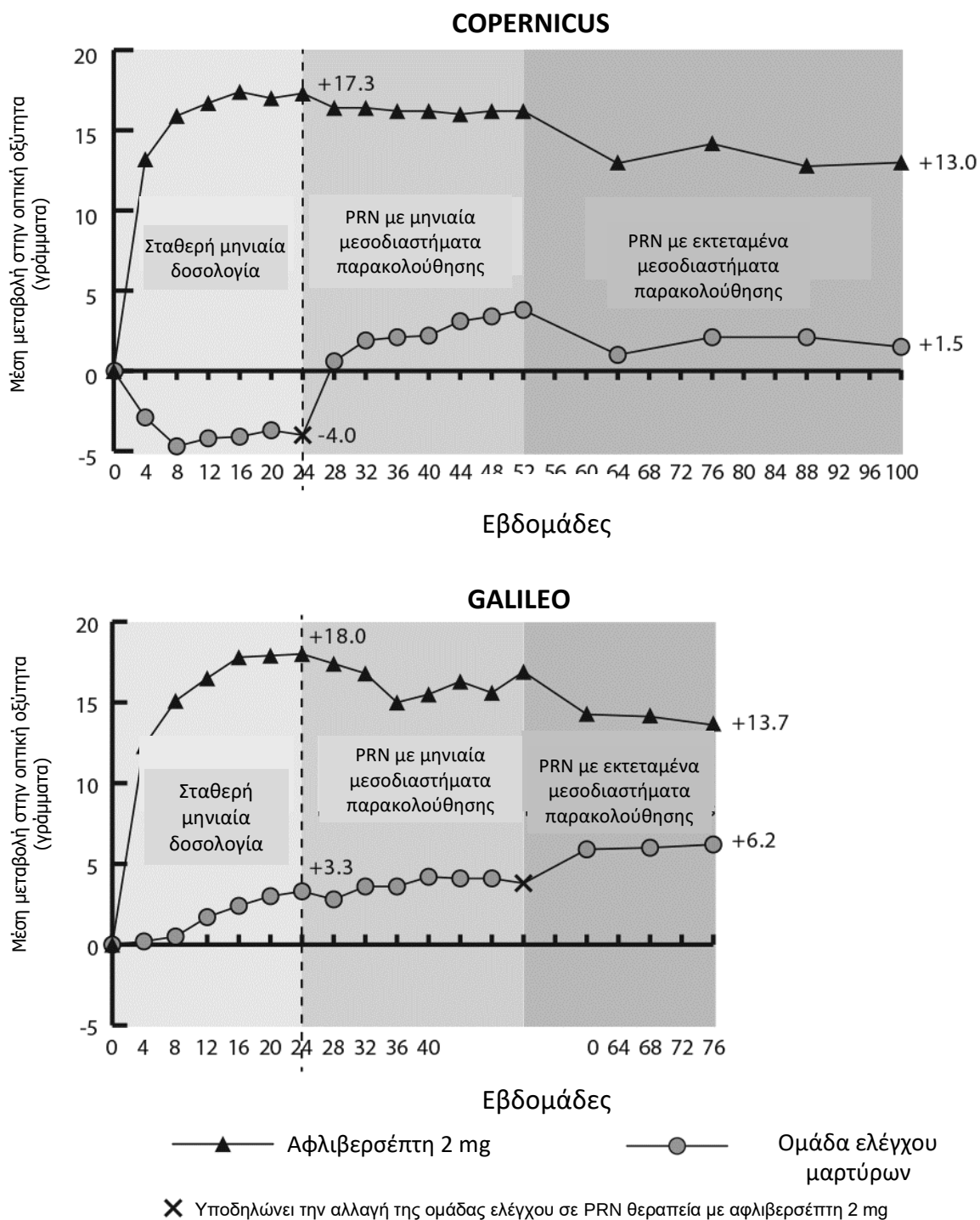
Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της αφλιβερσέπτης και στις δύο μελέτες. Η μέγιστη βελτίωση στην οπτική οξύτητα επιτεύχθηκε στους 3 μήνες με επακόλουθη σταθεροποίηση ως προς την οπτική οξύτητα και ως προς το κεντρικό πάχος του αμφιβληστροειδούς μέχρι τους 6 μήνες. Η στατιστικά σημαντική διαφορά διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση και των δύο μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και στο Σχήμα 2 παρακάτω.

Πίνακας 3: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24, εβδομάδα 52 και εβδομάδα 76/100 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF^Γ) στις μελέτες COPERNICUS και GALILEO

Εκβάσεις αποτελεσματικό τητας	COPERNICUS						GALILEO					
	24 εβδομάδες		52 εβδομάδες		100 εβδομάδες		24 εβδομάδες		52 εβδομάδες		76 εβδομάδες	
	Αφλιβερσέ πτη 2 mg Q4 (N = 114)	Ομάδα ελέγχου (N = 73)	Αφλιβερσ έπτη 2 mg (N = 114)	Ομάδα ελέγχου ^{E)} (N = 73)	Αφλιβερσ έπτη ^{Στ)} 2 mg (N = 114)	Ομάδα ελέγχου ^{E,Στ)} (N = 73)	Αφλιβερσέ πτη 2 mg Q4 (N = 103)	Ομάδα ελέγχου (N = 68)	Αφλιβερσ έπτη 2 mg (N = 103)	Ομάδα Ελέγχο υ (N = 68)	Αφλιβερσ έπτη ^{Ζ)} 2 mg (N = 103)	Ομάδα ελέγχου ^{Ζ)} (N = 68)
Αναλογία των ασθενών με κέρδος ≥ 15 γράμματα όρασης από την αρχική τιμή	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Σταθμισμένη διαφορά ^{A,B,Γ)} (95% CI) Τιμή p	44,8% (33,0 - 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8 - 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1 - 40,3) P=0,0003		38,3% (24,4 - 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0 - 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3 - 42,6) p=0,0004	
Μέση μεταβολή στην BCVA ^{Γ)} όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^{Γ)} από την αρχική τιμή (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)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{A,Γ,Δ,E)} (95% CI) Τιμή p	21,7 (17,4 - 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7 - 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7 - 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8 - 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2 - 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1 - 13,1) p=0,0070	

- A) Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας αφλιβερσέπτης 2 mg στις εβδομάδες Q4 μείον την τιμή της ομάδας ελέγχου
- B) Διαφορά και διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) προσαρμοσμένη για περιοχή (Αμερική έναντι του υπόλοιπου κόσμου για την COPERNICUS και Ευρώπη έναντι Ασίας/Ειρηνικού για την GALILEO) και κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)
- Γ) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)
LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)
SD: Standard deviation (Τυπική απόκλιση)
LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) από ANCOVA
- A) Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων και διάστημα εμπιστοσύνης (CI) με βάση ένα μοντέλο ANCOVA με παράγοντες την ομάδα θεραπείας, την περιοχή (Αμερική έναντι του υπόλοιπου κόσμου για την COPERNICUS και Ευρώπη έναντι Ασίας/Ειρηνικού για την GALILEO) και την κατηγορία αρχική τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)
- E) Στη μελέτη COPERNICUS, οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου μπορούσαν να λάβουν αφλιβερσέπτη ανάλογα με τις ανάγκες τους με συχνότητα μέχρι και κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της περιόδου από την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 52 οι ασθενείς είχαν επισκέψεις κάθε 4 εβδομάδες
- Στ) Στη μελέτη COPERNICUS, οι ασθενείς τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα αφλιβερσέπτης 2 mg έλαβαν αφλιβερσέπτη 2 mg ανάλογα με τις ανάγκες τους με συχνότητα μέχρι και κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 96· οι ασθενείς είχαν υποχρεωτικές τριμηνιαίες επισκέψεις, αλλά μπορούσαν να έχουν επισκέψεις ακόμη και με συχνότητα κάθε 4 εβδομάδες εάν ήταν απαραίτητο
- Z) Στη μελέτη GALILEO, οι ασθενείς τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα αφλιβερσέπτης 2 mg έλαβαν αφλιβερσέπτη 2 mg ανάλογα με τις ανάγκες τους κάθε 8 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 68 οι ασθενείς είχαν υποχρεωτικές επισκέψεις κάθε 8 εβδομάδες.



Σχήμα 1: Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 76/100, στην οπτική οξύτητα κατά ομάδα θεραπείας για τις μελέτες COPERNICUS και GALILEO (Πλήρης ανάλυση δεδομένων)

Στη μελέτη GALILEO, το 86,4% (n=89) της ομάδας της αφλιβερσέπτης και το 79,4% (n=54) της εικονικής ομάδας είχαν αιμάτωση CRVO ως αρχική τιμή. Κατά την εβδομάδα 24, αυτή ήταν 91,8% (n=89) στην ομάδα της αφλιβερσέπτης και 85,5% (n=47) στην εικονική ομάδα. Αυτές οι αναλογίες διατηρήθηκαν κατά την εβδομάδα 76 με 84,3% (n=75) στην ομάδα της αφλιβερσέπτης και 84,0% στην εικονική ομάδα.

Στη μελέτη COPERNICUS, το 67,5% (n=77) της ομάδας της αφλιβερσέπτης και το 68,5% (n=50) της εικονικής ομάδας είχαν αιμάτωση CRVO ως αρχική τιμή. Κατά την εβδομάδα 24, αυτή ήταν 87,4% (n=90) στην ομάδα της αφλιβερσέπτης και 58,6% (n=34) στην εικονική ομάδα. Αυτές οι αναλογίες διατηρήθηκαν κατά την εβδομάδα 100 με 76,8% (n=76) στην ομάδα της αφλιβερσέπτης και 78% (n=39) στην εικονική ομάδα. Οι ασθενείς στην εικονική ομάδα είχαν την επιλογή να λάβουν αφλιβερσέπτη από την εβδομάδα 24.

Η ευεργετική επίδραση της θεραπείας με την αφλιβερσέπτη στη λειτουργία της όρασης ήταν παρόμοια στις υποομάδες των ασθενών κατά την έναρξη, με καλή και μη καλή αιμάτωση αμφιβληστροειδούς. Οι επιδράσεις της θεραπείας σε όλες τις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, κατάσταση αιμάτωσης αμφιβληστροειδούς, διάρκεια CRVO) σε κάθε μελέτη ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα των συνολικών πληθυσμών.

Στη συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων των μελετών GALILEO και COPERNICUS, η αφλιβερσέπτη έδειξε σημαντικά κλινικές αλλαγές σε σχέση με τις αρχικές τιμές έναρξης στο προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που αποτελούσε το ερωτηματολόγιο του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου Οπτικής Λειτουργίας (NEI VFQ-25). Το μέγεθος αυτών των αλλαγών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρουσιάζεται στις δημοσιευμένες μελέτες και το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 15 γράμματα στην κλίμακα «καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας» (BCVA).

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αφλιβερσέπτης αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία μελέτη σε ασθενείς με δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO (VIBRANT) που συμπεριλάμβανε ημι-κεντρική της αμφιβληστροειδικής φλέβας. Συνολικά 181 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία και αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα (91 με την αφλιβερσέπτη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 42 έως 94 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 65 ετών. Στη BRVO μελέτη, περίπου το 58% (53/91) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με την αφλιβερσέπτη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 23% (21/91) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Στη μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1, είτε σε ομάδα 2 mg αφλιβερσέπτης χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες ακολουθώντας 6 αρχικές μηνιαίες ενέσεις, ή σε ομάδα φωτοπηξίας λέιζερ χορηγούμενη στην αρχική επίσκεψη (ομάδα ελέγχου λέιζερ). Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου λέιζερ μπορούσαν να λάβουν επιπρόσθετη φωτοπηξία λέιζερ (ονομάζεται 'θεραπεία διάσωσης με λέιζερ') στην αρχή της εβδομάδας 12, με το λιγότερο διάστημα ανάμεσα στις θεραπείες 12 εβδομάδες. Με βάση τα προκαθορισμένα κριτήρια οι ασθενείς στην ομάδα με λέιζερ μπορούσαν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με αφλιβερσέπτη 2 mg από την εβδομάδα 24 με χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες για 3 μήνες ακολουθούμενη για κάθε 8 εβδομάδες.

Στη μελέτη VIBRANT, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην BCVA κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική όραση και η ομάδα της αφλιβερσέπτης ήταν ανώτερη της ομάδας ελέγχου λέιζερ.

Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της αφλιβερσέπτης στη μελέτη VIBRANT. Η πορεία της οπτικής βελτίωσης ήταν ραγδαία και έφτασε τη μέγιστη τιμή στους 3 μήνες με διατήρηση των αποτελεσμάτων μέχρι το μήνα 12.

Στην ομάδα του λέιζερ, 67 ασθενείς έλαβαν θεραπεία διάσωσης με την αφλιβερσέπτη με έναρξη την εβδομάδα 24 (Ομάδα ελέγχου με ενεργή θεραπεία/αφλιβερσέπτη 2 mg) με αποτέλεσμα βελτίωσης στην οπτική οξύτητα περίπου 5 γράμματα από την εβδομάδα 24 έως 52.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση της μελέτης VIBRANT παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στο Σχήμα 3 παρακάτω.

Πίνακας 4: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24 και εβδομάδα 52 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF) στη μελέτη VIBRANT

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	VIBRANT			
	24 Εβδομάδες		52 Εβδομάδες	
	Αφλιβερεσέπτη 2 mg Q4 (N=91)	Ενεργός ομάδα (λείζερ) (N=90)	Αφλιβερεσέπτη 2 mg Q8 (N=91) ^{Δ)}	Ενεργός ομάδα (λείζερ) / Αφλιβερεσέπτη 2 mg ^{Ε)} (N=90)
Αναλογία των ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή %	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Σταθμισμένη διαφορά ^{Α,Β)} (%) (95% CI)	26,6% (13,0, 40,1)		16,2% (2,0, 30,5)	
Τιμή p	p =0,0003		p=0,0296	
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{Α, Γ)} (95% CI)	10,5 (7,1, 14,0)		5,2 (1,7, 8,7)	
Τιμή p	p<0,0001		p=0,0035 ^{στ)}	

^{Α)} Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας της αφλιβερεσέπτης 2 mg στις εβδομάδες Q4 μείον την τιμή της ομάδας ελέγχου λείζερ

^{Β)} Διαφορά και 95% (CI) υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Mantel-Haenszel προσαρμοσμένη για περιοχή (Αμερική έναντι Ιαπωνίας) και κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)

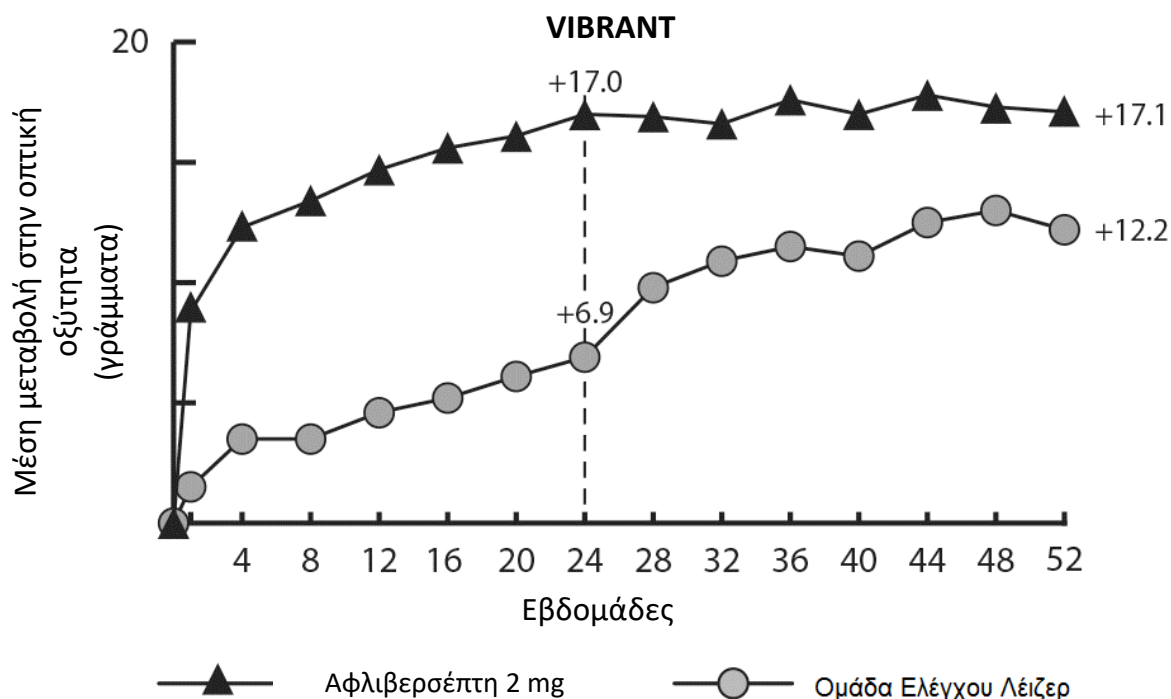
^{Γ)} LS: μέση διαφορά και 95% CI βάση του μοντέλου ANCOVA με την ομάδα θεραπείας, κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$) και περιοχή (Νότια Αμερική έναντι Ιαπωνίας) ως σταθερές επιδράσεις και αρχική τιμή BCVA ως συμμεταβλητή.

BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

^{Δ)} Από την εβδομάδα 24 η θεραπεία με την ομάδα θεραπείας της αφλιβερεσέπτης παρατάθηκε για όλους τους ασθενείς από 4 εβδομάδες σε 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 48.

^{Ε)} Κατά την έναρξη της εβδομάδας 24 οι ασθενείς στην ομάδα Λείζερ μπορούσαν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με αφλιβερεσέπτη εάν υπήρχε τουλάχιστον ένα προκαθορισμένο κριτήριο επιλογής. Από το σύνολο, 67 ασθενείς σε αυτή την ομάδα έλαβαν θεραπεία διάσωσης με αφλιβερεσέπτη. Το σταθερό δοσολογικό σχήμα διάσωσης με αφλιβερεσέπτη ήταν 3 φορές αφλιβερεσέπτη 2 mg κάθε 4 εβδομάδες ακολουθούμενο από ενέσεις κάθε 8 εβδομάδες.

^{στ)} Ονομαστική τιμή p



Σχήμα 3: Μέση μεταβολή στο BCVA όπως μετρήθηκε από ETDRS Βαθμολογία Γραμμάτων κατά την εβδομάδα 52 στη μελέτη VIBRANT

Ο αριθμός των ασθενών με καλή αιμάτωση, κατά την έναρξη της μελέτης, που ξεκίνησαν αγωγή με αφλιβερεσέπτη ή φωτοπηξία λέιζερ ήταν 60% και 68% αντίστοιχα. Κατά την εβδομάδα 24 αυτές οι αναλογίες ήταν 80% και 67% αντίστοιχα. Στην ομάδα με την αφλιβερεσέπτη η αναλογία των ασθενών με αιμάτωση διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52. Στην ομάδα λέιζερ, όπου οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια να λάβουν θεραπεία διάσωσης με αφλιβερεσέπτη από την εβδομάδα 24, η αναλογία των ασθενών με αιμάτωση αυξήθηκε στο 78% κατά την εβδομάδα 52.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αφλιβερεσέπτης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ενεργά ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με DME (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). Ένα σύνολο 862 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα οι 576 τυχαιοποιήθηκαν με την αφλιβερεσέπτη.

Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 23 έως 87 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 63 ετών. Στις DME μελέτες, περίπου το 47% (268/576) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με την αφλιβερεσέπτη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 9% (52/576) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η πλειονότητα των ασθενών και στις δυο μελέτες είχαν Διαβήτη τύπου II.

Και στις δυο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 σε 1 από 3 δοσολογικά σχήματα:

- 1) Αφλιβερεσέπτη 2 mg, χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες μετά από 5 αρχικές μηνιαίες δόσεις (αφλιβερεσέπτη 2Q8),
- 2) Αφλιβερεσέπτη 2 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (αφλιβερεσέπτη 2Q4) και
- 3) Φωτοπηξία με λέιζερ της ωχράς κηλίδας (ενεργή ομάδα ελέγχου).

Ξεκινώντας από την εβδομάδα 24, οι ασθενείς που πληρούσαν έναν προκαθορισμένο ουδό απώλειας της όρασης ήταν επιλέξιμοι να λάβουν πρόσθετη θεραπεία: οι ασθενείς στην ομάδα της

αφλιβερσέπτης μπορούσαν να λάβουν λείζερ και οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου μπορούσαν να λάβουν αφλιβερσέπη.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή κατά την εβδομάδα 52 της καλύτερα διορθούμενης όρασης (BCVA) από την αρχική τιμή και οι δύο ομάδες της αφλιβερσέπτης 2Q8 και της αφλιβερσέπτης 2Q4 αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές και ήταν ανώτερες ως προς την ομάδα ελέγχου. Αυτό το όφελος διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 100.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση των μελετών VIVID^{DME} και VISTA^{DME} παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στο Σχήμα 4 παρακάτω.

Πίνακας 5: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 100 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF) στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 εβδομάδες			100 εβδομάδες			52 εβδομάδες			100 εβδομάδες		
	Αφλιβερσέπτη	Αφλιβερσέπτη	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ)	Αφλιβερσέπτη	Αφλιβερσέπτη	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία	Αφλιβερσέπτη	Αφλιβερσέπτη	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία	Αφλιβερσέπτη	Αφλιβερσέπτη	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία
	2 mg Q8 ^A (N = 135)	2 mg Q4 (N = 136)	(N = 132)	2 mg Q8 ^A (N = 135)	2 mg Q4 (N = 136)	(λείζερ) (N = 132)	2 mg Q8 ^A (N = 151)	2 mg Q4 (N = 154)	(λείζερ) (N = 154)	2 mg Q8 ^A (N = 151)	2 mg Q4 (N = 154)	(λείζερ) (N = 154)
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τον πίνακα αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^E από την αρχική τιμή	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{B,Γ,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3 - 11,8)	9,3 (6,5 - 12,0)		8,2 (5,2 - 11,3)	10,7 (7,6 - 13,8)		10,45 (7,7 - 13,2)	12,19 (9,4 - 15,0)		10,1 (7,0 - 13,3)	10,6 (7,1 - 14,2)	
Αναλογία των ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Σταθμισμένη διαφορά ^{Δ,Γ,E} (97,5% CI)	24% (13,5 - 34,9)	23% (12,6 - 33,9)		19,0% (8,0 - 29,9)	26,1% (14,8 - 37,5)		23% (13,5 - 33,1)	34% (24,1 - 44,4)		20,1% (9,6 - 30,6)	25,8% (15,1 - 36,6)	

^A Μετά την έναρξη της θεραπείας με 5 μηνιαίες ενέσεις

^B Ο μέσος LS και το CI με βάση ένα μοντέλο ANCOVA με τη μέτρηση αρχικής τιμής BCVA ως συµμεταβλητή και παράγοντα για την ομάδα θεραπείας. Επιπροσθέτως, η περιοχή (Ευρώπη/Αυστραλία έναντι Ιαπωνίας) συµπεριλήφθηκε ως παράγοντας για την VIVID^{DME}, και το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) και/ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) ως παράγοντας για την VISTA^{DME}.

^Γ Η διαφορά είναι η ομάδα της αφλιβερσέπτης µείον την ομάδα υπάρχουσας ενεργού θεραπείας (λείζερ)

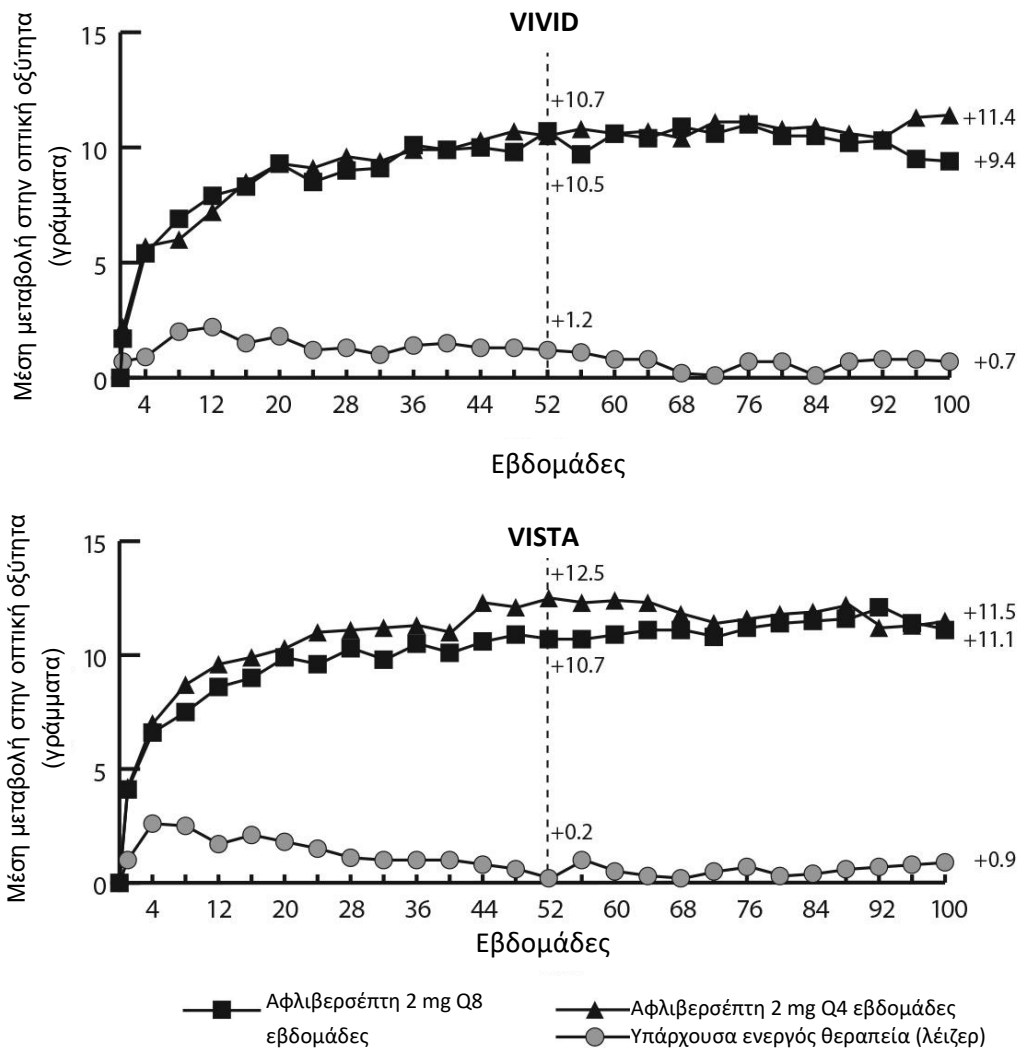
^Δ Η διαφορά µε το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) και το στατιστικό έλεγχο υπολογίζεται µε χρήση ενός σχήματος στάθµισης κατά Mantel-Haenszel προσαρμοσμένο κατά περιοχή (Ευρώπη/Αυστραλία έναντι Ιαπωνίας) για την VIVID^{DME} και ιατρικό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) για την VISTA^{DME}

^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωµένη οπτική οξύτητα)

LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)

LS: Μέσος στη µέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος µέσω ANCOVA

CI: Confidence interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)



Σχήμα 4: Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τον πίνακα αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 100 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}

Οι επιδράσεις της θεραπείας στις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, προηγούμενη αντι-VEGF θεραπεία) σε κάθε μελέτη και στη συνδυασμένη ανάλυση ήταν γενικά σύμφωνες με τα αποτελέσματα στους συνολικούς πληθυσμούς.

Στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, 36 (9%) και 197 (43%) ασθενείς έλαβαν προηγούμενη αντι-VEGF θεραπεία, αντίστοιχα, με 3μηνη ή μεγαλύτερη περίοδο έκπλυσης. Οι επιδράσεις της θεραπείας στην υποομάδα των ασθενών οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα του VEGF ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα VEGF.

Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο ήταν επιλέξιμοι για να λάβουν αντι-VEGF θεραπεία στον άλλο οφθαλμό τους εάν αυτό κρινόταν αναγκαίο από τον ιατρό. Στη μελέτη VISTA^{DME}, 217 (70,7%) ασθενείς της αφλιβεροσέπτης έλαβαν αμφοτερόπλευρες ενέσεις αφλιβεροσέπτης μέχρι την εβδομάδα 100, ενώ στη μελέτη VIVID^{DME}, 97 (35,8%) ασθενείς της αφλιβεροσέπτης έλαβαν διαφορετική αντι-VEGF θεραπεία στον άλλο οφθαλμό τους.

Μια ανεξάρτητη συγκριτική μελέτη (DRCR.net Protocol T) έκανε χρήση ενός ευέλικτου δοσολογικού σχήματος με βάση αυστηρά κριτήρια επανάληψης θεραπείας καθοριζόμενα από τα αποτελέσματα της εξέτασης OCT και την όραση. Στην ομάδα θεραπείας με αφλιβερσέπτη (n=224) την εβδομάδα 52, αυτό το δοσολογικό σχήμα οδήγησε ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να λαμβάνουν ένα μέσο όρο 9,2 ενέσεις, που είναι παρόμοιο με τον αριθμό χορήγησης δόσεων στην ομάδα της αφλιβερσέπτης 2Q8 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, όπου συνολικά η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην ομάδα θεραπείας με αφλιβερσέπτη Protocol T ήταν συγκρίσιμη με την ομάδα της αφλιβερσέπτης 2Q8 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}. Στην ομάδα Protocol T παρατηρήθηκε ένας μέσος όρος κέρδους βελτίωσης 13,3 γραμμάτων με ένα 42% των ασθενών να έχουν κέρδος τουλάχιστον 15 γράμματα στην όρασή τους από την αρχική τιμή. Τα αποτελέσματα ασφάλειας έδειξαν ότι η συνολική επίπτωση οφθαλμικών και μη οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων των αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων – ATEs) ήταν συγκρίσιμα σε όλες τις ομάδες θεραπειών σε κάθε μελέτη και μεταξύ των μελετών.

Η VIOLET, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη 100 εβδομάδων, σε ασθενείς με DME, συνέκρινε τρία διαφορετικά δοσολογικά σχήματα της αφλιβερσέπτης 2 mg για τη θεραπεία του DME, μετά από τουλάχιστον έναν χρόνο θεραπείας με σταθερά μεσοδιαστήματα, κατά τον οποίο η θεραπεία ξεκίνησε με 5 διαδοχικές μηνιαίες δόσεις ακολουθούμενες από χορήγηση κάθε 2 μήνες. Η μελέτη αξιολόγησε τη μη κατωτερότητα της αφλιβερσέπτης 2 mg χορηγούμενου μέσω ενός δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης (2T&E όπου τα διαστήματα των ενέσεων διατηρήθηκαν στο ελάχιστο των 8 εβδομάδων και σταδιακά επεκτάθηκαν βάσει των κλινικών και ανατομικών αποτελεσμάτων) και της αφλιβερσέπτης 2 mg χορηγούμενης ανάλογα με τις ανάγκες (2PRN όπου οι ασθενείς παρακολουθούνταν κάθε 4 εβδομάδες και η χορήγηση γινόταν όταν χρειαζόταν, με βάση τα κλινικά και ανατομικά αποτελέσματα), σε σύγκριση με την αφλιβερσέπτη 2 mg χορηγούμενη κάθε 8 εβδομάδες (2Q8) για το δεύτερο και τρίτο έτος θεραπείας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (αλλαγή στην BCVA από την έναρξη έως την εβδομάδα 52) ήταν $0,5 \pm 6,7$ γράμματα στην ομάδα 2T&E και $1,7 \pm 6,8$ γράμματα στην ομάδα 2PRN σε σύγκριση με $0,4 \pm 6,7$ γράμματα στην ομάδα 2Q8, επιτυγχάνοντας στατιστική μη κατωτερότητα ($p < 0,0001$ και για τις δύο συγκρίσεις, NI περιθώριο 4 γραμμάτων). Οι αλλαγές στην BCVA από την έναρξη έως την εβδομάδα 100 ήταν σε συνέπεια με τα αποτελέσματα της εβδομάδας 52: $-0,1 \pm 9,1$ γράμματα στην ομάδα 2T&E και $1,8 \pm 9,0$ γράμματα στην ομάδα 2PRN σε σύγκριση με $0,1 \pm 7,2$ γράμματα στην ομάδα 2Q8. Ο μέσος αριθμός ενέσεων σε διάστημα 100 εβδομάδων ήταν 12,3, 10,0 και 11,5 για τα 2Q8fix, 2T&E και 2PRN, αντίστοιχα.

Τα προφίλ ασφάλειας ως προς τα οφθαλμικά και συστημικά συμβάματα και στις 3 ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις βασικές μελέτες VIVID και VISTA.

Στην ομάδα 2T&E, οι αυξήσεις και οι μειώσεις στα μεσοδιαστήματα της ένεσης ήταν στη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή. Στη μελέτη συστήθηκαν αυξήσεις των 2 εβδομάδων.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αφλιβερσέπτης αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε Ασιάτες ασθενείς με μυωπική CNV. Ένα σύνολο 121 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα (90 με την αφλιβερσέπτη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 27 έως 83 ετών με μέση τιμή τα 58 έτη. Στη μελέτη της μυωπικής CNV, περίπου το 36% (33/91) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβερσέπτη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 10% (9/91) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 για να λάβουν είτε 2 mg αφλιβερσέπτης ενδοϋαλοειδικά ή ενέσεις εικονικού φαρμάκου χορηγούμενες μία φορά κατά την έναρξη της μελέτης με πρόσθετες ενέσεις χορηγούμενες μηνιαίως σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου μέχρι

την εβδομάδα 24, όταν αξιολογήθηκε το κύριο καταληκτικό σημείο. Κατά την εβδομάδα 24, οι ασθενείς οι οποίοι είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για να λάβουν την πρώτη δόση της αφλιβερσέπτης. Ακολούθως, οι ασθενείς και στις δύο ομάδες συνέχισαν να είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για πρόσθετες ενέσεις σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου.

Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της αφλιβερσέπτης για το κύριο καταληκτικό σημείο (μεταβολή στην BCVA) και το επιβεβαιωτικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (αναλογία των ασθενών που κέρδισαν 15 γράμματα στην BCVA) κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Οι διαφορές και για τα δύο καταληκτικά σημεία διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 48.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση της μελέτης MYRROR παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και στο Σχήμα 5 παρακάτω.

Πίνακας 6: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24 (κύρια ανάλυση) και κατά την εβδομάδα 48 στη μελέτη MYRROR (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF^{A)})

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	MYRROR			
	24 Εβδομάδες		48 Εβδομάδες	
	Αφλιβερσέπτ η 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο (N = 31)	Αφλιβερσέπτ η 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο/ Αφλιβερσέπτ η 2 mg (N = 31)
Μέση μεταβολή στην BCVA ^{B)} όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο ^{Γ,Δ,Ε)} (95% CI)	14,1 (10,8 - 17,4)		9,5 (5,4 - 13,7)	
Αναλογία των ασθενών με > 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Σταθμισμένη διαφορά ^{ΣΤ,Δ)} (95% CI)	29,2% (14,4 - 44,0)		21,0% (1,9 - 40,1)	

^{A)} LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)

^{B)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)

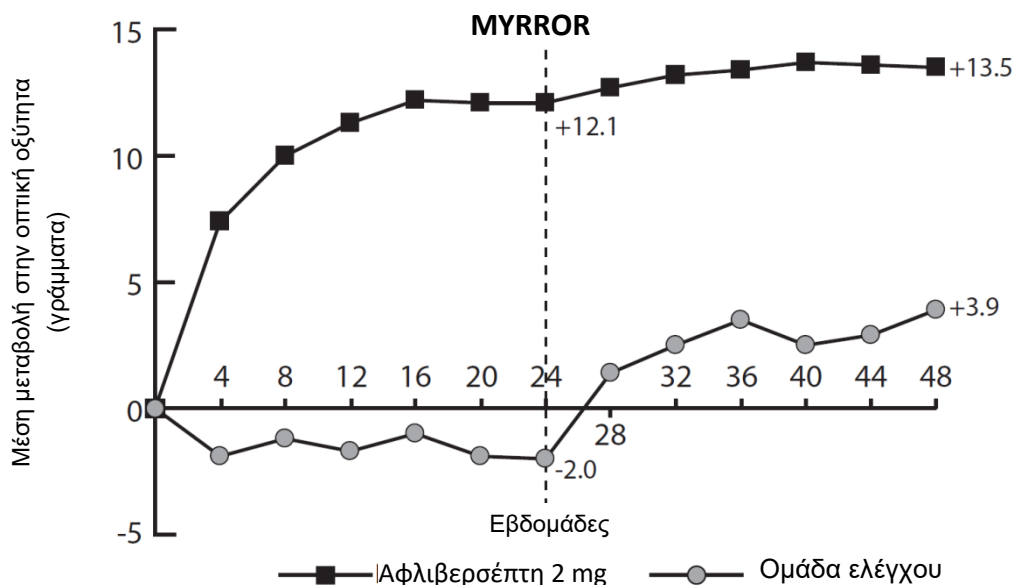
SD: Standard Deviation (Τυπική απόκλιση)

^{Γ)} Μέσος LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω μοντέλου ANCOVA

^{Δ)} CI: Confidence Interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)

^{Ε)} MLS μέση διαφορά και 95% CI βάσει ενός μοντέλου ANCOVA με την ομάδα θεραπείας και τη χώρα (ονομασίες χώρας) ως σταθερές επιδράσεις, και την αρχική τιμή BCVA ως συμμεταβλητή.

^{ΣΤ)} Η διαφορά και η τιμή 95% CI υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) προσαρμοσμένη για τη χώρα (ονομασίες χώρας)



Σχήμα 5: Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 48 στην οπτική οξύτητα κατά ομάδα θεραπείας για τη μελέτη MYRROR (Πλήρης ανάλυση δεδομένων, LOCF)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την αφλιβερόσепτη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στους πληθυσμούς υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπικής CNV (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η αφλιβερόσепτη χορηγείται απευθείας στο υαλοειδές σώμα για να ασκήσει τις τοπικές δράσεις του στον οφθαλμό.

Απορρόφηση / Κατανομή

Η αφλιβερόσепτη απορροφάται αργά από τον οφθαλμό στη συστηματική κυκλοφορία μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση και παρατηρείται στη συστηματική κυκλοφορία κυρίως ως ένα ανενεργό, σταθερό σύμπλοκο με τον VEGF. Εντούτοις, μόνο η «ελεύθερη αφλιβερόσепτη» είναι ικανή να δεσμεύσει τον ενδογενή VEGF.

Σε μια φαρμακοκινητική υπομελέτη σε 6 ασθενείς με νεοαγγειακή, υγρού τύπου AMD με συχνή δειγματοληψία, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερόσепτης (συστηματική C_{max}) ήταν χαμηλές, με μέση τιμή περίπου 0,02 μικρογραμμάρια/ml (εύρος 0 έως 0,054) εντός 1 έως 3 ημερών μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση 2 mg, και ήταν μη ανιχνεύσιμες δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Η αφλιβερόσепτη δε συσσωρεύεται στο πλάσμα με την ενδοϋαλοειδική χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερόσепτης είναι περίπου 50 έως 500 φορές κάτω από τη συγκέντρωση αφλιβερόσепτης που απαιτείται για την αναστολή της βιολογικής δραστηριότητας του συστηματικού VEGF κατά 50% σε μοντέλα σε ζώα, στα οποία παρατηρήθηκαν μεταβολές της αρτηριακής πίεσης αφότου τα κυκλοφορούντα επίπεδα της ελεύθερης αφλιβερόσепτης έφθασαν περίπου τα 10 μικρογραμμάρια/ml, και επέστρεψε στην αρχική τιμή όταν τα επίπεδα έπεσαν κάτω από περίπου 1 μικρογραμμάριο/ml. Εκτιμάται ότι μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση 2 mg στους ασθενείς, η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερόσепτης είναι πάνω από 100 φορές χαμηλότερη από τη συγκέντρωση της αφλιβερόσепτης που απαιτείται για τη δέσμευση του συστηματικού VEGF κατά το ήμισυ της μέγιστης τιμής (2,91 μικρογραμμάρια/ml) σε μια μελέτη

με υγιείς εθελοντές. Συνεπώς, συστηματικές φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, είναι απίθανες.

Φαρμακοκινητικές υπομελέτες σε ασθενείς με CRVO, BRVO, DME ή μυωπική CNV με μέση C_{max} της ελεύθερης αφλιβερσέπτης στο πλάσμα ήταν παρόμοια με τις τιμές σε εύρος: 0,03 έως 0,05 μικρογραμμάρια/ml και οι ατομικές τιμές δεν ξεπέρασαν τα 0,14 μικρογραμμάρια/ml. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης αφλιβερσέπτης στο πλάσμα καθόρισαν τις τιμές χαμηλότερα ή κοντά στο κατώτερο επίπεδο κάτω από τα όρια ανίχνευσης γενικά εντός μίας εβδομάδας. Μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν πριν από την επόμενη χορήγηση μετά από 4 εβδομάδες σε όλους τους ασθενείς.

Αποβολή

Δεδομένου του ότι το Ορνιζ είναι ένας θεραπευτικός παράγοντας με βάση πρωτεΐνη, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μεταβολισμού.

Η ελεύθερη αφλιβερσέπτη δεσμεύει τον VEGF για να σχηματίσει ένα σταθερό, αδρανές σύμπλοκο. Όπως και με άλλες μεγάλες πρωτεΐνες, είναι αναμενόμενο ότι η κάθαρση τόσο της ελεύθερης όσο και της δεσμευμένης αφλιβερσέπτης γίνεται μέσω πρωτεολυτικού καταβολισμού.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με την αφλιβερσέπτη.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση των ασθενών στη μελέτη VIEW2, από τους οποίους το 40% είχε νεφρική δυσλειτουργία (24% ήπια, 15% μέτρια και 1% σοβαρή), δεν αποκάλυψε διαφορές όσον αφορά τις συγκεντρώσεις πλάσματος του δραστικού φαρμάκου μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση κάθε 4 ή 8 εβδομάδες.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με CRVO στη μελέτη GALILEO, σε ασθενείς με DME στη μελέτη VIVID^{DME}, και σε ασθενείς με μυωπική CNV στη μελέτη MYRROR.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες σχετικά με την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, διαπιστώθηκαν μόνο σε συστηματική έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν σημαντικά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση στην προοριζόμενη κλινική δόση, υποδηλώνοντας μικρή συσχέτιση με την κλινική χρήση.

Παρατηρήθηκαν διαβρώσεις και εξελκώσεις του αναπνευστικού επιθηλίου στις ρινικές κόγχες σε πιθήκους στους οποίους έγινε ενδοϋαλοειδική χορήγηση αφλιβερσέπτης, με συστηματική έκθεση πάνω από τη μέγιστη έκθεση του ανθρώπου. Η συστηματική έκθεση με βάση την C_{max} και AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη ήταν περίπου 200 και 700 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση 2 mg. Στο ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) των 0,5 mg/οφθαλμό στους πιθήκους, η συστηματική έκθεση ήταν 42 και 56 φορές υψηλότερη με βάση την C_{max} και AUC, αντίστοιχα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο δράση της αφλιβερσέπτης.

Μια επίδραση της αφλιβερσέπτης στην ενδομήτρια ανάπτυξη καταδείχθηκε σε μελέτες της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε έγκυα κουνέλια με ενδοφλέβια (3 έως 60 mg/kg) καθώς και υποδόρια (0,1 έως 1 mg/kg) χορήγηση. Το επίπεδο NOAEL της μητέρας ήταν στη δόση των 3 mg/kg ή 1 mg/kg, αντίστοιχα. NOAEL για την επίδραση στην ανάπτυξη δεν αναγνωρίστηκε. Στη δόση του 0,1 mg/kg, η συστηματική έκθεση με βάση την C_{max} και τη σωρευτική AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη ήταν

περίπου 17 και 10 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση των 2 mg.

Οι επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα αξιολογήθηκαν ως μέρος μιας 6μηνης μελέτης σε πιθήκους με ενδοφλέβια χορήγηση αφλιβερσέπτης σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 3 έως 30 mg/kg. Παρατηρήθηκε απουσία ή ακανόνιστη εμμηνορρυσία με μεταβολές στα επίπεδα των θηλυκών ορμονών αναπαραγωγής και μεταβολές στη μορφολογία και κινητικότητα του σπέρματος, σε όλα τα επίπεδα δόσης. Με βάση την C_{max} και AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη που παρατηρήθηκαν στην ενδοφλέβια δόση των 3 mg/kg, η συστηματική έκθεση ήταν περίπου 4.900 και 1.500 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από την έκθεση που παρατηρήθηκε στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση 2 mg. Όλες οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισόξινο φωσφορικό νάτριο, διυδρικό
Όξινο φωσφορικό δινάτριο, διυδρικό
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

43 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 30°C για μια περίοδο μέχρι 3 ημερών. Μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου, προχωρήστε υπό άσηπτες συνθήκες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία μόνο με φιαλίδιο
Διάλυμα σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό βουτυλίου). Κάθε φιαλίδιο περιέχει εξαγωγίμο όγκο τουλάχιστον 0,1 ml. Μέγεθος συσκευασίας 1 φιαλιδίου.

Συσκευασία με φιαλίδιο + βελόνα με φίλτρο
Διάλυμα σε φιαλίδιο (γυαλί τύπου I) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό βουτυλίου) και βελόνα με φίλτρο 5 micron, 18 G × 1 ½ ίντσες. Κάθε φιαλίδιο περιέχει εξαγωγίμο όγκο τουλάχιστον 0,1 ml. Μέγεθος συσκευασίας 1 φιαλιδίου + 1 βελόνας με φίλτρο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση μόνο σε έναν οφθαλμό.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περισσότερη ποσότητα από την συνιστώμενη δόση των 2 mg αφλιβερσέπτης (ισοδύναμη με 0,05 ml). Ο επιπλέον όγκος θα πρέπει να απορριφθεί πριν από τη χορήγηση.

Το διάλυμα θα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό ή για κάθε μεταβολή της φυσικής εμφάνισης πριν από τη χρήση. Σε περίπτωση που παρατηρείται κάτι από τα παραπάνω, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Συσκευασία μόνο με φιαλίδιο

Για την προετοιμασία και την ενδοϋαλοειδική ένεση, απαιτούνται τα ακόλουθα ιατροτεχνολογικά προϊόντα για μία χρήση:

- μια βελόνα με φίλτρο 5 μm (18 G x 1½")
- μια βελόνα ένεσης (30 G x ½")
- μια αποστειρωμένη σύριγγα του 1 ml (με ένδειξη για τα 0,05 ml)

Αυτά τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα δεν περιλαμβάνονται στην παρούσα συσκευασία.

Συσκευασία με φιαλίδιο + βελόνα με φίλτρο

Για την προετοιμασία και την ενδοϋαλοειδική ένεση, απαιτούνται τα ακόλουθα ιατροτεχνολογικά προϊόντα για μία χρήση:

- μια βελόνα με φίλτρο 5 μm (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, παρέχεται)
- μια βελόνα ένεσης (30 G x ½", δεν περιλαμβάνεται στην παρούσα συσκευασία)
- μια αποστειρωμένη σύριγγα του 1 ml (με ένδειξη για τα 0,05 ml, δεν περιλαμβάνεται στην παρούσα συσκευασία).

Βελόνα με φίλτρο:

Βελόνα με φίλτρο, όχι για ένεση στο δέρμα. Μην αποστειρώνετε τη βελόνα με φίλτρο σε κλίβανο. Μην την χρησιμοποιείτε εάν η επιμέρους συσκευασία είναι κατεστραμμένη. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη βελόνα με φίλτρο σε εγκεκριμένο συλλέκτη αιχμηρών αντικειμένων.

Προσοχή: Η επαναχρησιμοποίηση της βελόνας με φίλτρο μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη ή άλλη ασθένεια / τραυματισμό.

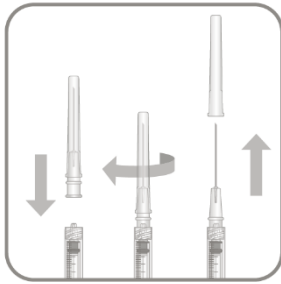
Για την ενδοϋαλοειδική ένεση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα ένεσης 30 G x ½ ίντσες.

Οδηγίες για τη χρήση του φιαλιδίου:

1. Αφαιρέστε το πλαστικό πώμα και απολυμάνετε το εξωτερικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου.



2. Συνδέστε τη βελόνα με φίλτρο 5 micron, 18 G × 1 ½ ίντσες, σε αποστειρωμένη σύριγγα του 1 ml.



3. Σπρώξτε τη βελόνα με φίλτρο μέσα στο κέντρο του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου μέχρι η βελόνα να εισαχθεί εντελώς μέσα στο φιαλίδιο και το άκρο της να αγγίζει τον πυθμένα ή το άκρο του πυθμένα του φιαλιδίου.

4. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αντλήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του Ορυνίζ μέσα στη σύριγγα, διατηρώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση, ελαφρώς κεκλιμένο για να διευκολύνετε την πλήρη άντληση. Για την αποτροπή της εισαγωγής αέρα, επιβεβαιώστε ότι το λοξό άκρο της βελόνας με φίλτρο είναι βυθισμένο μέσα στο υγρό. Συνεχίστε να γέρνετε το φιαλίδιο κατά την άντληση κρατώντας το λοξό άκρο της βελόνας με φίλτρο βυθισμένο μέσα στο υγρό.

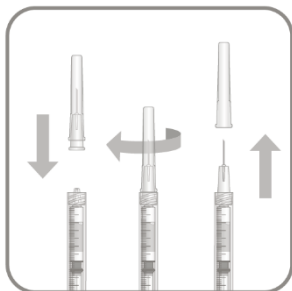


5. Βεβαιωθείτε ότι η ράβδος του εμβόλου έχει τραβηχτεί επαρκώς προς τα πίσω κατά την εκκένωση του φιαλιδίου, έτσι ώστε να αδειάσει πλήρως η βελόνα με φίλτρο.

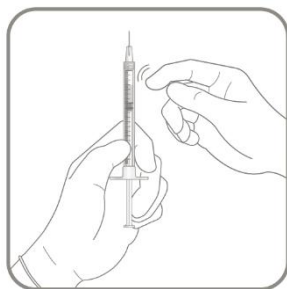
6. Αφαιρέστε τη βελόνα με φίλτρο και απορρίψτε την με σωστό τρόπο.

Σημείωση: Η βελόνα με φίλτρο δεν προορίζεται για να χρησιμοποιείται για ενδοϋαλοειδική ένεση.

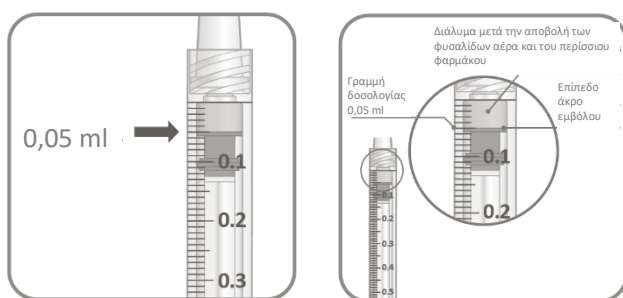
7. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, περιστρέψτε σταθερά μια βελόνα ένεσης 30 G x ½ ίντσες στο άκρο της σύριγγας.



8. Κρατώντας τη σύριγγα με τη βελόνα να κοιτάζει προς τα πάνω, ελέγξτε τη σύριγγα για φυσαλίδες. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες, κτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάκτυλό σας μέχρι όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος.



9. Εξαλείψτε όλες τις φυσαλίδες και αποβάλετε την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, πιέζοντας αργά το έμβολο, έτσι ώστε το επίπεδο άκρο του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη γραμμή που υποδεικνύει τα 0,05 ml επάνω στη σύριγγα.



10. Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από ένα φιαλίδιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και επακόλουθης μόλυνσης. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Νοεμβρίου 2024

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Oruniviz 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 40 mg αφλιβερσέπτης*.

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει εξαγώγιμο όγκο τουλάχιστον 0,1 ml, που ισοδυναμεί με τουλάχιστον 4 mg αφλιβερσέπτης. Αυτό παρέχει ωφέλιμη ποσότητα για τη χορήγηση μίας μόνο δόσης των 0,05 ml που περιέχουν 2 mg αφλιβερσέπτης σε ενήλικους ασθενείς.

*Πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τμήματα των εξωκυτταρικών περιοχών των υποδοχέων 1 και 2 του ανθρώπινου VEGF (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας) συντετηγμένα στο τμήμα Fc του ανθρώπινου IgG1 και παρασκευάζεται σε K1 κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 0,3 mg πολυσορβικό 20 (E 432).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο)

Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο, ισο-ωσμωτικό διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Oruniviz ενδείκνυται για ενήλικους, για τη θεραπεία

- της νεοαγγειακής (υγρού τύπου) ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς κηλίδας (AMD) (βλ. παράγραφο 5.1),
- της διαταραχής της όρασης λόγω δευτεροπαθούς οιδήματος της ωχράς κηλίδας από απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κλαδικής RVO ή κεντρικής RVO) (βλ. παράγραφο 5.1).
- της διαταραχής της όρασης λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME) (βλ. παράγραφο 5.1),
- της διαταραχής της όρασης λόγω μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (μυωπική CNV) (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Oruniviz προορίζεται για ενδοϋαλοειδική ένεση μόνο.

Το Ορυνίζ πρέπει να χορηγείται μόνο από εξειδικευμένο ιατρό με εμπειρία στη διεξαγωγή ενδοϋαλοειδικών ενέσεων.

Δοσολογία

Υγρού τύπου AMD

Η συνιστώμενη δόση για το Ορυνίζ είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 0,05 ml.

Η θεραπεία με το Ορυνίζ ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικές δόσεις. Στη συνέχεια το μεσοδιάστημα της θεραπείας επεκτείνεται σε δύο μήνες.

Με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού για την οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα, το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να διατηρηθεί στους δύο μήνες ή να επεκταθεί περισσότερο, χρησιμοποιώντας ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης κατά το οποίο τα μεσοδιαστήματα των ενέσεων αυξάνονται σε 2 ή 4 εβδομαδιαίες προσαυξήσεις ώστε να διατηρηθεί σταθερή η οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα. Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα επιδεινωθούν, τα μεσοδιαστήματα θεραπείας θα πρέπει να μειωθούν αντιστοίχως.

Δεν υπάρχει κάποια απαίτηση για παρακολούθηση ανάμεσα στις ενέσεις. Με βάση την κρίση του θεράποντα ιατρού το πρόγραμμα επισκέψεων παρακολούθησης μπορεί να είναι πιο συχνό από τις επισκέψεις των ενέσεων.

Δεν έχει μελετηθεί μεσοδιάστημα θεραπείας μεγαλύτερο από τέσσερις μήνες ή μικρότερο από 4 εβδομάδες ανάμεσα στις ενέσεις (βλ. παράγραφο 5.1).

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO (κλαδική RVO ή κεντρική RVO)

Η συνιστώμενη δόση για το Ορυνίζ είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 0,05 ml. Μετά την αρχική ένεση, η θεραπεία δίνεται ανά μήνα. Το διάστημα ανάμεσα σε δυο δόσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερο από ένα μήνα.

Εάν η οπτική οξύτητα και τα ανατομικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο ασθενής δεν επωφελείται από τη θεραπεία, το Ορυνίζ θα πρέπει να διακόπτεται.

Η μηνιαία θεραπεία συνεχίζει μέχρι να επιτευχθεί η μέγιστη οπτική οξύτητα και / ή να μην υπάρχουν σημεία ενεργού δραστηριότητας της νόσου. Μπορεί να χρειαστούν τρεις ή περισσότερο διαδοχικές μηνιαίες ενέσεις.

Η θεραπεία μπορεί ακολούθως να συνεχίζεται με ένα δοσολογικό σχήμα «θεραπείας και επέκτασης» με βαθμιαία αύξηση των διαστημάτων θεραπείας ώστε να διατηρηθούν σταθερές οι οπτικές και/ ή οι ανατομικές παράμετροι, ωστόσο δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να συνοψίζουν τη διάρκεια αυτών των διαστημάτων. Αν οι οπτικές και/ ή ανατομικές παράμετροι επιδεινωθούν, το μεσοδιαστήμα της θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί αναλόγως.

Η παρακολούθηση και το πρόγραμμα θεραπείας θα πρέπει να καθορίζεται από το θεράποντα ιατρό βάσει της ατομικής ανταπόκρισης του ασθενούς.

Η παρακολούθηση της πορείας της νόσου μπορεί να περιλαμβάνει κλινική εξέταση, κλινικό εργαστηριακό ή απεικονιστικό έλεγχο (π.χ. οπτική τομογραφία συνοχής ή φλουοροαγγειογραφία)

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Η συνιστώμενη δόση για το Ορυνίζ είναι 2 mg αφλιβερσέπτης, που ισοδυναμεί με 0,05 ml.

Η θεραπεία με το Ορυνίζ ξεκινά με μία ένεση ανά μήνα, για πέντε διαδοχικές δόσεις, και στη συνέχεια μία ένεση κάθε δύο μήνες.

Με βάση την κρίση του ιατρού σχετικά με την οπτική οξύτητα και / ή τα ανατομικά αποτελέσματα, το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να διατηρηθεί στους 2- μήνες ή να εξατομικευθεί, όπως με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης κατά το οποίο τα μεσοδιαστήματα των θεραπειών συνήθως αυξάνονται με προσαύξηση 2 εβδομάδων ώστε να διατηρηθεί σταθερή η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για διαστήματα θεραπειών μεγαλύτερα των 4 μηνών. Εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα επιδεινωθούν, τα μεσοδιαστήματα θεραπείας θα πρέπει να μειωθούν αντιστοίχως. Δεν έχουν μελετηθεί διαστήματα θεραπειών μικρότερα των 4 εβδομάδων μεταξύ των ενέσεων (βλ. παράγραφο 5.1). Το πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει να καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

Εάν τα οπτικά και ανατομικά αποτελέσματα δείχνουν ότι ο ασθενής δεν ωφελείται από τη συνεχιζόμενη θεραπεία, το Ορυνίζ θα πρέπει να διακοπεί.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η συνιστώμενη δόση για το Ορυνίζ είναι μια εφάπαξ ενδοϋαλοειδική ένεση 2 mg αφλιβερσέπτης, που αντιστοιχεί με 0,05 ml.

Πρόσθετες δόσεις μπορούν να χορηγηθούν εάν η οπτική οξύτητα και/ή τα ανατομικά αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η νόσος επιμένει. Οι υποτροπές θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ως νέες εκδηλώσεις της νόσου.

Το πρόγραμμα παρακολούθησης θα πρέπει να καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

Το διάστημα ανάμεσα σε δυο δόσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερο από ένα μήνα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ή/και νεφρική δυσλειτουργία με την αφλιβερσέπτη.

Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν υποδεικνύουν ανάγκη για προσαρμογή της δόσης με την αφλιβερσέπτη σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένος πληθυσμός

Δεν απαιτούνται ειδικές ρυθμίσεις. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας άνω των 75 ετών με DME.

Τρόπος χορήγησης

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική και τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, από εξειδικευμένο ιατρό με εμπειρία στη διεξαγωγή ενδοϋαλοειδικών ενέσεων. Γενικά, πρέπει να διασφαλίζεται η επαρκής αναισθησία και ασηψία, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης τοπικού μικροβιοκτόνου ευρέος φάσματος (π.χ. ιωδιούχος ποβιδόνη εφαρμοζόμενη στο περιοφθαλμικό δέρμα, το βλέφαρο και την οφθαλμική επιφάνεια).

Συνιστώνται απολύμανση των χεριών, με τη διαδικασία προετοιμασίας χειρουργείου, αποστειρωμένα γάντια, αποστειρωμένο πεδίο και αποστειρωμένος βλεφαροδιαστολέας (ή ισοδύναμο).

Αμέσως μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Η κατάλληλη παρακολούθηση μπορεί να περιλαμβάνει έλεγχο της αιμάτωσης της κεφαλής του οπτικού νεύρου ή τονομέτρηση. Εάν απαιτείται, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμος αποστειρωμένος εξοπλισμός για παρακέντηση.

Μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση, στους ενήλικους ασθενείς πρέπει να δοθούν οδηγίες για την αναφορά τυχόν συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν ενδοφθαλμίτιδα (π.χ. πόνος του οφθαλμού, ερυθρότητα του οφθαλμού, φωτοφοβία, θολή όραση) χωρίς καθυστέρηση.

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός οφθαλμού μόνο. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από μια προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και επακόλουθης λοίμωξης.

Ενήλικες

Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει περισσότερο από τη συνιστώμενη δόση των 2 mg αφλιβερσέπτης (που ισοδυναμεί με 0,05 ml ενέσιμο διάλυμα). Ο εξαγωγίμος όγκος από τη σύριγγα είναι η ποσότητα που μπορεί να απορριφθεί από τη σύριγγα και δεν είναι αυτός που πρέπει να χρησιμοποιηθεί στο σύνολό του. Για την προγεμισμένη σύριγγα Oruviz, ο εξαγωγίμος όγκος είναι τουλάχιστον 0,1 ml. **Ο επιπλέον όγκος πρέπει να απορρίπτεται πριν την ένεση της συνιστώμενης δόσης** (βλ. παράγραφο 6.6).

Η ένεση όλου του περιεχόμενου όγκου της προγεμισμένης σύριγγας θα μπορούσε να οδηγήσει σε υπερδοσολογία. Για να απομακρυνθούν οι φυσαλίδες αέρα μαζί με την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, πιέστε αργά το έμβολο ώστε **το άνω άκρο κάτω από τον θόλο του ελαστικού πώματος εισχώρησης να ευθυγραμμιστεί με την ημιδιαφανή ένδειξη δόσης επάνω στη σύριγγα** (ισοδυναμεί με 0,05 ml, δηλ. 2 mg αφλιβερσέπτης) (βλ. παραγράφους 4.9 και 6.6).

Η βελόνα της ένεσης πρέπει να εισάγεται 3,5-4 mm πίσω από το σκληροκερατοειδές όριο μέσα στην υαλοειδική κοιλότητα, αποφεύγοντας τον οριζόντιο μεσημβρινό και στοχεύοντας προς το κέντρο του βολβού. Στη συνέχεια χορηγείται ο ενέσιμος όγκος των 0,05 ml. Διαφορετικό σημείο του σκληρού θα πρέπει να χρησιμοποιείται στις επακόλουθες ενέσεις.

Μετά την ένεση, κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν πρέπει να απορρίπτεται.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία αφλιβερσέπτη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ενεργή ή ενδεχόμενη οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη.

Ενεργή σοβαρή ενδοφθάλμια φλεγμονή.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Ενδοϋαλοειδικές ενέσεις – σχετιζόμενες αντιδράσεις

Οι ενδοϋαλοειδικές ενέσεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με αφλιβερσέπτη, έχουν συσχετιστεί με ενδοφθαλμίτιδα, ενδοφθάλμια φλεγμονή, ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, ρήξη του αμφιβληστροειδούς και ιατρογενή τραυματικό καταρράκτη (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη χορήγηση του Oruviz, πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα κατάλληλες άσηπτες τεχνικές ένεσης. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της εβδομάδας μετά την ένεση προκειμένου να είναι δυνατή η έγκαιρη θεραπεία σε περίπτωση εμφάνισης λοίμωξης. Στους ενήλικους ασθενείς θα πρέπει να δοθούν οδηγίες για την αναφορά χωρίς καθυστέρηση, τυχόν συμπτωμάτων που μπορεί να υποδηλώνουν ενδοφθαλμίτιδα και αυτά θα πρέπει να αντιμετωπιστούν κατάλληλα.

Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει περισσότερο από την συνιστώμενη δόση των 2 mg αφλιβερσέπτης (που ισοδυναμεί με 0,05 ml) για τους ενήλικους ασθενείς. Ο επιπλέον όγκος θα πρέπει να απορριφθεί πριν από τη χορήγηση (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6).

Αυξήσεις στην ενδοφθάλμια πίεση έχουν παρατηρηθεί εντός 60 λεπτών από την ενδοϋαλοειδική ένεση, συμπεριλαμβανομένων και των ενέσεων με αφλιβερσέπτη (βλ. παράγραφο 4.8). Απαιτείται ειδική προφύλαξη σε ασθενείς με γλαύκωμα που δεν ελέγχονται επαρκώς (μην ενέσετε την αφλιβερσέπτη ενώ η ενδοφθάλμια πίεση είναι ≥ 30 mmHg). Σε όλες τις περιπτώσεις, και η ενδοφθάλμια πίεση και η αιμάτωση της κεφαλής του οπτικού νεύρου πρέπει επομένως να παρακολουθούνται και να ελέγχονται κατάλληλα.

Ανοσογονικότητα

Καθώς είναι μια θεραπευτική πρωτεΐνη, υπάρχει η πιθανότητα ανοσογονικότητας με την αφλιβερσέπτη (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς να αναφέρουν τυχόν σημεία ή συμπτώματα ενδοφθάλμιας φλεγμονής, π.χ. πόνο, φωτοφοβία, ή ερυθρότητα, τα οποία μπορεί να αποτελούν κλινικά σημεία που αποδίδονται σε υπερευαισθησία.

Συστηματικές επιδράσεις

Μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση με αναστολείς VEGF, έχουν αναφερθεί συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες που περιλαμβάνουν μη οφθαλμικές αιμορραγίες και αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα και υπάρχει ένας θεωρητικός κίνδυνος αυτές οι ενέργειες να συνδέονται με την αναστολή των VEGF. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με CRVO, BRVO, DME ή μυωπική CNV με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικών ισχαιμικών επεισοδίων ή εμφράγματος του μυοκαρδίου εντός των προηγούμενων 6 μηνών. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία αυτών των ασθενών.

Άλλα

Όπως και με άλλες ενδοϋαλοειδικές αντι-VEGF θεραπείες για AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV, ισχύουν επίσης τα ακόλουθα:

- Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αφλιβερσέπτη και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά (βλ. παράγραφο 5.1). Εάν διεξάγεται αμφοτερόπλευρη θεραπεία την ίδια χρονική περίοδο αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συστηματικής έκθεσης, που πιθανώς να αυξήσει τον κίνδυνο για συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες.
- Η ταυτόχρονη χρήση άλλων αντι-VEGF παραγόντων (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας).

- Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την ταυτόχρονη χρήση αφλιβερσέπτης με άλλα αντι-VEGF σκευάσματα (συστηματικά ή οφθαλμικά).
- Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανάπτυξη ρωγμής του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς μετά από αντι-VEGF θεραπεία για υγρού τύπου AMD, συμπεριλαμβάνουν μεγάλη ή/και υψηλή αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς. Κατά την έναρξη της θεραπείας με την αφλιβερσέπτη, απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου για ρωγμές του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς.
- Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με ρηγματογενή αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπές της ωχράς κηλίδας σταδίου 3 ή 4.
- Στην περίπτωση ρωγμής του αμφιβληστροειδούς, η δόση θα πρέπει να ανασταλεί και η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει εκ νέου πριν η ρωγμή αποκατασταθεί επαρκώς.
- Η δόση θα πρέπει να ανασταλεί και η θεραπεία δε θα πρέπει να αρχίσει νωρίτερα από την επόμενη προγραμματισμένη θεραπεία σε καταστάσεις όπως:
 - μείωση της καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας (BVCA) κατά ≥ 30 γράμματα σε σύγκριση με την τελευταία αξιολόγηση της οπτικής οξύτητας.
 - υπαμφιβληστροειδική αιμορραγία που εμπλέκει το κεντρικό βοθρίο, ή εάν το μέγεθος της αιμορραγίας είναι $\geq 50\%$ της συνολικής περιοχής της βλάβης.
- η δόση θα πρέπει να ανασταλεί για μία περίοδο 28 ημερών πριν ή μετά από προγραμματισμένη ή διενεργηθείσα ενδοφθάλμια χειρουργική επέμβαση.
- Η αφλιβερσέπτη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο (βλ. παράγραφο 4.6).
- Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική ένεση αφλιβερσέπτης (βλ. παράγραφο 4.6).
- Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία των ασθενών με ισχαιμικού τύπου CVRO και BRVO. Η θεραπεία δε συνιστάται σε ασθενείς που παρουσιάζουν κλινικά σημεία μη αναστρέψιμης απώλειας της οπτικής λειτουργίας από ισχαιμία.

Ομάδες ασθενών με περιορισμένα δεδομένα

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία ατόμων με DME λόγω διαβήτη τύπου I ή σε διαβητικούς ασθενείς με HbA1c άνω του 12% ή με παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η αφλιβερσέπτη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργές συστηματικές λοιμώξεις ή σε ασθενείς με ταυτόχρονες παθήσεις των οφθαλμών όπως αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή της ωχράς κηλίδας. Δεν υπάρχει επίσης εμπειρία στη θεραπεία με την αφλιβερσέπτη σε διαβητικούς ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση. Αυτή η έλλειψη δεδομένων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από τον ιατρό κατά τη θεραπεία των ασθενών αυτών.

Στη μυωπική CNV δεν υπάρχει εμπειρία με την αφλιβερσέπτη στη θεραπεία μη Ασιατών ασθενών, ασθενών οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για μυωπική CNV, και ασθενών με εξωβοθρικές βλάβες.

Πληροφορίες για τα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει

- λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά μονάδα δόσης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».
- 0,015 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε δόση των 0,05 ml που ισοδυναμούν με 0,3 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η χρήση φωτοδυναμικής θεραπείας με βερτεπορφίνη (PDT) συμπληρωματικά στη θεραπεία με αφλιβερσέπτη δεν έχει μελετηθεί, επομένως δε μπορεί να τεκμηριωθεί το προφίλ ασφάλειας της πρακτικής αυτής.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία ενδοϋαλοειδική ένεση αφλιβερσέπτης (βλ. παράγραφο 4.4).

Κύηση

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη χρήση της αφλιβερσέπτης σε εγκύους.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν εμβρυοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Παρ' ότι η συστηματική έκθεση μετά από οφθαλμική χορήγηση είναι πολύ χαμηλή, το Opruniz δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το βρέφος.

Θηλασμός

Βάσει πολύ περιορισμένων δεδομένων για τον άνθρωπο, η αφλιβερσέπτη μπορεί να απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε χαμηλά επίπεδα. Η αφλιβερσέπτη είναι ένα μεγάλο πρωτεϊνικό μόριο και η ποσότητα του φαρμάκου που απορροφάται από το νεογνό αναμένεται να είναι η ελάχιστη. Οι επιπτώσεις της αφλιβερσέπτης στο νεογνό/βρέφος που θηλάζει είναι άγνωστες.

Σαν προληπτικό μέτρο, ο θηλασμός δεν συνιστάται κατά την διάρκεια της χρήσης του Opruniz.

Γονιμότητα

Τα αποτελέσματα από μελέτες σε ζώα με υψηλή συστηματική έκθεση καταδεικνύουν ότι η αφλιβερσέπτη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανδρική και γυναικεία γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Οι επιδράσεις αυτές δεν είναι αναμενόμενες μετά από οφθαλμική χορήγηση με πολύ χαμηλή συστηματική έκθεση.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ένεση με την αφλιβερσέπτη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω των δυνητικά προσωρινών διαταραχών της όρασης που σχετίζονται είτε με την ένεση ή με την οφθαλμολογική εξέταση. Οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα μέχρι η λειτουργία της όρασής τους να αποκατασταθεί επαρκώς.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Ένα σύνολο 3.102 ασθενών αποτέλεσε τον πληθυσμό ασφάλειας στις οκτώ μελέτες φάσης III. Μεταξύ αυτών, 2.501 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση των 2 mg.

Σοβαρές οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες στον οφθαλμό υπό μελέτη σχετιζόμενες με τη διαδικασία της ένεσης εμφανίστηκαν σε λιγότερες από 1 στις 1.900 ενδοϋαλοειδικές ενέσεις με την αφλιβερσέπτη και περιλάμβαναν τύφλωση, ενδοφθαλμίτιδα, αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς,

τραυματικό καταρράκτη, καταρράκτη, αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι πιο συχνές παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες (σε τουλάχιστον 5% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβεροσέπτη) ήταν αιμορραγία του επιπεφυκότα (25%), αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς (11%), μειωμένη οπτική οξύτητα (11%), άλγος του οφθαλμού (10%), καταρράκτης (8%), αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση (8%), αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος (7%) και εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος (7%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα ασφαλείας που περιγράφονται παρακάτω περιλαμβάνουν όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τις οκτώ μελέτες φάσης III στις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV με εύλογη πιθανότητα αιτιώδους σχέσης με τη διαδικασία της ένεσης ή με το φαρμακευτικό προϊόν.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου από τη θεραπεία που αναφέρθηκαν σε ασθενείς στις μελέτες φάσης III (συγκεντρωτικά δεδομένα των μελετών φάσης III) για τις ενδείξεις υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV) ή κατά τη διάρκεια παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία.

Κατηγορία/ Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία ***
Διαταραχές του οφθαλμού	Πολύ συχνές	Μειωμένη οπτική οξύτητα, Αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς Αιμορραγία του επιπεφυκότα, Πόνος του οφθαλμού
	Συχνές	Ρήξη του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς*, Αποκόλληση του μελαγχρόου επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, Εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς, Αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος, Καταρράκτης, Καταρράκτης φλοιώδης, Πυρηνικός καταρράκτης, Καταρράκτης υποκάψιος, Διάβρωση του κερατοειδούς, Εκδορά του κερατοειδούς, Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, Θαμπή όραση, Εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος, Αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος, Άλγος στο σημείο της ένεσης, Αίσθημα ξένου σώματος στους οφθαλμούς, Αυξημένη δακρύρροια, Οίδημα βλεφάρου, Αιμορραγία στο σημείο της ένεσης, Στικτή κερατίτιδα, Υπεραιμία του επιπεφυκότα, Υπεραιμία οφθαλμού

	Όχι συχνές	Ενδοφθαλμίτιδα **, Αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς, Ρήξη αμφιβληστροειδούς, Ιρίτιδα, Ραγοειδίτιδα, Ιριδοκυκλίτιδα, Θολερότητες φακού, Έλλειμμα επιθηλίου του κερατοειδούς, Ερεθισμός στο σημείο της ένεσης, Μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, Ερεθισμός των βλεφάρων «πρωτεϊνική ομίχλη» πρόσθιου θαλάμου, Οίδημα του κερατοειδούς
	Σπάνιες	Τύφλωση, Τραυματικός καταρράκτης, Υαλίτιδα, Υπόπυο
	Μη γνωστής συχνότητας	Σκληρίτιδα****

* Καταστάσεις γνωστές ως σχετιζόμενες με την υγρού τύπου AMD. Παρατηρήθηκαν μόνο στις μελέτες για την υγρού τύπου AMD

** Ενδοφθαλμίτιδα με θετική καλλιέργεια και αρνητική καλλιέργεια

*** Αναφορές υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνησμού, κνίδωσης και μεμονωμένων περιπτώσεων σοβαρών αναφυλακτικών / αναφυλακτοειδών αντιδράσεων

**** Αναφορές από παρακολούθηση μετά την κυκλοφορία

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε μελέτες φάσης III για την υγρού τύπου AMD, υπήρξε μια αύξηση της επίπτωσης της αιμορραγίας του επιπεφυκότα σε ασθενείς που λάμβαναν αντι-θρομβωτικούς παράγοντες. Αυτή η αυξημένη επίπτωση ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που θεραπεύονταν με ρανιμιζουμάμπη και αφλιβερσέπτη.

Αρτηριακά θρομβοεμβολικά επεισόδια (ATEs) είναι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται δυναμικά με τη συστηματική αναστολή του VEGF. Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένου του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφράγματος του μυοκαρδίου μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση αναστολέων του VEGF. Σε κλινικές δοκιμές με αφλιβερσέπτη σε ασθενείς με AMD, DME, RVO, μυωπική CNV και αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας (ROP), έχει παρατηρηθεί μια χαμηλή συχνότητα αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Για όλες τις ενδείξεις, δεν παρατηρήθηκε αξιοσημείωτη διαφορά ανάμεσα στις ομάδες που θεραπεύτηκαν με αφλιβερσέπτη και στις αντίστοιχες ομάδες σύγκρισης. Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα για ανοσογονικότητα με την αφλιβερσέπτη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Στις κλινικές δοκιμές, χρησιμοποιήθηκαν δόσεις έως και 4 mg σε μηνιαία μεσοδιαστήματα και υπήρξαν μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με 8 mg.

Η υπερδοσολογία με αυξημένο όγκο ένεσης μπορεί να αυξήσει την ενδοφθάλμια πίεση. Συνεπώς, σε περίπτωση υπερδοσολογίας, πρέπει να παρακολουθείται η ενδοφθάλμια πίεση και, εάν κρίνεται απαραίτητο από το θεράποντα ιατρό, να ξεκινά επαρκής θεραπεία (βλ. παράγραφο 6.6).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οφθαλμολογικά / αντιαγγειογενετικοί παράγοντες
Κωδικός ATC: S01LA05

Η αφλιβερσέπτη είναι μια ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από τμήματα των εξωκυτταρικών περιοχών των υποδοχέων 1 και 2 του ανθρώπινου VEGF συντετηγμένα στο τμήμα Fc του ανθρώπινου IgG1.

Η αφλιβερσέπτη παρασκευάζεται σε K1 κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO) με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Η αφλιβερσέπτη δρα ως διαλυτός «παραπλανητικός» υποδοχέας που δεσμεύει τον VEGF-A και PlGF με υψηλότερη συγγένεια από ό,τι οι φυσικοί τους υποδοχείς και μπορεί με τον τρόπο αυτό να αναστείλει τη σύνδεση και ενεργοποίηση αυτών των συγγενών υποδοχέων VEGF.

Μηχανισμός δράσης

Ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας-A (VEGF-A) και ο πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας (PlGF) είναι μέλη της οικογένειας VEGF αγγειογενετικών παραγόντων που μπορούν να δρουν ως ισχυροί μιτογόνοι, χημειοτακτικοί παράγοντες και παράγοντες αγγειακής διαπερατότητας για τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο VEGF δρα μέσω δύο υποδοχέων τυροσινικής κινάσης, VEGFR-1 και VEGFR-2, που είναι παρόντες στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων. Ο PlGF συνδέεται μόνο στον VEGFR-1, ο οποίος είναι επίσης παρών στην επιφάνεια των λευκοκυττάρων. Η εκτεταμένη ενεργοποίηση αυτών των υποδοχέων από τον VEGF-A μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα παθολογική νεοαγγείωση και υπερβολική αγγειακή διαπερατότητα. Ο PlGF μπορεί να έχει συνεργική δράση με τον VEGF-A σε αυτές τις διεργασίες και είναι επίσης γνωστό ότι προάγει τη λευκοκυτταρική διήθηση των ιστών και την αγγειακή φλεγμονή.

Το Ορνυζ είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Υγρού τύπου AMD

Η υγρού τύπου AMD χαρακτηρίζεται από παθολογική χοριοειδική νεοαγγείωση (CNV). Διαρροή αίματος και υγρού από την CNV μπορεί να προκαλέσει πάχυνση του αμφιβληστροειδούς ή οίδημα ή/και υπο-/ενδοαμφιβληστροειδική αιμορραγία, με αποτέλεσμα την απώλεια οπτικής οξύτητας.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβερσέπτη (μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικούς μήνες, και στη συνέχεια μία ένεση κάθε 2 μήνες), η πάχυνση του κέντρου του αμφιβληστροειδούς [CRT] μειώθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας και επίσης μειώθηκε το μέσο μέγεθος της βλάβης CNV, αποτελέσματα τα οποία είναι αντίστοιχα με εκείνα που παρατηρούνται με τη ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg μηνιαίως.

Στη μελέτη VIEW 1 παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις στο CRT στην οπτική τομογραφία συνοχής (OCT) (-130 και -129 microns την εβδομάδα 52 για την ομάδα της αφλιβερσέπτης 2 mg κάθε δύο μήνες και την ομάδα της ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg κάθε μήνα, αντίστοιχα). Επίσης στο χρονικό

σημείο των 52 εβδομάδων, στη μελέτη VIEW2 παρατηρήθηκαν μέσες μειώσεις στο CRT με βάση το OCT (-149 και -139 micron για τις ομάδες μελέτης της αφλιβερσέπτης 2 mg κάθε δύο μήνες και της ρανιμπιζουμάμπης 0,5 mg κάθε μήνα, αντίστοιχα).

Η μείωση του μεγέθους της CNV και η μείωση του CRT γενικά διατηρήθηκαν στο δεύτερο έτος των μελετών.

Η μελέτη ALTAIR διεξήχθη σε Ιάπωνες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή για την υγρού τύπου AMD και έδειξε παρόμοια αποτελέσματα με τις μελέτες VIEW, χρησιμοποιώντας 3 αρχικές μηνιαίες ενέσεις αφλιβερσέπτης 2 mg, ακολουθούμενες από μια ένεση μετά από 2 μήνες και συνεχίζοντας με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης με μεταβλητά μεσοδιαστήματα θεραπείας (προσαρμογές ανά 2 εβδομάδες ή 4 εβδομάδες) μέχρι το μέγιστο μεσοδιάστημα των 16 εβδομάδων σύμφωνα με τα προκαθορισμένα κριτήρια. Στην εβδομάδα 52, υπήρξαν μέσες μειώσεις στο πάχος του κεντρικού αμφιβληστροειδούς (CRT) με βάση το OCT από -134,4 και -126,1 microns για την ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και αντίστοιχα για την ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών χωρίς υγρό με βάση το OCT την εβδομάδα 52 ήταν 68,3% και 69,1% στις ομάδες 2 και 4 εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα. Η μείωση του CRT γενικά διατηρήθηκε στα δύο θεραπευτικά σκέλη κατά το δεύτερο έτος της μελέτης ALTAIR.

Η μελέτη ARIES σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη μη-κατωτερότητα του δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης για την αφλιβερσέπτη 2 mg, το οποίο ξεκίνησε αμέσως μετά από τη χορήγηση 3 αρχικών μηνιαίων ενέσεων και μιας επόμενης ένεσης μετά από 2 μήνες, έναντι του δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης που ξεκίνησε μετά από το πρώτο έτος θεραπείας. Για ασθενείς που χρειάστηκαν θεραπεία συχνότερη από κάθε 8 εβδομάδες (Q8), για τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης, το CRT παρέμεινε υψηλότερο, αλλά η μέση μείωση του CRT από την έναρξη έως την εβδομάδα 104 ήταν -160,4 microns, παρόμοια με εκείνη των ασθενών που έλαβαν θεραπεία ανά 8 εβδομάδες (Q8) ή σε λιγότερο συχνά διαστήματα.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO και BRVO

Στην CRVO και BRVO, παρουσιάζεται ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς η οποία ενεργοποιεί την απελευθέρωση VEGF που με τη σειρά του αποσταθεροποιεί τις σφιχτές συνδέσεις και προάγει τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η υπερέκφραση του VEGF σχετίζεται με τη λύση του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού, την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, οίδημα του αμφιβληστροειδούς, και επιπλοκές στη νεοαγγείωση.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 6 συνεχόμενες μηνιαίες ενέσεις αφλιβερσέπτης 2 mg παρατηρήθηκε μια συνεχής, γρήγορη και ισχυρή ανατομική ανταπόκριση (όπως μετρήθηκε από βελτιώσεις στο μέσο CRT. Κατά την εβδομάδα 24, η μείωση του CRT ήταν στατιστικά ανώτερη σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου και στις τρεις μελέτες (COPERNICUS για την CRVO: -457 έναντι -145 microns, GALILEO για την CRVO: -449 έναντι -169 microns, VIBRANT για την BRVO: -280 έναντι -128 microns). Αυτή η μείωση από την αρχική τιμή στο CRT διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της κάθε μελέτης την εβδομάδα 100 στην COPERNICUS, την εβδομάδα 76 στην GALILEO και την εβδομάδα 52 στην VIBRANT.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας, είναι επακόλουθο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειοδιαπερατότητα και βλάβη στα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς η οποία μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια οπτικής οξύτητας. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβερσέπτη, η πλειονότητα των οποίων καθορίστηκε ότι είχαν διαβήτη τύπου II, παρατηρήθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας γρήγορη και ισχυρή ανταπόκριση ως προς τη μορφολογία (CRT, DRSS επίπεδο).

Στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME} σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με αφλιβερσέπτη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου λείζερ παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντικότερη μέση μείωση

στο CRT από την αρχική τιμή κατά την εβδομάδα 52 ήταν -192,4 και -183,1 microns για τις ομάδες της αφλιβερσέπτης 2Q8 και -66,2 και -73,3 microns για τις ομάδες ελέγχου, αντίστοιχα. Κατά την εβδομάδα 100, η μείωση διατηρήθηκε με -195,8 και -191,1 microns για τις ομάδες της αφλιβερσέπτης 2Q8 και -85,7 και -83,9 microns για τις ομάδες ελέγχου, στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, αντίστοιχα.

Μια βελτίωση ≥ 2 βημάτων στο DRSS αξιολογήθηκε με προκαθορισμένο τρόπο στις VIVID^{DME} και VISTA^{DME}. Η κλίμακα DRSS ήταν βαθμολογήσιμη στο 73,7% των ασθενών στην VIVID^{DME} και στο 98,3% των ασθενών στην VISTA^{DME}. Κατά την εβδομάδα 52, 27,7% και 29,1% των ομάδων της αφλιβερσέπτης 2Q8, και 7,5% και 14,3% των ομάδων ελέγχου παρουσίασαν μια βελτίωση ≥ 2 βημάτων στο DRSS. Κατά την εβδομάδα 100, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 32,6% και 37,1% των ομάδων της αφλιβερσέπτης 2Q8 και 8,2% και 15,6% των ομάδων ελέγχου.

Η μελέτη VIOLET συνέκρινε τρία διαφορετικά δοσολογικά σχήματα της αφλιβερσέπτης 2 mg για τη θεραπεία του Διαβητικού Οιδήματος της Ωχράς Κηλίδας, μετά από τουλάχιστον έναν χρόνο θεραπείας με σταθερά μεσοδιαστήματα, κατά τον οποίο η θεραπεία ξεκίνησε με 5 διαδοχικές μηνιαίες δόσεις ακολουθούμενες από χορήγηση κάθε 2 μήνες. Την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 100 της μελέτης, δηλαδή το δεύτερο και το τρίτο έτος θεραπείας, οι μέσες αλλαγές στο CRT ήταν κλινικά παρόμοιες για τα δοσολογικά σχήματα θεραπεία και την επέκταση (2T&E), *pro re nata* (2PRN) και 2Q8, αντίστοιχα, -2,1, 2,2 και -18,8 microns την εβδομάδα 52 και 2,3, -13,9 και -15,5 microns την εβδομάδα 100.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση (μυωπική CNV) αποτελεί συχνή αιτία απώλειας της όρασης σε ενήλικες με παθολογική μυωπία. Αναπτύσσεται ως μηχανισμός επούλωσης τραύματος μετά από ρήξεις της μεμβράνης του Bruch και αντιπροσωπεύει το πιο απειλητικό για την όραση σύμβαμα στην παθολογική μυωπία.

Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβερσέπτη στη μελέτη MYRROR (μία ένεση χορηγούμενη κατά την έναρξη της θεραπείας, με πρόσθετες ενέσεις χορηγούμενες σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου), το CRT μειώθηκε σύντομα μετά την έναρξη της θεραπείας υπέρ της αφλιβερσέπτης κατά την εβδομάδα 24 (-79 microns και -4 microns για την ομάδα θεραπείας της αφλιβερσέπτης 2 mg και την ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα) και διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 48. Επίσης μειώθηκε το μέσο μέγεθος της βλάβης CNV.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Υγρού τύπου AMD

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αφλιβερσέπτης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με υπάρχουσα ενεργό θεραπεία μελέτες σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD (VIEW1 και VIEW2) με ένα σύνολο 2.412 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα (1.817 με την αφλιβερσέπτη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 49 έως 99 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας τα 76 έτη. Σε αυτές τις κλινικές μελέτες, περίπου το 89% (1.616/1.817) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβερσέπτη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 63% (1.139/1.817) ήταν ηλικίας 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Σε κάθε μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1:1 σε 1 από 4 δοσολογικά σχήματα:

- 1) αφλιβερσέπτη 2 mg, χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες μετά από 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις (αφλιβερσέπτη 2Q8),
- 2) αφλιβερσέπτη 2 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (αφλιβερσέπτη 2Q4),
- 3) αφλιβερσέπτη 0,5 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (αφλιβερσέπτη 0,5Q4) και
- 4) ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (ρανιμπιζουμάμπη 0,5Q4).

Στο δεύτερο έτος των μελετών, οι ασθενείς συνέχισαν την αρχική τυχαιοποιημένη δοσολόγηση αλλά με τροποποιημένο δοσολογικό σχήμα καθοδηγούμενο από την εκτίμηση των οπτικών και των ανατομικών αποτελεσμάτων, με μέγιστο καθοριζόμενο από το πρωτόκολλο δοσολογικό μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών στην ομάδα πρωτοκόλλου (*Per Protocol Set*) που διατήρησαν την όραση, δηλαδή απώλεια λιγότερων από 15 γραμμάτων οπτικής οξύτητας κατά την εβδομάδα 52 από την αρχική τιμή.

Στη μελέτη VIEW1, κατά την εβδομάδα 52, το 95,1% των ασθενών στην ομάδα της αφλιβερσέπτης 2Q8 διατήρησαν την όραση, σε σύγκριση με το 94,4% των ασθενών στην ομάδα ρανιμπιζουμάμπης 0,5Q4. Στη μελέτη VIEW2, κατά την εβδομάδα 52, το 95,6% των ασθενών στην ομάδα της αφλιβερσέπτης 2Q8 διατήρησαν την όραση σε σύγκριση με το 94,4% των ασθενών στην ομάδα ρανιμπιζουμάμπης 0,5Q4. Και στις δύο μελέτες η αφλιβερσέπτη καταδείχθηκε ότι είναι μη κατώτερη και κλινικά ισοδύναμη με την ομάδα ρανιμπιζουμάμπης 0,5Q4.

Λεπτομερή αποτελέσματα από τη συνδυασμένη ανάλυση και των δύο μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 2 και στο Σχήμα 1 παρακάτω.

Πίνακας 2: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 52 (κύρια ανάλυση) και κατά την εβδομάδα 96, συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες VIEW1 και VIEW2^{B)}

Έκβαση αποτελεσματικότητας	Αφλιβερσέπτη 2Q8 ^{E)} (αφλιβερσέπτη 2 mg κάθε 8 εβδομάδες μετά από 3 αρχικές μηνιαίες δόσεις) (N = 607)		Ρανιμπιζουμάμπη 0,5Q4 (ρανιμπιζουμάμπη 0,5 mg κάθε 4 εβδομάδες) (N = 595)	
	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 96	Εβδομάδα 52	Εβδομάδα 96
Μέσος αριθμός ενέσεων	7,6	11,2	12,3	16,5
Μέσος αριθμός ενέσεων (από εβδομάδες 52 έως 96)		4,2		4,7
Αναλογία ασθενών με < 15 γράμματα απώλεια από την αρχική τιμή (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Διαφορά ^{I)} (95% CI) ^{Δ)}	0,9% (-1,7 , 3,5) ^{Στ)}	0,8% (-2,3, 3,8) ^{Στ)}		

Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^{A)} από την αρχική τιμή	8,40	7,62	8,74	7,89
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{A)} (γράμματα ETDRS) ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Αναλογία ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Διαφορά ^{Γ)} (95% CI) ^{Δ)}	-1,5% (-6,8,3,8)	1,8% (-3,5, 7,1)		

A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)

LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω ANCOVA (Ανάλυση της συνδιακύμανσης)

PPS: Per Protocol Set

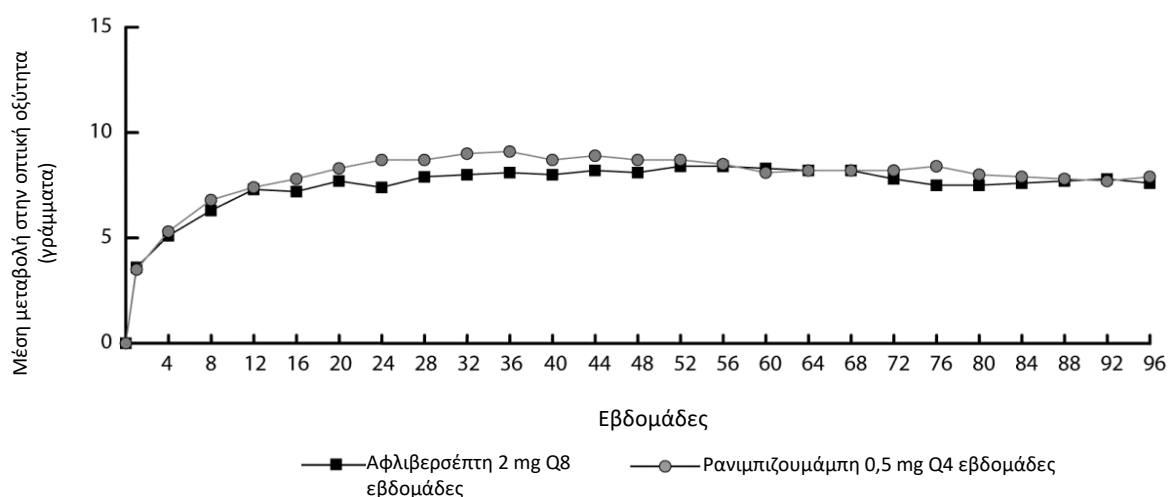
B) Full Analysis Set (FAS — Πλήρης ομάδα ανάλυσης), Last Observation Carried Forward (LOCF — Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης) για όλες τις αναλύσεις εκτός από την αναλογία των ασθενών που διατήρησαν την οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 52, η οποία είναι η ομάδα πρωτοκόλλου (PPS)

Γ) Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας της αφλιβεροσέπτης μείον την τιμή της ομάδας ρανιπιζουμάμπης. Μια θετική τιμή ευνοεί την αφλιβεροσέπτη.

Δ) Διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence interval — CI) υπολογιζόμενο μέσω κανονικής προσέγγισης

Ε) Μετά την έναρξη της θεραπείας με τρεις μηνιαίες δόσεις

Στ) Ένα διάστημα εμπιστοσύνης που βρίσκεται εξ ολοκλήρου πάνω από -10% υποδεικνύει μη κατωτερότητα της αφλιβεροσέπτης ως προς τη ρανιπιζουμάμπη



Σχήμα 1: Μέση μεταβολή στην οπτική οξύτητα από την αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 96 για τα συνδυασμένα δεδομένα από τις μελέτες View 1 και View 2

Στη συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων των μελετών VIEW1 και VIEW2, η αφλιβεροσέπτη κατέδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές από την αρχική τιμή στο προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας σύμφωνα με το National Eye Institute Visual Function

Questionnaire (NEI VFQ-25, Ερωτηματολόγιο Λειτουργίας της Όρασης του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου των Η.Π.Α.), χωρίς κλινικά σημαντικές διαφορές στη ρανιμπιζουμάμπη. Το μέγεθος αυτών των μεταβολών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στις δημοσιευμένες μελέτες, και το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 15 γράμματα στην κλίμακα «καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας» (BCVA).

Στο δεύτερο έτος των μελετών, η αποτελεσματικότητα διατηρήθηκε γενικά καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (τελευταίας αξιολόγησης) κατά την εβδομάδα 96 και για το 2%-4% των ασθενών απαιτήθηκαν όλες οι ενέσεις σε μηνιαία βάση, ενώ για το ένα τρίτο των ασθενών απαιτήθηκε τουλάχιστον μια ένεση με μεσοδιάστημα θεραπείας μόνο ένα μήνα.

Οι μειώσεις στη μέση έκταση της CNV ήταν εμφανείς σε όλες τις δοσολογικές ομάδες και στις δύο μελέτες.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας σε όλες τις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, τύπος βλάβης, μέγεθος βλάβης) σε κάθε μελέτη και στη συνδυασμένη ανάλυση ήταν ανάλογα με τα αποτελέσματα στους συνολικούς πληθυσμούς.

Η ALTAIR ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης μελέτη 96 εβδομάδων σε 247 Ιάπωνες ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπευτική αγωγή για την υγρού τύπου AMD, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της αφλιβερσέπτης ακολουθώντας δύο διαφορετικά μεσοδιαστήματα προσαρμογής (2 εβδομάδες και 4 εβδομάδες) με ένα δοσολογικό σχήμα θεραπείας και επέκτασης.

Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μηνιαίες δόσεις αφλιβερσέπτης 2 mg για 3 μήνες, ακολουθούμενες από μια ένεση μετά από διάστημα των 2 μηνών. Στην εβδομάδα 16, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 σε δύο θεραπευτικές ομάδες: 1) θεραπεία αφλιβερσέπτης και επέκταση με 2 εβδομάδες προσαρμογής και 2) θεραπεία αφλιβερσέπτης και επέκταση με 4 εβδομάδες προσαρμογής. Η επέκταση ή ελαχιστοποίηση του μεσοδιαστήματος της θεραπείας αποφασίστηκε με βάση τα οπτικά και / ή ανατομικά κριτήρια που είχαν οριστεί στο πρωτόκολλο με ένα μέγιστο μεσοδιάστημα θεραπείας των 16 εβδομάδων και για τις δύο ομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή στην κλίμακα BCVA από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 52. Τα δευτερογενή καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ασθενών που δεν έχασαν ≥ 15 γράμματα και η αναλογία των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην κλίμακα BCVA από την αρχική τιμή στην εβδομάδα 52.

Κατά την εβδομάδα 52, οι ασθενείς στο σκέλος της θεραπείας και επέκτασης με τις 2 εβδομάδες προσαρμογής κέρδισαν ένα μέσο των 9 γραμμάτων από την αρχική τιμή σε σύγκριση με τα 8,4 γράμματα για την ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής [LS μέση διαφορά στα γράμματα (95%CI): -0,4 (-3,8,3,0), ANCOVA]. Η αναλογία των ασθενών που δεν έχασαν ≥ 15 γράμματα σε δύο θεραπευτικά σκέλη ήταν παρόμοια (96,7% στην ομάδα των 2 εβδομάδων και 95,9% στην ομάδα 4 εβδομάδων προσαρμογής). Η αναλογία των ασθενών που κέρδισαν ≥ 15 γράμματα στην εβδομάδα 52 ήταν 32,5% στην ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και 30,9% στην ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών που επέκτειναν το μεσοδιάστημα της θεραπείας τους σε 12 εβδομάδες ή παραπάνω ήταν 42,3% στην ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και 49,6% στην ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Επιπλέον, στην ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής το 40,7% των ασθενών έκαναν επέκταση των μεσοδιαστημάτων σε 16 εβδομάδες. Κατά την τελευταία επίσκεψη έως την εβδομάδα 52, το 56,8% και 57,8% των ασθενών στις ομάδες των 2 εβδομάδων και 4 εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα, είχαν προγραμματισμένη την επόμενη ένεση σε ένα μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων ή και παραπάνω.

Κατά το δεύτερο έτος της μελέτης, η αποτελεσματικότητα γενικά διατηρήθηκε μέχρι και την τελευταία αξιολόγηση την εβδομάδα 96, με μέση βελτίωση στην όραση ή οπτική οξύτητα από την αρχική επίσκεψη 7,6 γραμμάτων για την ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και 6,1 γραμμάτων

για την ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Η αναλογία των ασθενών που επέκτειναν το μεσοδιάστημα της θεραπείας τους σε 12 εβδομάδες ή παραπάνω ήταν 56,9% για την ομάδα των 2 εβδομάδων προσαρμογής και 60,2% για την ομάδα των 4 εβδομάδων προσαρμογής. Κατά την τελευταία επίσκεψη πριν από την εβδομάδα 96, το 64,9% και 61,2% των ασθενών στις ομάδες των 2 εβδομάδων και 4 εβδομάδων προσαρμογής αντίστοιχα, είχαν προγραμματισμένη την επόμενη ένεση σε ένα μεσοδιάστημα 12 εβδομάδων ή και παραπάνω. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας, οι ασθενείς στις ομάδες των 2 εβδομάδων και 4 εβδομάδων προσαρμογής έλαβαν κατά μέσο όρο 3,6 και 3,7 ενέσεις, αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της διετούς θεραπευτικής περιόδου οι ασθενείς έλαβαν κατά μέσο όρο 10,4 ενέσεις.

Τα οπτικά και συστημικά προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοια με την αποτελεσματικότητα που παρατηρήθηκε στις βασικές μελέτες VIEW 1 και VIEW 2.

Η ARIES ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισημάνσης, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη διάρκειας 104 εβδομάδων, σε 269 ασθενείς με υγρού τύπου AMD για την οποία δεν είχαν λάβει θεραπεία. Η μελέτη σχεδιάστηκε για να διερευνήσει τη μη κατωτερότητα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα καθώς και την ασφάλεια του δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης, το οποίο ξεκίνησε μετά από 3 διαδοχικές μηνιαίες δόσεις ακολουθούμενες από μία ένεση μετά από 2 μήνες έναντι του δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης που ξεκίνησε μετά από το πρώτο έτος θεραπείας.

Η μελέτη ARIES διερεύνησε επίσης το ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία συχνότερη από κάθε 8 εβδομάδες με βάση την απόφαση του ερευνητή. Από τους 269 ασθενείς, 62 ασθενείς έλαβαν συχνότερη δόση, τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης. Οι ασθενείς αυτοί παρέμειναν στη μελέτη και έλαβαν θεραπεία σύμφωνα με τη βέλτιστη κλινική κρίση του ερευνητή, αλλά όχι συχνότερα από κάθε 4 εβδομάδες, και τα μεσοδιαστήματα θεραπείας τους μπορούσαν να παραταθούν και πάλι στη συνέχεια. Μετά την απόφαση για συχνότερη θεραπεία, το μεσοδιάστημα θεραπείας ήταν κατά μέσο όρο 6,1 εβδομάδες. Την Εβδομάδα 104, η BCVA ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που χρειάστηκαν πιο εντατική θεραπεία, τουλάχιστον μία φορά κατά τη διάρκεια της μελέτης, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν χρειάστηκαν και η μέση αλλαγή στην BCVA από την έναρξη έως το τέλος της μελέτης ήταν $+2,3 \pm 15,6$ γράμματα. Μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε πιο συχνή θεραπεία, το 85,5% διατήρησε την όραση, δηλαδή έχασε λιγότερα από 15 γράμματα και το 19,4% κέρδισε 15 ή περισσότερα γράμματα. Το προφίλ ασφαλείας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία πιο συχνή από κάθε 8 εβδομάδες, ήταν συγκρίσιμο με τα δεδομένα ασφαλείας των VIEW 1 και VIEW 2.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αφλιβερσέπτης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονική θεραπεία μελέτες σε ασθενείς με δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από CRVO (COPERNICUS and GALILEO) με ένα σύνολο 358 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για την αποτελεσματικότητα (217 με την αφλιβερσέπη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 22 έως 89 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 64 ετών. Στις CRVO μελέτες, περίπου το 52 % (112/217) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με την αφλιβερσέπη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 18% (38/217) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 3:2 είτε σε 2 mg αφλιβερσέπτης χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (2Q4) είτε στην ομάδα ελέγχου όπου έλαβαν εικονικές ενέσεις κάθε 4 εβδομάδες για ένα σύνολο 6 ενέσεων.

Μετά από 6 συνεχόμενες μηνιαίες ενέσεις, οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία μόνο εάν πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια επαναχορήγησης της θεραπείας, εκτός από τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου της μελέτης GALILEO, οι οποίοι συνέχισαν να λαμβάνουν εικονικές ενέσεις μέχρι την εβδομάδα 52. Μετά από αυτό το χρονικό σημείο, όλοι οι ασθενείς που θεραπεύτηκαν πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην BCVA κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Μια δευτερεύουσα μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή.

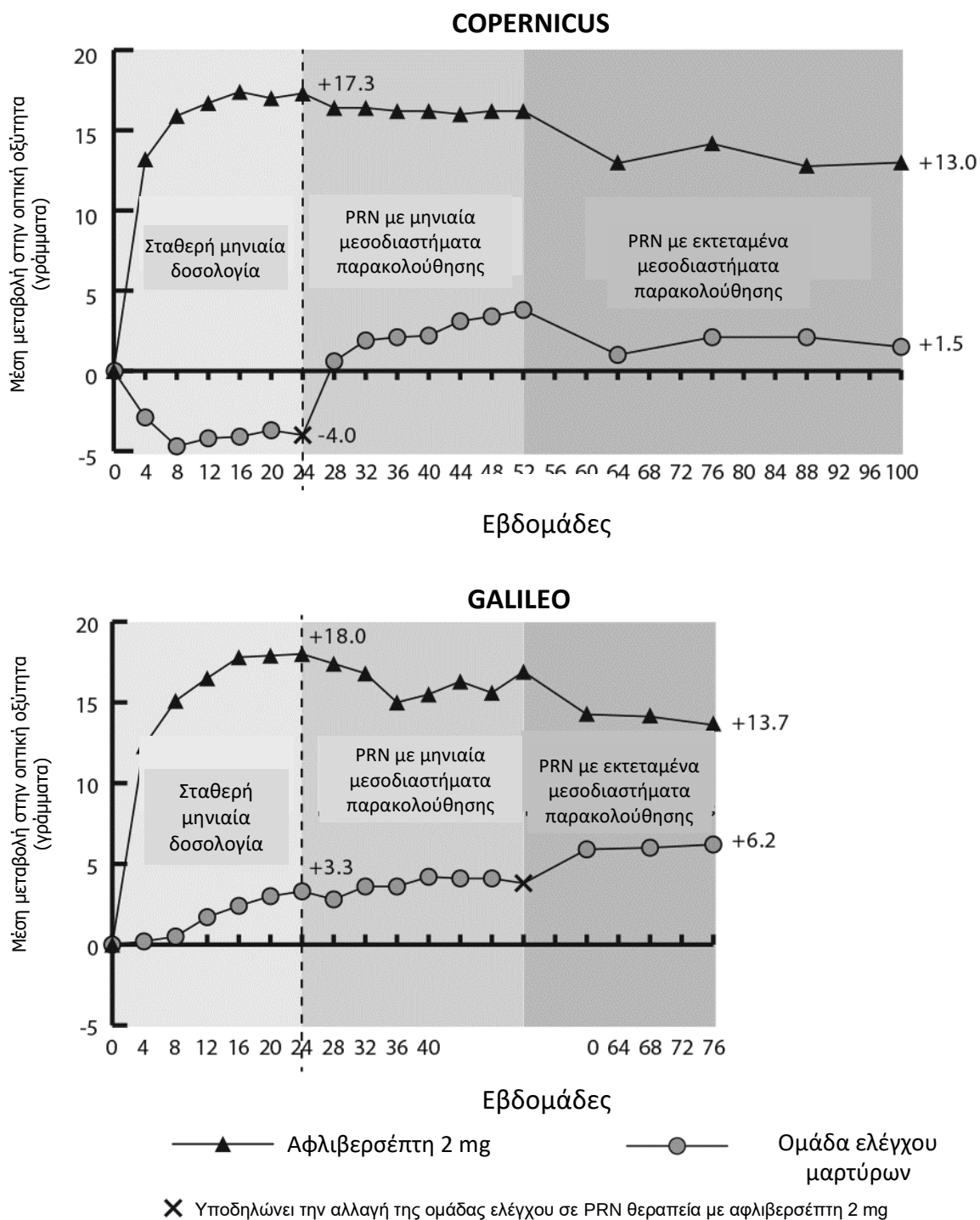
Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της αφλιβερσέπτης και στις δύο μελέτες. Η μέγιστη βελτίωση στην οπτική οξύτητα επιτεύχθηκε στους 3 μήνες με επακόλουθη σταθεροποίηση ως προς την οπτική οξύτητα και ως προς το κεντρικό πάχος του αμφιβληστροειδούς μέχρι τους 6 μήνες. Η στατιστικά σημαντική διαφορά διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση και των δύο μελετών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 και στο Σχήμα 2 παρακάτω.

Πίνακας 3: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24, εβδομάδα 52 και εβδομάδα 76/100 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF^Γ) στις μελέτες COPERNICUS και GALILEO

Εκβάσεις αποτελεσματικό τητας	COPERNICUS						GALILEO					
	24 εβδομάδες		52 εβδομάδες		100 εβδομάδες		24 εβδομάδες		52 εβδομάδες		76 εβδομάδες	
	Αφλιβερσέ πτη 2 mg Q4 (N = 114)	Ομάδα ελέγχου (N = 73)	Αφλιβερσ έπτη 2 mg (N = 114)	Ομάδα ελέγχου ^{E)} (N = 73)	Αφλιβερσ έπτη ^{Στ)} 2 mg (N = 114)	Ομάδα ελέγχου ^{E,Στ)} (N= 73)	Αφλιβερσέ πτη 2 mg Q4 (N = 103)	Ομάδα ελέγχου (N = 68)	Αφλιβερσ έπτη 2 mg (N = 103)	Ομάδα Ελέγχο υ (N = 68)	Αφλιβερ σέπτη ^{Ζ)} 2 mg (N = 103)	Ομάδα ελέγχου ^{Ζ)} (N = 68)
Αναλογία των ασθενών με κέρδος ≥ 15 γράμματα όρασης από την αρχική τιμή	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Σταθμισμένη διαφορά ^{A,B,Γ)} (95% CI) Τιμή p	44,8% (33,0 - 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8 - 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1 - 40,3) P=0,0003		38,3% (24,4 - 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0 - 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3 - 42,6) p=0,0004	
Μέση μεταβολή στην BCVA ^{Γ)} όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^{Γ)} από την αρχική τιμή (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)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{A,Γ,Δ,E)} (95% CI) Τιμή p	21,7 (17,4 - 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7 - 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7 - 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8 - 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2 - 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1 - 13,1) p=0,0070	

- A) Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας αφλιβερσέπτης 2 mg στις εβδομάδες Q4 μείον την τιμή της ομάδας ελέγχου
- B) Διαφορά και διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) προσαρμοσμένη για περιοχή (Αμερική έναντι του υπόλοιπου κόσμου για την COPERNICUS και Ευρώπη έναντι Ασίας/Ειρηνικού για την GALILEO) και κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)
- Γ) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)
 LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)
 SD: Standard deviation (Τυπική απόκλιση)
 LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) από ANCOVA
- Δ) Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων και διάστημα εμπιστοσύνης (CI) με βάση ένα μοντέλο ANCOVA με παράγοντες την ομάδα θεραπείας, την περιοχή (Αμερική έναντι του υπόλοιπου κόσμου για την COPERNICUS και Ευρώπη έναντι Ασίας/Ειρηνικού για την GALILEO) και την κατηγορία αρχική τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)
- Ε) Στη μελέτη COPERNICUS, οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου μπορούσαν να λάβουν αφλιβερσέπτη ανάλογα με τις ανάγκες τους με συχνότητα μέχρι και κάθε 4 εβδομάδες κατά τη διάρκεια της περιόδου από την εβδομάδα 24 έως την εβδομάδα 52 οι ασθενείς είχαν επισκέψεις κάθε 4 εβδομάδες
- Στ) Στη μελέτη COPERNICUS, οι ασθενείς τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα αφλιβερσέπτης 2 mg έλαβαν αφλιβερσέπτη 2 mg ανάλογα με τις ανάγκες τους με συχνότητα μέχρι και κάθε 4 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 96· οι ασθενείς είχαν υποχρεωτικές τριμηνιαίες επισκέψεις, αλλά μπορούσαν να έχουν επισκέψεις ακόμη και με συχνότητα κάθε 4 εβδομάδες εάν ήταν απαραίτητο
- Ζ) Στη μελέτη GALILEO, οι ασθενείς τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο και στην ομάδα αφλιβερσέπτης 2 mg έλαβαν αφλιβερσέπτη 2 mg ανάλογα με τις ανάγκες τους κάθε 8 εβδομάδες ξεκινώντας από την εβδομάδα 52 έως την εβδομάδα 68 οι ασθενείς είχαν υποχρεωτικές επισκέψεις κάθε 8 εβδομάδες.



Σχήμα 2: Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 76/100, στην οπτική οξύτητα κατά ομάδα θεραπείας για τις μελέτες COPERNICUS και GALILEO (Πλήρης ανάλυση δεδομένων)

Στη μελέτη GALILEO, το 86,4% (n=89) της ομάδας της αφλιβερσέπτης και το 79,4% (n=54) της εικονικής ομάδας είχαν αιμάτωση CRVO ως αρχική τιμή. Κατά την εβδομάδα 24, αυτή ήταν 91,8% (n=89) στην ομάδα της αφλιβερσέπτης και 85,5% (n=47) στην εικονική ομάδα. Αυτές οι αναλογίες διατηρήθηκαν κατά την εβδομάδα 76 με 84,3% (n=75) στην ομάδα της αφλιβερσέπτης και 84,0% στην εικονική ομάδα.

Στη μελέτη COPERNICUS, το 67,5% (n=77) της ομάδας της αφλιβερσέπτης και το 68,5% (n=50) της εικονικής ομάδας είχαν αιμάτωση CRVO ως αρχική τιμή. Κατά την εβδομάδα 24, αυτή ήταν 87,4% (n=90) στην ομάδα της αφλιβερσέπτης και 58,6% (n=34) στην εικονική ομάδα. Αυτές οι αναλογίες διατηρήθηκαν κατά την εβδομάδα 100 με 76,8% (n=76) στην ομάδα της αφλιβερσέπτης και 78% (n=39) στην εικονική ομάδα. Οι ασθενείς στην εικονική ομάδα είχαν την επιλογή να λάβουν αφλιβερσέπτη από την εβδομάδα 24.

Η ευεργετική επίδραση της θεραπείας με την αφλιβερσέπτη στη λειτουργία της όρασης ήταν παρόμοια στις υποομάδες των ασθενών κατά την έναρξη, με καλή και μη καλή αιμάτωση αμφιβληστροειδούς. Οι επιδράσεις της θεραπείας σε όλες τις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, κατάσταση αιμάτωσης αμφιβληστροειδούς, διάρκεια CRVO) σε κάθε μελέτη ήταν γενικά σύμφωνα με τα αποτελέσματα των συνολικών πληθυσμών.

Στη συνδυασμένη ανάλυση των δεδομένων των μελετών GALILEO και COPERNICUS, η αφλιβερσέπτη έδειξε σημαντικά κλινικές αλλαγές σε σχέση με τις αρχικές τιμές έναρξης στο προκαθορισμένο δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας που αποτελούσε το ερωτηματολόγιο του Εθνικού Οφθαλμολογικού Ινστιτούτου Οπτικής Λειτουργίας (NEI VFQ-25). Το μέγεθος αυτών των αλλαγών ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρουσιάζεται στις δημοσιευμένες μελέτες και το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση κατά 15 γράμματα στην κλίμακα «καλύτερα διορθωμένης οπτικής οξύτητας» (BCVA).

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αφλιβερσέπτης αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονική θεραπεία μελέτη σε ασθενείς με δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από BRVO (VIBRANT) που συμπεριλάμβανε ημι-κεντρική της αμφιβληστροειδικής φλέβας. Συνολικά 181 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία και αξιολογήθηκαν για την αποτελεσματικότητα (91 με την αφλιβερσέπτη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 42 έως 94 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 65 ετών. Στη BRVO μελέτη, περίπου το 58% (53/91) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με την αφλιβερσέπτη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 23% (21/91) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Στη μελέτη, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1, είτε σε ομάδα 2 mg αφλιβερσέπτης χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες ακολουθώντας 6 αρχικές μηνιαίες ενέσεις, ή σε ομάδα φωτοπηξίας λέιζερ χορηγούμενη στην αρχική επίσκεψη (ομάδα ελέγχου λέιζερ). Οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου λέιζερ μπορούσαν να λάβουν επιπρόσθετη φωτοπηξία λέιζερ (ονομάζεται 'θεραπεία διάσωσης με λέιζερ') στην αρχή της εβδομάδας 12, με το λιγότερο διάστημα ανάμεσα στις θεραπείες 12 εβδομάδες. Με βάση τα προκαθορισμένα κριτήρια οι ασθενείς στην ομάδα με λέιζερ μπορούσαν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με αφλιβερσέπτη 2 mg από την εβδομάδα 24 με χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες για 3 μήνες ακολουθούμενη για κάθε 8 εβδομάδες.

Στη μελέτη VIBRANT, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό των ασθενών που κέρδισαν τουλάχιστον 15 γράμματα στην BCVA κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική όραση και η ομάδα της αφλιβερσέπτης ήταν ανώτερη της ομάδας ελέγχου λέιζερ.

Ένα δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μεταβολή στην οπτική οξύτητα κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της αφλιβερσέπτης στη μελέτη VIBRANT. Η πορεία της οπτικής βελτίωσης ήταν ραγδαία και έφτασε τη μέγιστη τιμή στους 3 μήνες με διατήρηση των αποτελεσμάτων μέχρι το μήνα 12. Στην ομάδα του λέιζερ, 67 ασθενείς έλαβαν θεραπεία διάσωσης με την αφλιβερσέπτη με έναρξη την εβδομάδα 24 (Ομάδα ελέγχου με ενεργή θεραπεία/αφλιβερσέπτη 2 mg) με αποτέλεσμα βελτίωσης στην οπτική οξύτητα περίπου 5 γράμματα από την εβδομάδα 24 έως 52.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση της μελέτης VIBRANT παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 και στο Σχήμα 3 παρακάτω.

Πίνακας 4: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24 και εβδομάδα 52 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF) στη μελέτη VIBRANT

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	VIBRANT			
	24 Εβδομάδες		52 Εβδομάδες	
	Αφλιβερσέπτη 2 mg Q4 (N=91)	Ενεργός ομάδα (λείζερ) (N=90)	Αφλιβερσέπτη 2 mg Q8 (N=91) ^{Δ)}	Ενεργός ομάδα (λείζερ) / Αφλιβερσέπτη 2 mg ^{Ε)} (N=90)
Αναλογία των ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή %	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Σταθμισμένη διαφορά ^{Α,Β)} (%) (95% CI)	26,6% (13,0, 40,1)		16,2% (2,0, 30,5)	
Τιμή p	p =0,0003		p=0,0296	
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{Α, Γ)} (95% CI)	10,5 (7,1, 14,0)		5,2 (1,7, 8,7)	
Τιμή p	p<0,0001		p=0,0035 ^{στ)}	

^{Α)} Η διαφορά είναι η τιμή της ομάδας της αφλιβερσέπτης 2 mg στις εβδομάδες Q4 μείον την τιμή της ομάδας ελέγχου λείζερ

^{Β)} Διαφορά και 95% (CI) υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Mantel-Haenszel προσαρμοσμένη για περιοχή (Αμερική έναντι Ιαπωνίας) και κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$)

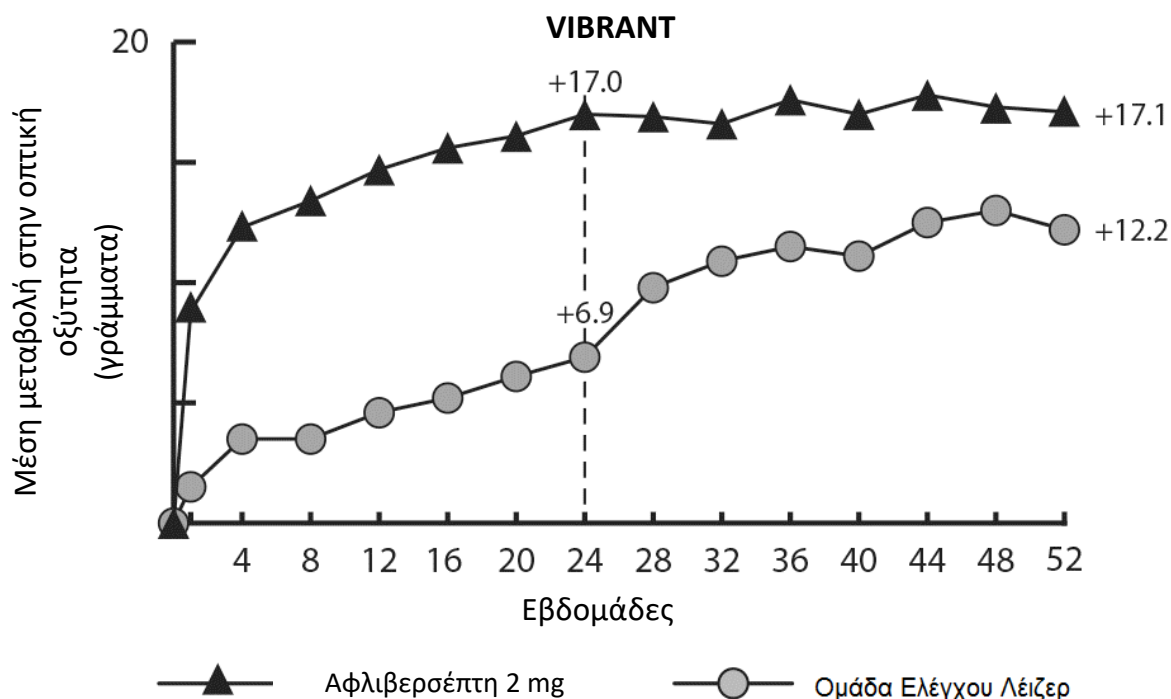
^{Γ)} LS: μέση διαφορά και 95% CI βάση του μοντέλου ANCOVA με την ομάδα θεραπείας, κατηγορία αρχικής τιμής BCVA ($> 20/200$ και $\leq 20/200$) και περιοχή (Νότια Αμερική έναντι Ιαπωνίας) ως σταθερές επιδράσεις και αρχική τιμή BCVA ως συμμεταβλητή.

BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

^{Δ)} Από την εβδομάδα 24 η θεραπεία με την ομάδα θεραπείας της αφλιβερσέπτης παρατάθηκε για όλους τους ασθενείς από 4 εβδομάδες σε 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 48.

^{Ε)} Κατά την έναρξη της εβδομάδας 24 οι ασθενείς στην ομάδα Λείζερ μπορούσαν να λάβουν θεραπεία διάσωσης με αφλιβερσέπτη εάν υπήρχε τουλάχιστον ένα προκαθορισμένο κριτήριο επιλογής. Από το σύνολο, 67 ασθενείς σε αυτή την ομάδα έλαβαν θεραπεία διάσωσης με αφλιβερσέπτη. Το σταθερό δοσολογικό σχήμα διάσωσης με αφλιβερσέπτη ήταν 3 φορές αφλιβερσέπτη 2 mg κάθε 4 εβδομάδες ακολουθούμενο από ενέσεις κάθε 8 εβδομάδες.

^{στ)} Ονομαστική τιμή p



Σχήμα 3: Μέση μεταβολή στο BCVA όπως μετρήθηκε από ETDRS Βαθμολογία Γραμμάτων κατά την εβδομάδα 52 στη μελέτη VIBRANT

Ο αριθμός των ασθενών με καλή αιμάτωση, κατά την έναρξη της μελέτης, που ξεκίνησαν αγωγή με αφλιβερεσέπτη ή φωτοπηξία λέιζερ ήταν 60% και 68% αντίστοιχα. Κατά την εβδομάδα 24 αυτές οι αναλογίες ήταν 80% και 67% αντίστοιχα. Στην ομάδα με την αφλιβερεσέπτη η αναλογία των ασθενών με αιμάτωση διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 52. Στην ομάδα λέιζερ, όπου οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια να λάβουν θεραπεία διάσωσης με αφλιβερεσέπτη από την εβδομάδα 24, η αναλογία των ασθενών με αιμάτωση αυξήθηκε στο 78% κατά την εβδομάδα 52.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της αφλιβερεσέπτης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, πολυκεντρικές, διπλά τυφλές, ενεργά ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με DME (VIVID^{DME} and VISTA^{DME}). Ένα σύνολο 862 ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα οι 576 τυχαιοποιήθηκαν με την αφλιβερεσέπτη.

Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 23 έως 87 ετών με ένα μέσο όρο ηλικίας 63 ετών. Στις DME μελέτες, περίπου το 47% (268/576) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν με την αφλιβερεσέπτη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 9% (52/576) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι. Η πλειονότητα των ασθενών και στις δυο μελέτες είχαν Διαβήτη τύπου II.

Και στις δυο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1:1 σε 1 από 3 δοσολογικά σχήματα:

- 1) Αφλιβερεσέπτη 2 mg, χορηγούμενα κάθε 8 εβδομάδες μετά από 5 αρχικές μηνιαίες δόσεις (αφλιβερεσέπτη 2Q8),
- 2) Αφλιβερεσέπτη 2 mg, χορηγούμενα κάθε 4 εβδομάδες (αφλιβερεσέπτη 2Q4) και
- 3) Φωτοπηξία με λέιζερ της ωχράς κηλίδας (ενεργή ομάδα ελέγχου).

Ξεκινώντας από την εβδομάδα 24, οι ασθενείς που πληρούσαν έναν προκαθορισμένο ουδό απώλειας της όρασης ήταν επιλέξιμοι να λάβουν πρόσθετη θεραπεία: οι ασθενείς στην ομάδα της

αφλιβερσέπτης μπορούσαν να λάβουν λείζερ και οι ασθενείς στην ομάδα ελέγχου μπορούσαν να λάβουν αφλιβερσέπτη.

Και στις δύο μελέτες, το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η μέση μεταβολή κατά την εβδομάδα 52 της καλύτερα διορθούμενης όρασης (BCVA) από την αρχική τιμή και οι δύο ομάδες της αφλιβερσέπτης 2Q8 και της αφλιβερσέπτης 2Q4 αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές και ήταν ανώτερες ως προς την ομάδα ελέγχου. Αυτό το όφελος διατηρήθηκε μέχρι την εβδομάδα 100.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση των μελετών VIVID^{DME} και VISTA^{DME} παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και στο Σχήμα 4 παρακάτω.

Πίνακας 5: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 52 και την εβδομάδα 100 (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF) στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 εβδομάδες			100 εβδομάδες			52 εβδομάδες			100 εβδομάδες		
	Αφλιβερσέπτη	Αφλιβερσέπτη	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία (λείζερ)	Αφλιβερσέπτη	Αφλιβερσέπτη	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία	Αφλιβερσέπτη	Αφλιβερσέπτη	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία	Αφλιβερσέπτη	Αφλιβερσέπτη	Υπάρχουσα ενεργός θεραπεία
	2 mg Q8 ^A (N = 135)	2 mg Q4 (N = 136)	(N = 132)	2 mg Q8 ^A (N = 135)	2 mg Q4 (N = 136)	(λείζερ) (N = 132)	2 mg Q8 ^A (N = 151)	2 mg Q4 (N = 154)	(λείζερ) (N = 154)	2 mg Q8 ^A (N = 151)	2 mg Q4 (N = 154)	(λείζερ) (N = 154)
Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τον πίνακα αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS ^E από την αρχική τιμή	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο LS ^{B,Γ,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3 - 11,8)	9,3 (6,5 - 12,0)		8,2 (5,2 - 11,3)	10,7 (7,6 - 13,8)		10,45 (7,7 - 13,2)	12,19 (9,4 - 15,0)		10,1 (7,0 - 13,3)	10,6 (7,1 - 14,2)	
Αναλογία των ασθενών με ≥ 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Σταθμισμένη διαφορά ^{Δ,Γ,E} (97,5% CI)	24% (13,5 - 34,9)	23% (12,6 - 33,9)		19,0% (8,0 - 29,9)	26,1% (14,8 - 37,5)		23% (13,5 - 33,1)	34% (24,1 - 44,4)		20,1% (9,6 - 30,6)	25,8% (15,1 - 36,6)	

^A Μετά την έναρξη της θεραπείας με 5 μηνιαίες ενέσεις

^B Ο μέσος LS και το CI με βάση ένα μοντέλο ANCOVA με τη μέτρηση αρχικής τιμής BCVA ως συµμεταβλητή και παράγοντα για την ομάδα θεραπείας. Επιπροσθέτως, η περιοχή (Ευρώπη/Αυστραλία έναντι Ιαπωνίας) συµπεριλήφθηκε ως παράγοντας για την VIVID^{DME}, και το ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) και/ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) ως παράγοντας για την VISTA^{DME}.

^Γ Η διαφορά είναι η ομάδα της αφλιβερσέπτης µείον την ομάδα υπάρχουσας ενεργού θεραπείας (λείζερ)

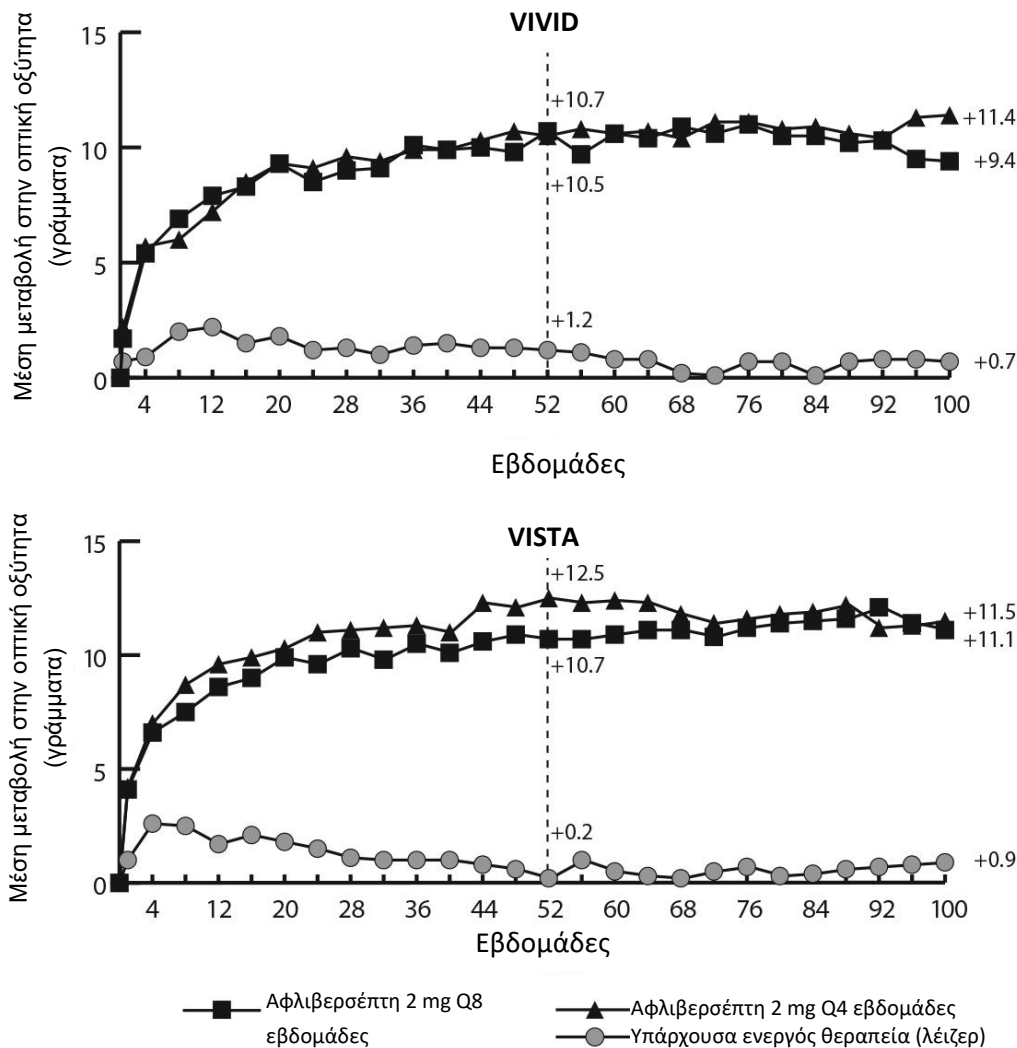
^Δ Η διαφορά µε το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) και το στατιστικό έλεγχο υπολογίζεται µε χρήση ενός σχήματος στάθµισης κατά Mantel-Haenszel προσαρμοσμένο κατά περιοχή (Ευρώπη/Αυστραλία έναντι Ιαπωνίας) για την VIVID^{DME} και ιατρικό ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου (MI) ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (CVA) για την VISTA^{DME}

^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωµένη οπτική οξύτητα)

LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)

LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω ANCOVA

CI: Confidence interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)



Σχήμα 4: Μέση μεταβολή στην BCVA όπως μετρήθηκε με τον πίνακα αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή μέχρι την εβδομάδα 100 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}

Οι επιδράσεις της θεραπείας στις αξιολογήσιμες υποομάδες (π.χ. ηλικία, φύλο, φυλή, αρχική τιμή HbA1c, αρχική τιμή οπτικής οξύτητας, προηγούμενη αντι-VEGF θεραπεία) σε κάθε μελέτη και στη συνδυασμένη ανάλυση ήταν γενικά σύμφωνες με τα αποτελέσματα στους συνολικούς πληθυσμούς.

Στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, 36 (9%) και 197 (43%) ασθενείς έλαβαν προηγούμενη αντι-VEGF θεραπεία, αντίστοιχα, με 3μηνη ή μεγαλύτερη περίοδο έκπλυσης. Οι επιδράσεις της θεραπείας στην υποομάδα των ασθενών οι οποίοι είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα του VEGF ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με έναν αναστολέα VEGF.

Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη νόσο ήταν επιλέξιμοι για να λάβουν αντι-VEGF θεραπεία στον άλλο οφθαλμό τους εάν αυτό κρινόταν αναγκαίο από τον ιατρό. Στη μελέτη VISTA^{DME}, 217 (70,7%) ασθενείς της αφλιβεροσέπτης έλαβαν αμφοτερόπλευρες ενέσεις αφλιβεροσέπτης μέχρι την εβδομάδα 100, ενώ στη μελέτη VIVID^{DME}, 97 (35,8%) ασθενείς της αφλιβεροσέπτης έλαβαν διαφορετική αντι-VEGF θεραπεία στον άλλο οφθαλμό τους.

Μια ανεξάρτητη συγκριτική μελέτη (DRCR.net Protocol T) έκανε χρήση ενός ευέλικτου δοσολογικού σχήματος με βάση αυστηρά κριτήρια επανάληψης θεραπείας καθοριζόμενα από τα αποτελέσματα της εξέτασης OCT και την όραση. Στην ομάδα θεραπείας με αφλιβερσέπτη (n=224) την εβδομάδα 52, αυτό το δοσολογικό σχήμα οδήγησε ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να λαμβάνουν ένα μέσο όρο 9,2 ενέσεις, που είναι παρόμοιο με τον αριθμό χορήγησης δόσεων στην ομάδα της αφλιβερσέπτης 2Q8 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}, όπου συνολικά η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στην ομάδα θεραπείας με αφλιβερσέπτη Protocol T ήταν συγκρίσιμη με την ομάδα της αφλιβερσέπτης 2Q8 στις μελέτες VIVID^{DME} και VISTA^{DME}. Στην ομάδα Protocol T παρατηρήθηκε ένας μέσος όρος κέρδους βελτίωσης 13,3 γραμμάτων με ένα 42% των ασθενών να έχουν κέρδος τουλάχιστον 15 γράμματα στην όρασή τους από την αρχική τιμή. Τα αποτελέσματα ασφάλειας έδειξαν ότι η συνολική επίπτωση οφθαλμικών και μη οφθαλμικών ανεπιθύμητων ενεργειών (συμπεριλαμβανομένων των αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων – ATEs) ήταν συγκρίσιμα σε όλες τις ομάδες θεραπειών σε κάθε μελέτη και μεταξύ των μελετών.

Η VIOLET, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, ανοικτής επισήμανσης, ελεγχόμενη με ενεργό φάρμακο μελέτη 100 εβδομάδων, σε ασθενείς με DME, συνέκρινε τρία διαφορετικά δοσολογικά σχήματα της αφλιβερσέπτης 2 mg για τη θεραπεία του DME, μετά από τουλάχιστον έναν χρόνο θεραπείας με σταθερά μεσοδιαστήματα, κατά τον οποίο η θεραπεία ξεκίνησε με 5 διαδοχικές μηνιαίες δόσεις ακολουθούμενες από χορήγηση κάθε 2 μήνες. Η μελέτη αξιολόγησε τη μη κατωτερότητα της αφλιβερσέπτης 2 mg χορηγούμενου μέσω ενός δοσολογικού σχήματος θεραπείας και επέκτασης (2T&E όπου τα διαστήματα των ενέσεων διατηρήθηκαν στο ελάχιστο των 8 εβδομάδων και σταδιακά επεκτάθηκαν βάσει των κλινικών και ανατομικών αποτελεσμάτων) και της αφλιβερσέπτης 2 mg χορηγούμενης ανάλογα με τις ανάγκες (2PRN όπου οι ασθενείς παρακολουθούνταν κάθε 4 εβδομάδες και η χορήγηση γινόταν όταν χρειαζόταν, με βάση τα κλινικά και ανατομικά αποτελέσματα), σε σύγκριση με την αφλιβερσέπτη 2 mg χορηγούμενη κάθε 8 εβδομάδες (2Q8) για το δεύτερο και τρίτο έτος θεραπείας.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (αλλαγή στην BCVA από την έναρξη έως την εβδομάδα 52) ήταν $0,5 \pm 6,7$ γράμματα στην ομάδα 2T&E και $1,7 \pm 6,8$ γράμματα στην ομάδα 2PRN σε σύγκριση με $0,4 \pm 6,7$ γράμματα στην ομάδα 2Q8, επιτυγχάνοντας στατιστική μη κατωτερότητα ($p < 0,0001$ και για τις δύο συγκρίσεις, NI περιθώριο 4 γραμμάτων). Οι αλλαγές στην BCVA από την έναρξη έως την εβδομάδα 100 ήταν σε συνέπεια με τα αποτελέσματα της εβδομάδας 52: $-0,1 \pm 9,1$ γράμματα στην ομάδα 2T&E και $1,8 \pm 9,0$ γράμματα στην ομάδα 2PRN σε σύγκριση με $0,1 \pm 7,2$ γράμματα στην ομάδα 2Q8. Ο μέσος αριθμός ενέσεων σε διάστημα 100 εβδομάδων ήταν 12,3, 10,0 και 11,5 για τα 2Q8fix, 2T&E και 2PRN, αντίστοιχα.

Τα προφίλ ασφάλειας ως προς τα οφθαλμικά και συστηματικά συμβάματα και στις 3 ομάδες θεραπείας ήταν παρόμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις βασικές μελέτες VIVID και VISTA.

Στην ομάδα 2T&E, οι αυξήσεις και οι μειώσεις στα μεσοδιαστήματα της ένεσης ήταν στη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή. Στη μελέτη συστήθηκαν αυξήσεις των 2 εβδομάδων.

Μυωπική χοριοειδική νεοαγγείωση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αφλιβερσέπτης αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε Ασιάτες ασθενείς με μυωπική CNV. Ένα σύνολο 121 ασθενών υποβλήθηκαν σε θεραπεία και ήταν αξιολογήσιμοι για αποτελεσματικότητα (90 με την αφλιβερσέπτη). Οι ηλικίες των ασθενών κυμαίνονταν από 27 έως 83 ετών με μέση τιμή τα 58 έτη. Στη μελέτη της μυωπικής CNV, περίπου το 36% (33/91) των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με την αφλιβερσέπτη ήταν ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτεροι και περίπου το 10% (9/91) ήταν 75 ετών ή μεγαλύτεροι.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:1 για να λάβουν είτε 2 mg αφλιβερσέπτης ενδοϋαλοειδικά ή ενέσεις εικονικού φαρμάκου χορηγούμενες μία φορά κατά την έναρξη της μελέτης με πρόσθετες ενέσεις χορηγούμενες μηνιαίως σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου μέχρι την εβδομάδα 24, όταν αξιολογήθηκε το κύριο καταληκτικό σημείο. Κατά την εβδομάδα 24, οι

ασθενείς οι οποίοι είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε εικονικό φάρμακο ήταν κατάλληλοι υποψήφιοι για να λάβουν την πρώτη δόση της αφλιβερσέπτης. Ακολούθως, οι ασθενείς και στις δύο ομάδες συνέχισαν να είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για πρόσθετες ενέσεις σε περίπτωση επιμονής ή υποτροπής της νόσου.

Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική υπέρ της αφλιβερσέπτης για το κύριο καταληκτικό σημείο (μεταβολή στην BCVA) και το επιβεβαιωτικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας (αναλογία των ασθενών που κέρδισαν 15 γράμματα στην BCVA) κατά την εβδομάδα 24 σε σύγκριση με την αρχική τιμή. Οι διαφορές και για τα δύο καταληκτικά σημεία διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 48.

Λεπτομερή αποτελέσματα από την ανάλυση της μελέτης MYRROR παρουσιάζονται στον Πίνακα 6 και στο Σχήμα 5 παρακάτω.

Πίνακας 6: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας κατά την εβδομάδα 24 (κύρια ανάλυση) και κατά την εβδομάδα 48 στη μελέτη MYRROR (Πλήρης ανάλυση δεδομένων LOCF^{A)})

Εκβάσεις αποτελεσματικότητας	MYRROR			
	24 Εβδομάδες		48 Εβδομάδες	
	Αφλιβερσέπτ η 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο (N = 31)	Αφλιβερσέπτ η 2 mg (N = 90)	Εικονικό φάρμακο/ Αφλιβερσέπτ η 2 mg (N = 31)
Μέση μεταβολή στην BCVA ^{B)} όπως μετρήθηκε με τη βαθμολογία αναγνώρισης γραμμάτων ETDRS από την αρχική τιμή (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Διαφορά στον μέσο στη μέθοδο ^{Γ,Δ,Ε)} (95% CI)	14,1 (10,8 - 17,4)		9,5 (5,4 - 13,7)	
Αναλογία των ασθενών με > 15 γράμματα κέρδος από την αρχική τιμή	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Σταθμισμένη διαφορά ^{ΣΤ,Δ)} (95% CI)	29,2% (14,4 - 44,0)		21,0% (1,9 - 40,1)	

^{A)} LOCF: Last Observation Carried Forward (Διεξαγωγή τελευταίας παρατήρησης)

^{B)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Καλύτερα διορθωμένη οπτική οξύτητα)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Μελέτη πρώιμης αντιμετώπισης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας)

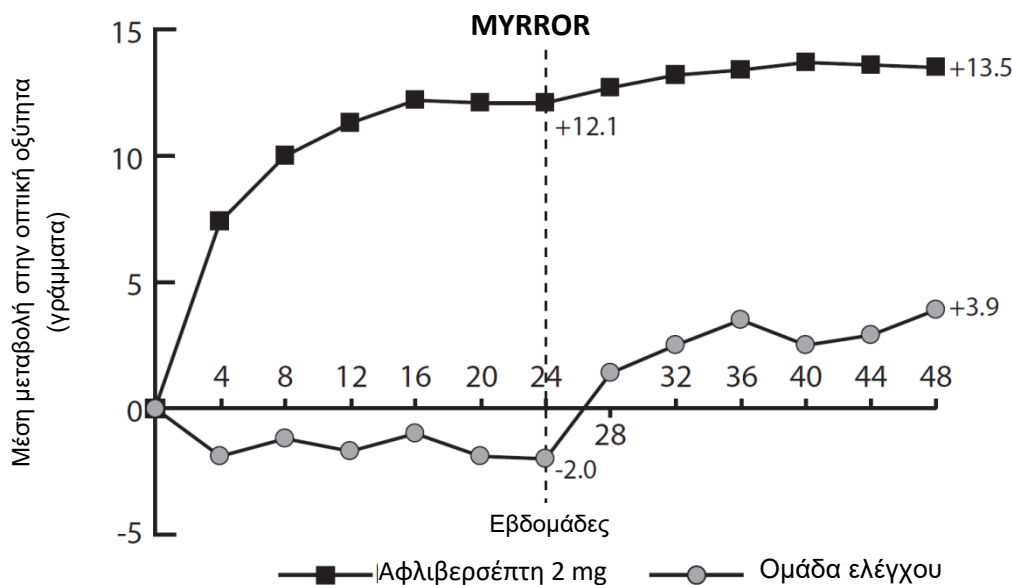
SD: Standard Deviation (Τυπική απόκλιση)

^{Γ)} Μέσος LS: Μέσος στη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων (Least Square) παραγόμενος μέσω μοντέλου ANCOVA

^{Δ)} CI: Confidence Interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)

^{Ε)} MLS μέση διαφορά και 95% CI βάσει ενός μοντέλου ANCOVA με την ομάδα θεραπείας και τη χώρα (ονομασίες χώρας) ως σταθερές επιδράσεις, και την αρχική τιμή BCVA ως συμμεταβλητή.

^{ΣΤ)} Η διαφορά και η τιμή 95% CI υπολογίζονται με χρήση της δοκιμής Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) προσαρμοσμένη για τη χώρα (ονομασίες χώρας)



Σχήμα 5: Μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την Εβδομάδα 48 στην οπτική οξύτητα κατά ομάδα θεραπείας για τη μελέτη MYRROR (Πλήρης ανάλυση δεδομένων, LOCF)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την αφλιβερεσέπτη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στους πληθυσμούς υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπικής CNV (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η αφλιβερεσέπτη χορηγείται απευθείας στο υαλοειδές σώμα για να ασκήσει τις τοπικές δράσεις του στον οφθαλμό.

Απορρόφηση / Κατανομή

Η αφλιβερεσέπτη απορροφάται αργά από τον οφθαλμό στη συστηματική κυκλοφορία μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση και παρατηρείται στη συστηματική κυκλοφορία κυρίως ως ένα ανενεργό, σταθερό σύμπλοκο με τον VEGF. Εντούτοις, μόνο η «ελεύθερη αφλιβερεσέπτη» είναι ικανή να δεσμεύσει τον ενδογενή VEGF.

Σε μια φαρμακοκινητική υπομελέτη σε 6 ασθενείς με νεοαγγειακή, υγρού τύπου AMD με συχνή δειγματοληψία, οι μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερεσέπτης (συστηματική C_{max}) ήταν χαμηλές, με μέση τιμή περίπου 0,02 μικρογραμμάρια/ml (εύρος 0 έως 0,054) εντός 1 έως 3 ημερών μετά από ενδοϋαλοειδική ένεση 2 mg, και ήταν μη ανιχνεύσιμες δύο εβδομάδες μετά τη χορήγηση της δόσης σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Η αφλιβερεσέπτη δε συσσωρεύεται στο πλάσμα με την ενδοϋαλοειδική χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερεσέπτης είναι περίπου 50 έως 500 φορές κάτω από τη συγκέντρωση αφλιβερεσέπτης που απαιτείται για την αναστολή της βιολογικής δραστηριότητας του συστηματικού VEGF κατά 50% σε μοντέλα σε ζώα, στα οποία παρατηρήθηκαν μεταβολές της αρτηριακής πίεσης αφότου τα κυκλοφορούντα επίπεδα της ελεύθερης αφλιβερεσέπτης έφθασαν περίπου τα 10 μικρογραμμάρια/ml, και επέστρεψε στην αρχική τιμή όταν τα επίπεδα έπεσαν κάτω από περίπου 1 μικρογραμμάριο/ml. Εκτιμάται ότι μετά την ενδοϋαλοειδική χορήγηση 2 mg στους ασθενείς, η μέση μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος της ελεύθερης αφλιβερεσέπτης είναι πάνω από 100 φορές χαμηλότερη από τη συγκέντρωση της αφλιβερεσέπτης που απαιτείται για τη δέσμευση του συστηματικού VEGF κατά το ήμισυ της μέγιστης τιμής (2,91 μικρογραμμάρια/ml) σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές. Συνεπώς, συστηματικές φαρμακοδυναμικές επιδράσεις, όπως μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, είναι απίθανες.

Φαρμακοκινητικές υπομελέτες σε ασθενείς με CRVO, BRVO, DME ή μυωπική CNV με μέση C_{max} της ελεύθερης αφλιβερσέπτης στο πλάσμα ήταν παρόμοια με τις τιμές σε εύρος: 0,03 έως 0,05 μικρογραμμάρια/ml και οι ατομικές τιμές δεν ξεπέρασαν τα 0,14 μικρογραμμάρια/ml. Συνεπώς, οι συγκεντρώσεις της ελεύθερης αφλιβερσέπτης στο πλάσμα καθόρισαν τις τιμές χαμηλότερα ή κοντά στο κατώτερο επίπεδο κάτω από τα όρια ανίχνευσης γενικά εντός μίας εβδομάδας. Μη ανιχνεύσιμες συγκεντρώσεις επιτεύχθηκαν πριν από την επόμενη χορήγηση μετά από 4 εβδομάδες σε όλους τους ασθενείς.

Αποβολή

Δεδομένου του ότι το Oρνiviz είναι ένας θεραπευτικός παράγοντας με βάση πρωτεΐνη, δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες μεταβολισμού.

Η ελεύθερη αφλιβερσέπτη δεσμεύει τον VEGF για να σχηματίσει ένα σταθερό, αδρανές σύμπλοκο. Όπως και με άλλες μεγάλες πρωτεΐνες, είναι αναμενόμενο ότι η κάθαρση τόσο της ελεύθερης όσο και της δεσμευμένης αφλιβερσέπτης γίνεται μέσω πρωτεολυτικού καταβολισμού.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία με την αφλιβερσέπτη.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση των ασθενών στη μελέτη VIEW2, από τους οποίους το 40% είχε νεφρική δυσλειτουργία (24% ήπια, 15% μέτρια και 1% σοβαρή), δεν αποκάλυψε διαφορές όσον αφορά τις συγκεντρώσεις πλάσματος του δραστικού φαρμάκου μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση κάθε 4 ή 8 εβδομάδες.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με CRVO στη μελέτη GALILEO, σε ασθενείς με DME στη μελέτη VIVID^{DME}, και σε ασθενείς με μυωπική CNV στη μελέτη MYRROR.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε μη κλινικές μελέτες σχετικά με την τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων, διαπιστώθηκαν μόνο σε συστηματική έκθεση που θεωρήθηκε ότι ήταν σημαντικά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου μετά από ενδοϋαλοειδική χορήγηση στην προοριζόμενη κλινική δόση, υποδηλώνοντας μικρή συσχέτιση με την κλινική χρήση.

Παρατηρήθηκαν διαβρώσεις και εξελκώσεις του αναπνευστικού επιθηλίου στις ρινικές κόγχες σε πιθήκους στους οποίους έγινε ενδοϋαλοειδική χορήγηση αφλιβερσέπτης, με συστηματική έκθεση πάνω από τη μέγιστη έκθεση του ανθρώπου. Στο ανώτατο επίπεδο στο οποίο δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες (NOAEL) των 0,5 mg/οφθαλμό στους πιθήκους, η συστηματική έκθεση για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη ήταν 42 και 56 φορές υψηλότερη με βάση τη C_{max} και AUC, όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν σε ενήλικους ασθενείς, και 2 φορές υψηλότερη με βάση τη C_{max} , όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν σε πρόωρα βρέφη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για την ενδεχόμενη μεταλλαξιογόνο ή καρκινογόνο δράση της αφλιβερσέπτης.

Μια επίδραση της αφλιβερσέπτης στην ενδομήτρια ανάπτυξη καταδείχθηκε σε μελέτες της εμβρυϊκής ανάπτυξης σε έγκυα κουνέλια με ενδοφλέβια (3 έως 60 mg/kg) καθώς και υποδόρια (0,1 έως 1 mg/kg) χορήγηση. Το επίπεδο NOAEL της μητέρας ήταν στη δόση των 3 mg/kg ή 1 mg/kg, αντίστοιχα. NOAEL για την επίδραση στην ανάπτυξη δεν αναγνωρίστηκε. Στη δόση του 0,1 mg/kg, η συστηματική έκθεση με βάση την C_{max} και τη σωρευτική AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη ήταν περίπου 17 και 10 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, όταν συγκρίθηκε με τις αντίστοιχες τιμές που παρατηρήθηκαν στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση των 2 mg.

Οι επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα αξιολογήθηκαν ως μέρος μιας 6μηνης μελέτης σε πιθήκους με ενδοφλέβια χορήγηση αφλιβερσέπτης σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 3 έως 30 mg/kg. Παρατηρήθηκε απουσία ή ακανόνιστη εμμηνορρυσία με μεταβολές στα επίπεδα των θηλυκών ορμονών αναπαραγωγής και μεταβολές στη μορφολογία και κινητικότητα του σπέρματος, σε όλα τα επίπεδα δόσης. Με βάση την C_{max} και AUC για την ελεύθερη αφλιβερσέπτη που παρατηρήθηκαν στην ενδοφλέβια δόση των 3 mg/kg, η συστηματική έκθεση ήταν περίπου 4.900 και 1.500 φορές υψηλότερη, αντίστοιχα, από την έκθεση που παρατηρήθηκε στους ανθρώπους μετά από ενδοϋαλοειδική δόση 2 mg. Όλες οι μεταβολές ήταν αναστρέψιμες.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δισόξινο φωσφορικό νάτριο, διυδρικό
Όξινο φωσφορικό δινάτριο, διυδρικό
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 20 (E 432)
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

29 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

Η μη ανοιγμένη κυψέλη μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C για έως και 3 ημέρες. Μετά το άνοιγμα της κυψέλης, προχωρήστε υπό άσηπτες συνθήκες.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα (πολυμερές κυκλοολεφίνης) με ένδειξη δόσης, με πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό από χλωριωμένο ισοπρένιο-ισοβουτένιο) και προσαρμογέα Luer lock με πώμα άκρου (ελαστικό από χλωριωμένο ισοπρένιο-ισοβουτένιο). Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει εξαγωγή ογκο τουλάχιστον 0,1 ml. Μέγεθος συσκευασίας 1 προγεμισμένης σύριγγας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση μόνο σε έναν οφθαλμό. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από μια προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και επακόλουθης λοίμωξης.

Μην ανοίγετε την αποστειρωμένη κυψέλη της προγεμισμένης σύριγγας εκτός της καθαρής αίθουσας χορήγησης. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει περισσότερη ποσότητα από την συνιστώμενη δόση των 2 mg αφλιβερσέπτης (ισοδύναμη με 0,05 ml) για τους ενήλικους ασθενείς. Βλ. παρακάτω τις ενότητες «Χρήση στον ενήλικο πληθυσμό».

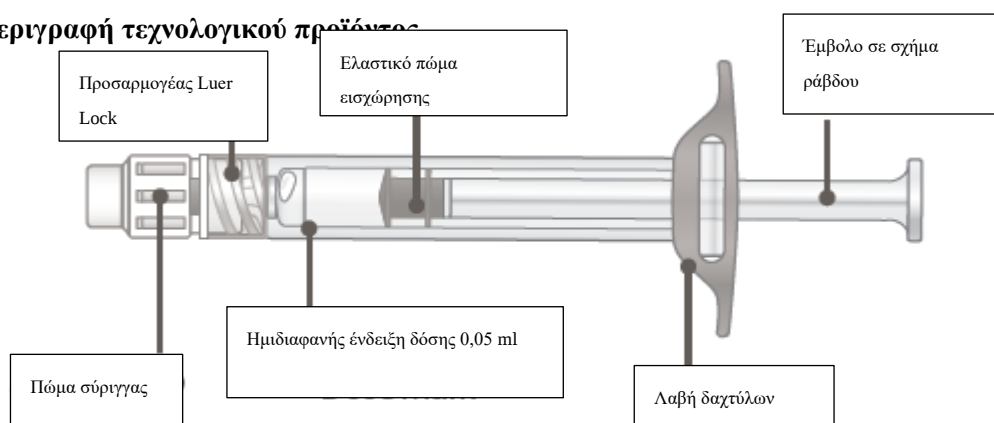
Το διάλυμα θα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό ή για κάθε μεταβολή της φυσικής εμφάνισης πριν από τη χρήση. Σε περίπτωση που παρατηρείται κάτι από τα παραπάνω, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Για την ενδοϋαλοειδική ένεση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα ένεσης 30 G x ½ ίντσες (δεν παρέχεται).

Σημείωση: Η δόση πρέπει να ρυθμιστεί στα 0,05 ml.

Οδηγίες για τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας:

Περιγραφή τεχνολογικού προϊόντος



Εικόνα 1

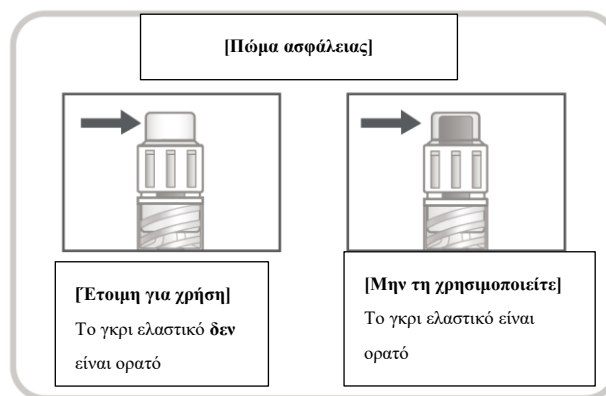
Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει περισσότερο όγκο από τη συνιστώμενη δόση (0,05 ml). Ένα μέρος του όγκου που περιέχεται στη σύριγγα πρέπει να απορριφθεί πριν από τη χορήγηση.

Βήμα 1: Προετοιμασία

- Βεβαιωθείτε ότι η συσκευασία σας περιέχει μια αποστειρωμένη προγεμισμένη σύριγγα σε σφραγισμένο δίσκο.
- Διατηρήστε τη σύριγγα στον σφραγισμένο δίσκο μέχρι να είστε έτοιμοι να τη χρησιμοποιήσετε.
- Τραβήξτε και αποκολλήστε το κάλυμμα από τον δίσκο της σύριγγας και, χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αφαιρέστε τη σύριγγα.

Βήμα 2: Έλεγχος σύριγγας

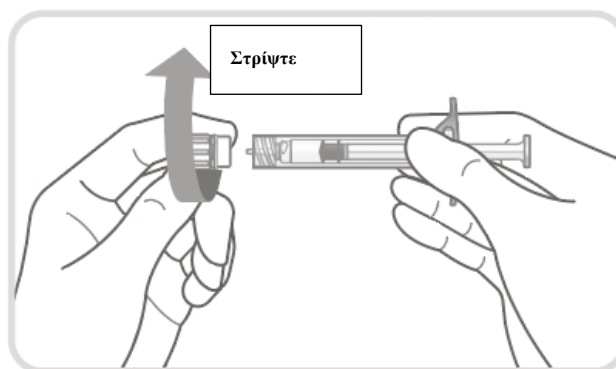
- Το Ορνιζ πρέπει να είναι άχρωμο έως υποκίτρινο.
- **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν:
 - υπάρχουν εμφανή σωματίδια, θολότητα ή αποχρωματισμός.
 - η σύριγγα έχει υποστεί ζημιά.
 - το πώμα της σύριγγας δεν είναι τελείως κλειστό.
 - το γκρι ελαστικό είναι ορατό στο ημιδιαφανές τμήμα του πώματος της σύριγγας όταν κρατάτε τη σύριγγα κάθετα στο ύψος των ματιών (βλ. εικόνα 2), υποδεικνύοντας ότι η σύριγγα έχει παραβιαστεί.



Εικόνα 2

Βήμα 3: Αφαίρεση πώματος σύριγγας

- Ξεβιδώστε (μην τραβάτε και **μη** σπάτε) το πώμα της σύριγγας κρατώντας τη σύριγγα με το ένα χέρι και το πώμα της σύριγγας με τον αντίχειρα και τον δείκτη του άλλου χεριού (βλ. εικόνα 3).

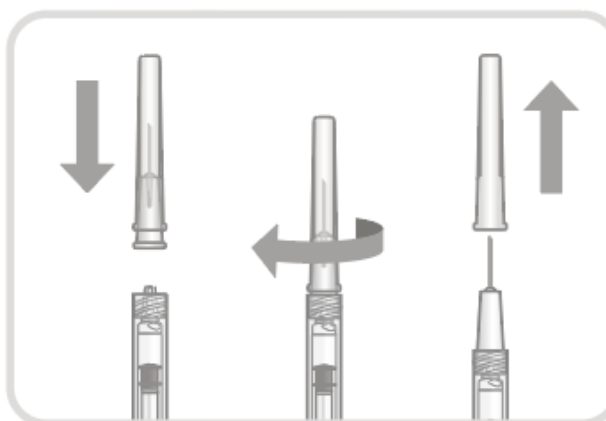


Εικόνα 3

Βήμα 4: Προσάρτηση βελόνας

- Προσαρτήστε σταθερά στη σύριγγα μια αποστειρωμένη βελόνα ένεσης 30 G x ½ ιντσών βιδώνοντάς τη σφιχτά στον προσαρμογέα Luer lock (βλ. εικόνα 4).
- Αφαιρέστε προσεκτικά το πώμα της βελόνας τραβώντας το ευθεία προς τα έξω, όταν είστε έτοιμοι να χορηγήσετε το Ορυνίζ.

Σημείωση: *Μη σκουπίζετε ποτέ τη βελόνα.*

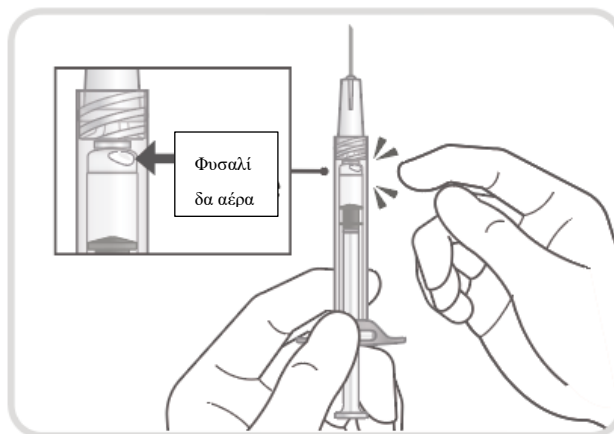


Εικόνα 4

Βήμα 5: Αφαίρεση φυσαλίδων αέρα

- Κρατήστε τη σύριγγα κάθετα με τη βελόνα να κοιτάζει προς τα πάνω.
- Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, κτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάκτυλό σας μέχρι οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος (βλ. εικόνα 5).

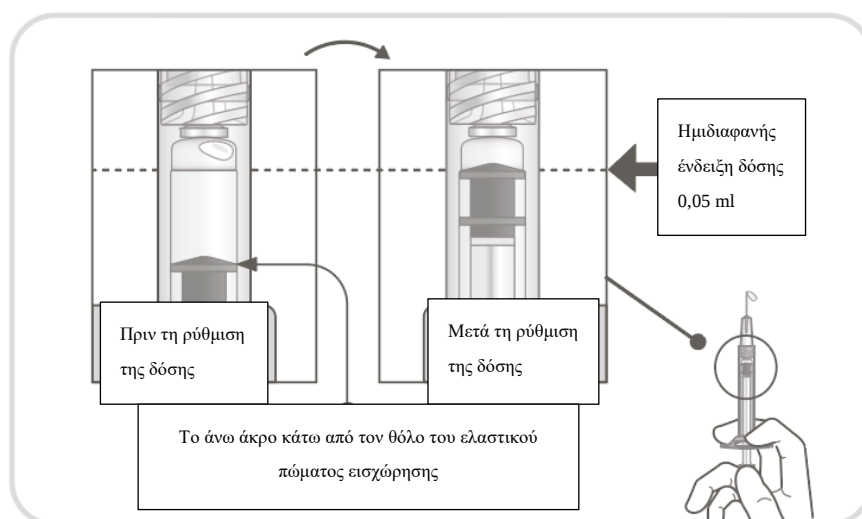
Σημείωση: Μην τραβάτε ποτέ προς τα πίσω το έμβολο σε σχήμα ράβδου για να μην διακυβευτεί η στείρωση του προϊόντος.



Εικόνα 5

Βήμα 6: Απομάκρυνση αέρα και προσαρμογή δόσης φαρμάκου

- Κρατήστε τη σύριγγα στο ύψος των ματιών.
- Κοιτάξτε προσεκτικά και εντοπίστε την ημιδιαφανή ένδειξη δόσης.
- Πιέστε προσεκτικά το έμβολο σε σχήμα ράβδου μέχρι το **άνω άκρο κάτω από τον θόλο του ελαστικού πώματος εισχώρησης** να ευθυγραμμιστεί με την ημιδιαφανή ένδειξη δόσης 0,05 ml (βλ. εικόνα 6).
- Ενδέχεται να αισθανθείτε αντίσταση όταν το ελαστικό πώμα εισχώρησης έρθει σε επαφή με την ένδειξη δόσης. Η αντίσταση υποδεικνύει ότι έχει επιτευχθεί ο σωστός όγκος χορήγησης του Ορυνίζ.



Εικόνα 6

Βήμα 7: Ένεση

- Η διαδικασία της ένεσης πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες.
- Εισαγάγετε τη βελόνα στο σημείο της ένεσης.
- Κάντε αργά την ένεση μέχρι το ελαστικό πώμα εισχώρησης να φτάσει στο κάτω μέρος της σύριγγας προκειμένου να χορηγήσετε τον όγκο των 0,05 ml.

- Για κάθε επόμενη ένεση πρέπει να χρησιμοποιείται ένα διαφορετικό σημείο του σκληρού.

Βήμα 8: Απόρριψη

Σημείωση: *Μετά την ένεση, μην επαναπωματίζετε τη βελόνα και μην την αποσυνδέετε από τη σύριγγα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε τραυματισμό από τη βελόνα.*

- Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από μια προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και επακόλουθης λοίμωξης.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μαζί με τη βελόνα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις ή σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1865/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 27 Νοεμβρίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστηκής(ών) ουσίας(ών)

Samsung Biologics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Κορέα, Δημοκρατία της

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως καταγράφονται λεπτομερώς στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,

- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης

Ο ΚΑΚ πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.1 της άδειας κυκλοφορίας έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος στην αγορά.

• **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ έχει συμφωνήσει να παράσχει ευρωπαϊκό εκπαιδευτικό υλικό για το Ορνιζ. Πριν από την κυκλοφορία και κατά τη διάρκεια ζωής του προϊόντος σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ θα συμφωνήσει για το τελικό εκπαιδευτικό υλικό με την Εθνική Αρμόδια Αρχή.

Ο ΚΑΚ διασφαλίζει, σε συνέχεια συζητήσεων και συμφωνίας με τις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές σε κάθε Κράτος Μέλος που το Ορνιζ κυκλοφορεί, ότι θα παρέχεται σε όλες τις οφθαλμολογικές κλινικές, που το Ορνιζ αναμένεται να χρησιμοποιηθεί, επικαιροποιημένο πακέτο πληροφοριών για τον ιατρό που θα περιέχει τα ακόλουθα στοιχεία:

- Πληροφορίες που αφορούν τους ιατρούς
- Μαγνητοσκόπηση της διαδικασίας ενδοϋαλοειδικής ένεσης
- Εικονόγραμμα της διαδικασίας ενδοϋαλοειδικής ένεσης
- Πακέτα πληροφοριών για τον ασθενή

Οι πληροφορίες για τον ιατρό στο εκπαιδευτικό υλικό πρέπει να περιέχουν τα παρακάτω ουσιώδη στοιχεία:

- Τεχνικές για ενδοϋαλοειδική ένεση συμπεριλαμβανομένης της χρήσης μίας βελόνα ένεσης 30 G, και της γωνίας έγχυσης
- Το φιαλίδιο προορίζεται μόνο για μία χρήση
- Η ανάγκη για την αποβολή περίσσειας όγκου από τη σύριγγα πριν από την ένεση Ορνιζ για την αποφυγή υπερδοσολογίας
- Παρακολούθηση των ασθενών μετά την ενδοϋαλοειδική ένεση συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της οπτικής οξύτητας και αύξησης της ενδοφθάλμιας πίεσης μετά την ένεση
- Βασικά σημεία και συμπτώματα των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με ενδοϋαλοειδική ένεση συμπεριλαμβανομένης της ενδοφθάλμιτιδας, της ενδοφθάλμιας φλεγμονής, της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, της ρωγμής του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και του καταρράκτη
- Γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λάβουν αποτελεσματική αντισύλληψη και οι έγκυες γυναίκες δε θα πρέπει να λάβουν το Ορνιζ.

Το πακέτο ενημέρωσης των ασθενών του εκπαιδευτικού υλικού για ενήλικο πληθυσμό περιλαμβάνει ένα ενημερωτικό οδηγό ασθενούς και μια ακουστική έκδοση αυτού. Ο ενημερωτικός οδηγός ασθενούς περιέχει τις ακόλουθες ουσιώδεις πληροφορίες:

- Φύλλο Οδηγιών Χρήσης
- Ποιοι θα πρέπει να θεραπεύονται με το Ορνιζ
- Πώς να προετοιμαστεί για τη θεραπεία με Ορνιζ
- Ποια είναι τα βήματα που ακολουθούν τη θεραπεία με Ορνιζ
- Βασικά σημεία και συμπτώματα των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένης της ενδοφθάλμιτιδας, της ενδοφθάλμιας φλεγμονής, της αυξημένης ενδοφθάλμιας πίεσης, της ρωγμής του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς και

του καταρράκτη

- Πότε να αναζητήσει επείγουσα φροντίδα από τους επαγγελματίες του τομέα υγείας
- Γυναίκες ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λάβουν αποτελεσματική αντισύλληψη και οι έγκυες γυναίκες δε θα πρέπει να λάβουν το Opuviz.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ

Φιαλίδιο + βελόνα με φίλτρο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opuniv 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο
αφλιβερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 4 mg αφλιβερσέπτης σε 0,1 ml διαλύματος (40 mg/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: όξινο φωσφορικό δινάτριο διυδρικό, δισόξινο φωσφορικό νάτριο διυδρικό, σακχαρόζη, E 432, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο περιέχει 4 mg αφλιβερσέπτης σε 0.1 ml διαλύματος (40 mg/ml).
18G βελόνα με φίλτρο.
Αποδίδει 1 μονή δόση των 2 mg/0,05 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοϋαλοειδική χορήγηση.
Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Η περίσσεια όγκου πρέπει να αφαιρείται πριν από την ένεση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1865/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ
Φιαλίδιο + βελόνα με φίλτρο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Opuviz 40 mg/ml ενέσιμο
αφλιβερσέπτη
Ενδοϋαλοειδική χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Εξαγωγή ογκος 0,1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ
Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opuniv 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο
αφλιβερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 φιαλίδιο περιέχει 4 mg αφλιβερσέπτης σε 0,1 ml διαλύματος (40 mg/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: όξινο φωσφορικό δινάτριο διυδρικό, δισόξινο φωσφορικό νάτριο διυδρικό, σακχαρόζη, E 432, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 φιαλίδιο περιέχει 4 mg αφλιβερσέπτης σε 0,1 ml διαλύματος (40 mg/ml).
Αποδίδει 1 μονή δόση των 2 mg/0,05 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοϋαλοειδική χορήγηση.
Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Η περίσσεια όγκου πρέπει να αφαιρείται πριν από την ένεση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C έως 8 °C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1865/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ
Φιαλίδιο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Oruviz 40 mg/ml ενέσιμο
αφλιβερσέπτη
Ενδοϋαλοειδική χορήγηση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Εξαγωγίμος όγκος 0,1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ

Προγεμισμένη σύριγγα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opuniz 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
αφλιβερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 4 mg αφλιβερσέπτης σε 0,1 ml διαλύματος (40 mg/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: E 432, όξινο φωσφορικό δινάτριο διυδρικό, δισόξινο φωσφορικό νάτριο διυδρικό, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 4 mg αφλιβερσέπτης σε 0,1 ml διαλύματος (40 mg/ml).
Αποδίδει 1 μονή δόση των 2 mg/0,05 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοϋαλοειδική χορήγηση.

Για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

Ανοίξτε την αποστειρωμένη κυψέλη μόνο σε καθαρή αίθουσα χορήγησης.

Η περίσσεια όγκου πρέπει να αφαιρείται πριν από την ένεση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1865/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC

SN

NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΦΥΛΛΟ ΤΗΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑΣ
ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER)**

Προγεμισμένη σύριγγα

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Opuniz 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
αφλιβερσέπτη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Αποδίδει 1 μονή δόση των 2 mg/0,05 ml.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ανοίξτε την αποστειρωμένη συσκευασία κυψέλης μόνο σε καθαρή αίθουσα χορήγησης.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ
ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Samsung Bioepis NL B.V.

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ
Προγεμισμένη σύριγγα**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Opuviz 40 mg/ml ενέσιμο
αφλιβερσέπτη
Ενδοϋαλοειδική

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Εξαγωγήμος όγκος 0,1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ενήλικο ασθενή
Oruniviz 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο
αφλιβερσέπτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Oruniviz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Oruniviz
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Oruniviz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Oruniviz
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Oruniviz και ποια είναι η χρήση του

Το Oruniviz είναι ένα διάλυμα που χορηγείται με ένεση μέσα στο μάτι στους ενήλικες για τη θεραπεία καταστάσεων του ματιού που ονομάζονται

- νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (υγρού τύπου AMD),
- διαταραχή της όρασης από δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας που οφείλεται σε απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κλαδικής RVO(BRVO) ή κεντρικής RVO (CRVO)),
- μειωμένη όραση λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME),
- μειωμένη όραση λόγω μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (μυωπική CNV).

Η αφλιβερσέπτη, η δραστική ουσία του Oruniviz, αποκλείει τη δραστηριότητα μιας ομάδας παραγόντων, που είναι γνωστοί ως VEGF-A (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A) και PlGF (πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας).

Σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD μυωπική CNV αυτοί οι παράγοντες, όταν βρίσκονται σε αυξημένη ποσότητα, συσχετίζονται στο μη φυσιολογικό σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων στο μάτι. Αυτά τα νέα αιμοφόρα αγγεία μπορούν να προκαλέσουν τη διαρροή συστατικών αίματος μέσα στο μάτι και την επακόλουθη βλάβη των ιστών του ματιού που είναι υπεύθυνοι για την όραση.

Σε ασθενείς με CRVO, συμβαίνει απόφραξη στο κύριο αιμοφόρο αγγείο που μεταφέρει αίμα μακριά από τον αμφιβληστροειδή. Ως απάντηση, τα επίπεδα του VEGF αυξάνονται προκαλώντας τη διαρροή υγρού μέσα στον αμφιβληστροειδή και κατά συνέπεια οδηγούν σε εξοίδηση της ωχράς κηλίδας, (το τμήμα του αμφιβληστροειδούς που είναι υπεύθυνο για τη λεπτή όραση), κατάσταση που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας. Όταν η ωχρά κηλίδα γεμίζει με υγρό, η κεντρική όραση γίνεται θολή.

Σε ασθενείς με BRVO, μια ή περισσότερες διακλαδώσεις του κύριου αιμοφόρου αγγείου που μεταφέρει το αίμα μακριά από τον αμφιβληστροειδή, εμποδίζεται. Ως επακόλουθο, τα επίπεδα VEGF αυξάνονται προκαλώντας την διαρροή υγρού εντός του αμφιβληστροειδή και συνεπώς προκαλώντας οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας είναι διόγκωση του αμφιβληστροειδούς το οποίο συμβαίνει σε ασθενείς με διαβήτη λόγω διαφυγής υγρού από τα αιμοφόρα αγγεία στο εσωτερικό της ωχράς κηλίδας. Η ωχρά κηλίδα είναι ένα τμήμα του αμφιβληστροειδούς υπεύθυνο για την καλή όραση. Όταν η ωχρά κηλίδα γεμίζει με υγρό, η κεντρική όραση γίνεται θολή.

Το Ορνιζ έχει καταδειχθεί ότι σταματά την ανάπτυξη νέων μη φυσιολογικών αιμοφόρων αγγείων στο μάτι, τα οποία συχνά παρουσιάζουν διαρροή υγρού ή αιμορραγούν. Το Ορνιζ μπορεί να βοηθήσει στη σταθεροποίηση και, σε πολλές περιπτώσεις, στη βελτίωση της απώλειας της όρασης που σχετίζεται με την υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να σας χορηγηθεί το Ορνιζ

Δεν θα σας χορηγηθεί το Ορνιζ

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αφλιβερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργή ή ενδεχόμενη μόλυνση μέσα ή γύρω από το μάτι (οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη).
- εάν έχετε σοβαρή φλεγμονή του ματιού (που υποδεικνύεται από πόνο ή ερυθρότητα).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Ορνιζ:

- εάν έχετε γλαύκωμα.
- εάν έχετε ιστορικό λάμψεων ή εξιδρωμάτων στην όρασή σας και εάν έχετε μια ξαφνική αύξηση του μεγέθους και του αριθμού των εξιδρωμάτων.
- εάν πραγματοποιήθηκε ή είναι προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση στον οφθαλμό σας εντός των προηγούμενων ή των επόμενων τεσσάρων εβδομάδων.
- εάν έχετε σοβαρή μορφή CRVO ή BRVO (ισχαιμική CRVO ή BRVO), η θεραπεία με το Ορνιζ δε συνιστάται.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να γνωρίζετε ότι

- η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ορνιζ όταν χορηγείται και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά και εάν γίνει χρήση με αυτό τον τρόπο μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος να παρουσιαστούν γενικά ανεπιθύμητες ενέργειες.
- οι ένεσεις με το Ορνιζ μπορούν να προκαλέσουν αύξηση στην πίεση του ματιού (ενδοφθάλμια πίεση) σε ορισμένους ασθενείς εντός 60 λεπτών από την ένεση. Ο γιατρός σας θα το παρακολουθεί αυτό μετά την ένεση.
- εάν αναπτύξετε μια μόλυνση ή φλεγμονή στο εσωτερικό του ματιού (ενδοφθαλμίτιδα) ή άλλες επιπλοκές, μπορεί να εμφανίσετε οφθαλμικό πόνο ή αυξημένη δυσφορία, επιδεινούμενη ερυθρότητα του ματιού, θολή ή μειωμένη όραση, και αυξημένη ευαισθησία στο φως. Οποιαδήποτε συμπτώματα είναι σημαντικό να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν όσο το δυνατόν συντομότερα.
- ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ρήξης ή αποκόλλησης μίας εκ των στιβάδων στο πίσω μέρος του οφθαλμού (αποκόλληση ή ρήξη του αμφιβληστροειδούς, και αποκόλληση ή ρωγμή του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς), οπότε σε αυτή την περίπτωση το Ορνιζ θα πρέπει να χορηγηθεί με προσοχή.
- το Ορνιζ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το αγέννητο βρέφος.

- οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση του Ορυνίζ.

Η συστηματική χρήση αναστολέων του VEGF, παρόμοιων ουσιών με εκείνες που περιέχει το Ορυνίζ, σχετίζεται δυνητικά με τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων του αίματος οι οποίοι φράζουν τα αιμοφόρα αγγεία (περιστατικά αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων) που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Θεωρητικά υπάρχει ένας κίνδυνος τέτοιων συμβάντων μετά την ένεση του Ορυνίζ στο μάτι. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV οι οποίοι έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ελαφρύ εγκεφαλικό (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) ή καρδιακή προσβολή εντός των προηγούμενων 6 μηνών. Εάν κάποιο από αυτά σας αφορά, το Ορυνίζ θα χορηγηθεί με προσοχή.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία

- ασθενών με DME λόγω διαβήτη τύπου I.
- διαβητικών με πολύ υψηλές μέσες τιμές σακχάρου του αίματος (HbA1c άνω του 12%).
- διαβητικών με μια πάθηση των οφθαλμών που προκαλείται από το διαβήτη η οποία ονομάζεται παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Δεν υπάρχει εμπειρία στη θεραπεία

- ασθενών με οξείες λοιμώξεις.
- ασθενών με άλλες παθήσεις των οφθαλμών όπως αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή της ωχράς κηλίδας.
- διαβητικών με μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση.
- μη Ασιατών ασθενών με μυωπική CNV.
- ασθενών οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για μυωπική CNV.
- ασθενών με βλάβες έξω από το κεντρικό μέρος της ωχράς κηλίδας (εξωβοθρικές βλάβες) για μυωπική CNV.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά, ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη αυτήν την έλλειψη πληροφοριών όταν σας χορηγήσει θεραπεία με το Ορυνίζ.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Ορυνίζ σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει μελετηθεί καθώς η υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV είναι παθήσεις που προσβάλλουν κυρίως τους ενήλικες. Συνεπώς η χρήση του δεν αφορά (ή δεν απευθύνεται σε) αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ορυνίζ

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κόηση και θηλασμός

- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση του Ορυνίζ.
- Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Ορυνίζ σε έγκυες γυναίκες. Το Ορυνίζ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο. Εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, συζητήστε για το θέμα αυτό με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία με το Ορυνίζ.
- Μικρές ποσότητες της αφλιβερσέπτης μπορεί να περάσουν στο ανθρώπινο γάλα. Οι επιπτώσεις στο νεογνό/βρέφος που θηλάζει είναι άγνωστες. Το Ορυνίζ δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του θηλασμού. Εάν θηλάζετε, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν από την θεραπεία με Ορυνίζ.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μετά την ένεσή σας με το Ορυνίζ, μπορεί να εμφανίσετε ορισμένες προσωρινές διαταραχές της όρασης. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα για όσο χρονικό διάστημα διαρκούν αυτές οι διαταραχές.

Το Ορυνίζ περιέχει

- λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».
- 0,015 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε δόση 0,05 ml που ισοδυναμούν με 0,3 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας αν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Ορυνίζ

Ένας γιατρός έμπειρος στη χορήγηση ενέσεων στο μάτι θα κάνει την ένεση του Ορυνίζ μέσα στο μάτι σας υπό άσηπτες (καθαρές και με αποστείρωση) συνθήκες.

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg αφλιβερσέπτης (0,05 ml).

Το Ορυνίζ χορηγείται ως ένεση μέσα στο μάτι σας (ενδοϋαλοειδική ένεση).

Πριν την ένεση, ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει απολυμαντικό οφθαλμικό διάλυμα για να καθαρίσει το μάτι σας προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφευχθεί η μόλυνση. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει επίσης ένα τοπικό αναισθητικό για να ελαττώσει ή να αποτρέψει τον πόνο που ίσως σας προκαλέσει η ένεση.

Υγρού τύπου AMD

Οι ασθενείς με υγρού τύπου AMD θα λαμβάνουν θεραπεία με μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικές δόσεις και στη συνέχεια με ακόμα μία ένεση μετά από άλλους δύο μήνες.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το μεσοδιάστημα της θεραπείας ανάμεσα στις ενέσεις μπορεί να διατηρηθεί για κάθε δύο μήνες ή θα πρέπει σταδιακά να επεκταθεί σε μεσοδιαστήματα των 2- ή 4-εβδομάδων εφόσον η κατάστασή σας έχει σταθεροποιηθεί. Εάν η κατάστασή σας επιδεινωθεί, το μεσοδιάστημα ανάμεσα τις ενέσεις μπορεί να μειωθεί.

Εκτός εάν παρουσιάσετε κάποιο πρόβλημα ή σας συμβουλέψει διαφορετικά ο γιατρός σας, δεν υπάρχει ανάγκη από εσάς να επισκεφτείτε τον γιατρό σας στην περίοδο μεταξύ των ενέσεων.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO (κλαδική RVO ή κεντρική RVO)

Ο γιατρός σας θα καθορίσει το πιο αποτελεσματικό θεραπευτικό πρόγραμμα για εσάς. Θα ξεκινήσετε τη θεραπεία σας με μια σειρά από μηνιαίες ενέσεις Ορυνίζ.

Το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε δυο ενέσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερα από ένα μήνα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με το Ορυνίζ εάν δεν επωφελείστε από αυτή.

Η θεραπεία σας θα συνεχιστεί με μηνιαίες ενέσεις μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάστασή σας.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία και πιθανώς να συνεχίσει τη θεραπεία αυξάνοντας σταδιακά τα μεσοδιαστήματα ανάμεσα στις ενέσεις προκειμένου να διατηρήσει μια σταθερή κατάσταση. Εάν η κατάστασή σας αρχίσει να επιδεινώνεται μετά την παράταση των μεσοδιαστημάτων θεραπείας, ο γιατρός σας θα μειώσει τα διαστήματα αντίστοιχα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση που θα έχετε στη θεραπεία ο γιατρός σας θα αποφασίσει το πρόγραμμα παρακολούθησης σχετικά με τις εξετάσεις και θεραπείες σας.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας (DME)

Οι ασθενείς με DME θα λαμβάνουν θεραπεία με μία ένεση ανά μήνα για τις πρώτες πέντε διαδοχικές δόσεις και στη συνέχεια μία ένεση κάθε δύο μήνες.

Το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να διατηρηθεί στους δύο μήνες ή να προσαρμοστεί στην κατάστασή σας, με βάση την εξέταση του γιατρού σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με το πρόγραμμα για τις εξετάσεις παρακολούθησης.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με Ορυνίζ εάν θεωρεί ότι δεν ωφελείστε από τη συνεχιζόμενη θεραπεία.

Μυωπική CNV

Οι ασθενείς με μυωπική CNV υποβάλλονται σε θεραπεία με μια εφάπαξ ένεση. Θα λάβετε περαιτέρω ενέσεις μόνο εάν οι εξετάσεις του γιατρού σας αποκαλύψουν ότι η κατάστασή σας δεν έχει βελτιωθεί.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο ενέσεων δεν πρέπει να είναι μικρότερο του ενός μηνός.

Εάν η κατάστασή σας εξαφανιστεί και στη συνέχεια επανεμφανιστεί, ο γιατρός σας μπορεί να αρχίσει ξανά τη θεραπεία.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με το πρόγραμμα για εξετάσεις παρακολούθησης.

Λεπτομερείς οδηγίες χρήσης παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών, υπό τον τίτλο «Πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε το Ορυνίζ σε ενήλικες».

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Ορυνίζ

Κλείστε ένα νέο ραντεβού για εξέταση και χορήγηση της ένεσης.

Διακοπή της θεραπείας με το Ορυνίζ

Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Είναι δυνατόν να παρουσιαστούν **αλλεργικές αντιδράσεις** (υπερευαισθησία). Αυτές μπορεί να είναι **σοβαρές και απαιτείται να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως**.

Με τη χορήγηση του Ορυνίζ, μπορεί να παρουσιαστούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τους οφθαλμούς λόγω της διαδικασίας της ένεσης. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι **σοβαρές** και περιλαμβάνουν **τύφλωση, σοβαρή λοίμωξη ή φλεγμονή στο εσωτερικό του οφθαλμού** (ενδοφθαλμίτιδα), **αποκόλληση, ρήξη ή αιμορραγία της φωτοευαίσθητης στιβάδας στο πίσω μέρος του οφθαλμού** (αποκόλληση ή ρήξη του αμφιβληστροειδούς), **θόλωση του φακού** (καταρράκτης), **αιμορραγία του οφθαλμού** (αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος), **αποκόλληση της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού από τον αμφιβληστροειδή** (αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος) και **αύξηση της πίεσης μέσα στον οφθαλμό**, βλ. παράγραφο 2. Αυτές οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τους οφθαλμούς παρατηρήθηκαν σε λιγότερες από 1 στις 1.900 ενέσεις στις κλινικές μελέτες.

Εάν έχετε ξαφνική μείωση της όρασης ή αύξηση του πόνου και ερυθρότητα στους οφθαλμούς μετά την ένεση, **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.**

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν

Ακολουθεί ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε ότι δυνητικά σχετίζονται με τη διαδικασία της ένεσης ή με το φάρμακο. Μπορεί να μην παρουσιάσετε καμία από αυτές. Πάντοτε να συζητάτε οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- επιδείνωση της όρασης
- αιμορραγία στο πίσω μέρος του οφθαλμού (αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς)
- κόκκινα μάτια προκαλούμενα από αιμορραγία μικρών αιμοφόρων αγγείων στις εξωτερικές στοιβάδες του οφθαλμού
- πόνος στον οφθαλμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- αποκόλληση ή ρήξη ενός εκ στιβάδων στο πίσω μέρος του οφθαλμού που προκαλεί λάμψεις φωτός με κινούμενα στίγματα που μερικές φορές οδηγεί σε απώλεια της όρασης (ρωγμή* /αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση/ρήξη του αμφιβληστροειδούς)
*Καταστάσεις γνωστές ως σχετιζόμενες με την υγρού τύπου AMD, παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD.
- εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς που προκαλεί διαταραχή της όρασης
- αιμορραγία του οφθαλμού (αιμορραγία στο υαλοειδές σώμα)
- ορισμένες μορφές θόλωσης του φακού (καταρράκτης)
- αύξηση της πίεσης του οφθαλμού
- κινούμενα στίγματα στην όραση (εξιδρώματα)
- αποκόλληση της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού από τον αμφιβληστροειδή (αποκόλληση του υαλοειδούς που οδηγεί σε λάμψεις φωτός και εξιδρώματα)
- αίσθηση ότι υπάρχει κάτι μέσα στο μάτι
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- πρήξιμο του βλεφάρου
- αιμορραγία στο σημείο της ένεσης
- ερυθρότητα του ματιού

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)**
** Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, φαγούρα (κνησμός), ερυθρά εξανθήματα (κνίδωση) και μερικές περιπτώσεις σοβαρών αλλεργικών (αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής) αντιδράσεων.
- σοβαρή φλεγμονή ή λοίμωξη μέσα στο μάτι (ενδοφθαλμίτιδα)
- φλεγμονή της ίριδας του ματιού ή άλλων σημείων του οφθαλμού (ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, «πρωτεϊνική ομίχλη» του προσθίου θαλάμου)
- παράξενη αίσθηση στο μάτι
- ερεθισμός του βλεφάρου
- οίδημα στην πρόσθια στοιβάδα του βολβού (του κερατοειδούς)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- τύφλωση
- θόλωση των φακών λόγω τραυματισμού (τραυματικός καταρράκτης)
- φλεγμονή της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού
- πύον στο μάτι

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- φλεγμονή του λευκού τμήματος του ματιού που σχετίζεται με ερυθρότητα και πόνο (σκληρίτιδα)

Στις κλινικές δοκιμές, υπήρξε μια αύξηση των περιστατικών αιμορραγίας από μικρά αιμοφόρα αγγεία στις εξωτερικές στοιβάδες του οφθαλμού (αιμορραγία του επιπεφυκότα) σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD που λάμβαναν αντιπηκτικά. Η αύξηση αυτών των περιστατικών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που θεραπεύονταν με ρανιμιζουμάμπη και αφλιβερσέπτη.

Η συστηματική χρήση αναστολέων του VEGF, ουσιών παρόμοιων με εκείνες που περιέχονται στο Ορυνίζ, δυνητικά σχετίζεται με τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων αίματος που φράσσουν τα αιμοφόρα αγγεία (αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων) που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος τέτοιων επεισοδίων μετά την ένεση του Ορυνίζ μέσα στον οφθαλμό.

Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσολογικής αντίδρασης (σχηματισμός αντισωμάτων) με το Ορυνίζ.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ορυνίζ

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ / EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.
- Το μη ανοιγμένο φιαλίδιο μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία δωματίου έως τους 30°C για μια περίοδο έως και 3 ημερών.
- Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ορυνίζ

- Η δραστική ουσία είναι: αφλιβερσέπτη. Ένα φιαλίδιο περιέχει εξαγώγιμο όγκο τουλάχιστον 0,1 ml που ισοδυναμεί με τουλάχιστον 4 mg αφλιβερσέπτης. Ένα φιαλίδιο παρέχει μία δόση 2 mg αφλιβερσέπτης σε 0,05 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι: δισόξινο φωσφορικό νάτριο διυδρικό, όξινο φωσφορικό δινάτριο διυδρικό, σακχαρόζη, πολυσορβικό 20 (E 432), ύδωρ για ενέσιμα.

Βλέπε 'Το Ορυνίζ περιέχει' στην παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Ορυνίζ και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ορυνίζ είναι ένα ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) σε ένα φιαλίδιο. Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο.

Μέγεθος συσκευασίας 1 φιαλίδιο + 1 βελόνα με φίλτρο.

Μέγεθος συσκευασίας 1 φιαλιδίου.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Ολλανδία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε το Ορυνίζ σε ενήλικες

Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση μόνο σε έναν οφθαλμό.

Το φιαλίδιο περιέχει περισσότερη από την συνιστώμενη δόση των 2 mg αφλιβερσέπτης (που ισοδυναμούν με 0,05 ml). Ο επιπλέον όγκος πρέπει να απορρίπτεται πριν από την χορήγηση.

Το διάλυμα θα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό ή για κάθε μεταβολή της φυσικής εμφάνισης πριν από τη χρήση. Σε περίπτωση που παρατηρείται κάτι από τα παραπάνω, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Συσκευασία μόνο με φιαλίδιο

Για την προετοιμασία και την ενδοϋαλοειδική ένεση, απαιτούνται τα ακόλουθα ιατροτεχνολογικά προϊόντα για μία χρήση:

- μια βελόνα με φίλτρο 5 µm (18 G x 1½")
- μια βελόνα ένεσης (30 G x ½")
- μια αποστειρωμένη σύριγγα του 1 ml (με ένδειξη για τα 0,05 ml)

Αυτά τα ιατροτεχνολογικά προϊόντα δεν περιλαμβάνονται στην παρούσα συσκευασία.

Συσκευασία με φιαλίδιο + βελόνα με φίλτρο

Για την προετοιμασία και την ενδοϋαλοειδική ένεση, απαιτούνται τα ακόλουθα ιατροτεχνολογικά προϊόντα για μία χρήση:

- μια βελόνα με φίλτρο 5 µm (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, παρέχεται)
- μια βελόνα ένεσης (30 G x ½", δεν περιλαμβάνεται στην παρούσα συσκευασία)
- μια αποστειρωμένη σύριγγα του 1 ml (με ένδειξη για τα 0,05 ml, δεν περιλαμβάνεται στην παρούσα συσκευασία).

Βελόνα με φίλτρο:

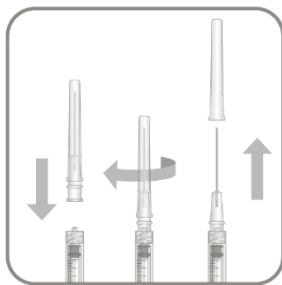
Βελόνα με φίλτρο, όχι για ένεση στο δέρμα. Μην αποστειρώνετε τη βελόνα με φίλτρο σε κλίβανο. Μην την χρησιμοποιείτε εάν η επιμέρους συσκευασία είναι κατεστραμμένη. Απορρίψτε τη χρησιμοποιημένη βελόνα με φίλτρο σε εγκεκριμένο συλλέκτη αιχμηρών αντικειμένων.

Προσοχή: Η επαναχρησιμοποίηση της βελόνας με φίλτρο μπορεί να οδηγήσει σε λοίμωξη ή άλλη ασθένεια / τραυματισμό. Για την ενδοϋαλοειδική ένεση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα ένεσης 30 G x ½ ίντσες.

Οδηγίες για τη χρήση του φιαλιδίου:

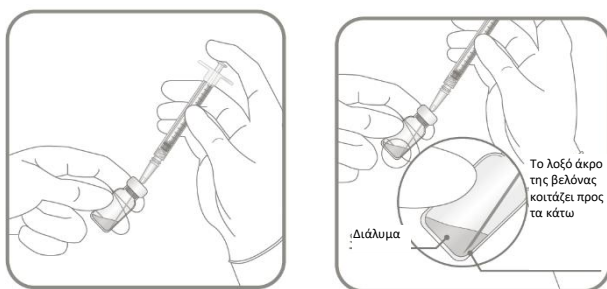
1. Αφαιρέστε το πλαστικό πώμα και απολυμάνετε το εξωτερικό μέρος του ελαστικού πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου.

2. Συνδέστε τη βελόνα με φίλτρο 5 micron, 18 G × 1 ½ ίντσες, σε αποστειρωμένη σύριγγα του 1 ml.



3. Σπρώξτε τη βελόνα με φίλτρο μέσα στο κέντρο του πώματος εισχώρησης του φιαλιδίου μέχρι η βελόνα να εισαχθεί εντελώς μέσα στο φιαλίδιο και το άκρο της να αγγίζει τον πυθμένα ή το άκρο του πυθμένα του φιαλιδίου.

4. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αντλήστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου του Ορυνίζ μέσα στη σύριγγα, διατηρώντας το φιαλίδιο σε όρθια θέση, ελαφρώς κεκλιμένο για να διευκολύνετε την πλήρη άντληση. Για την αποτροπή της εισαγωγής αέρα, επιβεβαιώστε ότι το λοξό άκρο της βελόνας με φίλτρο είναι βυθισμένο μέσα στο υγρό. Συνεχίστε να γέρνετε το φιαλίδιο κατά την άντληση κρατώντας το λοξό άκρο της βελόνας με φίλτρο βυθισμένο μέσα στο υγρό.

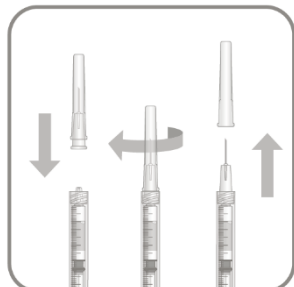


5. Βεβαιωθείτε ότι η ράβδος του εμβόλου έχει τραβηχτεί επαρκώς προς τα πίσω κατά την εκκένωση του φιαλιδίου, έτσι ώστε να αδειάσει πλήρως η βελόνα με φίλτρο.

6. Αφαιρέστε τη βελόνα με φίλτρο και απορρίψτε την με σωστό τρόπο.

Σημείωση: Η βελόνα με φίλτρο δεν προορίζεται για να χρησιμοποιείται για ενδοϋαλοειδική ένεση.

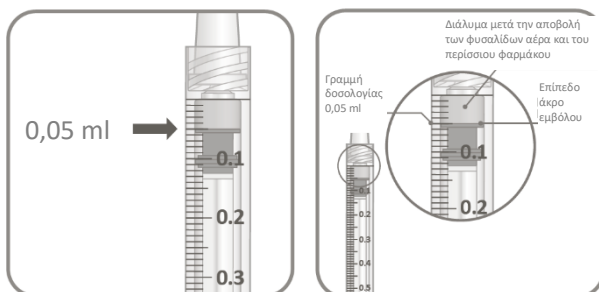
7. Χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, περιστρέψτε σταθερά μια βελόνα ένεσης 30 G x ½ ίντσες στο άκρο της σύριγγας.



8. Κρατώντας τη σύριγγα με τη βελόνα να κοιτάζει προς τα πάνω, ελέγξτε τη σύριγγα για φυσαλίδες. Εάν υπάρχουν φυσαλίδες, κτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάκτυλό σας μέχρι όλες οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος.



9. Εξαλείψτε όλες τις φυσαλίδες και αποβάλετε την περίσσεια του φαρμακευτικού προϊόντος, πιέζοντας αργά το έμβολο, έτσι ώστε το επίπεδο άκρο του εμβόλου να ευθυγραμμιστεί με τη γραμμή που υποδεικνύει τα 0,05 ml επάνω στη σύριγγα.



10. Το φιαλίδιο προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από ένα φιαλίδιο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και επακόλουθης μόλυνσης. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ενήλικο ασθενή

Oruniviz 40 mg/ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα αφλιβερσέπτη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΕΝΗΛΙΚΕΣ

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Oruniviz και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Oruniviz
3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Oruniviz
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Oruniviz
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Oruniviz και ποια είναι η χρήση του

Το Oruniviz είναι ένα διάλυμα που χορηγείται με ένεση μέσα στο μάτι στους ενήλικες για τη θεραπεία καταστάσεων του ματιού που ονομάζονται

- νεοαγγειακή (υγρού τύπου) ηλικιακή εκφύλιση της ωχράς κηλίδας (υγρού τύπου AMD),
- διαταραχή της όρασης από δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας που οφείλεται σε απόφραξη φλέβας του αμφιβληστροειδούς (κλαδικής RVO(BRVO) ή κεντρικής RVO (CRVO)),
- μειωμένη όραση λόγω διαβητικού οιδήματος της ωχράς κηλίδας (DME),
- μειωμένη όραση λόγω μυωπικής χοριοειδικής νεοαγγείωσης (μυωπική CNV).

Η αφλιβερσέπτη, η δραστική ουσία του Oruniviz, αποκλείει τη δραστηριότητα μιας ομάδας παραγόντων, που είναι γνωστοί ως VEGF-A (αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας A) και PlGF (πλακουντιακός αυξητικός παράγοντας).

Σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD μυωπική CNV αυτοί οι παράγοντες, όταν βρίσκονται σε αυξημένη ποσότητα, συσχετίζονται στο μη φυσιολογικό σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων στο μάτι. Αυτά τα νέα αιμοφόρα αγγεία μπορούν να προκαλέσουν τη διαρροή συστατικών αίματος μέσα στο μάτι και την επακόλουθη βλάβη των ιστών του ματιού που είναι υπεύθυνοι για την όραση.

Σε ασθενείς με CRVO, συμβαίνει απόφραξη στο κύριο αιμοφόρο αγγείο που μεταφέρει αίμα μακριά από τον αμφιβληστροειδή. Ως απάντηση, τα επίπεδα του VEGF αυξάνονται προκαλώντας τη διαρροή υγρού μέσα στον αμφιβληστροειδή και κατά συνέπεια οδηγούν σε εξοίδηση της ωχράς κηλίδας, (το τμήμα του αμφιβληστροειδούς που είναι υπεύθυνο για τη λεπτή όραση), κατάσταση που ονομάζεται οίδημα της ωχράς κηλίδας. Όταν η ωχρά κηλίδα γεμίζει με υγρό, η κεντρική όραση γίνεται θολή.

Σε ασθενείς με BRVO, μια ή περισσότερες διακλαδώσεις του κύριου αιμοφόρου αγγείου που μεταφέρει το αίμα μακριά από τον αμφιβληστροειδή, εμποδίζεται. Ως επακόλουθο, τα επίπεδα VEGF αυξάνονται προκαλώντας την διαρροή υγρού εντός του αμφιβληστροειδή και συνεπώς προκαλώντας οίδημα της ωχράς κηλίδας.

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας είναι διόγκωση του αμφιβληστροειδούς το οποίο συμβαίνει σε ασθενείς με διαβήτη λόγω διαφυγής υγρού από τα αιμοφόρα αγγεία στο εσωτερικό της ωχράς κηλίδας. Η ωχρά κηλίδα είναι ένα τμήμα του αμφιβληστροειδούς υπεύθυνο για την καλή όραση. Όταν η ωχρά κηλίδα γεμίζει με υγρό, η κεντρική όραση γίνεται θολή.

Το Ορνιζ έχει καταδειχθεί ότι σταματά την ανάπτυξη νέων μη φυσιολογικών αιμοφόρων αγγείων στο μάτι, τα οποία συχνά παρουσιάζουν διαρροή υγρού ή αιμορραγούν. Το Ορνιζ μπορεί να βοηθήσει στη σταθεροποίηση και, σε πολλές περιπτώσεις, στη βελτίωση της απώλειας της όρασης που σχετίζεται με την υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να σας χορηγηθεί το Ορνιζ

Δεν θα σας χορηγηθεί το Ορνιζ

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αφλιβερόνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν έχετε ενεργή ή ενδεχόμενη μόλυνση μέσα ή γύρω από το μάτι (οφθαλμική ή περιοφθαλμική λοίμωξη).
- εάν έχετε σοβαρή φλεγμονή του ματιού (που υποδεικνύεται από πόνο ή ερυθρότητα).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν σας χορηγηθεί το Ορνιζ:

- εάν έχετε γλαύκωμα.
- εάν έχετε ιστορικό λάμψεων ή εξιδρωμάτων στην όρασή σας και εάν έχετε μια ξαφνική αύξηση του μεγέθους και του αριθμού των εξιδρωμάτων.
- εάν πραγματοποιήθηκε ή είναι προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση στον οφθαλμό σας εντός των προηγούμενων ή των επόμενων τεσσάρων εβδομάδων.
- εάν έχετε σοβαρή μορφή CRVO ή BRVO (ισχαιμική CRVO ή BRVO), η θεραπεία με το Ορνιζ δε συνιστάται.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να γνωρίζετε ότι

- η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ορνιζ όταν χορηγείται και στους δύο οφθαλμούς ταυτόχρονα δεν έχουν μελετηθεί συστηματικά και εάν γίνει χρήση με αυτό τον τρόπο μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος να παρουσιαστούν γενικά ανεπιθύμητες ενέργειες.
- οι ενέσεις με το Ορνιζ μπορούν να προκαλέσουν αύξηση στην πίεση του ματιού (ενδοφθάλμια πίεση) σε ορισμένους ασθενείς εντός 60 λεπτών από την ένεση. Ο γιατρός σας θα το παρακολουθεί αυτό μετά την ένεση.
- εάν αναπτύξετε μια μόλυνση ή φλεγμονή στο εσωτερικό του ματιού (ενδοφθαλμίτιδα) ή άλλες επιπλοκές, μπορεί να εμφανίσετε οφθαλμικό πόνο ή αυξημένη δυσφορία, επιδεινούμενη ερυθρότητα του ματιού, θολή ή μειωμένη όραση, και αυξημένη ευαισθησία στο φως. Οποιαδήποτε συμπτώματα είναι σημαντικό να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν όσο το δυνατόν συντομότερα.
- ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν έχετε άλλους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα ρήξης ή αποκόλλησης μίας εκ των στιβάδων στο πίσω μέρος του οφθαλμού (αποκόλληση ή ρήξη του αμφιβληστροειδούς, και αποκόλληση ή ρωγμή του μεταχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς), οπότε σε αυτή την περίπτωση το Ορνιζ θα πρέπει να χορηγηθεί με προσοχή.

- το Ορνιβίζ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το αγέννητο βρέφος.
- οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση του Ορνιβίζ.

Η συστηματική χρήση αναστολέων του VEGF, παρόμοιων ουσιών με εκείνες που περιέχει το Ορνιβίζ, σχετίζεται δυνητικά με τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων του αίματος οι οποίοι φράζουν τα αιμοφόρα αγγεία (περιστατικά αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων) που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Θεωρητικά υπάρχει ένας κίνδυνος τέτοιων συμβάντων μετά την ένεση του Ορνιβίζ στο μάτι. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για την ασφάλεια στη θεραπεία ασθενών με CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV οι οποίοι έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή ελαφρύ εγκεφαλικό (παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο) ή καρδιακή προσβολή εντός των προηγούμενων 6 μηνών. Εάν κάποιο από αυτά σας αφορά, το Ορνιβίζ θα χορηγηθεί με προσοχή.

Υπάρχει μόνο περιορισμένη εμπειρία στη θεραπεία

- ασθενών με DME λόγω διαβήτη τύπου Ι.
- διαβητικών με πολύ υψηλές μέσες τιμές σακχάρου του αίματος (HbA1c άνω του 12%).
- διαβητικών με μια πάθηση των οφθαλμών που προκαλείται από το διαβήτη η οποία ονομάζεται παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Δεν υπάρχει εμπειρία στη θεραπεία

- ασθενών με οξείες λοιμώξεις.
- ασθενών με άλλες παθήσεις των οφθαλμών όπως αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς ή οπή της ωχράς κηλίδας.
- διαβητικών με μη ελεγχόμενη υψηλή αρτηριακή πίεση.
- μη Ασιατών ασθενών με μυωπική CNV.
- ασθενών οι οποίοι έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία για μυωπική CNV.
- ασθενών με βλάβες έξω από το κεντρικό μέρος της ωχράς κηλίδας (εξωβοθρικές βλάβες) για μυωπική CNV.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω σας αφορά, ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη αυτήν την έλλειψη πληροφοριών όταν σας χορηγήσει θεραπεία με το Ορνιβίζ.

Παιδιά και έφηβοι

Η χρήση του Ορνιβίζ σε παιδιά ή εφήβους κάτω των 18 ετών δεν έχει μελετηθεί καθώς η υγρού τύπου AMD, CRVO, BRVO, DME και μυωπική CNV είναι παθήσεις που προσβάλλουν κυρίως τους ενήλικες. Συνεπώς η χρήση του δεν αφορά (ή δεν απευθύνεται σε) αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα και Ορνιβίζ

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Κύηση και θηλασμός

- Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον τρεις επιπλέον μήνες μετά την τελευταία ένεση του Ορνιβίζ.
- Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Ορνιβίζ σε έγκυες γυναίκες. Το Ορνιβίζ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν το ενδεχόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου για το έμβρυο. Εάν είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος, συζητήστε για το θέμα αυτό με τον γιατρό σας πριν τη θεραπεία με το Ορνιβίζ.

- Μικρές ποσότητες του Ορυνίζ μπορεί να περάσουν στο ανθρώπινο γάλα. Οι επιπτώσεις στο νεογνό/βρέφος που θηλάζει είναι άγνωστες. Το Ορυνίζ δεν συνιστάται κατά την διάρκεια του θηλασμού. Εάν θηλάζετε, συζητήστε με τον γιατρό σας πριν από την θεραπεία με Ορυνίζ.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μετά την ένεσή σας με το Ορυνίζ, μπορεί να εμφανίσετε ορισμένες προσωρινές διαταραχές της όρασης. Μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα για όσο χρονικό διάστημα διαρκούν αυτές οι διαταραχές.

Το Ορυνίζ περιέχει

- λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».
- 0,015 mg πολυσορβικού 20 σε κάθε δόση 0,05 ml που ισοδυναμούν με 0,3 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας αν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς θα σας χορηγηθεί το Ορυνίζ

Ένας γιατρός έμπειρος στη χορήγηση ενέσεων στο μάτι θα κάνει την ένεση του Ορυνίζ μέσα στο μάτι σας υπό άσπιντες (καθαρές και με αποστείρωση) συνθήκες.

Η συνιστώμενη δόση είναι 2 mg αφλιβερσέπτης (0,05 ml).

Το Ορυνίζ χορηγείται ως ένεση μέσα στο μάτι σας (ενδοϋαλοειδική ένεση).

Πριν την ένεση, ο γιατρός σας θα χρησιμοποιήσει απολυμαντικό οφθαλμικό διάλυμα για να καθαρίσει το μάτι σας προσεκτικά, έτσι ώστε να αποφευχθεί η μόλυνση. Ο γιατρός σας θα σας χορηγήσει επίσης ένα τοπικό αναισθητικό για να ελαττώσει ή να αποτρέψει τον πόνο που ίσως σας προκαλέσει η ένεση.

Υγρού τύπου AMD

Οι ασθενείς με υγρού τύπου AMD θα λαμβάνουν θεραπεία με μία ένεση ανά μήνα για τρεις διαδοχικές δόσεις και στη συνέχεια με ακόμα μία ένεση μετά από άλλους δύο μήνες.

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν το μεσοδιάστημα της θεραπείας ανάμεσα στις ενέσεις μπορεί να διατηρηθεί για κάθε δύο μήνες ή θα πρέπει σταδιακά να επεκταθεί σε μεσοδιαστήματα των 2- ή 4-εβδομάδων εφόσον η κατάστασή σας έχει σταθεροποιηθεί. Εάν η κατάστασή σας επιδεινωθεί, το μεσοδιάστημα ανάμεσα τις ενέσεις μπορεί να μειωθεί.

Εκτός εάν παρουσιάσετε κάποιο πρόβλημα ή σας συμβουλέψει διαφορετικά ο γιατρός σας, δεν υπάρχει ανάγκη από εσάς να επισκεφτείτε τον γιατρό σας στην περίοδο μεταξύ των ενέσεων.

Δευτεροπαθές οίδημα της ωχράς κηλίδας από RVO (κλαδική RVO ή κεντρική RVO)

Ο γιατρός σας θα καθορίσει το πιο αποτελεσματικό θεραπευτικό πρόγραμμα για εσάς. Θα ξεκινήσετε τη θεραπεία σας με μια σειρά από μηνιαίες ενέσεις Ορυνίζ.

Το χρονικό διάστημα ανάμεσα σε δυο ενέσεις δε θα πρέπει να είναι μικρότερα από ένα μήνα.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με το Ορυνίζ εάν δεν επωφελείστε από αυτή.

Η θεραπεία σας θα συνεχιστεί με μηνιαίες ενέσεις μέχρι να σταθεροποιηθεί η κατάστασή σας.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία και πιθανώς να συνεχίσει τη θεραπεία αυξάνοντας σταδιακά τα μεσοδιαστήματα ανάμεσα στις ενέσεις προκειμένου να διατηρήσει μια σταθερή κατάσταση. Εάν η κατάστασή σας αρχίσει να επιδεινώνεται μετά την παράταση των μεσοδιαστημάτων θεραπείας, ο γιατρός σας θα μειώσει τα διαστήματα αντίστοιχα.

Ανάλογα με την ανταπόκριση που θα έχετε στη θεραπεία ο γιατρός σας θα αποφασίσει το πρόγραμμα παρακολούθησης σχετικά με τις εξετάσεις και θεραπείες σας.

Διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας (DME)

Οι ασθενείς με DME θα λαμβάνουν θεραπεία με μία ένεση ανά μήνα για τις πρώτες πέντε διαδοχικές δόσεις και στη συνέχεια μία ένεση κάθε δύο μήνες.

Το μεσοδιάστημα μεταξύ των θεραπειών μπορεί να διατηρηθεί στους δύο μήνες ή να προσαρμοστεί στην κατάστασή σας, με βάση την εξέταση του γιατρού σας. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με το πρόγραμμα για τις εξετάσεις παρακολούθησης.

Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει τη διακοπή της θεραπείας με Opuviz εάν θεωρεί ότι δεν ωφελείστε από τη συνεχιζόμενη θεραπεία.

Μυωπική CNV

Οι ασθενείς με μυωπική CNV υποβάλλονται σε θεραπεία με μια εφάπαξ ένεση. Θα λάβετε περαιτέρω ενέσεις μόνο εάν οι εξετάσεις του γιατρού σας αποκαλύψουν ότι η κατάστασή σας δεν έχει βελτιωθεί.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο ενέσεων δεν πρέπει να είναι μικρότερο του ενός μηνός.

Εάν η κατάστασή σας εξαφανιστεί και στη συνέχεια επανεμφανιστεί, ο γιατρός σας μπορεί να αρχίσει ξανά τη θεραπεία. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει σχετικά με το πρόγραμμα για εξετάσεις παρακολούθησης.

Λεπτομερείς οδηγίες χρήσης παρέχονται στο τέλος του φύλλου οδηγιών, υπό τον τίτλο «Πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε το Opuviz σε ενήλικες».

Εάν παραλειφθεί μια δόση του Opuviz

Κλείστε ένα νέο ραντεβού για εξέταση και χορήγηση της ένεσης.

Διακοπή της θεραπείας με το Opuviz

Συμβουλευθείτε τον γιατρό σας πριν διακόψετε τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Είναι δυνατόν να παρουσιαστούν **αλλεργικές αντιδράσεις** (υπερευαισθησία). Αυτές μπορεί να είναι **σοβαρές και απαιτείται να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας αμέσως**.

Με τη χορήγηση του Opuviz, μπορεί να παρουσιαστούν ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τους οφθαλμούς λόγω της διαδικασίας της ένεσης. Ορισμένες από αυτές μπορεί να είναι **σοβαρές** και περιλαμβάνουν **τύφλωση, σοβαρή λοίμωξη ή φλεγμονή στο εσωτερικό του οφθαλμού** (ενδοφθαλμίτιδα), **αποκόλληση, ρήξη ή αιμορραγία της φωτοευαίσθητης στιβάδας στο πίσω μέρος του οφθαλμού** (αποκόλληση ή ρήξη του αμφιβληστροειδούς), **θόλωση του φακού** (καταρράκτης), **αιμορραγία του οφθαλμού** (αιμορραγία του υαλοειδούς σώματος), **αποκόλληση της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού από τον αμφιβληστροειδή** (αποκόλληση του υαλοειδούς σώματος) και **αύξηση της πίεσης μέσα στον οφθαλμό**, βλ. παράγραφο 2. Αυτές οι

σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που επηρεάζουν τους οφθαλμούς παρατηρήθηκαν σε λιγότερες από 1 στις 1.900 ενέσεις στις κλινικές μελέτες.

Εάν έχετε ξαφνική μείωση της όρασης ή αύξηση του πόνου και ερυθρότητα στους οφθαλμούς μετά την ένεση, **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.**

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν

Ακολουθεί ένας κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκε ότι δυνητικά σχετίζονται με τη διαδικασία της ένεσης ή με το φάρμακο. Μπορεί να μην παρουσιάσετε καμία από αυτές. Πάντοτε να συζητάτε οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με τον γιατρό σας.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- επιδείνωση της όρασης
- αιμορραγία στο πίσω μέρος του οφθαλμού (αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς)
- κόκκινα μάτια προκαλούμενα από αιμορραγία μικρών αιμοφόρων αγγείων στις εξωτερικές στοιβάδες του οφθαλμού
- πόνος στον οφθαλμό

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- αποκόλληση ή ρήξη ενός εκ στιβάδων στο πίσω μέρος του οφθαλμού που προκαλεί λάμψεις φωτός με κινούμενα στίγματα που μερικές φορές οδηγεί σε απώλεια της όρασης (ρωγμή* /αποκόλληση του μελαγχρωστικού επιθηλίου του αμφιβληστροειδούς, αποκόλληση/ρήξη του αμφιβληστροειδούς)
*Καταστάσεις γνωστές ως σχετιζόμενες με την υγρού τύπου AMD, παρατηρήθηκαν μόνο σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD.
- εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς που προκαλεί διαταραχή της όρασης
- αιμορραγία του οφθαλμού (αιμορραγία στο υαλοειδές σώμα)
- ορισμένες μορφές θόλωσης του φακού (καταρράκτης)
- αύξηση της πίεσης του οφθαλμού
- κινούμενα στίγματα στην όραση (εξιδρώματα)
- αποκόλληση της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού από τον αμφιβληστροειδή (αποκόλληση του υαλοειδούς που οδηγεί σε λάμψεις φωτός και εξιδρώματα)
- αίσθηση ότι υπάρχει κάτι μέσα στο μάτι
- αυξημένη παραγωγή δακρύων
- πρήξιμο του βλεφάρου
- αιμορραγία στο σημείο της ένεσης
- ερυθρότητα του ματιού

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις (υπερευαισθησία)**
** Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις όπως εξάνθημα, φαγούρα (κνησμός), ερυθρά εξανθήματα (κνίδωση) και μερικές περιπτώσεις σοβαρών αλλεργικών (αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής) αντιδράσεων.
- σοβαρή φλεγμονή ή λοίμωξη μέσα στο μάτι (ενδοφθαλμίτιδα)
- φλεγμονή της ίριδας του ματιού ή άλλων σημείων του οφθαλμού (ιρίτιδα, ραγοειδίτιδα, ιριδοκυκλίτιδα, «πρωτεϊνική ομίχλη» του προσθίου θαλάμου)
- παράξενη αίσθηση στο μάτι
- ερεθισμός του βλεφάρου
- οίδημα στην πρόσθια στοιβάδα του βολβού (του κερατοειδούς)

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- τύφλωση
- θόλωση των φακών λόγω τραυματισμού (τραυματικός καταρράκτης)
- φλεγμονή της ζελατινώδους ουσίας στο εσωτερικό του οφθαλμού
- πύον στο μάτι

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- φλεγμονή του λευκού τμήματος του ματιού που σχετίζεται με ερυθρότητα και πόνο (σκληρίτιδα)

Στις κλινικές δοκιμές, υπήρξε μια αύξηση των περιστατικών αιμορραγίας από μικρά αιμοφόρα αγγεία στις εξωτερικές στοιβάδες του οφθαλμού (αιμορραγία του επιεφυκότα) σε ασθενείς με υγρού τύπου AMD που λάμβαναν αντιπηκτικά. Η αύξηση αυτών των περιστατικών ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που θεραπεύονταν με ρανιμιζουμάμπη και αφλιβερσέπτη.

Η συστηματική χρήση αναστολέων του VEGF, ουσιών παρόμοιων με εκείνες που περιέχονται στο Ορυνίζ, δυνητικά σχετίζεται με τον κίνδυνο δημιουργίας θρόμβων αίματος που φράσσουν τα αιμοφόρα αγγεία (αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων) που μπορεί να οδηγήσουν σε καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Υπάρχει θεωρητικός κίνδυνος τέτοιων επεισοδίων μετά την ένεση του Ορυνίζ μέσα στον οφθαλμό.

Όπως και με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει πιθανότητα ανοσολογικής αντίδρασης (σχηματισμός αντισωμάτων) με την αφλιβερσέπτη.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Ορυνίζ

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην επισήμανση μετά την ένδειξη ΛΗΞΗ / EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C έως 8°C). Μην καταψύχετε.
- Η μη ανοιγμένη κυψέλη μπορεί να φυλαχθεί εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C για έως και 3 ημέρες.
- Φυλάσσετε στον αρχικό περιέκτη για να προστατεύεται από το φως.
- Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Ορνιζ

- Η δραστική ουσία είναι: αφλιβερσέπτη. Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει εξαγώγιμο όγκο τουλάχιστον 0,1 ml που ισοδυναμεί με τουλάχιστον 4 mg αφλιβερσέπτης. Μία προγεμισμένη σύριγγα παρέχει μία δόση 2 mg αφλιβερσέπτης σε 0,05 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι: πολυσορβικό 20 (E 432), δισόξινο φωσφορικό νάτριο διυδρικό, όξινο φωσφορικό δινάτριο διυδρικό, σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα.

Βλέπε 'Το Ορνιζ περιέχει' στην παράγραφο 2 για περισσότερες πληροφορίες.

Εμφάνιση του Ορνιζ και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ορνιζ είναι ένα ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο) σε μια προγεμισμένη σύριγγα. Το διάλυμα είναι άχρωμο έως υποκίτρινο.

Μέγεθος συσκευασίας 1 προγεμισμένης σύριγγας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Πώς να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε το Ορνιζ σε ενήλικες

Η προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός μόνο οφθαλμού.

Μην ανοίγεται την αποστειρωμένη κυψέλη της προγεμισμένης σύριγγας εκτός της καθαρής αίθουσας χορήγησης.

Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει περισσότερη από την συνιστώμενη δόση των 2 mg αφλιβερσέπτης (που ισοδυναμούν με 0,05 ml). Ο επιπλέον όγκος πρέπει να απορρίπτεται πριν από την χορήγηση.

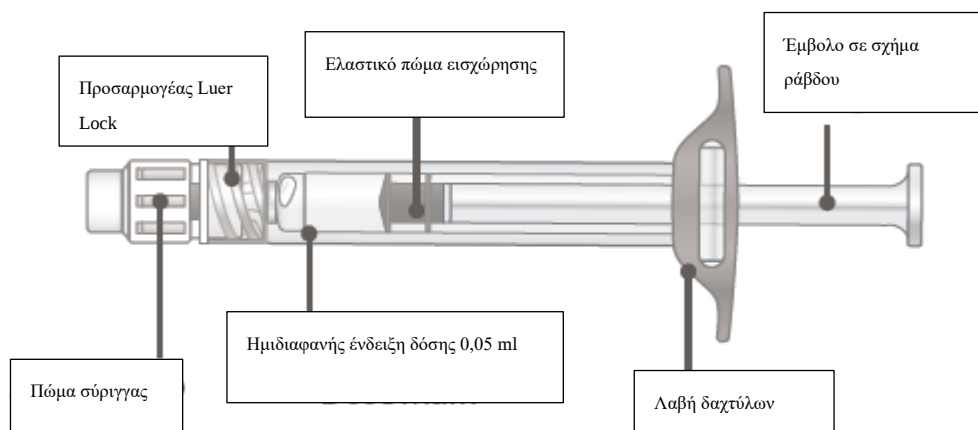
Το διάλυμα θα πρέπει να ελεγχθεί οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό ή για κάθε μεταβολή της φυσικής εμφάνισης πριν από τη χρήση. Σε περίπτωση που παρατηρείται κάτι από τα παραπάνω, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Η μη ανοιγμένη κυψέλη μπορεί να φυλάσσεται εκτός ψυγείου σε θερμοκρασία μικρότερη των 30°C για έως και 3 ημέρες. Μετά το άνοιγμα της κυψέλης, προχωρήστε υπό άσηπτες συνθήκες. Για την ενδοϋαλοειδική ένεση, πρέπει να χρησιμοποιηθεί βελόνα ένεσης 30 G x ½ ίντσες.

Σημείωση: Η δόση πρέπει να ρυθμιστεί στα 0,05 ml.

Οδηγίες για τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας:

Περιγραφή τεχνολογικού προϊόντος



Εικόνα 1

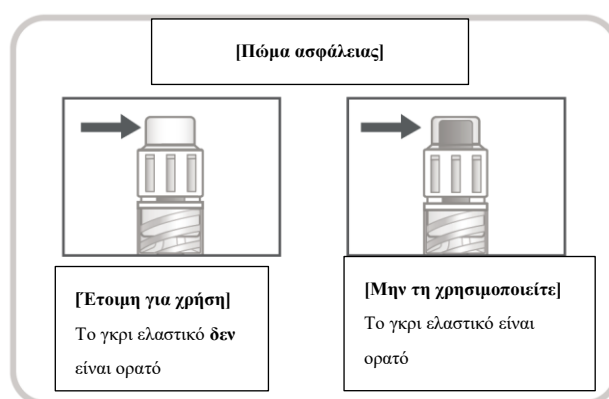
Η προγεμισμένη σύριγγα περιέχει περισσότερο όγκο από τη συνιστώμενη δόση (0,05 ml). Ένα μέρος του όγκου που περιέχεται στη σύριγγα πρέπει να απορριφθεί πριν από τη χορήγηση.

Βήμα 1: Προετοιμασία

- Βεβαιωθείτε ότι η συσκευασία σας περιέχει μια αποστειρωμένη προγεμισμένη σύριγγα σε σφραγισμένο δίσκο.
- Διατηρήστε τη σύριγγα στον αποστειρωμένο δίσκο μέχρι να είστε έτοιμοι να τη χρησιμοποιήσετε.
- Τραβήξτε και αποκολλήστε το κάλυμμα από τον δίσκο της σύριγγας και, χρησιμοποιώντας άσηπτη τεχνική, αφαιρέστε τη σύριγγα.

Βήμα 2: Έλεγχος σύριγγας

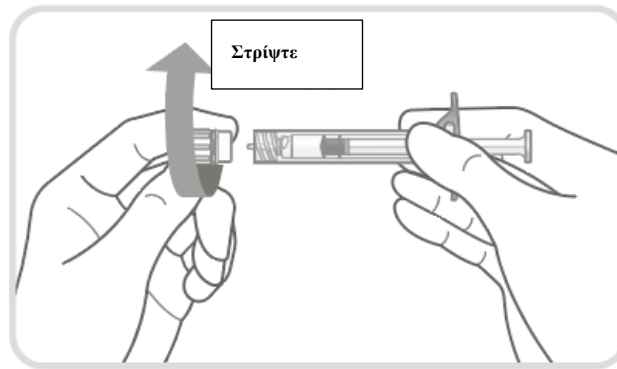
- Το Ορνιζ πρέπει να είναι άχρωμο έως υποκίτρινο.
- **Μη** χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα εάν:
 - υπάρχουν εμφανή σωματίδια, θολότητα ή αποχρωματισμός.
 - η σύριγγα έχει υποστεί ζημιά.
 - το πώμα της σύριγγας δεν είναι τελείως κλειστό.
 - το γκρι ελαστικό είναι ορατό στο ημιδιαφανές τμήμα του πώματος της σύριγγας όταν κρατάτε τη σύριγγα κάθετα στο ύψος των ματιών (βλ. εικόνα 2), υποδεικνύοντας ότι η σύριγγα έχει παραβιαστεί.



Εικόνα 2

Βήμα 3: Αφαίρεση πώματος σύριγγας

- Ξεβιδώστε (μην τραβάτε και **μη** σπάτε) το πώμα της σύριγγας κρατώντας τη σύριγγα με το ένα χέρι και το πώμα της σύριγγας με τον αντίχειρα και τον δείκτη του άλλου χεριού (βλ. εικόνα 3).

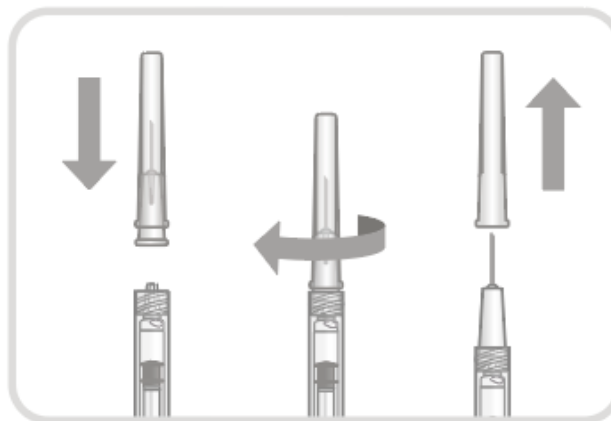


Εικόνα 3

Βήμα 4: Προσάρτηση βελόνας

- Προσαρτήστε σταθερά στη σύριγγα μια αποστειρωμένη βελόνα ένεσης 30 G x ½ ιντσών βιδώνοντάς τη σφιχτά στον προσαρμογέα Luer lock (βλ. εικόνα 4).
- Αφαιρέστε προσεκτικά το πάμα της βελόνας τραβώντας το ευθεία προς τα έξω, όταν είστε έτοιμοι να χορηγήσετε το Ορυνίζ.

Σημείωση: *Μη σκουπίζετε ποτέ τη βελόνα.*

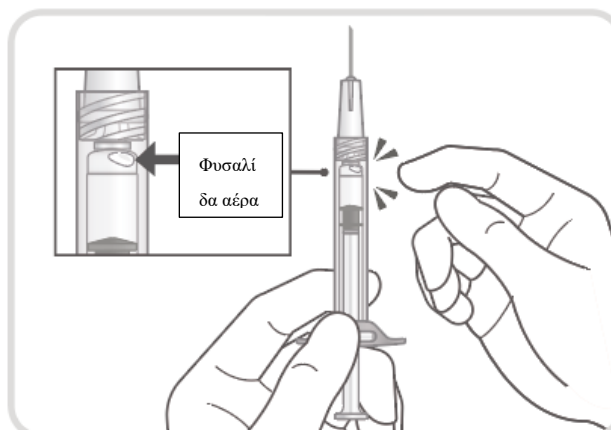


Εικόνα 4

Βήμα 5: Αφαίρεση φυσαλίδων αέρα

- Κρατήστε τη σύριγγα κάθετα με τη βελόνα να κοιτάζει προς τα πάνω.
- Εάν υπάρχουν φυσαλίδες αέρα, κτυπήστε απαλά τη σύριγγα με το δάκτυλό σας μέχρι οι φυσαλίδες να ανέβουν στο πάνω μέρος (βλ. εικόνα 5).

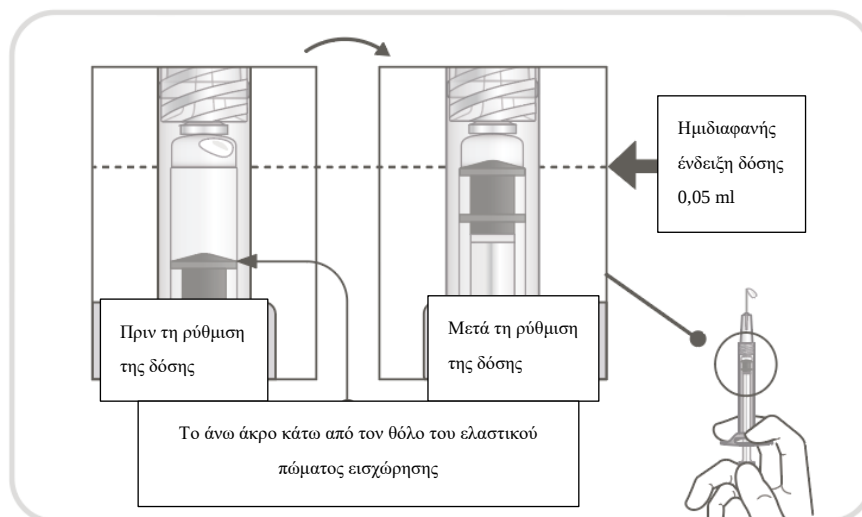
Σημείωση: *Μην τραβάτε ποτέ προς τα πίσω το έμβολο σε σχήμα ράβδου για να μην διακυβευτεί η στειρότητα του προϊόντος.*



Εικόνα 5

Βήμα 6: Απομάκρυνση αέρα και προσαρμογή δόσης φαρμάκου

- Κρατήστε τη σύριγγα στο ύψος των ματιών.
- Κοιτάξτε προσεκτικά και εντοπίστε την ημιδιαφανή ένδειξη δόσης.
- Πιέστε προσεκτικά το έμβολο σε σχήμα ράβδου μέχρι το **άνω άκρο κάτω από τον θόλο** του ελαστικού πώματος εισχώρησης να ευθυγραμμιστεί με την ημιδιαφανή ένδειξη δόσης 0,05 ml (βλ. εικόνα 6).
- Ενδέχεται να αισθανθείτε αντίσταση όταν το ελαστικό πώμα εισχώρησης έρθει σε επαφή με την ένδειξη δόσης. Η αντίσταση υποδεικνύει ότι έχει επιτευχθεί ο σωστός όγκος χορήγησης του OPUVIZ.



Εικόνα 6

Βήμα 7: Ένεση

- Η διαδικασία της ένεσης πρέπει να πραγματοποιείται υπό άσηπτες συνθήκες.
- Εισαγάγετε τη βελόνα στο σημείο της ένεσης.
- Κάντε αργά την ένεση μέχρι το ελαστικό πώμα εισχώρησης να φτάσει στο κάτω μέρος της σύριγγας προκειμένου να χορηγήσετε τον όγκο των 0,05 ml.
- Για κάθε επόμενη ένεση πρέπει να χρησιμοποιείται ένα διαφορετικό σημείο του σκληρού.

Βήμα 8: Απόρριψη

Σημείωση: *Μετά την ένεση, μην επαναπωματίζετε τη βελόνα και μην την αποσυνδέετε από τη σύριγγα. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε τραυματισμό από τη βελόνα.*

- Η προγεμισμένη σύριγγα προορίζεται για μία μόνο χρήση. Η εξαγωγή πολλαπλών δόσεων από μια προγεμισμένη σύριγγα μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιμόλυνσης και επακόλουθης λοίμωξης.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή τη χρησιμοποιημένη σύριγγα μαζί με τη βελόνα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις ή σε ένα δοχείο απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων.