

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MYNZEPLI 40 mg/ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 40 mg aflibertsepti* (*afliberceptum*).

Ühest süstlist väljutatava lahuse maht on vähemalt 0,09 ml, mis vastab vähemalt 3,6 mg aflibertseptile. See tagab ühekordseks manustamiseks vajaliku koguse 0,05 ml, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti.

*Sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc osaga, ning on toodetud hiina hamstri munasarja rakuliinis rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süste)

Lahus on selge, värvitu kuni helekollane isoosmootne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MYNZEPLI on näidustatud täiskasvanutele:

- ealise neovaskulaarse (märja) maakula degeneratsiooni raviks (vt lõik 5.1);
- võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon või tsentraalveeni oklusioon) tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1);
- diabeetilisest maakula ödeemist tingitud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1);
- müoopia tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni tagajärjel tekkinud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MYNZEPLI on ainult intravitreaalseks süstimiseks.

MYNZEPLI't tohib manustada ainult kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus.

Annustamine

Ealise neovaskulaarne (märj) maakula degeneratsioon (age-related macular degeneration, AMD)

MYNZEPLI soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Ravi MYNZEPLI'ga alustatakse ühe süstiga kuus, kolmel järjestikusel kuul. Seejärel pikendatakse raviintervalli kahe kuuni.

Tuginedes raviarsti nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste hinnangule, võib edaspidi säilitada 2-kuulist raviintervalli või jätkata ravi ja pikenda režiimiga, pikendades süstimistevahelisi intervale edasi (kahest kuust pikemateks) 2-nädalaste või 4-nädalaste sammudena, et säilitada nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste stabiilsus.

Juhul kui nägemise ja/või anotoomilised tulemused halvenevad, tuleb raviintervalli samal viisil lühendada.

Süstimistevahelisel ajal ei ole jälgimine nõutav. Arsti hinnangu alusel võib kontrollvisiitide ajakava olla tihedam kui süstimiste ajakava.

Uuringuid neljast kuust pikemate või neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

Võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon – branch retinal vein occlusion, BRVO või tsentraalveeni oklusioon – central retinal vein occlusion, CRVO) põhjustatud maakula ödeem

MYNZEPLI soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Pärast esimest süstet jätkatakse ravi ühe süstega kuus. Kahe süstimise vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Kui nägemisteravuse ja anotoomiliste näitajate põhjal järeldatakse, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu, tuleb ravi MYNZEPLI'ga lõpetada.

Igakuist ravi jätkatakse seni, kuni saavutatakse maksimaalne nägemisteravus ja/või puuduvad haiguse süvenemise nähud. Vajalikuks võib osutada kolme või enama järjestikuse igakuise süste tegemine.

Stabiilse nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste säilitamiseks võib ravi seejärel jätkata järk-järgult pikendatavate raviintervallidega. Soovitatava süstidevahelise perioodi kindlakstegemiseks ei ole siiski piisavalt andmeid. Nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb ravi intervalli lühendada.

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest määrab raviarst edaspidised kontroll- ja ravivisiitide ajad.

Haiguskulu jälgimine võib hõlmata kliinilist läbivaatust, funktsionaalset testimist või silmapõhja uurimismeetodeid (nt optiline koherentstomograafia või fluorestsiaangiograafia).

Diabeetiline maakula ödeem (diabetic macular oedema, DME)

MYNZEPLI soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Ravi MYNZEPLI'ga alustatakse ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel minnakse üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel.

Arvestades patsiendi nägemise ja/või anotoomilisi tulemusi, võib arst otsustada jätkata aflibertsepti süstimist 2-kuuliste vahedega või individualiseeritult, nt järk-järgult pikendatavate raviintervallidega, milles saavutatud nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste säilitamiseks pikendatakse süstimistevahelisi intervale tavaliselt 2-nädalaste sammudena. 4 kuust pikemate süstimisintervallide kohta on andmeid piiratud. Nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb raviintervalli lühendada. Uuringuid neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

Raviarst peab koostama kontrollvisiitide ajakava.

Kui nägemisteravuse ja anotoomiliste näitajate põhjal järeldatakse, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu, tuleb ravi MYNZEPLI'ga lõpetada.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (myopic choroidal neovascularization, CNV)

MYNZEPLI soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti (vastab 0,05 ml lahusele) ühe intravitreaalse süstena.

Juhul kui nägemisteravuse ja/või anotoomilised näitajad viitavad haiguse püsimisele, võib manustada lisaannuseid. Taasteket tuleb käsitleda haiguse uue avaldumisena.

Raviarst peab määrama kontrollvisiitide ajakava.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Patsientide erirühmad

Maksa- ja/või neerukahjustus

Konkreetsed uuringuid MYNZEPLI kasutamise kohta maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Olemasolevad andmed ei viita MYNZEPLI annuse kohandamise vajalikkusele nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

Erilised ettevaatusabinõud ei ole vajalikud. Üle 75-aastaste DME-ga patsientide kohta on kogemusi piiratud hulgal.

Lapsed

MYNZEPLI ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ei ole tõestatud (vt lõik 4.4). Puudub aflibertsepti asjakohane kasutus lastel märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV näidustustel.

Manustamisviis

Intravitreaalse süstimise peab vastavalt meditsiinilistele standarditele ja kehtivatele juhisteid läbi viima kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus. Üldise praktika kohaselt tuleb kasutada sobivat anesteesiat ja järgida aseptika nõudeid, sh kasutada paikset laia toimespektriga mikrobiitsiidi (nt silmaümbruse nahale, silmalaule ja silma pinnale kantav povidoonjodiid). Soovitatav on käte desinfitseerimine kirurgiliste nõuete kohaselt, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalauppegli (või samaväärse vahendi) kasutamine.

Vahetult pärast intravitreaalset süstimist tuleb patsiente jälgida silmasisese rõhu suurenemise suhtes. Asjakohane jälgimine võib koosneda nägemisnärvi diski perfusiooni kontrollimisest või tonomeetriast. Vajadusel peavad käepärast olema steriilsed vahendid paratsenteesi tegemiseks.

Pärast intravitreaalse süste tegemist tuleb täiskasvanud patsiente juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile viitavast sümptomist (nt silmavalu, silma punetus, valguskartus, hägustunud nägemine).

Iga süstlit tohib kasutada ainult ühe silma ravimiseks. Süstli sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.

Süstlis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Süstli väljutatavast mahust (kogus, mille saab süstlist kätte) ei kasutata kõike ära. MYNZEPLI süstli väljutatav maht on vähemalt 0,09 ml. **Enne soovitatava annuse süstimist tuleb liigne lahus süstlist välja suruda** (vt lõik 6.6).

Kogu süstlis sisalduva lahuse süstimine võib viia üleannustamiseni. Õhumullide ja liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et **joondada kolvi otsa serv (mitte kolvi tipp) süstlil oleva annustamisjoonega** (märgistab näitu 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertsepti) (vt lõigud 4.9 ja 6.6).

Süstlinõel tuleb viia klaaskeha õõnde 3,5...4,0 mm tagapool limbusest, vältides horisontaalset meridiaani ning hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevate süstete puhul tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Teavet ravimi käsitlemise kohta (enne manustamist) vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Aktiivne või kahtlustatav silma või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne raske silmasisene põletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

Intravitreaalseid süste, sh MYNZEPLI'ga, on seostatud endoftalmiidi, silmasisese põletiku, võrkkesta regmatogeense irdumise, võrkkesta rebendi ja iatogeense traumaatilise katarakti tekkega (vt lõik 4.8). MYNZEPLI manustamisel tuleb alati kasutada nõuetekohast aseptilist süstimistehnikat. Võimaliku infektsiooni kiireks raviks tuleb patsienti jälgida ka süstele järgneval nädalal.

Täiskasvanud patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile või ükskõik millisele ülaltoodud tüsistusele viitavast sümptomist.

Süstlis sisalduv annus on suurem kui täiskasvanud patsientidele soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlist välja suruda (vt lõigud 4.2 ja 6.6).

Silmasisese rõhu tõusu on täheldatud 60 minuti jooksul pärast intravitreaalset, sh MYNZEPLI süstimist (vt lõik 4.8). Eriline ettevaatus on vajalik halvasti ravile alluva glaukoomiga patsientidel (ärge süstige MYNZEPLI't, kui silmasisene rõhk on ≥ 30 mmHg). Kõikidel juhtudel tuleb jälgida nii silmasisest rõhku kui ka nägemisnärvi diski perfusiooni ja asjakohaselt tegutseda.

Immunogeensus

Kuna aflibertsept on terapeutiline valk, esineb immunogeensus võimalus (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid mis tahes silmasisese põletiku sümptomist, nt valu, valguskartus või punetus, mis võib olla ülitundlikkusele viitav kliiniline näht.

Süsteemsed toimed

VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse manustamise järgselt on esinenud süsteemseid kõrvaltoimeid, sh mitteokulaarset hemorraagiat ja arteriaalset trombembooliat, ning teoreetiliselt võivad need olla seotud VEGF-i inhibeerimisega. Ravi ohutuse andmed on piiratud CRVO, BRVO, DME või müoopiast tingitud CNV-ga patsientide kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või mööduvat isheemia atakki või müokardiinfarkti. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Muud

Nagu teistegi AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV intravitreaalsete anti-VEGF ravide kohta, kehtib järgmine:

- Mõlemasse silma üheaegselt manustatud aflibertsepti ravi ohutust ja efektiivsust ei ole süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.1). Kui samaaegselt ravitakse mõlemat silma, võib suurenedagi ravimi plasmasisaldus, mis võib tõsta süsteemsete kõrvaltoimete tekkeriski.
- Teise anti-VEGF ravimite (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) samaaegne kasutamine. Puuduvad

olemasolevad andmed aflibertsepti samaaegse kasutamise kohta teiste anti-VEGF ravimitega (süsteemsed või okulaarsed).

- Riskifaktorite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega märja AMD korral peale VEGF-i vastast ravi, kuuluvad ulatuslik ja/või kõrge võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Aflibertseptiga ravi alustamisel tuleb võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskifaktoritega patsientide puhul olla ettevaatlik.
- Ravi tuleb peatada patsientidel, kellel on regmatogeenne võrkkesta irdumine või 3. või 4. astme kollatähni defektid.
- Võrkkesta rebendi puhul tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne, kui rebend on adekvaatselt paranenud.
- Järgmistel juhtudel tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne järgmist plaanilist ravikorda:
 - parima korrigeeritud nägemisteravuse langus ≥ 30 tähte, võrreldes nägemisteravuse viimase hindamise tulemusega;
 - subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta-tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on $\geq 50\%$ kogu kahjustusalast.
- Annus tuleb jätta manustamata 28 päeva jooksul pärast teostatud ja enne plaanitavat silmaoperatsiooni.
- MYNZEPLI't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele (vt lõik 4.6).
- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitreaalset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).
- Isheemilise CRVO ja BRVO-ga patsientide ravikogemus on piiratud. Pöördumatu isheemilise nägemisfunktsiooni kaotuse kliiniliste nähtudega patsientidel ei ole ravi soovitatav.

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga või diabeetikute, kellel HbA1c väärtus on üle 12% või proliferatiivse diabeetilise retinopaatiaga patsientide ravis on kogemusi piiratud hulgal.

Aflibertsepti ei ole uuritud ägedate süsteemsete infektsioonidega patsientidel ega patsientidel, kellel on kaasuvad silmahaigused nagu võrkkesta irdumine või auk kollatähnis. Samuti ei ole aflibertseptiga ravi kogemusi diabeetikute kohta, kellel on ravile allumatu hüpertensioon. Selliste patsientide ravimisel peab arst seda teabe puudumist arvestama.

Puuduvad kogemused aflibertseptiga ravi kohta müoopia tingitud CNV-ga mitteasiaatidest patsientidel, varem müoopia tingitud CNV ravi saanud patsientidel ja võrkkesta tsentraallohuväliste haiguskolletega patsientidel.

Teave abiainetete kohta

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Aflibertsepti kasutamist koos verteporfiini fotodünaamilise raviga ei ole uuritud ning seega ei ole ohutusprofiili kindlaks tehtud.

Lapsed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitreaalset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Rasedus

Aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet embrüole/lootele (vt lõik 5.3).

Ehkki süsteemne ekspositsioon on pärast silmasisest manustamist väga madal, ei tohi MYNZEPLI't raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Inimestelt saadud väga piiratud andmed näitavad, et aflibertsept võib erituda vähesel määral rinnapiima. Aflibertsept on suur valgu molekul ja imikul imenduv ravimi hulk on eeldatavalt minimaalne. Aflibertsepti toime rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada.

Ettevaatusabinõuna ei soovitata MYNZEPLI kasutamise ajal last imetada.

Fertiilsus

Loomkatsetes, kus saavutati kõrge süsteemne plasmakontsentratsioon, leiti, et aflibertsept võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Kuna silma manustamisel on süsteemne plasmataase väga väike, ei ole sellist toimet oodata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

MYNZEPLI süstimine mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna võib esineda mööduvaid nägemishäireid, mis on seotud süstimise või silmauuringutega. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid, kuni nende nägemisfunktsioon pole piisavalt taastunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaheksas III faasi uuringus kuulus ohutusrühma kokku 3102 patsienti, kellest 2501 raviti soovitatava 2 mg annusega.

Süstimisprotseduuriga seotud tõsiseid okulaarseid kõrvaltoimeid esines uuritavas silmas vähem kui ühel aflibertsepti intravitreaalsel süstimisel 1900-st ja nende hulka kuulusid pimesus, endoftalmiit, võrkkesta irdumine, traumaatiline katarakt, katarakt, klaaskeha hemorraagia, klaaskeha irdumine ning silmasisese rõhu tõus (vt lõik 4.4).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esines enam kui 5% aflibertseptiga ravi saanud patsiendil) olid konjunktivi hemorraagia (25%), võrkkesta hemorraagia (11%), nägemisteravuse halvenemine (11%), silmavalu (10%), katarakt (8%), silmasisese rõhu tõus (8%), klaaskeha irdumine (7%) ja klaaskeha hõljumid (7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud ohutusandmed hõlmavad kaheksas III faasi uuringus märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV näidustuste korral ilmnenu kõrvaltoimeid, mille tekkepõhjus võis olla seotud süstimisprotseduuriga või ravimiga.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõik III faasi uuringutes (märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV

III faasi uuringute koondandmed) või turuletulekujärgselt teatatud ravist tingitud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	aeg-ajalt	ülitundlikkus***
Silma kahjustused	Väga sage	nägemisteravuse langus, võrkkesta hemorraagia, konjunktivi hemorraagia, silmavalu
	Sage	võrkkesta pigmentepiteeli rebend*, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine, võrkkesta degeneratsioon, klaaskeha hemorraagia, katarakt, kortikaalne katarakt, nukleaarne katarakt, subkapsulaarne katarakt, sarvkesta erosioon, sarvkesta abrasioon, silmasisese rõhu tõus, hägustunud nägemine, klaaskeha hõljumid, klaaskeha irdumine, valu süstekohal, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, silmalau turse, süstekoha hemorraagia, punktkeratiit, konjunktivi hüperemia, okulaarne hüperemia
	Aeg-ajalt	endoftalmiit**, võrkkesta irdumine, võrkkesta rebend, iriit, uveiit, iridotsükliit, läätse läbipaistmatus, sarvkesta epiteeli defekt, ärritus süstekohal, ebaharilik tunne silmas, silmalau ärritus, eeskambri põletik, sarvkesta turse
	Harv	pimesus, traumaatiline katarakt, vitriit, hüpopüon
	Teadmata	Skleriit****

* Seisundid, mis teadaolevalt seonduvad märja AMD-ga. Täheldatud ainult märja AMD uuringutes.

** Positiivse ja negatiivse külviaga endoftalmiit.

*** Turuletulekujärgselt on esinenud ülitundlikkust sh löövet, sügelust, urtikaariat ja üksikutel juhtudel raskeid anafülaatilisi/anafülaaktoidseid reaktsioone.

**** Turuletulekujärgsete teadete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Märja AMD III faasi uuringutes oli konjunktiiv hemorraagia esinemissagedus suurem nendel patsientidel, kes said tromboosivastaseid ravimeid. Esinemissageduse tõus oli sarnane nii ranibizumabi kui aflibertseptiga ravitud patsientidel.

Arteriaalne trombemboolia on kõrvaltoime, mis võib olla seotud süsteemse VEGF-i inhibitsiooniga. VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse kasutamise järgselt esineb teoreetiliselt arteriaalse trombemboolia, sh insuldi ja müokardiinfarkti tekkimise oht.

Aflibertsepti kliinilistes uuringutes oli arteriaalse trombemboolia esinemissagedus AMD, DME, RVO, müoopiast tingitud CNV ja ROP-iga patsientidel madal. Märgatavaid erinevusi aflibertseptiga ravi saanud patsientide ja võrdlusrühmade vahel (kõik näidustused) ei täheldatud.

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib aflibertsept põhjustada immunogeensust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes kasutati ühekuuliste vaheaegadega kuni 4 mg annuseid, üksikjuhtudel esines üleannustamist 8 mg annuse juures.

Suurema süstemahuga üleannustamine võib tõsta silmasisest rõhku. Seetõttu tuleb üleannustamise korral jälgida silmasisest rõhku ja kui raviarst peab vajalikuks, alustada asjakohast ravi (vt lõik 6.6).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, neovaskularisatsioonivastased ained
ATC-kood: S01LA05

MYNZEPLI on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Aflibertsept on rekombinantne sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga.

Aflibertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Aflibertsept toimib lahustuva retseptorina, mis seob VEGF-A-d ja PlGF-i suurema afiinsusega kui nende loomulikud retseptorid, ja suudab seega takistada viimaste seondumist VEGF-i retseptoritega ning nende aktiveerumist.

Toimemehhanism

Vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (PlGF) kuuluvad VEGF-i angiogeensete faktorite perekonda, mis toimivad endoteelirakkudele potentsete mitogeensete, kemotaktiliste ja veresoonte läbilaskvust mõjutavate faktoritena. VEGF toimib endoteelirakkude pinnal paikneva kahe türosiinkinaasi retseptori – VEGFR-1 ja VEGFR-2 – kaudu. PlGF seondub ainult VEGFR-1-ga, mis on olemas ka leukotsüütide pinnal. Kui VEGF-A aktiveerib neid retseptoreid liiga suurel määral, põhjustab see patoloogilist neovaskularisatsiooni ja veresoonte liigset läbilaskvust. PlGF-i toime koos VEGF-A-ga võimendub nendes protsessides, samuti soodustab see teadaolevalt ka leukotsüütide infiltratsiooni ja veresoonte põletikku.

Farmakodünaamilised toimed

Märg AMD

Märga AMD-d iseloomustab patoloogiline koroidea neovaskularisatsioon (CNV). CNV-st tingitud vere ja vedelike leke võib põhjustada võrkkesta paksenemist või turset ja/või võrkkestaalust/-sisest hemorraagiat, mis toob kaasa nägemisteravuse kadumise.

Patsientidel, keda raviti aflibertseptiga (esimesel kolmel järjestikusel kuul üks süste kuus, seejärel üks süste iga kahe kuu järel) vähenes tsentraalne võrkkesta paksus (*central retinal thickness*, CRT) varsti pärast ravi alustamist, samuti vähenes CNV-st põhjustatud keskmine lesiooni suurus sarnaselt tulemustele, mis ilmnisid 0,5 mg ranibizumabi üks kord kuus manustamisel.

Uuringus VIEW1 näitas optiline koherentstomograafia (OCT) CRT keskmist vähenemist (52. nädalal –130 ja –129 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg aflibertsepti ja igal kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). Ka uuringus VIEW2 näitas optiline koherentstomograafia CRT keskmist vähenemist 52. nädalal (–149 ja –139 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg aflibertsepti ja igal kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). CNV suuruse ja CRT vähenemine uuringute teisel aastal üldiselt jätkus.

Varem ravimata märja AMD-ga jaapanlastel läbi viidud uuringu ALTAIR tulemused olid sarnased VIEW uuringutes täheldatutega. ALTAIR uuringus manustati patsientidele kuuajaliste vahedega kolm aflibertsepti 2 mg annust, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süste. Seejärel jätkati *ravi ja pikenda* režiimiga, kus kasutades erinevaid raviintervalle (kahest kuust pikemad intervallid 2- või 4-nädalaste sammudena) võis eelnevalt määratletud kriteeriumide alusel pikendada süstimistevahelist perioodi maksimaalselt kuni 16 nädalani. 52. nädalal oli CRT keskmine muutus (mõõdetud OCT abil) 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas –134,4 mikronit ja 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas –126,1 mikronit. 52. nädalal ei tuvastatud OCT-ga vedeliku esinemist vastavalt 68,3% (2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühm) ja 69,1% (4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühm) patsientidest. ALTAIR uuringu teisel aastal jätkus üldiselt CRT vähenemine mõlemas ravirühmas.

Uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi 2 mg aflibertseptiga alustati kolme igakuise süstega, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süste, misjärel mindi kohe üle *ravi ja pikenda* režiimile, on samaväärne annustamisskeemiga, milles *ravi ja pikenda* režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Patsientidel, kes vajasisid uuringu jooksul vähemalt ühel korral 8-nädalasest vahest (Q8) sagedamat manustamist, püsis CRT küll suurem, kuid 104. nädalaks oli CRT keskmine muutus võrreldes algnäitajaga –160,4 mikronit, mis on sarnane patsientidega, keda raviti ≥ 8 -nädalaste intervallidega.

CRVO-st ja BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

CRVO ja BRVO puhul esineb võrkkesta isheemia, mis käivitab VEGF-i, mis omakorda destabiliseerib rakkudevahelisi tiheliiduseid ning soodustab endoteelirakkude proliferatsiooni. VEGF-i aktiveerumist seostatakse vere-võrkkesta barjääri lagunemisega, vaskulaarse läbilaskvuse suurenemisega, võrkkesta ödeemi ja neovaskularisatsiooni tüsistustega.

Patsientidel, keda raviti 2 mg aflibertseptiga (kuue järjestikuse igakuise süstega), täheldati järjepidevat kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (hinnati CRT väärtuse keskmist paranemist). Kõigis kolmes uuringus näitas 24. nädalal mõõdetud CRT vähenemine statistiliselt paremust kontrollrühmade üle (–457 mikronit vs –145 mikronit CRVO uuringus COPERNICUS; –449 mikronit vs –169 mikronit CRVO uuringus GALILEO; –280 mikronit vs –128 mikronit BRVO uuringus VIBRANT). CRT vähenemine võrrelduna algnäitajatega jätkus kuni uuringute lõpuni (100. nädalani uuringus COPERNICUS, 76. nädalani uuringus GALILEO ja 52. nädalani uuringus VIBRANT).

Diabeetiline maakula ödeem

Diabeetiline maakula ödeem on põhjustatud diabeetilisest retinopaatiast ning sellele on iseloomulik veresoonte läbilaskvuse suurenemine ning võrkkesta kapillaaride kahjustus, mis võib viia nägemisteravuse kaotuseni.

Aflibertseptiga ravitud patsientidel, kellest enamik oli klassifitseeritud kui II tüüpi diabeetikud, täheldati kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (CRT-s, diabeetilise retinopaatia raskusastmes DRSS).

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes täheldati 52. nädalal aflibertseptiga ravitud patsientidel statistiliselt oluliselt suuremat CRT keskmist vähenemist, kui laseri kontrollrühmades (vastavalt -192,4 ja -183,1 mikronit aflibertsepti 2Q8 rühmades ning -66,2 ja -73,3 mikronit kontrollrühmades). 100. nädalal oli VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes võrkkesta paksuse vähenemine säilinud (vastavalt -195,8 ja -191,1 mikronit aflibertsepti 2Q8 rühmades ning -85,7 ja -83,9 mikronit kontrollrühmades).

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes hinnati eelnevalt määratletud viisil ≥ 2 -sammulist paranemist diabeetilise retinopaatia raskusastme skaalal (DRSS). DRSS skoor oli hinnatav 73,7% patsientidest VIVID^{DME} uuringus ja 98,3% patsientidest VISTA^{DME} uuringus. 52. nädalal täheldati ≥ 2 -sammulist paranemist DRSS näitajates 27,7% ja 29,1% aflibertsepti 2Q8 rühma patsientidest ning 7,5% ja 14,3% kontrollrühma patsientidest. 100. nädalal olid vastavad osakaalud aflibertsepti 2Q8 rühmades 32,6% ja 37,1% ning kontrollrühmades 8,2% ja 15,6%.

Uuringus VIOLET võrreldi DME-ga patsientidel kolme erinevat aflibertsepti 2 mg annustamisskeemi (pärast vähemalt üheaastast ravi fikseeritud süstimisintervallidega, milles ravi alustati ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel mindi üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel). Uuringu 52. ja 100. nädalal (st teisel ja kolmandal raviaastal), olid CRT keskmised muutused ravi ja pikenda režiimi (*treat-and-extend*, 2T&E), *pro re nata* (2PRN) ja 2Q8 rühmades kliiniliselt sarnased, vastavalt -2,1; 2,2 ja -18,8 mikronit 52. nädalal ning 2,3; -13,9 ja -15,5 mikronit 100. nädalal.

Müoopiaast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

Müoopiaast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (*myopic CNV*) on sageli nägemiskaotuse põhjuseks patoloogilise müoopiaaga täiskasvanutel. See kujuneb välja Bruch'i membraani rebenditele järgneva haavaparanemismehhanismi tagajärjel, olles patoloogilise müoopia korral nägemist kõige enam ohustavaks teguriks.

Uuringus MYRROR vähenes CRT aflibertseptiga ravitud (üks süste ravi alguses, lisasüstid haiguse püsimise või taastekke korral) patsientidel peatselt pärast ravi alustamist, 24. nädalal olid aflibertsepti rühmas paremad tulemused (-79 mikronit aflibertsepti 2 mg ravirühmas ja -4 mikronit kontrollrühmas), mis püsisid kuni 48. nädalani. Samuti vähenesid CNV haiguskolde keskmised mõõtmed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märg AMD

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati märga AMD-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskelises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus (VIEW1 ja VIEW2), kus raviti kokku 2412 patsienti (1817 aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 49...99 aastat, keskmine vanus 76 aastat. Neis uuringutes olid aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 89% (1616/1817) 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 63% (1139/1817) 75-aastased või vanemad. Igas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1:1 saama ühte neljast annustamisskeemist:

- 1) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast kolme algset igakuist annust (aflibertsept 2Q8);
- 2) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (aflibertsept 2Q4);
- 3) aflibertsepti manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (aflibertsept 0,5Q4) ja
- 4) ranibizumabi manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (ranibizumab 0,5Q4).

Uuringute teisel aastal said patsiendid jätkuvalt neile randomiseerimisel algselt määratud annust, kuid annustamisskeem muutus vastavalt nägemise ja anotoomiliste näitajate tulemuste hinnangule ja oli protokollis määratletud maksimaalselt 12-nädalase annustamisintervalliga.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks nende patsientide osakaal protokollis nõuetele vastavas rühmas, kellel nägemine säilis. See tähendab, kelle nägemisteravus vähenes 52. nädalaks võrreldes algnäitajaga vähem kui 15 tähe võrra.

Uuringus VIEW1 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,1%-l aflibertsepti 2Q8 rühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga ranibizumab 0,5Q4 rühmas. Uuringus VIEW2 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,6%-l aflibertsepti 2Q8 rühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga ranibizumab 0,5Q4 rühmas. Mõlemas uuringus osutus aflibertsepti ravi samaväärseks ja kliiniliselt võrdväärseks raviga, mida sai ranibizumab 0,5Q4 rühm.

Allolevas tabelis 2 ja joonisel 1 on näidatud mõlema uuringu koondanalüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 2. Tulemusnäitajad 52. nädalal (esmane analüüs) ja 96. nädalal; koondandmed uuringutest VIEW1 ja VIEW2^{B)}

Tulemusnäitaja	Aflibertsept 2Q8 ^{E)} (aflibertsept 2 mg iga 8 nädala järel pärast 3 algset igakuist annust) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg iga 4 nädala järel) (N = 595)	
	52. nädal	96. nädal	52. nädal	96. nädal
Keskmine süstide arv alates uuringu algusest	7,6	11,2	12,3	16,5
Keskmine süstide arv 52. kuni 96. nädalani		4,2		4,7
Patsientide osakaal, kellel tähemärgi skoori vähenemine oli võrrelduna algnäitajatega alla 15 tähe (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
BCVA keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS-i ^{A)} täheskoorina algnäitajatest	8,40	7,62	8,74	7,89
Erinevus LS-i ^{A)} keskmises muutuses (ETDRS-i tähed) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Patsientide osakaal, kellel nägemine paranes algnäitajast vähemalt 15 tähe võrra	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

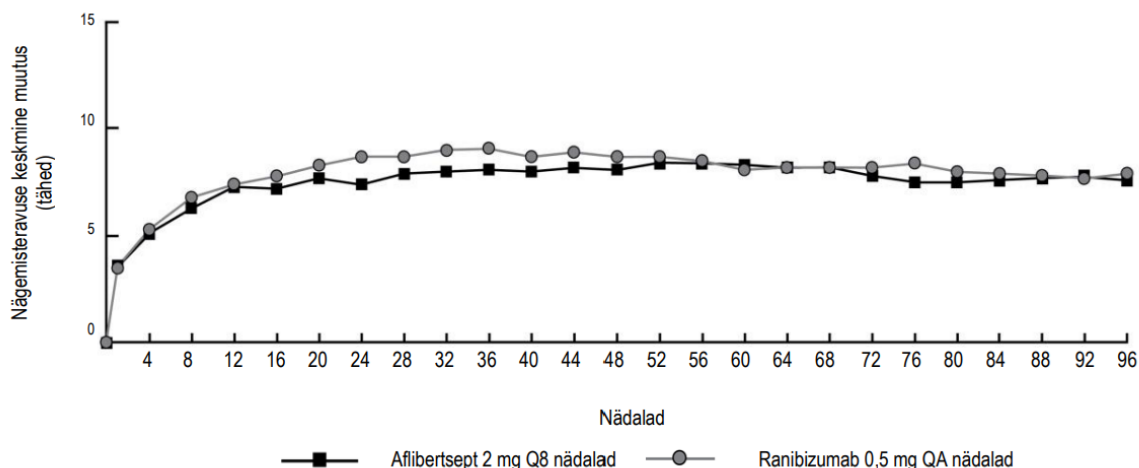
^{A)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmine, saadud ANCOVA-st. PPS: *Per Protocol Set*, protokollis nõuetele vastav rühm.

^{B)} Täisanalüüsi rühm (*Full Analysis Set*, FAS), viimased vaatlustulemused kanti edasi (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) kõikides analüüsides v.a protokollis nõuetele vastavas rühmas, kus patsientide nägemisteravus säilis 52. nädalani.

- C) Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus ranibizumabi rühma väärtus. Positiivne väärtus soosib aflibertsepti.
- D) Usaldusintervall (CI).
- E) Pärast ravi alustamist kolme igakuise annusega.
- F) Usaldusintervall, mille alumine piir on väiksem kui -10% näitab aflibertsepti samaväärsust ranibizumabiga.

Joonis 1. Nägemisteravuse keskmine muutus algnäitajatest kuni 96. nädalani uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete põhjal



Uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete analüüsis ilmneseid aflibertsepti kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eelmääratletud teise tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Kliiniliselt olulisi erinevusi ranibizumabiga ei ilmnenu. Muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korrigeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

Uuringute teisel aastal oli efektiivsus üldiselt säilinud tuginedes 96. nädalal läbi viidud viimasele hindamisele, 2...4% patsientidest vajasis kõiki igakuiseid süste ning kolmandik patsientidest vajasis vähemalt üht süsti ühekuulise raviintervalliga.

Keskmise CNV ala vähenemine ilmnese mõlemas uuringus kõikides annuserühmades.

Tulemusnäitajad olid kõikide uuringute hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, nägemisteravuse algnäitaja, kahjustuse tüüp, kahjustuse suurus) kõikides uuringutes ja koondanalüüsis kooskõlas üldpopulatsioonide tulemustega.

96 nädalat kestnud mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring ALTAIR viidi läbi, hindamaks aflibertsepti efektiivsust ja ohutust *ravi ja pikenda* manustamisrežiimi korral, kasutades kahte erinevat kohandatud raviintervalli (kahest kuust pikemad raviintervallid 2- või 4-nädalaste sammudena). Uuringusse kaasati 247 varem ravimata märja AMD-ga jaapanlasest patsienti.

Kõigil patsientidel alustati ravi ühe aflibertsepti 2 mg süstiga kuus, kolmel järjestikusel kuul, millele järgnes kahe kuu pärast veel üks süst. 16. nädalal randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 kahte ravirühma: 1) aflibertsepti *ravi ja pikenda* manustamisrežiim, mida kohandatakse 2-nädalaste sammudena ja 2) aflibertsepti *ravi ja pikenda* manustamisrežiim, mida kohandatakse 4-nädalaste sammudena. Raviintervalli pikendamine või lühendamine otsustati protokollis määratud nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste alusel, mõlemas ravirühmas oli maksimaalseks raviintervalli pikkuseks 16 nädalat.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli BCVA keskmine muutus 52. nädalal võrrelduna algnäitajatega. Teisesteks tulemusnäitajateks olid patsientide hulk 52. nädalal, kelle BCVA ei halvenenud võrreldes algnäitajatega enam kui 15 tähemärgi võrra ja patsientide hulk, kelle BCVA paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra.

Ravi ja pikenda manustamisrežiimil 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas suurenes 52. nädalal mõõdetud tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 9,0 tähe võrra, 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas oli vastav tulemus 8,4 tähte [erinevus LS-i keskmises muutuses

(tähed) (95% CI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Patsientide hulk, kelle BCVA ei halvenenud enam kui 15 tähemärgi võrra oli mõlemas ravirühmas sarnane (96,7% 2-nädalaste ja 95,9% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas). Patsientide hulk, kelle BCVA paranes 52. nädalaks vähemalt 15 tähemärgi võrra oli 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas 32,5% ja 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas 30,9%. Patsientide osakaal, kelle raviintervalle pikendati 12 nädala pikkuseks või enam oli 42,3% 2-nädalaste ja 49,6% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. 40,7% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühma kuulunud patsientidest pikenes raviintervall 16 nädalani. Viimasel visiidil enne 52. nädalat määrati 56,8% 2-nädalaste ja 57,8% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas olevatele patsientidele järgmiseks süstimisintervalliks 12 nädalat või enam.

Kuni 96. nädalani (kaasa arvatud) läbi viidud hindamiste andmetel säilis üldiselt uuringu teisel aastal ravi efektiivsus – tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega keskmiselt 7,6 tähte 2-nädalaste ja 6,1 tähte 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. Patsientide osakaal, kelle raviintervalle pikendati 12 nädala pikkuseks või enam, oli 56,9% 2-nädalaste ja 60,2% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. Viimasel visiidil enne 96. nädalat määrati 64,9% 2-nädalaste ja 61,2% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas olevatele patsientidele järgmiseks süstimisintervalliks 12 nädalat või enam. Teisel raviasial said patsiendid keskmiselt vastavalt 3,6 süsti (2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas) ja 3,7 süsti (4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas). Kogu kaheaastase raviperioodi ajal oli patsientide keskmine saadud süstide arv 10,4.

Okulaarsed ja süsteemsed ohutusprofiilid olid sarnased olulistest uuringutes VIEW1 ja VIEW2 täheldatutega.

104 nädalat kestnud mitmekeskeselises randomiseeritud avatud võrdleva raviga uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi alustati kolme igakuise süstega, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süst, misjärel mindi üle *ravi ja pikenda* režiimile, on efektiivsuse ja ohutuse poolest samaväärne annustamisskeemiga, kus *ravi ja pikenda* režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Uuringusse kaasati 269 varem ravi mittesaanud märja AMD-ga patsienti.

Samuti jälgiti uuringus ARIES neid patsiente, kes vajasis uurija hinnangu alusel 8 nädalast lühemaid raviintervalle. Uuringus osalenud 269 patsiendist 62 said uuringu jooksul vähemalt ühel korral ravi 8 nädalast lühema intervalliga. Sellised patsiendid jätkasid uuringus ja said ravi uurija kliinilise hinnangu alusel, kuid mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel. Hiljem võis nende raviintervalle uuesti pikendada. Sagedama manustamise määramisel oli raviintervallide keskmine pikkus 6,1 nädalat. Patsientidel, kes vajasis uuringu jooksul vähemalt ühel korral sagedamat manustamist, oli 104. nädalal mõõdetud BCVA madalam, võrrelduna patsientidega, kes ei vajanud sagedamat ravi. Uuringu lõpus mõõdetud BCVA keskmine muutus võrrelduna algnäitajatega oli $+2,3 \pm 15,6$ tähte. Sagedamini ravi saanutest säilitas nägemise (st kaotas vähem kui 15 tähte) 85,5% patsientidest ja 19,4% patsientidest paranes tähemärgi skoor 15 või enam tähte. 8 nädalast lühemate raviintervallidega patsientide ohutusprofiil oli sarnane uuringute VIEW1 ja VIEW2 ohutusandmetega.

CRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskeselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (COPERNICUS ja GALILEO) CRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga patsientidel, kus raviti kokku 358 patsienti (217 aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 22...89 aastat, keskmine vanus oli 64 aastat. CRVO uuringutes olid ligikaudu 52% (112/217) aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 18% (38/217) 75-aastased või vanemad. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid suhtes 3:2 kas rühma, kus iga 4 nädala järel (2Q4) manustati 2 mg aflibertsepti või kontrollrühma, kus tehti iga 4 nädala järel platseebosüste (kokku 6 süstet).

Pärast kuuendat järjestikust süstet (tehtud intervalliga üks kord kuus) raviti patsiente edasi vaid juhul, kui nad vastasid eelnevalt kindlaksmääratud jätkuravi kriteeriumitele, välja arvatud uuringus GALILEO osalenud kontrollrühma patsiendid, kellel jätkati platseebosüstete tegemist kuni 52.

nädalani. Alates sellest hetkest said ravi kõik patsiendid, kes vastasid eelnevalt kindlaksmääratud kriteeriumitele.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide hulk, kelle parim korrigeeritud nägemisteravus (BCVA) paranes 24. nädalaks algnäitajatega võrreldes vähemalt 15 tähemärgi võrra. Teiseseks tulemusnäitajaks oli muutus nägemisteravuses 24. nädalaks, võrrelduna algnäitajatega.

Mõlemas uuringus näitas aflibertsepti saanute ravirühm statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi. Maksimaalne nägemisteravus saavutati kolmandal kuul, edasine nägemisteravuse ja CRT stabiliseerumine jätkus kuni kuuenda kuuni. Statistiliselt oluline erinevus säilis kuni 52. nädalani.

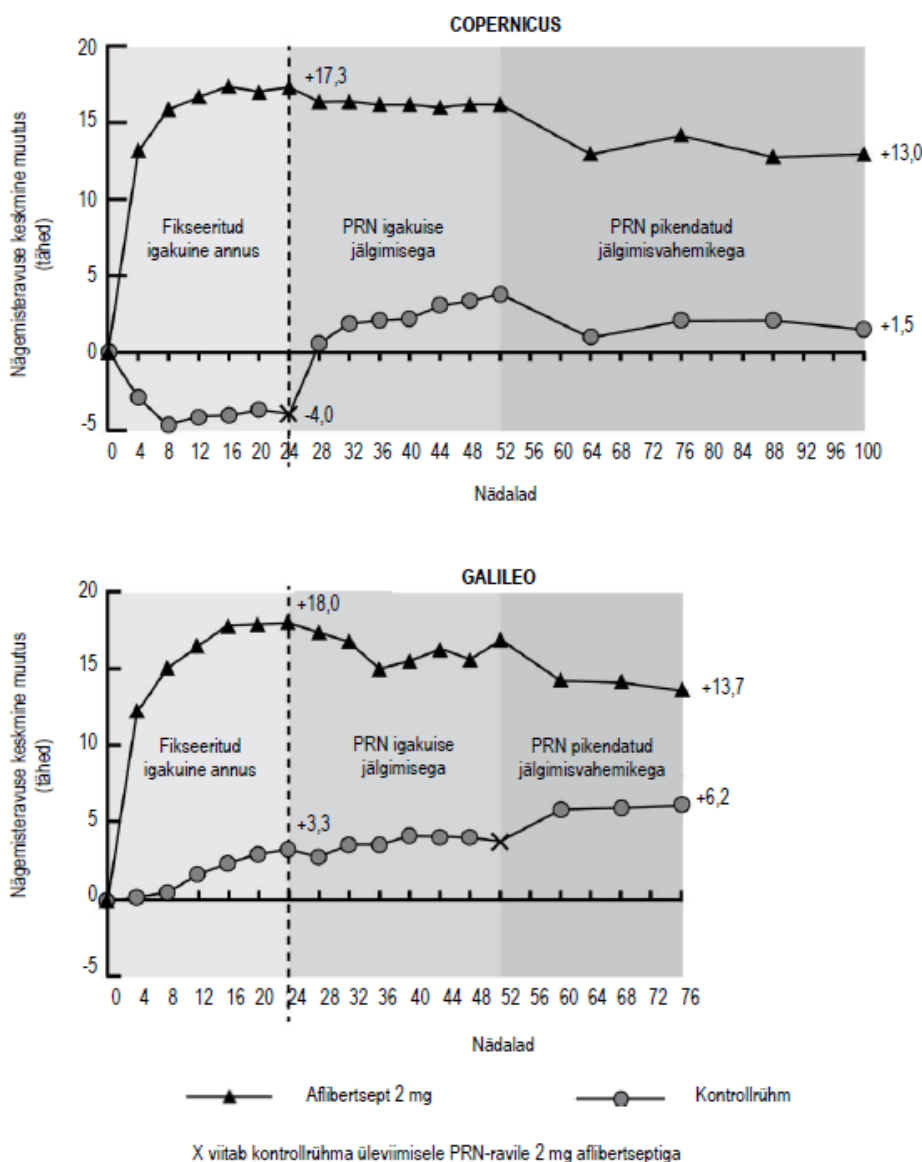
Allolevas tabelis 3 ja joonisel 2 on näidatud mõlema uuringu analüüside üksikasjalikud tulemused.

Tabel 3. Tulemusnäitajad nädalatel 24, 52 ja 76/100 (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^{C)}) uuringutes COPERNICUS ja GALILEO

	COPERNICUS						GALILEO					
Tulemus- näitajad	24. nädal		52. nädal		100. nädal		24. nädal		52. nädal		76. nädal	
	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Aflibertsept 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibertsept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibertsept 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibertsept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärgi võrra	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Kaalutud erinevus ^{A, B, E)} (95% CI)	44,8% (33,0; 56,6)		25,9% (11,8; 40,1)		26,7% (13,1; 40,3)		38,3% (24,4; 52,1)		27,9% (13,0; 42,7)		28,0% (13,3; 42,6)	
p-väärtus	p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004	
Keskmine muutus BCVA-s ^{C)} , mõõdetuna ETDRS ^{C)} tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (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)
Erinevus LS keskmistes väärtustes ^{A,C,D,E)} (95% CI)	21,7 (17,4; 26,0)		12,7 (7,7; 17,7)		11,8 (6,7; 17,0)		14,7 (10,8; 18,7)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)	
p-väärtus	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

- A) Erinevus on aflibertsept 2 mg Q4 miinus kontroll.
- B) Erinevuse ja usaldusintervalli (CI) kalkuleerimisel arvestati piirkonna (Ameerika vs ülejäänud maailm uuringus COPENICUS ja Euroopa vs Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelse BCVA kategooria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) alusel kohandatud Cochran-Mantel-Haenszel'i (CMH) testi.
- C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel. LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale.
SD: *Standard deviation*, standardhälve.
LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmise ANCOVA alusel.
- D) LS keskmiste erinevus ja usaldusintervall tugineb ANCOVA mudelil, kus arvestatakse teguritena ravirühma, piirkonda (Ameerika vs ülejäänud maailm uuringus COPENICUS ja Euroopa vs Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelset BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$).
- E) Uuringus COPENICUS võisid kontrollrühma patsiendid nädalatel 24 kuni 52 saada aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati visiidid iga 4 nädala järel.
- F) Uuringus COPENICUS said nii kontrollrühma kui aflibertsepti rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 96. nädalani 2 mg aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid kord kvartalis, kuid vajadusel ka iga 4 nädala järel.
- G) Uuringus GALILEO said nii kontrollrühma kui aflibertsepti rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 68. nädalani 2 mg aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 8 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid iga 8 nädala järel.

Joonis 2. Nägemisteravuse keskmine muutus ravirühmade lõikes algväärtusest 76/100 nädalani uuringutes COPENICUS ja GALILEO (täisanalüüsi rühm)



GALILEO uuringu alguses oli CRVO perfusiooniga patsientide osakaal aflibertsepti rühmas 86,4% (n = 89) ja platseeborühmas 79,4% (n = 54). 24. nädalal oli see näitaja aflibertsepti rühmas 91,8% (n = 89) ja platseeborühmas 85,5% (n = 47). Sarnased näitajad püsisid kuni 76. nädalani: 84,3% (n = 75) aflibertsept rühmas ja 84,0% (n = 42) platseeborühmas.

COPERNICUS-e uuringu alguses oli CRVO perfusiooniga patsientide osakaal aflibertsepti rühmas 67,5% (n = 77) ja platseeborühmas 68,5% (n = 50). 24. nädalal oli see näitaja aflibertsepti rühmas 87,4% (n = 90) ja platseeborühmas 58,6% (n = 34). Sarnased näitajad püsisid kuni 100. nädalani: 76,8% (n = 76) aflibertsepti rühmas ja 78% (n = 39) platseeborühmas. Alates 24. nädalast oli platseeborühma patsientidel võimalus saada aflibertsepti.

Aflibertseptiga ravi kasulik toime nägemisele oli sarnane olenemata sellest, kas patsiendil oli enne ravi perfusioon või mitte. Mõlemas uuringus täheldatud ravitoime oli teiste hinnatavate alarühmade (nt vanus, sugu, rass, nägemisteravuse algnäitajad, CRVO kestus) lõikes valdavalt kooskõlas üldiste populatsioonide tulemustega.

Uuringute GALILEO ja COPERNICUS koondandmete analüüsis ilmnisid aflibertsepti kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eelmääratletud teisese tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Nende muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korregeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati BRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga (sh hemiretinaalse veeni oklusiooniga) patsientidel randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus VIBRANT. Uuringus raviti kokku 181 patsienti (91 patsienti aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 42...94 aastat, keskmine vanus 65 aastat. BRVO uuringus oli ligikaudu 58% (53/91) aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 23% (21/91) 75-aastased või vanemad. Uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 saama kas 2 mg aflibertsepti iga kaheksa nädala järel, pärast ravi alustamist kuue igakuise süstega või uuringu alguses teostatud laserfotokoagulatsioon (laseri kontrollrühm). Laseri kontrollrühma patsientidele võimaldati alates 12. nädalast lisa laserfotokoagulatsiooni protseduuri (nn päästemeetod) minimaalse protseduuride vahelise ajaga 12 nädalat. Alates 24. nädalast võimaldati laseri rühma patsientidele eelmääratletud kriteeriumide alusel nn päästeravi aflibertsepti 2 mg annusega, mida manustati kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel. VIBRANT uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide hulk, kelle parim korregeeritud nägemisteravus (BCVA) paranes 24. nädalaks algnäitajatega võrreldes vähemalt 15 tähemärgi võrra. Selle näitaja põhjal oli aflibertsepti rühm parem kui laseri kontrollrühm.

Teiseseks tulemusnäitajaks oli nägemisteravuse muutus 24. nädalaks võrrelduna algnäitajatega. Aflibertsepti rühma näitajad olid VIBRANT uuringus statistiliselt oluliselt paremad. Nägemisteravuse paranemine oli kiire, maksimaalne tulemus saavutati kolmandal kuul, toime säilis kuni 12. kuuni. Laseri rühmas said alates 24. nädalast 67 patsienti nn päästeravi aflibertseptiga (kontrollrühm/aflibertsept 2 mg rühm), mille tulemusel paranes nägemisteravus 24. nädalast kuni 52. nädalani ligikaudu 5 tähemärgi võrra.

Allolevas tabelis 4 ja joonisel 3 on näidatud uuringu VIBRANT analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 4. Tulemusnäitajad 24. ja 52. nädalal (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga) uuringus VIBRANT

Tulemusnäitajad	VIBRANT			
	24. nädal		52. nädal	
	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 91)	Võrdlev ravi (laser) (N = 90)	Aflibertsept 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Võrdlev ravi (laser)/ Aflibertsept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärki (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Kaalutud erinevus ^{A,B)} (%) (95% CI) p-väärtus	26,6% (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Keskmine muutus BCVA-s mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes ^{A,C)} (95% CI) p-väärtus	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

A) Erinevus on aflibertsept 2 mg Q4 rühma väärtus miinus võrdleva ravirühma (laser) väärtus.

B) Erinevuse ja usaldusintervalli (95% CI) kalkuleerimisel kasutati piirkonna (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ja ravieelse BCVA kategooria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) alusel kohandatud Mantel-Haenszel skeemi.

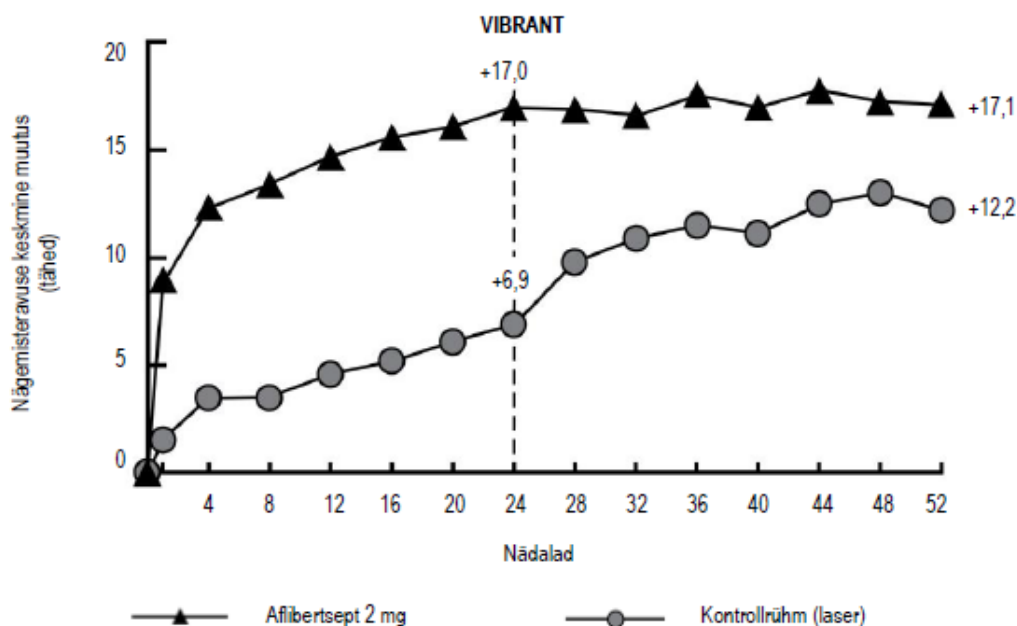
C) Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (95% CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus arvestatakse fikseeritud teguritena ravirühma, ravieelset BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) ja piirkonda (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ning ühismuutujana ravieelset BCVA-d.

D) Alates 24. nädalast kuni 48. nädalani pikendati kõigi aflibertsepti ravirühma patsientide raviintervalle 4 nädalalt 8 nädalani.

E) Alates 24. nädalast võimaldati laseri ravirühma patsientidele nn päästeravi aflibertseptiga, kui oli täidetud vähemalt üks eelnevalt määratletud kriteerium. Selles rühmas sai nn päästeravi kokku 67 patsienti. Päästeraviks oli aflibertsepti manustamine annuses 2 mg kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel.

F) Nominaalne p-väärtus.

Joonis 3. Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest kuni 52. nädalani, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel uuringus VIBRANT



Uuringu alguses oli patsientide osakaal, kellel oli säilinud võrkkesta perfusioon aflibertsepti rühmas 60% ja laseri rühmas 68%. 24. nädalal olid need näitajad vastavalt 80% ja 67%. Aflibertsepti ravirühmas oli 24. nädalaks saavutatud perfusioonitase säilinud ka 52. nädalal. Laseri kontrollrühmas, kus patsientidele võimaldati alates 24. nädalast nn päästeravi aflibertseptiga, suurenes perfusiooniga patsientide osakaal 52. nädalaks 78%-ni.

Diabeetiline maakula ödeem

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati DME-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus (VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}). Kokku raviti ja hinnati efektiivsust 862 patsiendil, kellest 576 said aflibertsepti. Patsientide vanus oli vahemikus 23...87 aastat, keskmine vanus 63 aastat. DME uuringutes olid aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 47% (268/576) 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 9% (52/576) 75-aastased või vanemad. Enamus mõlemas uuringus osalejatest põdesid II tüüpi diabeeti.

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1 saama ühte kolmest annustamisskeemist:

- 1) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast ravi alustamist viie igakuise süstega (aflibertsept 2Q8);
- 2) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (aflibertsept 2Q4);
- 3) makulaarne laserfotokoagulatsioon (võrdlev ravi).

Alates 24. nädalast võimaldati eelnevalt määratletud nägemiskaotuse piirmääraga patsientidele lisaravi: aflibertsepti rühma patsientidele võimaldati laserravi ja kontrollrühma patsientidele aflibertseptiga ravi.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) keskmine muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega. Nii aflibertsept 2Q8 kui aflibertsept 2Q4 rühma näitajad olid statistiliselt oluliselt paremad võrreldes kontrollrühmaga. See paremus jätkus 100. nädalani.

Allolevas tabelis 5 ja joonisel 4 on näidatud uuringute VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 5: Tulemusnäitajad 52. nädalal ja 100. nädalal (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga) uuringutes VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}

Tulemusnäitajad	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. nädal			100. nädal			52. nädal			100. nädal		
	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)
Keskmine muutus BCVA- s mõõdetuna ETDRS-i ^E tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes ^{B,C,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)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärki	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Kohandatud erinevus ^{D,C,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 Pärast ravi alustamist viie igakuise süstiga.

^B Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus ravieelne BCVA oli ühismuutuja ning ravirühma faktor. Lisaks sellele kaasati VIVID^{DME} uuringusse faktorina piirkond (Euroopa/Austraalia vs Jaapan) ja VISTA^{DME} uuringusse faktorina müokardi infarkt ja/või kardiovaskulaarne tüsistus anamneesis.

^C Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus võrdleva ravirühma (laser) väärtus.

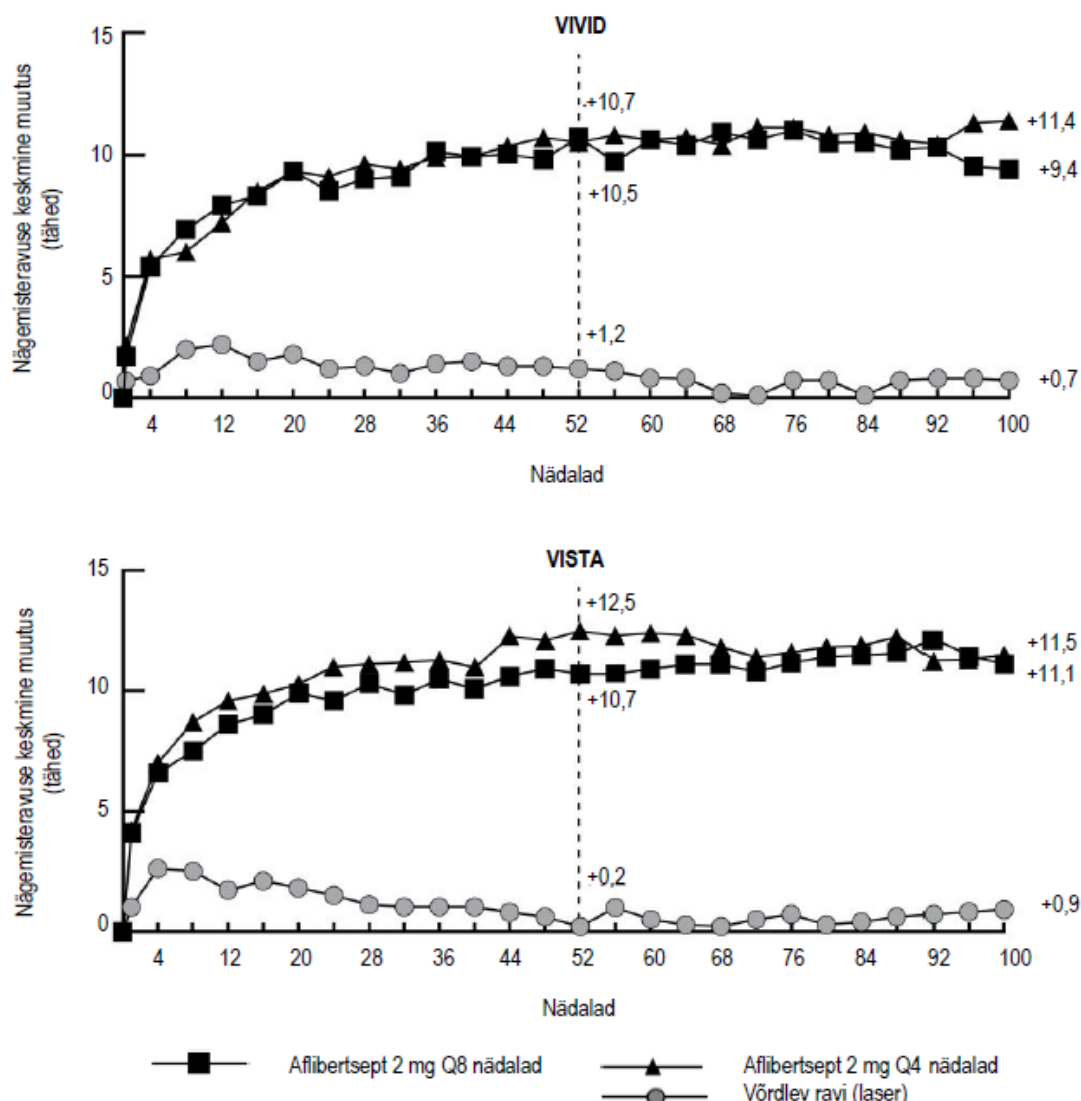
^D Usaldusintervalli (CI) ja statistilise testi erinevuse arvutamisel kasutatakse Mantel-Haenszel skeemi, mis on VIVID^{DME} puhul kohandatud piirkonna (Euroopa/Austraalia vs Jaapan) ning VISTA^{DME} puhul müokardiinfarkti või kardiovaskulaarse tüsistuse esinemise järgi anamneesis.

^E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korregeeritud nägemisteravus.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel. LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantavad vastavale nädalale.

LS: *Least square*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel. CI: *Confidence Intervall*, usaldusintervall.

Joonis 4: BCVA keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel algnäitajatest kuni 100. nädalani uuringute VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} andmete põhjal



Ravitulemused hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, HbA1c algnäitaja, nägemisteravuse algnäitaja, eelnev anti-VEGF ravi) olid mõlemas uuringus ja koondanalüüsis üldiselt kooskõlas üldpopulatsiooni tulemustega.

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes said vastavalt 36 (9%) ja 197 (43%) patsienti eelnevat anti-VEGF ravi, mille manustamine lõpetati vähemalt 3 kuud enne uuringu algust. Ravitulemused patsientide alarühmas, keda raviti enne VEGF-inhibiitoriga olid sarnased patsientidega, keda ei olnud varasemalt VEGF-inhibiitoriga ravitud.

Raviarsti otsusel said patsiendid, kellel oli haigus mõlemas silmas, vajadusel anti-VEGF ravi ka teise silma. VISTA^{DME} uuringus said 217 (70,7%) Aflibertsept patsienti 100. nädalani mõlemasse silma aflibertsepti süste; VIVID^{DME} uuringus raviti 97-l (35,8%) aflibertsepti patsiendil teist silma mõne teise anti-VEGF ravimiga.

Sõltumatus võrdlevas uuringus (DRCR.net Protocol T) kasutati paindlikku annustamisskeemi, mis põhines rangetel OCT ja nägemise hindamise kriteeriumidel. Sellise skeemi alusel said aflibertsepti ravirühma patsiendid (n = 224) 52. nädalaks keskmiselt 9,2 süsti, mis on sarnane VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes aflibertsept 2Q8 rühma patsientidele manustatud annuste arvuga. Üldine efektiivsus oli aflibertsepti ravirühma (uuringus Protocol T) ja aflibertsept 2Q8 rühmade (uuringutes VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}) puhul sarnane. Uuringus Protocol T suurenes tähemärgi skoor võrreldes

algnäitajatega keskmiselt 13,3 tähe võrra, sh 42% patsientidel vähemalt 15 tähe võrra. Ohutusalasest tulemustes olid okulaarsete ja mitteokulaarsete kõrvaltoimete (sh arteriaalsed trombembooliad) üldised esinemissagedused kõikide ravirühmade ja ka uuringute lõikes sarnased.

100 nädalat kestnud mitmekeskuselises, randomiseeritud, avatud, võrdleva raviga uuringus VIOLET võrreldi DME-ga patsientidel kolme erinevat aflibertsepti 2 mg annustamisskeemi (pärast vähemalt üheaastast ravi fikseeritud süstimisintervallidega, milles ravi alustati ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel mindi üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel). Uuringus võrreldi, kas teisel ja kolmandal raviaastal on aflibertsepti 2 mg ravi ja pikenda annustamisskeem (2T&E, minimaalne süstimisintervall 8 nädalat, intervalli pikendati järk-järgult kliiniliste ja anatoomiliste tulemuste põhjal) ja aflibertsepti 2 mg annustamine vastavalt vajadusele (2PRN, patsiente hinnati iga 4 nädala järel, vajadusel süstiti kliiniliste ja anatoomiliste tulemuste põhjal) samaväärsed aflibertsepti 2 mg manustamisega iga 8 nädala järel (2Q8).

Esmase tulemusnäitaja (BCVA muutus 52. nädalal võrrelduna algnäitajatega) oli $0,5 \pm 6,7$ tähte 2T&E rühmas ja $1,7 \pm 6,8$ tähte 2PRN rühmas, võrrelduna $0,4 \pm 6,7$ tähega 2Q8 rühmas, mis on statistilised samaväärsed ($p < 0,0001$ mõlema võrdluse korral; samaväärsuse piir: 4 tähte). BCVA muutused 100. nädalal võrrelduna algnäitajatega olid kooskõlas 52. nädala tulemustega: $-0,1 \pm 9,1$ tähte 2T&E rühmas ja $1,8 \pm 9,0$ tähte 2PRN rühmas, võrrelduna $0,1 \pm 7,2$ tähega 2Q8 rühmas. 100 nädala keskmine süstide arv oli 12,3 süsti 2Q8 (fikseeritud intervallid) rühmas; 10,0 süsti 2T&E rühmas ja 11,5 süsti 2PRN rühmas.

Okulaarsed ja süsteemsed ohutusprofiilid olid kõigis ravirühmades sarnased VIVID ja VISTA kesketes uuringutes täheldatutega.

2T&E rühmas toimus süstimisintervallide pikendamine/lühendamine uurija otsusel, soovitatavaks sammuks oli 2 nädalat.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus varem ravimata, müoopiast tingitud CNV-ga asiaatidest patsientidel. Kokku raviti 121 patsienti (90 patsienti aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsiendid olid vanusevahemikus 27...83 aastat, keskmine vanus 58 aastat. Müoopiast tingitud CNV uuringus aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 36% (33/91) olid 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 10% (9/91) 75-aastased või vanemad.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:1 saama ravi alguses kas ühe 2 mg aflibertsepti intravitreaalse süste või ühe platseebosüste, millele järgnesid lisasüstid kord kuus (haiguse püsimisel või taastekke korral) kuni 24. nädalani, mil hinnati esmaseid tulemusnäitajaid. 24. nädalal oli platseeborühma patsientidel võimalus saada esimene annus aflibertsepti. Seejärel võisid mõlema rühma patsiendid saada haiguse püsimisel või taastekke korral lisasüste.

Ravirühmade võrdlusel oli aflibertsepti rühma esmane tulemusnäitaja (muutus BCVA-s) ja kinnitav teisene tulemusnäitaja (patsientide osakaal, kellel BCVA paranes 15 tähemärgi võrra) 24. nädalal võrreldes algnäitajatega statistiliselt oluliselt parem. Erinevused mõlemas tulemusnäitajas püsisid kuni 48. nädalani.

Allolevas tabelis 6 ja joonisel 5 on näidatud uuringu MYRROR analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 6. Tulemusnäitajad 24. nädalal (esmane analüüs) ja 48. nädalal uuringus MYRROR (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^{A)})

Tulemusnäitajad	MYRROR			
	24. nädal		48. nädal	
	Aflibertsept 2 mg (N = 90)	Platseebo (N = 31)	Aflibertsept 2 mg (N = 90)	Platseebo/ Aflibertsept 2 mg (N = 31)
Keskmine muutus BCVA-s ^{B)} , mõõdetuna ETDRS tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Erinevus LS keskmistes väärtustes ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Kaalutud erinevus ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale.

B) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korregeeritud nägemisteravus.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
SD: *Standard Deviation*, standardhälve.

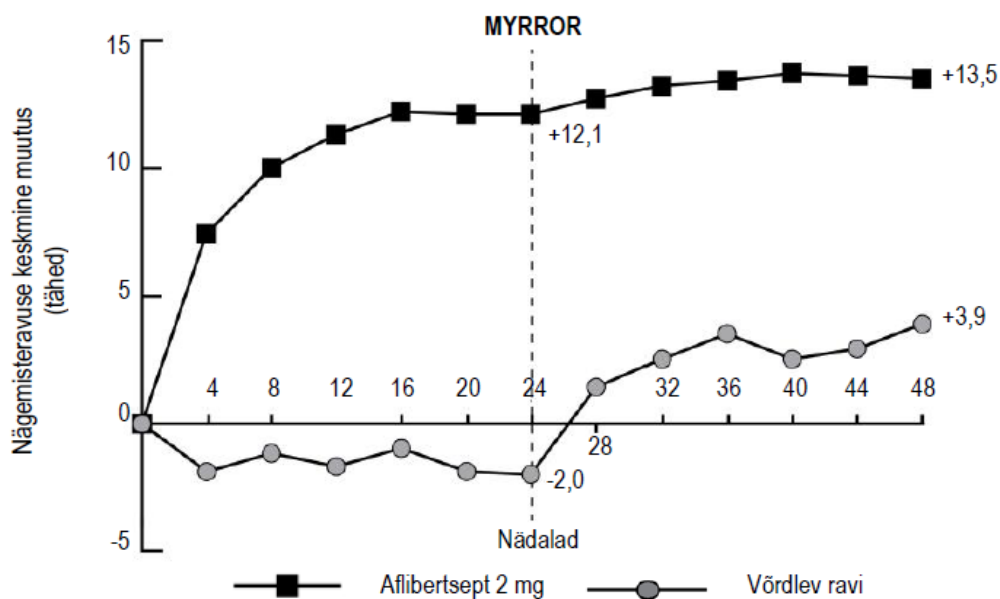
C) LS mean: *Least Square mean*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

D) CI: *Confidence Interval*, usaldusintervall.

E) LS-i keskmine erinevus ja usaldusintervall (95% CI) ANCOVA alusel, kus ravirühmad ja riik (riikide nimetused) on muutumatud väärtused ja ravi alguse BCVA muutuv väärtus.

F) Erinevuse ja 95% CI arvutamisel kasutatakse riikide (riikide nimetused) lõikes kohandatud Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testi.

Joonis 5. Keskmine muutus nägemisteravuses ravi algusest 48. nädalani ravirühmade lõikes uuringus MYRROR (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga)



Lapsed

Euroopa Ravimiamet on loobunud aflibertsepti sisaldava võrdlusravimi uuringute tulemuste esitamise

kohustusest kõigis laste alamrühmades märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV näidustusel (vt lõik 4.2 teavet kasutamise kohta lastel).

5.2 Farmakokineetilised omadused

MYNZEPLI't manustatakse silmas paiksete toimete avaldumiseks otse klaaskehasse.

Imendumine / jaotumine

Aflibertsepti imendub pärast intravitreaalset manustamist silmast aeglaselt süsteemsesse vereringesse ja see esineb süsteemses vereringes valdavalt inaktiivse stabiilse kompleksina koos VEGF-iga. Siiski ainult „vaba aflibertsepti“ suudab siduda endogeenset VEGF-i.

Farmakokineetilises alamuuringus kuue neovaskulaarse märja AMD patsiendiga, kellelt võeti mitmeid vereproove, oli vaba aflibertsepti maksimaalne plasmakontsentratsioon (süsteemne C_{max}) madal, keskmiselt ligikaudu 0,02 mikrogrammi/ml (vahemik 0...0,054) 1...3 päeva vältel pärast 2 mg intravitreaalset süstimist ja ei olnud peaaegu kõikidel patsientidel tuvastatav kaks nädalat pärast annustamist. Kui aflibertsepti manustatakse intravitreaalselt iga 4 nädala järel, siis see ei kumuleeru plasmas.

Vaba aflibertsepti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon on ligikaudu 50...500 korda väiksem aflibertsepti sisaldusest, mis on vajalik süsteemse VEGF-i bioloogilise toime 50%-liseks pärssimiseks loomudelites, kus täheldati vererõhu muutusi ligikaudu 10 mikrogrammi/ml vaba aflibertsepti sisalduse juures; algnäitajad taastusid, kui sisaldus langes ligikaudu alla 1 mikrogrammi/ml. Eeldatakse, et pärast 2 mg intravitreaalset manustamist patsientidele on vaba aflibertsepti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon rohkem kui 100 korda väiksem aflibertsepti sisaldusest, mis on vajalik süsteemse VEGF-i poolmaksimaalseks sidumiseks (2,91 mikrogrammi/ml) tervete vabatahtlikega läbi viidavas uuringus. Seetõttu ei ole süsteemsed farmakodünaamilised toimed nagu vererõhu muutumine, tõenäolised.

Farmakokineetika alamuuringutes CRVO, BRVO, DME või müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel oli vaba aflibertsepti keskmine C_{max} sarnane (vahemik 0,03...0,05 mikrogrammi/ml), individuaalsed näitajad ei ületanud 0,14 mikrogrammi/ml. Seejärel langesid vaba aflibertsepti plasmatasemed, jäädes ühe nädala jooksul allapoole avastamispiiri või selle lähedale. Kõigil patsientidel ei olnud aflibertsepti kontsentratsioonid enne järgmist manustamist (4 nädala möödudes) enam määratavad.

Eritumine

Kuna MYNZEPLI on valgupõhine ravim, ei ole ainevahetusuuringuid läbi viidud.

Vaba aflibertsepti seob VEGF-i stabiilseks inertseks kompleksiks. Nagu ka teiste suurte valkude korral, eeldatakse, et proteolüütiline katabolism eemaldab nii vaba kui ka seondunud aflibertsepti.

Neerukahjustus

Konkreetsed uuringud aflibertsepti kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Uuringus VIEW2 osalenud patsientide, kellest 40%-l esines neerukahjustus (24%-l kerge, 15%-l mõõdukas ja 1%-l raske), farmakokineetisel analüüsil ei ilmnenud erinevusi toimeaine plasmakontsentratsioonis pärast intravitreaalset manustamist iga 4 või 8 nädala järel.

Uuringus GALILEO täheldati CRVO-ga patsientidel, uuringus VIVID^{DME} DME-ga patsientidel ja uuringus MYRROR müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel sarnaseid tulemusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toimeid vaid selliste süsteemsete plasmatasemete juures, mis olid oluliselt suuremad kui maksimaalne kontsentratsioon inimesel pärast soovitatud kliinilise annuse intravitreaalset manustamist. Kliinilise kasutamise seisukohast on see väheoluline.

Inimesel saavutatavat maksimaalset kontsentratsiooni ületavate süsteemsete plasmatasemete juures täheldati aflibertseptiga intravitreaalselt ravitud ahvide hingamisteede epiteeli erosiooni ja haavandumist ninakarbikutes. Kui ahvidele manustati ravimit kõrvaltoimeid mittetekitavas annuses (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) 0,5 mg silma kohta, oli neil vaba aflibertsepti süsteemse ekspositsiooni $C_{\max}$ 42 korda ja AUC 56 korda suurem täiskasvanud patsientidel täheldatud vastavatest väärtustest. $C_{\max}$ oli ahvidel 2 korda suurem enneaegsetel imikutel täheldatud vastavatest väärtustest.

Aflibertsepti võimaliku mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Embrüo/loote arengu uuringutes täheldati aflibertsepti mõju emakasisesele arengule tiinetel küülikutel nii intravenoosselt manustamisel (3...60 mg/kg) kui ka subkutaanselt manustamisel (0,1...1 mg/kg). Emasloomade NOAEL esines vastavalt 3 mg/kg või 1 mg/kg annuste juures. Arenguga seotud NOAEL-i ei tuvastatud. 0,1 mg/kg annuse korral oli süsteemne plasmataase vaba aflibertsepti $C_{\max}$ -i ja kumulatiivse AUC põhjal vastavalt ligikaudu 17 ja 10 korda suurem, võrrelduna vastavate näitajatega, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist.

Toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele hinnati ühe osana ahvidega läbi viidud 6-kuulises uuringus, kus loomadele manustati aflibertsepti intravenoosselt annusevahemikus 3...30 mg/kg. Kõikide annuste korral täheldati menstruatsiooni puudumist või korrapäratust, mis oli seotud emasloomade suguhormoonide tasemete muutustega, ning muutusi sperma morfoloogias ja liikuvuses. 3 mg/kg intravenoosse annuse manustamisel oli süsteemne plasmataase vaba aflibertsepti $C_{\max}$ ja AUC põhjal vastavalt ligikaudu 4900 ja 1500 korda suurem kui kontsentratsioon, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist. Kõik muutused olid pöörduva iseloomuga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

L-histidiin
L-histidiinmonohüdrokloriidmonohüdraat
Trehaloosdihüdraat
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast blistri avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahus on annustamisjoonega märgistatud, kolvi ja kaitsekorgiga (elastomeerne bromobutüülkumm) suletud Luer-lukk adapteriga süstlis (I tüüpi klaas). Ühe süstli väljutatav lahuse maht on vähemalt 0,09 ml. Pakendis on 1 süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas. Mitme annuse manustamine ühest süstlist võib suurendada saastumise ja sellest tuleneva infektsiooni tekke riski.

Ärge avage süstli steriilset blistrit väljaspool puhas manustamiseks ettenähtud ruumi. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Süstlis sisalduv annus on suurem kui patsientidele soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Vt allpool lõiku „Süstli kasutusjuhend“.

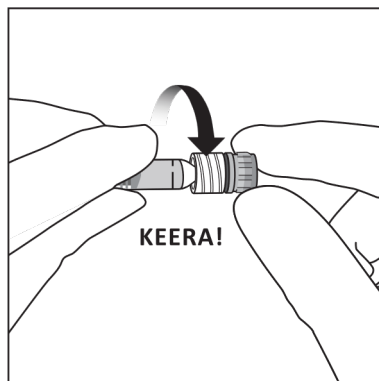
Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

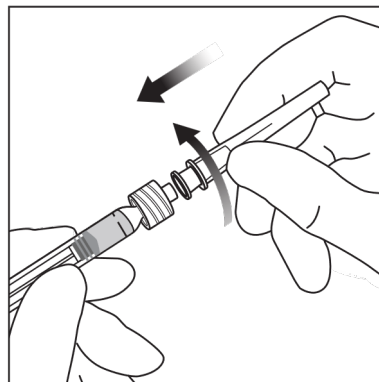
Süstli kasutusjuhend

Süstli ettevalmistamisel manustamiseks järgige kõiki allpool toodud toiminguid.

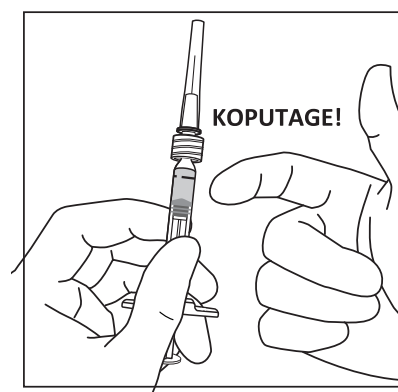
1. Kui olete MYNZEPLI manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Tõmmake blister ettevaatlikult lahti, tagades selle sisu steriilsuse. Hoidke süstalt kokkupanekuni steriilsel alusel.
2. Kasutades aseptilisi töövõtteid, võtke süstal steriilsest blistrist välja.
3. Kaitsekorgi eemaldamiseks hoidke süstalt ühes käes ja võtke teise käe pöidla ja nimetissõrmega korgist kinni. Pidage meeles: kaitsekork tuleb pealt maha keerata (mitte tõmmata).



4. Et ravimi steriilsust mitte ohustada, ärge tõmmake kolbi välja.
5. Kasutades aseptilisi töövõtteid keerake süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsikule.

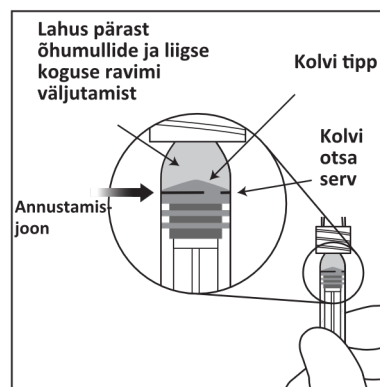
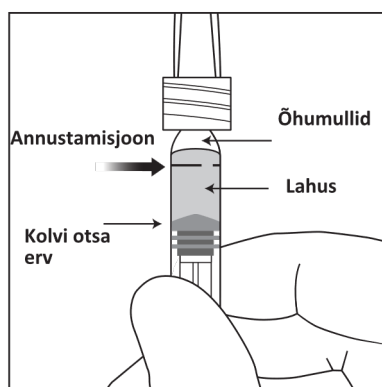


6. Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.



7. Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlist välja suruda. Õhumullide ja **liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi otsa serv (mitte kolvi tipp) süstlil oleva annustamisjoonega** (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertseptile).

Märkus: kolvi õige asukoha seadmine on väga oluline, sest vastasel juhul manustatakse soovitatud annusest rohkem või vähem lahust.



8. Süstige lahus, surudes kolbi ettevaatlikult ja ühtlase jõuga alla. Kui kolb on jõudnud süstla otsa, ärge rohkem/tugevamini suruge. **Süstlisse jäänud lahuse jääki ei tohi manustada.**
9. Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Mitme annuse manustamine ühest süstlist võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1964/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTILÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MYNZEPLI 40 mg/ml süstelahus viaalis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 40 mg aflibertsepti* (*afliberceptum*).

Ühes viaalis sisalduva lahuse väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml, mis vastab vähemalt 4 mg aflibertseptile. See tagab ühekordseks manustamiseks vajaliku koguse – 0,05 ml, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti.

*Sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc osaga, ning on toodetud hiina hamstri munasarja rakuliinis rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süste)

Lahus on selge, värvitu kuni helekollane isosmootne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

MYNZEPLI on näidustatud täiskasvanutel:

- ealise neovaskulaarse (märja) maakula degeneratsiooni raviks (vt lõik 5.1);
- võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon või tsentraalveeni oklusioon) tingitud maakula ödeemi tõttu tekkinud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1);
- diabeetilise maakula ödeemist tingitud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1);
- müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni tagajärjel tekkinud halvenenud nägemise raviks (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

MYNZEPLI on ainult intravitreaalseks süstimiseks.

MYNZEPLI't tohib manustada ainult kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus.

Annustamine

Ealise neovaskulaarne (märj) maakula degeneratsioon (age-related macular degeneration, AMD)

MYNZEPLI soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Ravi MYNZEPLI'ga alustatakse ühe süstega kuus, kolmel järjestikusel kuul. Seejärel pikendatakse

raviintervalli kahe kuuni.

Tuginedes raviarsti nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste hinnangule, võib edaspidi säilitada 2-kuulist raviintervalli või jätkata *ravi ja pikenda* režiimiga, pikendades süstetevahelisi intervale edasi (kahest kuust pikemateks) 2-nädalaste või 4-nädalaste sammudena, et säilitada nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste stabiilsus.

Juhul kui nägemise ja/või anotoomilised tulemused halvenevad, tuleb raviintervalli samal viisil lühendada.

Süstetevahelisel ajal ei ole jälgimine nõutav. Arsti hinnangu alusel võib kontrollvisiitide ajakava olla tihedam kui süstete ajakava.

Uuringuid neljast kuust pikemate või neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

Võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon – branch retinal vein occlusion, BRVO või tsentraalveeni oklusioon – central retinal vein occlusion, CRVO) põhjustatud maakula ödeem

MYNZEPLI soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Pärast esimest sütet jätkatakse ravi ühe süstega kuus. Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Kui nägemisteravuse ja anotoomiliste näitajate põhjal järeldatakse, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu, tuleb ravi MYNZEPLI'ga lõpetada.

Igakuist ravi jätkatakse seni, kuni saavutatakse maksimaalne nägemisteravus ja/või puuduvad haiguse süvenemise nähud. Vajalikuks võib osutuda kolme või enama järjestikuse igakuise süste tegemine.

Stabiilse nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste säilitamiseks võib ravi seejärel jätkata järk-järgult pikendatavate raviintervallidega. Soovitusliku süstetevahelise perioodi kindlakstegemiseks ei ole siiski piisavalt andmeid. Nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb raviintervalli lühendada.

Sõltuvalt patsiendi ravivastusest määrab raviarst edaspidised kontroll- ja ravivisiitide ajad.

Haiguskulu jälgimine võib hõlmata kliinilist läbivaatust, funktsionaalset testimist või silmapõhja uurimismeetodeid (nt optiline koherentstomograafia või fluorestsiaangiograafia).

Diabeetiline maakula ödeem (diabetic macular oedema, DME)

MYNZEPLI soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

Ravi MYNZEPLI'ga alustatakse ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel minnakse üle ühele süstele iga kahe kuu järel.

Arvestades patsiendi nägemise ja/või anotoomilisi tulemusi, võib arst otsustada jätkata süstimist 2-kuuliste vahedega või individualiseeritult, nt järk-järgult pikendatavate raviintervallidega, milles saavutatud nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste säilitamiseks pikendatakse süstetevahelisi intervale tavaliselt 2-nädalaste sammudena. 4 kuust pikemate süstimisintervallide kohta on andmeid piiratud. Nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb raviintervalli lühendada. Uuringuid neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

Raviarst peab koostama kontrollvisiitide ajakava.

Kui nägemisteravuse ja anotoomiliste näitajate põhjal järeldatakse, et patsiendil ei ole ravi jätkamisest kasu, tuleb ravi MYNZEPLI'ga lõpetada.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (myopic choroidal neovascularization, CNV)

MYNZEPLI soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti (vastab 0,05 ml lahusele) ühe intravitreaalse süstena.

Juhul kui nägemisteravuse ja/või anotoomilised näitajad viitavad haiguse püsimisele, võib manustada lisaannuseid. Taasteket tuleb käsitleda haiguse uue avaldumisena.

Raviarst peab määrama kontrollvisiitide ajakava.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Patsientide erirühmad

Maksa- ja/või neerukahjustus

Konkreetsed uuringuid aflibertsepti kasutamise kohta maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Olemasolevad andmed ei viita aflibertsepti annuse kohandamise vajalikkusele nendel patsientidel (vt lõik 5.2).

Eakad

Erilised ettevaatusabinõud ei ole vajalikud. Üle 75-aastaste DME-ga patsientide kohta on kogemusi piiratud hulgal.

Lapsed

Aflibertsepti ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel ei ole tõestatud. Puudub aflibertsepti asjakohane kasutus lastel märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV näidustustel.

Manustamisviis

Intravitreaalse süste peab vastavalt meditsiinilistele standarditele ja kehtivatele juhisteid läbi viima kvalifitseeritud arst, kellel on intravitreaalse süstimise kogemus. Üldise praktika kohaselt tuleb kasutada sobivat anesteesiat ja järgida aseptika nõudeid, sh kasutada paikset laia toimespektriga mikrobiitsiidi (nt silmaümbruse nahale, silmalaule ja silma pinnale kantav povidoonjodiid). Soovitatav on käte desinfitseerimine kirurgiliste nõuete kohaselt, steriilsete kinnaste, steriilse lina ja steriilse silmalauppegli (või samaväärse vahendi) kasutamine.

Süstenõel tuleb viia klaaskeha õõnde 3,5...4,0 mm tagapool limbast, vältides horisontaalset meridiaani ning hoides suunda silmamuna keskosa poole. Seejärel süstitakse 0,05 ml lahust; järgnevate süstete puhul tuleb kasutada erinevat süstekohta.

Vahetult pärast intravitreaalset süstet tuleb patsiente jälgida silmasisese rõhu suurenemise suhtes. Asjakohane jälgimine võib koosneda nägemisnärvi diski perfusiooni kontrollimisest või tonomeetriast. Vajadusel peavad käepärast olema steriilsed vahendid paratsenteesi tegemiseks.

Pärast intravitreaalse süste tegemist tuleb patsiente juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile viitavast sümptomist (nt silmavalu, silma punetus, valguskartus, hägustunud nägemine).

Iga viaali tohib kasutada ainult ühe silma ravimiseks. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Viaali väljatõmmatavast mahust (kogus, mille saab viaalist kätte) ei kasutata kõike ära. MYNZEPLI viaali väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml. **Enne soovitatava annuse süstimist tuleb liigne lahus süstlast välja suruda** (vt lõik 6.6).

Kogu viaalis sisalduva lahuse süstimine võib viia üleannustamiseni. Õhumullide ja liigse koguse

ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi lame ots süstlal oleva joonega, mis märgistab näitu 0,05 ml (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertseptile) (vt lõigud 4.9 ja 6.6).

Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Teavet ravimi käsitlemise kohta (enne manustamist) vt lõigust 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes. Aktiivne või kahtlustatav silma või silmaümbruse infektsioon.

Aktiivne raske silmasisene põletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Intravitreaalse süstega seotud reaktsioonid

Intravitreaalseid süste, sh aflibertseptiga, on seostatud endoftalmiidi, silmasisese põletiku, võrkkesta regmatogeense irdumise, võrkkesta rebendi ja iatogeense traumaatilise katarakti tekkega (vt lõik 4.8). MYNZEPLI manustamisel tuleb alati kasutada nõuetekohast aseptilist süstimistehnikat. Võimaliku infektsiooni kiireks raviks tuleb patsienti jälgida ka süstele järgneval nädalal. Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid viivitamatult igast endoftalmiidile või ükskõik millisele ülaltoodud tüsistusele viitavast sümptomist.

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlast välja suruda (vt lõigud 4.2 ja 6.6). Silmasisese rõhu tõusu on täheldatud 60 minuti jooksul pärast intravitreaalset, sh aflibertsepti süstimist (vt lõik 4.8). Eriline ettevaatus on vajalik halvasti ravile alluva glaukoomiga patsientidel (ärge süstige aflibertsepti, kui silmasisene rõhk on ≥ 30 mmHg). Kõikidel juhtudel tuleb jälgida nii silmasisest rõhku kui ka nägemisnärvi diski perfusiooni ja asjakohaselt tegutseda.

Immunogeensus

Kuna aflibertsept on terapeutiline valk, esineb immunogeensususe võimalus (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb juhendada, et nad teataksid mis tahes silmasisese põletiku sümptomist, nt valu, valguskartus või punetus, mis võib olla ülitundlikkusele viitav kliiniline näht.

Süsteemsed toimed

VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse manustamise järgselt on esinenud süsteemseid kõrvaltoimeid, sh mitteokulaarset hemorraagiat ja arteriaalset trombembooliat, ning teoreetiliselt võivad need olla seotud VEGF-i inhibeerimisega. Ravi ohutuse andmed on piiratud CRVO, BRVO, DME või müoopiast tingitud CNV-ga patsientide kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või mööduvat isheemia atakki või müokardiinfarkti. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Muud

Nagu teistegi AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV intravitreaalsete anti-VEGF ravide kohta, kehtib järgmine:

- Mõlemasse silma üheaegselt manustatud ravi aflibertseptiga ohutust ja efektiivsust ei ole süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.1). Kui samaaegselt ravitakse mõlemat silma, võib suureneda ravimi plasmasisaldus, mis võib tõsta süsteemsete kõrvaltoimete tekkeriski.
- Teiste anti-VEGF ravimite (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) samaaegne kasutamine. Puuduvad olemasolevad andmed aflibertsepti samaaegse kasutamise kohta teiste anti-VEGF ravimitega (süsteemsed või okulaarsed).
- Riskifaktorite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega märja AMD

korral peale VEGF-i vastast ravi, kuuluvad ulatuslik ja/või kõrge võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Aflibertseptiga ravi alustamisel tuleb võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskifaktoritega patsientide puhul olla ettevaatlik.

- Ravi tuleb peatada patsientidel, kellel on regmatogeenne võrkkesta irdumine või 3. või 4. astme kollatähni defektid.
- Võrkkesta rebendi puhul tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne, kui rebend on adekvaatselt paranenud.
- Järgmistel juhtudel tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne järgmist plaanilist ravikorda:
 - parima korrigeeritud nägemisteravuse langus ≥ 30 tähte, võrreldes nägemisteravuse viimase hindamise tulemusega;
 - subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on $\geq 50\%$ kogu kahjustusalast.
- Annus tuleb jätta manustamata 28 päeva jooksul pärast teostatud ja enne plaanivat silmaoperatsiooni.
- Aflibertsepti ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele (vt lõik 4.6).
- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitreaalset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).
- Isheemilise CRVO ja BRVO-ga patsientide ravikogemus on piiratud. Pöördumatu isheemilise nägemisfunktsiooni kaotuse kliiniliste nähtudega patsientidel ei ole ravi soovitatav.

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga või diabeetikute, kellel HbA1c väärtus on üle 12% või proliferatiivse diabeetilise retinopaatiaga patsientide ravis on kogemusi piiratud hulgal. Aflibertsepti ei ole uuritud ägedate süsteemsete infektsioonidega patsientidel ega patsientidel, kellel on kaasuvad silmahaigused nagu võrkkesta irdumine või auk kollatähnis. Samuti ei ole aflibertseptiga ravi kogemusi diabeetikute kohta, kellel on ravile allumatu hüpertensioon. Selliste patsientide ravimisel peab arst seda teabe puudumist arvestama.

Puuduvad kogemused aflibertsepti ravi kohta müoopiast tingitud CNV-ga mitteasjaatidest patsientidel, varem müoopiast tingitud CNV ravi saanud patsientidel ja võrkkesta tsentraallohuväliste haiguskolletega patsientidel.

Teave abiainetete kohta

Ravimpreparaat sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Aflibertsepti kasutamist koos verteporfiini fotodünaamilise raviga ei ole uuritud ning seega pole ohutusprofiili kindlaks tehtud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitreaalset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.4).

Rasedus

Aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet embrüole/lootele (vt lõik 5.3).

Ehkki süsteemne ekspositsioon on pärast silmasisest manustamist väga madal, ei tohi aflibertsepti

raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Inimuuringute põhjal saadud väga piiratud andmed on näidanud, et aflibertsept võib erituda vähesel määral rinnapiima. Aflibertsept on suur valgu molekul ja imikul imenduv ravimi hulk on eeldatavalt minimaalne. Aflibertsepti toime rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada. Ettevaatusabinõuna ei ole soovitatav aflibertsepti kasutamise ajal last imetada.

Fertiilsus

Loomkatsetes, kus saavutati kõrge süsteemne plasmakontsentratsioon, leiti, et aflibertsept võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Kuna silma manustamisel on süsteemne plasmataase väga väike, ei ole sellist toimet oodata.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aflibertsepti süstimine mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, kuna võib esineda mööduvaid nägemishäireid, mis on seotud süstimise või silmauuringutega. Patsiendid ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid, kuni nende nägemisfunktsioon pole piisavalt taastunud.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kaheksas III faasi uuringus kuulus ohutusrühma kokku 3102 patsienti, kellest 2501 raviti soovitatava 2 mg annusega.

Süsteprotseduuriga seotud tõsiseid okulaarseid kõrvaltoimeid esines uuritavas silmas vähem kui ühel aflibertsepti intravitreaalsel süstel 1900-st ja nende hulka kuulusid pimesus, endoftalmiit, võrkkesta irdumine, traumaatiline katarakt, katarakt, klaaskeha hemorraagia, klaaskeha irdumine ning silmasisese rõhu tõus (vt lõik 4.4).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (esines enam kui 5% aflibertsepti saanud patsiendil) olid konjunktivi hemorraagia (25%), võrkkesta hemorraagia (11%), nägemisteravuse halvenemine (11%), silmavalu (10%), katarakt (8%), silmasisese rõhu tõus (8%), klaaskeha irdumine (7%) ja klaaskeha hõljumid (7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud ohutusandmed hõlmavad kaheksas III faasi uuringus märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopia tingitud CNV näidustuste korral ilmnenu kõrvaltoimeid, mille tekkepõhjus võis olla seotud süstimisprotseduuriga või ravimiga.

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõik III faasi uuringutes (märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopia tingitud CNV III faasi uuringute koondandmed) või turuletulekujärgselt teatatud ravist tingitud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	aeg-ajalt	ülitundlikkus***
Silma kahjustused	Väga sage	nägemisteravuse langus, võrkkesta hemorraagia,

		konjunktiivi hemorraagia, silmavalu
	Sage	võrkkesta pigmentepiteeli rebend*, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine, võrkkesta degeneratsioon, klaaskeha hemorraagia, katarakt, kortikaalne katarakt, nukleaarne katarakt, subkapsulaarne katarakt, sarvkesta erosioon, sarvkesta abrasioon, silmasisese rõhu tõus, hägustunud nägemine, klaaskeha hõljumid, klaaskeha irdumine, valu süstekohal, võõrkeha tunne silmas, suurenenud pisaravool, silmalau turse, süstekoha hemorraagia, punktkeratiit, konjunktiivi hüperemia, okulaarne hüperemia
	Aeg-ajalt	endoftalmiit**, võrkkesta irdumine, võrkkesta rebend, iriit, uveit, iridotsükliit, läätse läbipaistmatus, sarvkesta epiteeli defekt, ärritus süstekohal, ebaharilik tunne silmas, silmalau ärritus, eeskambri põletik, sarvkesta turse
	Harv	pimesus, traumaatiline katarakt, vitriit, hüpopüon
	Teadmata	

* Seisundid, mis teadaolevalt seonduvad märja AMD-ga. Täheldatud ainult märja AMD uuringutes.

** Positiivse ja negatiivse külviaga endoftalmiit.

*** Turuletulekujärgselt on esinenud ülitundlikkust sh löövet, sügelust, urtikaariat ja üksikutel juhtudel raskeid anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

**** Turuletulekujärgsete teadete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Märja AMD III faasi uuringutes oli konjunktiivi hemorraagia esinemissagedus suurem nendel patsientidel, kes said tromboosivastaseid ravimeid. Esinemissageduse tõus oli sarnane nii ranibizumabi kui aflibertseptiga ravitud patsientidel.

Arteriaalne trombemboolia on kõrvaltoime, mis võib olla seotud süsteemse VEGF-i inhibitsiooniga. VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse kasutamise järgselt esineb teoreetiliselt arteriaalse trombemboolia, sh insuldi ja müokardiinfarkti tekkimise oht.

Aflibertsepti kliinilistes uuringutes oli arteriaalse trombemboolia esinemissagedus AMD, DME, RVO ja müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel madal. Märgatavaid erinevusi aflibertseptiga ravi saanud patsientide ja võrdlusrühmade vahel (kõik näidustused) ei täheldatud.

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib aflibertsept põhjustada immunogeensust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes kasutati ühekuuliste vaheaegadega kuni 4 mg annuseid, üksikjuhtudel esines üleannustamist 8 mg annuse juures.

Suurema süstemahuga üleannustamine võib tõsta silmasisest rõhku. Seetõttu tuleb üleannustamise korral jälgida silmasisest rõhku ja kui raviarst peab vajalikuks, alustada asjakohast ravi (vt lõik 6.6).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: oftalmoloogias kasutatavad ained, neovaskularisatsioonivastased ained
ATC-kood: S01LA05

MYNZEPLI on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Aflibertsept on rekombinantne sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga.

Aflibertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Aflibertsept toimib lahustuva retseptorina, mis seob VEGF-A-d ja PlGF-i suurema afiinsusega kui nende loomulikud retseptorid, ja suudab seega takistada viimaste seondumist VEGF-i retseptoritega ning nende aktiveerumist.

Toimemehhanism

Vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (PlGF) kuuluvad VEGF-i angiogeensete faktorite perekonda, mis toimivad endoteelirakkudele potentsete mitogeensete, kemotaktiliste ja veresoonte läbilaskvust mõjutavate faktoritena. VEGF toimib endoteelirakkude pinnal paikneva kahe türosiinkinaasi retseptori – VEGFR-1 ja VEGFR-2 – kaudu. PlGF seondub ainult VEGFR-1-ga, mis on olemas ka leukotsüütide pinnal. Kui VEGF-A aktiveerib neid retseptoreid liiga suurel määral, põhjustab see patoloogilist neovaskularisatsiooni ja veresoonte liigset läbilaskvust. PlGF-i toime koos VEGF-A-ga võimendub nendes protsessides, samuti soodustab see teadaolevalt ka leukotsüütide infiltratsiooni ja veresoonte põletikku.

Farmakodünaamilised toimed

Märg AMD

Märga AMD-d iseloomustab patoloogiline koroidea neovaskularisatsioon (CNV). CNV-st tingitud vere ja vedelike leke võib põhjustada võrkkesta paksenemist või turset ja/või võrkkestaalust/-sisest hemorraagiat, mis toob kaasa nägemisteravuse kadumise.

Patsientidel, keda raviti aflibertseptiga (esimesel kolmel järjestikusel kuul üks süste kuus, seejärel üks süste iga kahe kuu järel) vähenes tsentraalne võrkkesta paksus [*central retinal thickness*, CRT] varsti pärast ravi alustamist, samuti vähenes CNV-st põhjustatud keskmine lesiooni suurus sarnaselt

tulemustele, mis ilmnesisid 0,5 mg ranibizumabi üks kord kuus manustamisel.

Uuringus VIEW1 näitas optiline koherentstomograafia (OCT) CRT keskmist vähenemist (52. nädalal –130 ja –129 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg aflibertsepti ja iga kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). Ka uuringus VIEW2 näitas optiline koherentstomograafia CRT keskmist vähenemist 52. nädalal (–149 ja –139 mikronit vastavalt iga kahe kuu järel 2 mg aflibertsepti ja iga kuul 0,5 mg ranibizumabi saavates ravirühmades). CNV suuruse ja CRT vähenemine uuringute teisel aastal üldiselt jätkus.

Varem ravimata märja AMD-ga jaapanlastel läbi viidud uuringu ALTAIR tulemused olid sarnased VIEW uuringutes täheldatutega. ALTAIR uuringus manustati patsientidele kuuajaliste vahedega kolm aflibertsepti 2 mg annust, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süste. Seejärel jätkati *ravi ja pikenda* režiimiga, kus kasutades erinevaid raviintervalle (kahest kuust pikemad intervallid 2- või 4-nädalaste sammudena) võis eelnevalt määratletud kriteeriumide alusel pikendada süstimistevahelist perioodi maksimaalselt kuni 16 nädalani. 52. nädalal oli CRT keskmine muutus (mõõdetud OCT abil 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas -134,4 mikronit ja 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas -126,1 mikronit). 52. nädalal ei tuvastatud OCT-ga vedeliku esinemist vastavalt 68,3% (2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühm) ja 69,1% (4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühm) patsientidest. ALTAIR uuringu teisel aastal jätkus üldiselt CRT vähenemine mõlemas ravirühmas.

Uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi 2 mg aflibertseptiga alustati kolme igakuise süstega, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süste, misjärel mindi kohe üle *ravi ja pikenda* režiimile, on samaväärne annustamisskeemiga, milles *ravi ja pikenda* režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Patsientidel, kes vajasisid uuringu jooksul vähemalt ühel korral 8-nädalasest vahest (Q8) sagedamat manustamist, püsis CRT küll suurem, kuid 104. nädalaks oli CRT keskmine muutus võrreldes algnäitajaga -160,4 mikronit, mis on sarnane patsientidega, keda raviti $\geq$ 8-nädalaste intervallidega.

CRVO-st ja BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

CRVO ja BRVO puhul esineb võrkkesta isheemia, mis käivitab VEGF-i, mis omakorda destabiliseerib rakkudevahelisi tiheliiduseid ning soodustab endoteelirakkude proliferatsiooni. VEGF-i aktiveerumist seostatakse vere-võrkkesta barjääri lagunemisega, vaskulaarse läbilaskvuse suurenemisega, võrkkesta ödeemi ja neovaskularisatsiooni tüsistustega.

Patsientidel, keda raviti 2 mg aflibertseptiga (kuue järjestikuse igakuise süstega), täheldati järjepidevat kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (hinnati CRT väärtuse keskmist paranemist). Kõigis kolmes uuringus näitas 24. nädalal mõõdetud CRT vähenemine statistiliselt paremust kontrollrühmade üle (-457 mikronit vs -145 mikronit CRVO uuringus COPENICUS; -449 mikronit vs -169 mikronit CRVO uuringus GALILEO; -280 mikronit vs -128 mikronit BRVO uuringus VIBRANT). CRT vähenemine võrrelduna algnäitajatega jätkus kuni uuringute lõpuni (100. nädalani uuringus COPENICUS, 76. nädalani uuringus GALILEO ja 52. nädalani uuringus VIBRANT).

Diabeetiline maakula ödeem

Diabeetiline maakula ödeem on põhjustatud diabeetilisest retinopaatiast ning sellele on iseloomulik veresoonte läbilaskvuse suurenemine ning võrkkesta kapillaaride kahjustus, mis võib viia nägemisteravuse kaotuseni.

Aflibertseptiga ravitud patsientidel, kellest enamik oli klassifitseeritud kui II tüüpi diabeetikud, täheldati kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (CRT-s, diabeetilise retinopaatia raskusastmes – DRSS).

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes täheldati 52. nädalal aflibertseptiga ravitud patsientidel statistiliselt oluliselt suuremat CRT keskmist vähenemist, kui laseri kontrollrühmades (vastavalt -192,4 ja -183,1 mikronit aflibertsepti 2Q8 rühmades ning -66,2 ja -73,3 mikronit kontrollrühmades). 100. nädalal oli VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes võrkkesta paksuse vähenemine säilinud (vastavalt -195,8 ja -191,1

mikronit aflibertsepti 2Q8 rühmades ning -85,7 ja -83,9 mikronit kontrollrühmades).

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes hinnati eelnevalt määratletud viisil ≥ 2 -sammulist paranemist diabeetilise retinopaatia raskusastme skaalal (DRSS). DRSS skoor oli hinnatav 73,7% patsientidest VIVID^{DME} uuringus ja 98,3% patsientidest VISTA^{DME} uuringus. 52. nädalal täheldati ≥ 2 -sammulist paranemist DRSS näitajates 27,7% ja 29,1% aflibertsepti 2Q8 rühma patsientidest ning 7,5% ja 14,3% kontrollrühma patsientidest. 100. nädalal olid vastavad osakaalud aflibertsepti 2Q8 rühmades 32,6% ja 37,1% ning kontrollrühmades 8,2% ja 15,6%.

Uuringus VIOLET võrreldi DME-ga patsientidel kolme erinevat aflibertsepti 2 mg annustamisskeemi (pärast vähemalt üheaastast ravi fikseeritud süstimisintervallidega, milles ravi alustati ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel mindi üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel). Uuringu 52. ja 100. nädalal (st teisel ja kolmandal raviaastal), olid CRT keskmised muutused ravi ja pikenda režiimi (*treat-and-extend*, 2T&E), *pro re nata* (2PRN) ja 2Q8 rühmades kliiniliselt sarnased, vastavalt -2,1; 2,2 ja -18,8 mikronit 52. nädalal ning 2,3; -13,9 ja -15,5 mikronit 100. nädalal.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (*myopic CNV*) on sageli nägemiskaotuse põhjuseks patoloogilise müoopiaga täiskasvanutel. See kujuneb välja Bruch'i membraani rebendite järgneva haava paranemismehhanismi tagajärjel, olles patoloogilise müoopia korral nägemist kõige enam ohustavaks teguriks.

Uuringus MYRROR vähenes CRT aflibertseptiga ravitud (üks süste ravi alguses, lisasüstid haiguse püsimise või taastekke korral) patsientidel peatselt pärast ravi alustamist, 24. nädalal olid aflibertsepti rühmas paremad tulemused (-79 mikronit aflibertsepti 2 mg ravirühmas ja -4 mikronit kontrollrühmas), mis püsisid kuni 48. nädalani. Samuti vähenesid CNV haiguskolde keskmised mõõtmed.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märg AMD

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati märga AMD-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus (VIEW1 ja VIEW2), kus raviti kokku 2412 patsienti (1817 aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 49...99 aastat, keskmine vanus 76 aastat. Neis uuringutes olid aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 89% (1616/1817) 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 63% (1139/1817) 75-aastased või vanemad. Igas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1:1 saama ühte neljast annustamisskeemist:

- 1) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast kolme algset igakuist annust (aflibertsept 2Q8);
- 2) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (aflibertsept 2Q4);
- 3) aflibertsepti manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (aflibertsept 0,5Q4) ja
- 4) ranibizumabi manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (ranibizumab 0,5Q4).

Uuringute teisel aastal said patsiendid jätkuvalt neile randomiseerimisel algselt määratud annust, kuid annustamisskeem muutus vastavalt nägemise ja anotoomiliste näitajate tulemuste hinnangule ja oli protokollis määratletud maksimaalselt 12-nädalase annustamisintervalliga.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks nende patsientide osakaal protokollis nõuetele vastavas rühmas, kellel nägemine säilis. See tähendab, kelle nägemisteravus vähenes 52. nädalaks võrreldes algnäitajaga vähem kui 15 tähe võrra.

Uuringus VIEW1 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,1%-l aflibertsepti 2Q8 rühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga ranibizumabi 0,5Q4 rühmas. Uuringus VIEW2 oli 52. nädalal nägemine säilinud 95,6%-l aflibertsepti 2Q8 rühma kuulunud patsiendil, võrreldes 94,4% patsiendiga

ranibizumabi 0,5Q4 rühmas. Mõlemas uuringus osutus ravi aflibertseptiga samaväärseks ja kliiniliselt võrdväärseks raviga, mida sai ranibizumabi 0,5Q4 rühm.

Allolevas tabelis 2 ja joonisel 1 on näidatud mõlema uuringu koondanalüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 2. Tulemusnäitajad 52. nädalal (esmane analüüs) ja 96. nädalal; koondandmed uuringutest VIEW1 ja VIEW2^{B)}

Tulemusnäitaja	Aflibertsept 2Q8 ^{E)} (aflibertsepti 2 mg iga 8 nädala järel pärast 3 algset igakuist annust) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumabi 0,5 mg iga 4 nädala järel) (N = 595)	
	52. nädal	96. nädal	52. nädal	96. nädal
Keskmine süstide arv alates uuringu algusest	7,6	11,2	12,3	16,5
Keskmine süstide arv 52. kuni 96. nädalani		4,2		4,7
Patsientide osakaal, kellel tähemärgi skoori vähenemine oli võrrelduna algnäitajatega alla 15 tähe (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
BCVA keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS-i ^{A)} täheskoorina algnäitajatest	8,40	7,62	8,74	7,89
Erinevus LS-i ^{A)} keskmises muutuses (ETDRS-i tähed) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Patsientide osakaal, kellel nägemine paranes algnäitajast vähemalt 15 tähe võrra	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Erinevus ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.

LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmise, saadud ANCOVA-st.

PPS: *Per Protocol Set*, protokolliga nõuetele vastav rühm.

^{B)} Täisanalüüsi rühm (*Full Analysis Set* – FAS), viimased vaatlustulemused kanti edasi (*Last Observation Carried Forward* – LOCF) kõikides analüüsides v.a protokolliga nõuetele vastavas rühmas, kus patsientide nägemisteravus säilis 52. nädalani.

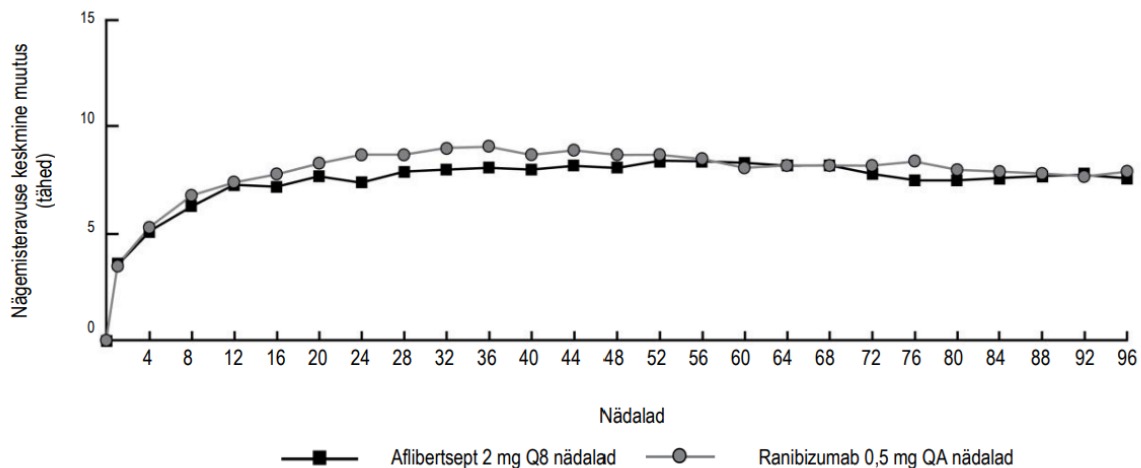
^{C)} Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus ranibizumabi rühma väärtus. Positiivne väärtus soosib aflibertseptid.

^{D)} Usaldusintervall (CI).

^{E)} Pärast ravi alustamist kolme igakuise annusega.

^{F)} Usaldusintervall, mille alumine piir on väiksem kui –10% näitab aflibertsept samaväärsust ranibizumabiga.

Joonis 1. Nägemisteravuse keskmine muutus algnäitajatest kuni 96. nädalani uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete põhjal



Uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete analüüsis ilmneseid aflibertsepti kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eelmääratletud teise tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Kliiniliselt olulisi erinevusi ranibizumabiga ei ilmnenu. Muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korregeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

Uuringute teisel aastal oli efektiivsus üldiselt säilinud tuginedes 96. nädalal läbi viidud viimasele hindamisele, 2...4% patsientidest vajasis kõiki igakuiseid süste ning kolmandik patsientidest vajasis vähemalt üht süsti ühekuulise raviintervalliga.

Keskmise CNV ala vähenemine ilmnese mõlemas uuringus kõikides annuserühmades.

Tulemusnäitajad olid kõikide uuringute hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, nägemisteravuse algnäitaja, kahjustuse tüüp, kahjustuse suurus) kõikides uuringutes ja koondanalüüsis kooskõlas üldpopulatsioonide tulemustega.

96 nädalat kestnud mitmekeskuseline randomiseeritud avatud uuring ALTAIR viidi läbi, hindamaks aflibertsepti efektiivsust ja ohutust *ravi ja pikenda* manustamisrežiimi korral, kasutades kahte erinevat kohandatud raviintervalli (kahest kuust pikemad raviintervallid 2- või 4-nädalaste sammudena).

Kõigil patsientidel alustati ravi ühe aflibertsepti 2 mg süstega kuus, kolmel järjestikusel kuul, millele järgnes kahe kuu pärast veel üks süste. 16. nädalal randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 kahte ravirühma:

- 1) aflibertsepti *ravi ja pikenda* manustamisrežiim, mida kohandatakse 2-nädalaste sammudena;
 - 2) aflibertsepti *ravi ja pikenda* manustamisrežiim, mida kohandatakse 4-nädalaste sammudena.
- Raviintervalli pikendamine või lühendamine otsustati protokollis määratud nägemise ja/või anatoomiliste tulemuste alusel, mõlemas ravirühmas oli maksimaalseks raviintervalli pikkuseks 16 nädalat.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli BCVA keskmine muutus 52. nädalal võrrelduna algnäitajatega. Teisesteks tulemusnäitajateks olid patsientide hulk 52. nädalal, kelle BCVA ei halvenenud võrreldes algnäitajatega enam kui 15 tähemärgi võrra ja patsientide hulk, kelle BCVA paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra.

Ravi ja pikenda manustamisrežiimil 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas suurenes 52. nädalal mõõdetud tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 9,0 tähe võrra, 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas oli vastav tulemus 8,4 tähte [erinevus LS-i keskmises muutuses (tähted) (95% CI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Patsientide hulk, kelle BCVA ei halvenenud enam kui 15 tähemärgi võrra oli mõlemas ravirühmas sarnane (96,7% 2-nädalaste ja 95,9% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas). Patsientide hulk, kelle BCVA paranes 52. nädalaks vähemalt 15 tähemärgi võrra oli 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas 32,5% ja 4-nädalaste sammudena

kohandatud ravirühmas 30,9%. Patsientide osakaal, kelle raviintervalle pikendati 12 nädala pikkuseks või enam oli 42,3% 2-nädalaste ja 49,6% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. 40,7% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühma kuulunud patsientidest pikenes raviintervall 16 nädalani. Viimasel visiidil enne 52. nädalat määrati 56,8% 2-nädalaste ja 57,8% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas olevatele patsientidele järgmiseks süstimisintervalliks 12 nädalat või enam.

Kuni 96. nädalani (kaasa arvatud) läbi viidud hindamiste andmetel säilis üldiselt uuringu teisel aastal ravi efektiivsus – tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega keskmiselt 7,6 tähte 2-nädalaste ja 6,1 tähte 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. Patsientide osakaal, kelle raviintervalle pikendati 12 nädala pikkuseks või enam, oli 56,9% 2-nädalaste ja 60,2% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas. Viimasel visiidil enne 96. nädalat määrati 64,9% 2-nädalaste ja 61,2% 4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas olevatele patsientidele järgmiseks süstimisintervalliks 12 nädalat või enam. Teisel raviaastal said patsiendid keskmiselt vastavalt 3,6 süsti (2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas) ja 3,7 süsti (4-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas). Kogu kaheaastase raviperioodi ajal oli patsientide keskmine saadud süstide arv 10,4.

Okulaarsed ja süsteemsed ohutusprofiilid olid sarnased olulistes uuringutes VIEW1 ja VIEW2 täheldatutega.

104 nädalat kestnud mitmekeskeselises randomiseeritud avatud võrdleva raviga uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi alustati kolme igakuise süstiga, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süste, misjärel mindi üle *ravi ja pikenda* režiimile, on efektiivsuse ja ohutuse poolest samaväärne annustamisskeemiga, kus *ravi ja pikenda* režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Uuringusse kaasati 269 varem ravi mittesaanud märja AMD-ga patsienti.

Samuti jälgiti uuringus ARIES neid patsiente, kes vajasisid uurija hinnangu alusel 8 nädalast lühemaid raviintervalle. Uuringus osalenud 269 patsiendist 62 said uuringu jooksul vähemalt ühel korral ravi 8 nädalast lühema intervalliga. Sellised patsiendid jätkasid uuringus ja said ravi uurija kliinilise hinnangu alusel, kuid mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel. Hiljem võis nende raviintervalle uuesti pikendada. Sagedama manustamise määramisel oli raviintervallide keskmine pikkus 6,1 nädalat. Patsientidel, kes vajasisid uuringu jooksul vähemalt ühel korral sagedamat manustamist, oli 104. nädalal mõõdetud BCVA madalam, võrrelduna patsientidega, kes ei vajanud sagedamat ravi. Uuringu lõpus mõõdetud BCVA keskmine muutus võrrelduna algnäitajatega oli $+2,3 \pm 15,6$ tähte. Sagedamini ravi saanutest säilitas nägemise (st kaotas vähem kui 15 tähte) 85,5% patsientidest ja 19,4% patsientidest paranes tähemärgi skoor 15 või enam tähte. 8 nädalast lühemate raviintervallidega patsientide ohutusprofiil oli sarnane uuringute VIEW1 ja VIEW2 ohutusandmetega.

CRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskeselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (COPERNICUS ja GALILEO) CRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga patsientidel, kus raviti kokku 358 patsienti (217 aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 22...89 aastat, keskmine vanus oli 64 aastat. CRVO uuringutes olid ligikaudu 52% (112/217) aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 18% (38/217) 75-aastased või vanemad. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid suhtes 3:2 kas rühma, kus iga 4 nädala järel (2Q4) manustati 2 mg aflibertsepti või kontrollrühma, kus tehti iga 4 nädala järel platseebosüste (kokku 6 süstet).

Pärast kuuendat järjestikust süstet (tehtud intervalliga üks kord kuus) raviti patsiente edasi vaid juhul, kui nad vastasid eelnevalt kindlaksmääratud jätkuravi kriteeriumitele, välja arvatud uuringus GALILEO osalenud kontrollrühma patsiendid, kellel jätkati platseebosüstete tegemist kuni 52. nädalani. Alates sellest hetkest said ravi kõik patsiendid, kes vastasid eelnevalt kindlaksmääratud kriteeriumitele.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide hulk, kelle parim korrigeeritud

nägemisteravus (BCVA) paranes 24. nädalaks algnäitajatega võrreldes vähemalt 15 tähemärgi võrra. Teiseseks tulemusnäitajaks oli muutus nägemisteravuses 24. nädalaks, võrrelduna algnäitajatega. Mõlemas uuringus näitas aflibertsepti saanute ravirühm statistiliselt oluliselt paremaid tulemusi. Maksimaalne nägemisteravus saavutati kolmandal kuul, edasine nägemisteravuse ja CRT stabiliseerumine jätkus kuni kuuenda kuuni. Statistiliselt oluline erinevus säilis kuni 52. nädalani.

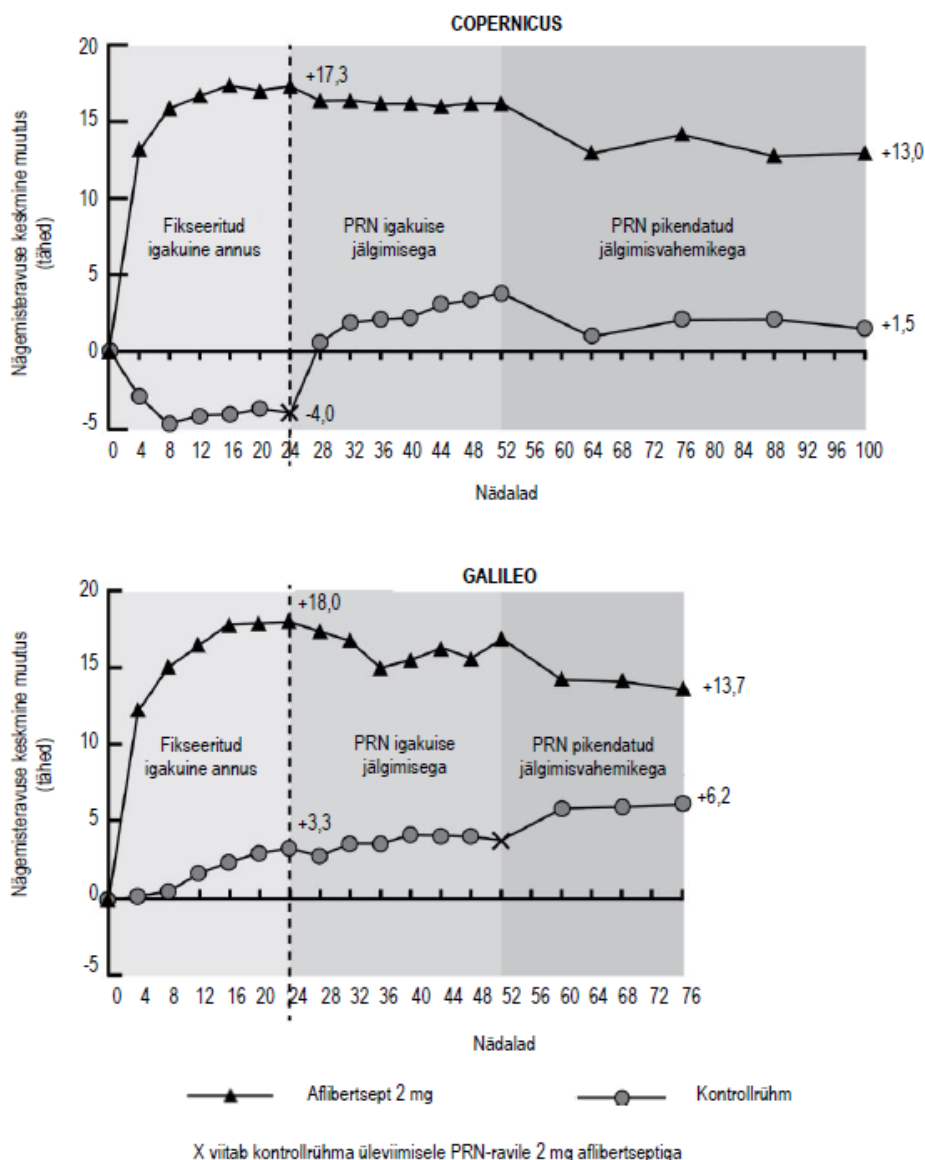
Allolevas tabelis 3 ja joonisel 2 on näidatud mõlema uuringu analüüside üksikasjalikud tulemused.

Tabel 3. Tulemusnäitajad nädalatel 24, 52 ja 76/100 (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^{C)}) uuringutes COPERNICUS ja GALILEO

	COPERNICUS						GALILEO					
Tulemus- näitajad	24. nädal		52. nädal		100. nädal		24. nädal		52. nädal		76. nädal	
	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Aflibertsept 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibertsept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibertsept 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibertsept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärgi võrra	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Kaalutud erinevus ^{A, B, E)} (95% CI)	44,8% (33,0; 56,6)		25,9% (11,8; 40,1)		26,7% (13,1; 40,3)		38,3% (24,4; 52,1)		27,9% (13,0; 42,7)		28,0% (13,3; 42,6)	
p-väärtus	p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004	
Keskmine muutus BCVA-s ^{C)} , mõõdetuna ETDRS ^{C)} tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (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)
Erinevus LS keskmistes väärtustes ^{A,C,D,E)} (95% CI)	21,7 (17,4; 26,0)		12,7 (7,7; 17,7)		11,8 (6,7; 17,0)		14,7 (10,8; 18,7)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)	
p-väärtus	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

- A) Erinevus on aflibertsept 2 mg Q4 miinus kontroll.
- B) Erinevuse ja usaldusintervalli (CI) kalkuleerimisel arvestati piirkonna (Ameerika vs ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelse BCVA kategooria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) alusel kohandatud Cochran-Mantel-Haenszel'i (CMH) testi.
- C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel. LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale.
SD: *Standard deviation*, standardhälve.
LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmine ANCOVA alusel.
- D) LS keskmiste erinevus ja usaldusintervall tugineb ANCOVA mudelil, kus arvestatakse teguritena ravirühma, piirkonda (Ameerika vs ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelset BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$).
- E) Uuringus COPERNICUS võisid kontrollrühma patsiendid nädalatel 24 kuni 52 saada aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati visiidid iga 4 nädala järel.
- F) Uuringus COPERNICUS said nii kontrollrühma kui aflibertsepti rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 96. nädalani 2 mg aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid kord kvartalis, kuid vajadusel ka iga 4 nädala järel.
- G) Uuringus GALILEO said nii kontrollrühma kui aflibertsepti rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 68. nädalani 2 mg aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 8 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid iga 8 nädala järel.

Joonis 2. Nägemisteravuse keskmine muutus ravirühmade lõikes algväärtusest 76/100 nädalani uuringutes COPERNICUS ja GALILEO (täisanalüüsi rühm)



GALILEO uuringu alguses oli CRVO perfusiooniga patsientide osakaal aflibertsepti rühmas 86,4% (n = 89) ja platseeborühmas 79,4% (n = 54). 24. nädalal oli see näitaja aflibertsepti rühmas 91,8% (n = 89) ja platseeborühmas 85,5% (n = 47). Sarnased näitajad püsisid kuni 76. nädalani: 84,3% (n = 75) aflibertsepti rühmas ja 84,0% (n = 42) platseeborühmas.

COPERNICUS-e uuringu alguses oli CRVO perfusiooniga patsientide osakaal aflibertsepti rühmas 67,5% (n = 77) ja platseeborühmas 68,5% (n = 50). 24. nädalal oli see näitaja aflibertsepti rühmas 87,4% (n = 90) ja platseeborühmas 58,6% (n = 34). Sarnased näitajad püsisid kuni 100. nädalani: 76,8% (n = 76) aflibertsepti rühmas ja 78% (n = 39) platseeborühmas. Alates 24. nädalast oli platseeborühma patsientidel võimalus saada aflibertsepti.

Ravi aflibertseptiga kasulik toime nägemisele oli sarnane olenemata sellest, kas patsiendil oli enne ravi perfusioon või mitte. Mõlemas uuringus täheldatud ravitoime oli teiste hinnatavate alarühmade (nt vanus, sugu, rass, nägemisteravuse algnäitajad, CRVO kestus) lõikes valdavalt kooskõlas üldiste populatsioonide tulemustega.

Uuringute GALILEO ja COPERNICUS koondandmete analüüsis ilmnisid aflibertsepti kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eel määratletud teisese tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Nende muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korrigeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati BRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga (sh hemiretinaalse veeni oklusiooniga) patsientidel randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus VIBRANT. Uuringus raviti kokku 181 patsienti (91 patsienti aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 42...94 aastat, keskmine vanus 65 aastat. BRVO uuringus oli ligikaudu 58% (53/91) aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 23% (21/91) 75-aastased või vanemad. Uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1 saama ühte järgmistest ravidest:

- 2 mg aflibertsepti iga kaheksa nädala järel, pärast ravi alustamist kuue igakuise süstega;
- uuringu alguses teostatud laserfotokoagulatsioon (laseri kontrollrühm).

Laseri kontrollrühma patsientidele võimaldati alates 12. nädalast lisa laserfotokoagulatsiooni protseduuri (nn päästemeetod) minimaalse protseduuride vahelise ajaga 12 nädalat. Alates 24. nädalast võimaldati laseri rühma patsientidele eel määratletud kriteeriumide alusel nn päästeravi aflibertsepti 2 mg annusega, mida manustati kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel.

VIBRANT uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide hulk, kelle parim korrigeeritud nägemisteravus (BCVA) paranes 24. nädalaks algnäitajatega võrreldes vähemalt 15 tähemärgi võrra. Selle näitaja põhjal oli aflibertsepti rühm parem kui laseri kontrollrühm.

Teiseseks tulemusnäitajaks oli nägemisteravuse muutus 24. nädalaks võrrelduna algnäitajatega. Aflibertsepti rühma näitajad olid VIBRANT uuringus statistiliselt oluliselt paremad. Nägemisteravuse paranemine oli kiire, maksimaalne tulemus saavutati kolmandal kuul, toime säilis kuni 12. kuuni. Laseri rühmas said alates 24. nädalast 67 patsienti nn päästeravi aflibertseptiga (kontrollrühm/aflibertsept 2 mg rühm), mille tulemusel paranes nägemisteravus 24. nädalast kuni 52. nädalani ligikaudu 5 tähemärgi võrra.

Allolevas tabelis 4 ja joonisel 3 on näidatud uuringu VIBRANT analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 4. Tulemusnäitajad 24. ja 52. nädalal (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga) uuringus VIBRANT

Tulemusnäitajad	VIBRANT			
	24. nädal		52. nädal	
	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 91)	Võrdlev ravi (laser) (N = 90)	Aflibertsept 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Võrdlev ravi (laser)/ Aflibertsept 2 mg ^{E)} (N = 90)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärki (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Kaalutud erinevus ^{A,B)} (%) (95% CI) p-väärtus	26,6% (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Keskmine muutus BCVA-s mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes ^{A,C)} (95% CI) p-väärtus	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Erinevus on aflibertsept 2 mg Q4 rühma väärtus miinus võrdleva ravirühma (laser) väärtus.

^{B)} Erinevuse ja usaldusintervalli (95% CI) kalkuleerimisel kasutati piirkonna (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ja ravieelse BCVA kategooria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) alusel kohandatud Mantel-Haenszel skeemi.

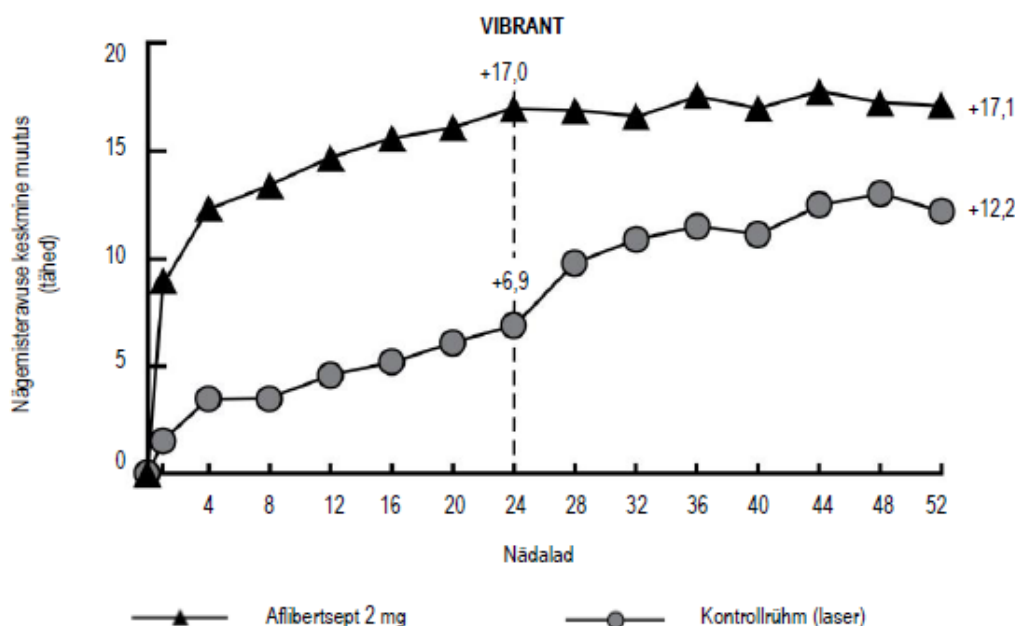
^{C)} Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (95% CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus arvestatakse fikseeritud teguritena ravirühma, ravieelset BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) ja piirkonda (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ning ühismuutujana ravieelset BCVA-d.

^{D)} Alates 24. nädalast kuni 48. nädalani pikendati kõigi aflibertsepti ravirühma patsientide raviintervalle 4 nädalalt 8 nädalani.

^{E)} Alates 24. nädalast võimaldati laseri ravirühma patsientidele nn päästeravi aflibertseptiga, kui oli täidetud vähemalt üks eelnevalt määratletud kriteerium. Selles rühmas sai nn päästeravi kokku 67 patsienti. Päästeraviks oli aflibertsepti manustamine annuses 2 mg kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel.

^{F)} Nominaalne p-väärtus.

Joonis 3. Nägemisteravuse keskmine muutus algväärtusest kuni 52. nädalani, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel uuringus VIBRANT



Uuringu alguses oli patsientide osakaal, kellel oli säilinud võrkkesta perfusioon aflibertsepti rühmas 60% ja laseri rühmas 68%. 24. nädalal olid need näitajad vastavalt 80% ja 67%. Aflibertsepti ravirühmas oli 24. nädalaks saavutatud perfusioonitase säilinud ka 52. nädalal. Laseri kontrollrühmas, kus patsientidele võimaldati alates 24. nädalast nn päästeravi aflibertseptiga, suurenes perfusiooniga patsientide osakaal 52. nädalaks 78%-ni.

Diabeetiline maakula ödeem

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati DME-d põdevatel patsientidel kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus (VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}). Kokku raviti ja hinnati efektiivsust 862 patsiendil, kellest 576 said aflibertsepti. Patsientide vanus oli vahemikus 23...87 aastat, keskmine vanus 63 aastat. DME uuringutes olid aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 47% (268/576) 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 9% (52/576) 75-aastased või vanemad. Enamus mõlemas uuringus osalejatest põdesid II tüüpi diabeeti.

Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1:1:1 saama ühte kolmest annustamisskeemist:

- 1) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast ravi alustamist viie igakuise süstega (aflibertsept 2Q8);
- 2) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (aflibertsept 2Q4);
- 3) makulaarne laserfotokoagulatsioon (võrdlev ravi).

Alates 24. nädalast võimaldati eelnevalt määratletud nägemiskaotuse piirmääraga patsientidele lisaravi: aflibertsepti rühma patsientidele võimaldati laserravi ja kontrollrühma patsientidele aflibertsepti ravi.

Mõlemas uuringus oli esmaseks tulemusnäitajaks parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) keskmine muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega. Nii aflibertsepti 2Q8 kui aflibertsepti 2Q4 rühma näitajad olid statistiliselt oluliselt paremad võrreldes kontrollrühmaga. See paremus jätkus 100. nädalani.

Allolevas tabelis 5 ja joonisel 4 on näidatud uuringute VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 5. Tulemusnäitajad 52. nädalal ja 100. nädalal (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga) uuringutes VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}

Tulemusnäitajad	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. nädal			100. nädal			52. nädal			100. nädal		
	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)
Keskmine muutus BCVA- s mõõdetuna ETDRS-i ^E tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes ^{B,C,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)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärki	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Kohandatud erinevus ^{D,C,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 Pärast ravi alustamist viie igakuise süstiga.

^B Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus ravieelne BCVA oli ühismuutuja ning ravirühma faktor. Lisaks sellele kaasati VIVID^{DME} uuringusse faktorina piirkond (Euroopa/Austraalia vs Jaapan) ja VISTA^{DME} uuringusse faktorina müokardi infarkt ja/või kardiovaskulaarne tüsistus anamneesis.

^C Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus võrdleva ravirühma (laser) väärtus.

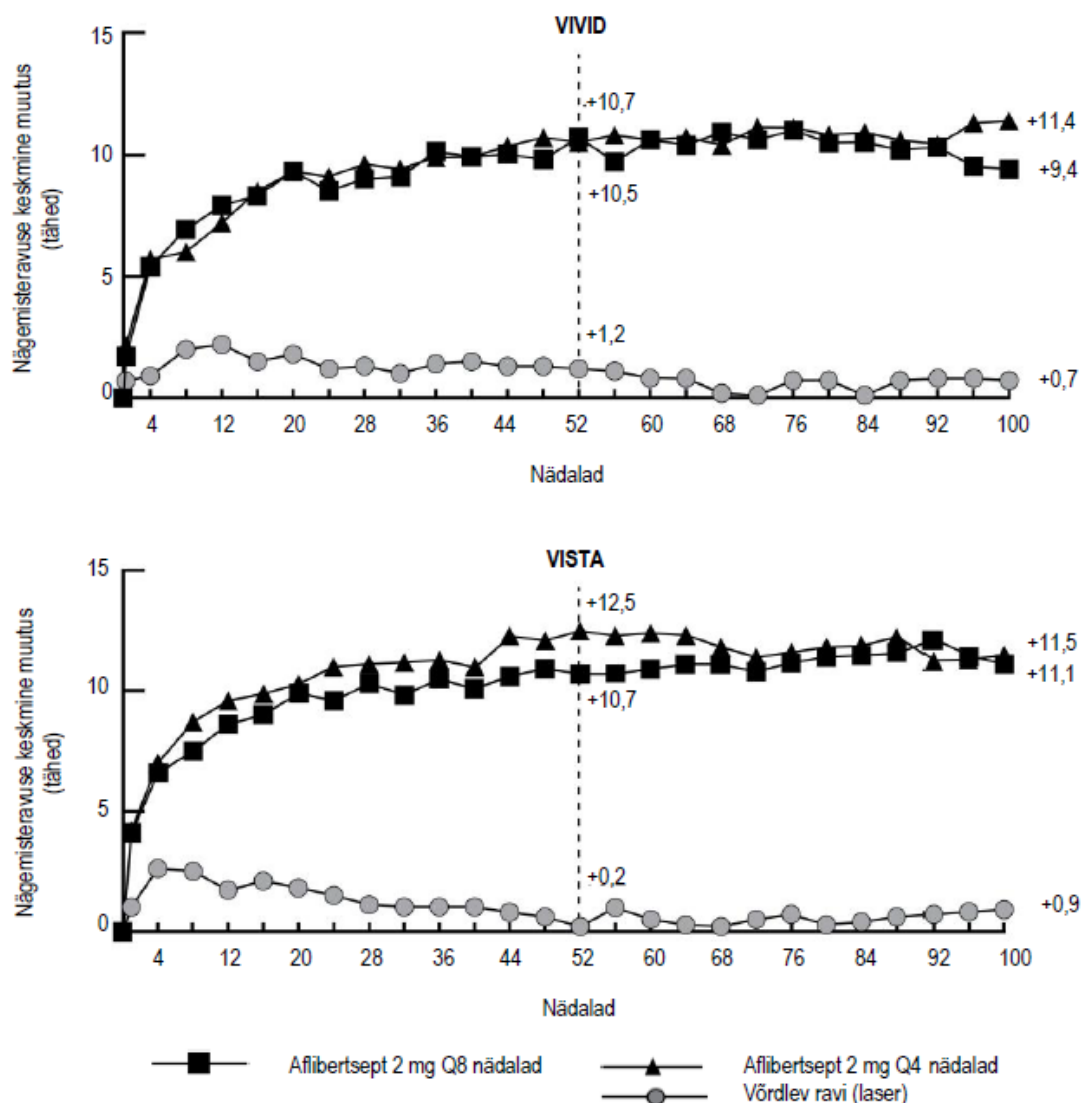
^D Usaldusintervalli (CI) ja statistilise testi erinevuse arvutamisel kasutatakse Mantel-Haenszel skeemi, mis on VIVID^{DME} puhul kohandatud piirkonna (Euroopa/Austraalia vs Jaapan) ning VISTA^{DME} puhul müokardiinfarkti või kardiovaskulaarse tüsistuse esinemise järgi anamneesis.

^E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel. LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantavad vastavale nädalale.

LS: *Least square*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel. CI: *Confidence Intervall*, usaldusintervall.

Joonis 4: BCVA keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS-i tähemärgi skoori alusel algnäitajatest kuni 100. nädalani uuringute VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} andmete põhjal



Ravitulemused hinnatavates alarühmades (nt vanus, sugu, rass, HbA1c algnäitaja, nägemisteravuse algnäitaja, eelnev anti-VEGF ravi) olid mõlemas uuringus ja koondanalüüsis üldiselt kooskõlas üldpopulatsiooni tulemustega.

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes said vastavalt 36 (9%) ja 197 (43%) patsienti eelnevat anti-VEGF-ravi, mille manustamine lõpetati vähemalt 3 kuud enne uuringu algust. Ravitulemused patsientide alarühmas, keda raviti enne VEGF-inhibiitoriga olid sarnased patsientidega, keda ei olnud varasemalt VEGF-inhibiitoriga ravitud.

Raviarsti otsusel said patsiendid, kellel oli haigus mõlemas silmas, vajadusel anti-VEGF ravi ka teise silma. VISTA^{DME} uuringus said 217 (70,7%) aflibersepti patsienti 100. nädalani mõlemasse silma aflibersepti süste; VIVID^{DME} uuringus raviti 97-l (35,8%) aflibersepti patsiendil teist silma mõne teise anti-VEGF ravimiga.

Sõltumatus võrdlevas uuringus (DRCR.net Protocol T) kasutati paindlikku annustamisskeemi, mis põhines rangetel OCT ja nägemise hindamise kriteeriumidel. Sellise skeemi alusel said aflibersepti ravirühma patsiendid (n = 224) 52. nädalaks keskmiselt 9,2 süsti, mis on sarnane VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes aflibersept 2Q8 rühma patsientidele manustatud annuste arvuga. Üldine efektiivsus oli aflibersepti ravirühma (uuringus Protocol T) ja aflibersept 2Q8 rühmade (uuringutes

VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}) puhul sarnane. Uuringus Protocol T suurenes tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 13,3 tähe võrra, sh 42% patsientidel vähemalt 15 tähe võrra. Ohutusosalastes tulemustes olid okulaarsete ja mitteokulaarsete kõrvaltoimete (sh arteriaalsed trombembooliad) üldised esinemissagedused kõikide ravirühmade ja ka uuringute lõikes sarnased.

100 nädalat kestnud mitmekeskuselises, randomiseeritud, avatud, võrdleva raviga uuringus VIOLET võrreldi DME-ga patsientidel kolme erinevat aflibertsepti 2 mg annustamisskeemi (pärast vähemalt üheaastast ravi fikseeritud süstimisintervallidega, milles ravi alustati ühe süstega kuus, viiel järjestikusel kuul, misjärel mindi üle ühele süstimisele iga kahe kuu järel). Uuringus võrreldi, kas teisel ja kolmandal ravialastal on aflibertsepti 2 mg ravi ja pikenda annustamisskeem (2T&E, minimaalne süstimisintervall 8 nädalat, intervalli pikendati järk-järgult kliiniliste ja anatoomiliste tulemuste põhjal) ja aflibertsepti 2 mg annustamine vastavalt vajadusele (2PRN, patsiente hinnati iga 4 nädala järel, vajadusel süstiti kliiniliste ja anatoomiliste tulemuste põhjal) samaväärsed aflibertsepti 2 mg manustamisega iga 8 nädala järel (2Q8).

Esmane tulemusnäitaja (BCVA muutus 52. nädalal võrrelduna algnäitajatega) oli $0,5 \pm 6,7$ tähte 2T&E rühmas ja $1,7 \pm 6,8$ tähte 2PRN rühmas, võrrelduna $0,4 \pm 6,7$ tähega 2Q8 rühmas, mis on statistilised samaväärsed ($p < 0,0001$ mõlema võrdluse korral; samaväärsuse piir: 4 tähte). BCVA muutused 100. nädalal võrrelduna algnäitajatega olid kooskõlas 52. nädala tulemustega: $-0,1 \pm 9,1$ tähte 2T&E rühmas ja $1,8 \pm 9,0$ tähte 2PRN rühmas, võrrelduna $0,1 \pm 7,2$ tähega 2Q8 rühmas. 100 nädala keskmine süstide arv oli 12,3 süsti 2Q8 (fikseeritud intervallid) rühmas; 10,0 süsti 2T&E rühmas ja 11,5 süsti 2PRN rühmas.

Okulaarsed ja süsteemsed ohutusprofiilid olid kõigis ravirühmades sarnased VIVID ja VISTA kesketes uuringutes täheldatutega.

2T&E rühmas toimus süstimisintervallide pikendamine/lühendamine uurija otsusel, soovitatavaks sammuks oli 2 nädalat.

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus varem ravi mittesaanud, müoopiast tingitud CNV-ga asiaatidest patsientidel. Kokku raviti 121 patsienti (90 patsienti aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsiendid olid vanusevahemikus 27...83 aastat, keskmine vanus 58 aastat. Müoopiast tingitud CNV uuringus aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest ligikaudu 36% (33/91) olid 65-aastased või vanemad ja ligikaudu 10% (9/91) 75-aastased või vanemad.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:1 saama ravi alguses kas ühe 2 mg aflibertsepti intravitreaalse süsti või ühe platseebosüsti, millele järgnesid lisasüstid kord kuus (haiguse püsimisel või taastekke korral) kuni 24. nädalani, mil hinnati esmaseid tulemusnäitajaid. 24. nädalal oli platseeborühma patsientidel võimalus saada esimene annus aflibertsepti. Seejärel võisid mõlema rühma patsiendid saada haiguse püsimisel või taastekke korral lisasüste.

Ravirühmade võrdlusel oli aflibertsepti rühma esmane tulemusnäitaja (muutus BCVA-s) ja kinnitav teisene tulemusnäitaja (patsientide osakaal, kellel BCVA paranes 15 tähemärgi võrra) 24. nädalal võrreldes algnäitajatega statistiliselt oluliselt parem. Erinevused mõlemas tulemusnäitajas püsisid kuni 48. nädalani.

Allolevas tabelis 6 ja joonisel 5 on näidatud uuringu MYRROR analüüsi üksikasjalikud tulemused.

Tabel 6. Tulemusnäitajad 24. nädalal (esmane analüüs) ja 48. nädalal uuringus MYRROR (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^{A)})

Tulemusnäitajad	MYRROR			
	24. nädal		48. nädal	
	Aflibertsept 2 mg (N = 90)	Platseebo (N = 31)	Aflibertsept 2 mg (N = 90)	Platseebo/ Aflibertsept 2 mg (N = 31)
Keskmine muutus BCVA-s ^{B)} , mõõdetuna ETDRS tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Erinevus LS keskmistes väärtustes ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Kaalutud erinevus ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud vastavale nädalale.

B) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korregeeritud nägemisteravus.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.

SD: *Standard Deviation*, standardhälve.

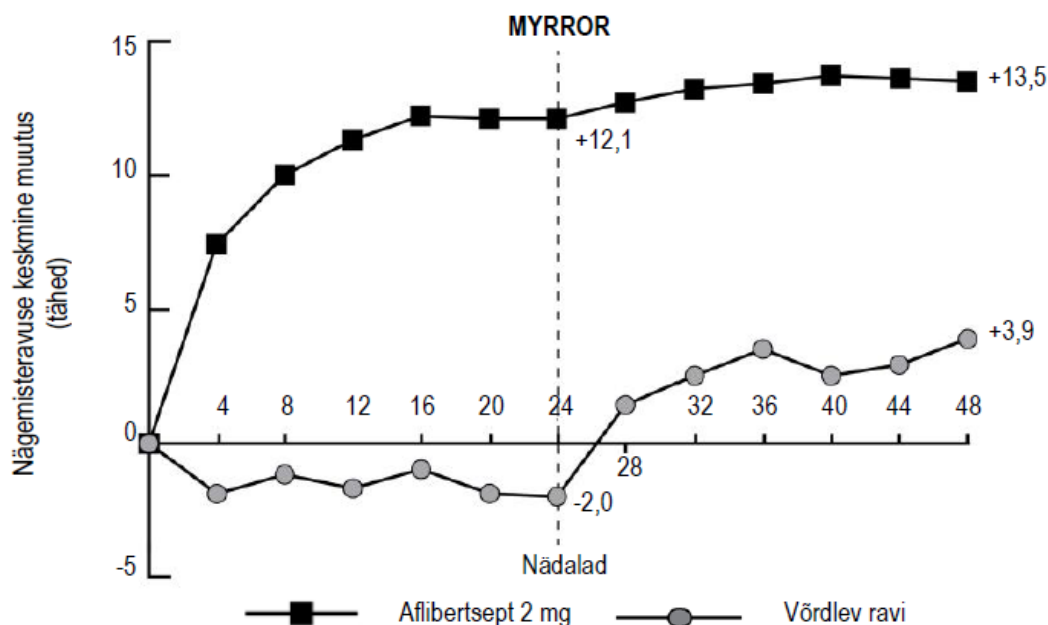
C) LS mean: *Least Square mean*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

D) CI: *Confidence Interval*, usaldusintervall.

E) LS-i keskmine erinevus ja usaldusintervall (95% CI) ANCOVA alusel, kus ravirühmad ja riik (riikide nimetused) on muutumatud väärtused ja ravi alguse BCVA muutuv väärtus.

F) Erinevuse ja 95% CI arvutamisel kasutatakse riikide (riikide nimetused) lõikes kohandatud Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testi.

Joonis 5. Keskmine muutus nägemisteravuses ravi algusest 48. nädalani ravirühmade lõikes uuringus MYRROR (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga)



5.2 Farmakokineetilised omadused

MYNZEPLI't manustatakse silmas paiksete toimetega avaldumiseks otse klaaskehasse.

Imendumine / jaotumine

Aflibertsept imendub pärast intravitreaalset manustamist silmast aeglaselt süsteemsesse vereringesse ja see esineb süsteemses vereringes valdavalt inaktiivse stabiilse kompleksina koos VEGF-iga. Siiski ainult „vaba aflibertsept“ suudab siduda endogeenset VEGF-i.

Farmakokineetilises alamuuringus kuue neovaskulaarse märja AMD patsiendiga, kellelt võeti mitmeid vereproove, oli vaba aflibertsepti maksimaalne plasmakontsentratsioon (süsteemne C_{max}) madal, keskmiselt ligikaudu 0,02 mikrogrammi/ml (vahemik 0...0,054) 1...3 päeva vältel pärast 2 mg intravitreaalset süstimist ja ei olnud peaaegu kõikidel patsientidel tuvastatav kaks nädalat pärast annustamist. Kui aflibertsepti manustatakse intravitreaalselt iga 4 nädala järel, siis see ei kumuleeru plasmas.

Vaba aflibertsepti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon on ligikaudu 50...500 korda väiksem aflibertsepti sisaldusest, mis on vajalik süsteemse VEGF-i bioloogilise toime 50%-liseks pärssimiseks loomudelites, kus täheldati vererõhu muutusi ligikaudu 10 mikrogrammi/ml vaba aflibertsepti sisalduse juures; algnäitajad taastusid, kui sisaldus langes ligikaudu alla 1 mikrogrammi/ml. Eeldatakse, et pärast 2 mg intravitreaalset manustamist patsientidele on vaba aflibertsepti keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon rohkem kui 100 korda väiksem aflibertsepti sisaldusest, mis on vajalik süsteemse VEGF-i poolmaksimaalseks sidumiseks (2,91 mikrogrammi/ml) tervete vabatahtlikega läbi viidavas uuringus. Seetõttu ei ole süsteemsed farmakodünaamilised toimed nagu vererõhu muutumine, tõenäolised.

Farmakokineetika alamuuringutes CRVO, BRVO, DME või müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel oli vaba aflibertsepti keskmine C_{max} sarnane (vahemik 0,03...0,05 mikrogrammi/ml), individuaalsed näitajad ei ületanud 0,14 mikrogrammi/ml. Seejärel langesid vaba aflibertsepti plasmatasemed, jäädes ühe nädala jooksul allapoole avastamispiiri või selle lähedale. Kõigil patsientidel ei olnud aflibertsepti kontsentratsioonid enne järgmist manustamist (4 nädala möödudes) enam määratavad.

Eritumine

Kuna MYNZEPLI on valgupõhine ravim, ei ole ainevahetusuuringuid läbi viidud.

Vaba aflibertsept seob VEGF-i stabiilseks inertseks kompleksiks. Nagu ka teiste suurte valkude korral, eeldatakse, et proteolüütiline katabolism eemaldab nii vaba kui ka seondunud aflibertsepti.

Neerukahjustus

Konkreetsed uuringud aflibertsepti kasutamise kohta neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

Uuringus VIEW2 osalenud patsientide, kellest 40%-l esines neerukahjustus (24%-l kerge, 15%-l mõõdukas ja 1%-l raske), farmakokineetilisel analüüsil ei ilmnunud erinevusi toimeaine plasmakontsentratsioonis pärast intravitreaalset manustamist iga 4 või 8 nädala järel.

Uuringus GALILEO täheldati CRVO-ga patsientidel, uuringus VIVID^{DME} DME-ga patsientidel ja uuringus MYRROR müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel sarnaseid tulemusi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes korduvtoksilisuse uuringutes täheldati toimeid vaid selliste süsteemsete plasmatasemete juures, mis olid oluliselt suuremad kui maksimaalne kontsentratsioon inimesel pärast soovitatud kliinilise annuse intravitreaalset manustamist. Kliinilise kasutamise seisukohast on see väheoluline.

Inimesel saavutatavat maksimaalset kontsentratsiooni ületavate süsteemsete plasmatasemete juures täheldati aflibertseptiga intravitreaalselt ravitud ahvide hingamisteede epiteeli erosiooni ja haavandumist ninakarbikutes. Vaba aflibertsepti C_{max} -i ja AUC põhjal oli süsteemne plasmataase

vastavalt ligikaudu 200 ja 700 korda suurem, võrrelduna vastavate näitajatega, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist. Annuse juures, mille puhul ei täheldatud kõrvaltoimeid (NOAEL) – 0,5 mg/silma – ahvidele manustamisel oli süsteemne plasmataase $C_{\max}$ -i ja AUC põhjal vastavalt 42 ja 56 korda kõrgem.

Aflibertsepti võimaliku mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

Embrüo/loote arengu uuringutes täheldati aflibertsepti mõju emakasisesele arengule tiinetel küülikutel nii intravenoosel manustamisel (3...60 mg/kg) kui ka subkutaansel manustamisel (0,1...1 mg/kg). Emaslooma NOAEL esines vastavalt 3 mg/kg või 1 mg/kg annuste juures. Arenguga seotud NOAEL-i ei tuvastatud. 0,1 mg/kg annuse korral oli süsteemne plasmataase vaba aflibertsepti $C_{\max}$ -i ja kumulatiivse AUC põhjal vastavalt ligikaudu 17 ja 10 korda suurem, võrrelduna vastavate näitajatega, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist.

Toimeid isas- ja emasloomade fertiilsusele hinnati ühe osana ahvidega läbi viidud 6-kuulises uuringus, kus loomadele manustati aflibertsepti intravenoosselt annusevahemikus 3...30 mg/kg. Kõikide annuste korral täheldati menstruaatsiooni puudumist või korrapäratust, mis oli seotud emasloomade suguhormoonide tasemetega muutustega, ning muutusi sperma morfoloogias ja liikuvuses. 3 mg/kg intravenoosse annuse manustamisel oli süsteemne plasmataase vaba aflibertsepti $C_{\max}$ ja AUC põhjal vastavalt ligikaudu 4900 ja 1500 korda suurem kui kontsentratsioon, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitreaalset manustamist. Kõik muutused olid pöörduva iseloomuga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

L-histidiin
L-histidiinmonohüdrokloriidmonohüdraat
Trehaloosdihüdraat
Poloksameer 188
Süstevesi

6.2. Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast viaali avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahus, mis on punnkorgiga (elastomeerne bromobutüülkumm) viaalis (I tüüpi klaas) ja 18 G filternõel. Ühes viaalis sisalduva lahuse väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml. Pakendis on 1 viaal + 1 filternõel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas.

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlast välja suruda.

Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

Filternõel:

Tõmbi otsaga filternõel, mis ei ole mõeldud süstimiseks.

Ärge töödelge tõmbi otsaga filternõela autoklaavis.

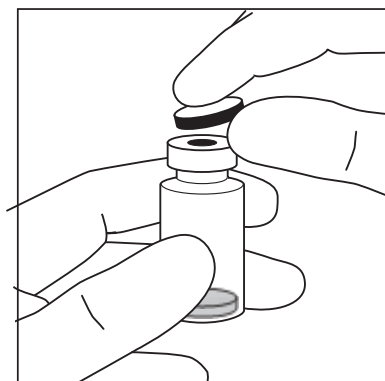
Filternõel on mittepürogeenne. Kahjustatud pakendi korral mitte kasutada. Kasutatud tõmbi otsaga filternõel visake teravate esemete kogumise konteinerisse.

Tähelepanu: filternõela korduv kasutamine võib põhjustada infektsiooni või teiste haiguste/vigastuste teket.

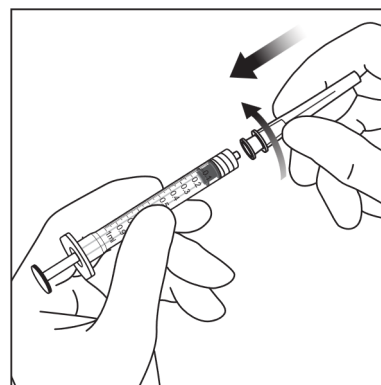
Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

Viaali kasutusjuhend

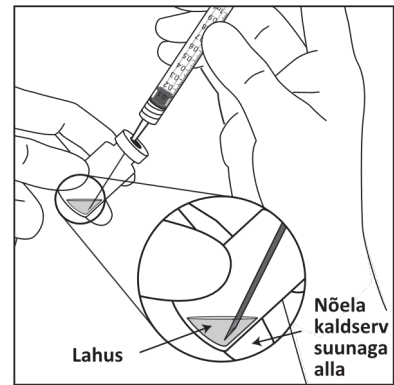
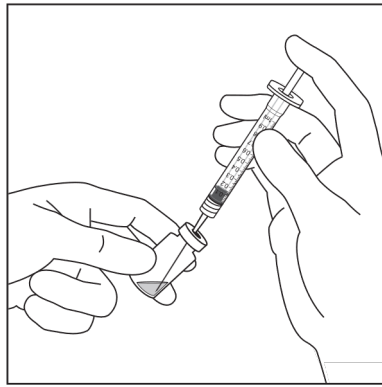
1. Eemaldage plastikust kork ja desinfitseerige viaali kummist korgi välimine pind.



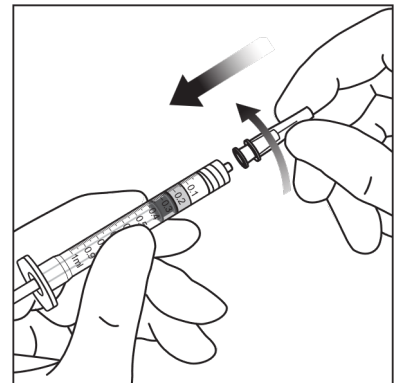
2. Kinnitage karbis sisalduv 18 G, 5-mikroniline filternõel 1 ml steriilsele Luer-lukuga süstlale.



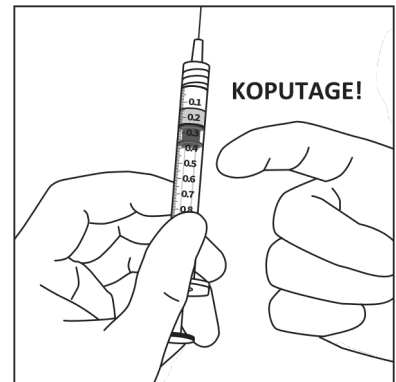
3. Suruge filternõel viaali korgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogupikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.
4. Kasutades aseptilisi töövõtteid tõmmake kogu MYNZEPLI-viaali sisu süstlasse, hoides viaali püstises, kergelt kallutatud asendis, lihtsustamaks kogu lahuse väljatõmbamist. Vältimaks õhu süstlasse tõmbamist veenduge, et filternõela avaus on täielikult vedeliku sees. Sisu väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, veendudes, et filternõela avaus on üleni vedelikus.



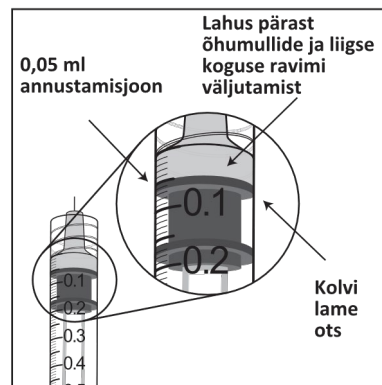
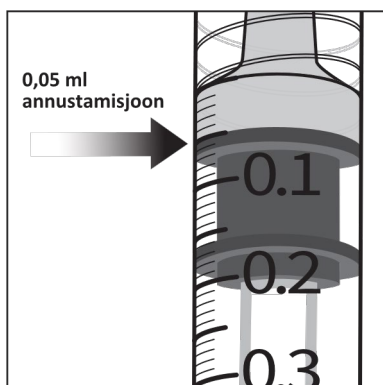
5. Tagamaks filternõela täieliku tühjenemist, veenduge, et kolb on viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud.
6. Eemaldage filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära.
Märkus: filternõela **ei tohi** kasutada intravitreaalseks süstimiseks.
7. Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake 30 G x ½-tolline süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsikule.



8. Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.



9. Eemaldage mullid ja liigne ravim, surudes kolvivart aeglaselt nii, et kolvi lame ots jääb kohakuti joonega, mis märgistab süstlal näitu 0,05 ml.



10. Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1964/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

Müügiloa hoidja peab tagama, et müügiloa taotluse moodulis 1.8.1 esitatud ravimiohutuse järelevalve süsteem on olemas ja toimib enne ravimipreparaadi turule toomist ja turustamise ajal.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja nõustus koostama MYNZEPLI'le juhendmaterjalid. Igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja enne ravimi turule toomist ning toote turustamise ajal kooskõlastama pädeva riigiasutusega lõplikud juhendmaterjalid. Pärast arutelu ning kooskõlastamist pädeva riigiasutusega igas liikmesriigis, kus MYNZEPLI't turustatakse, peab müügiloa hoidja tagama, et kõik silmakliinikud, kus MYNZEPLI't eeldatavalt kasutama hakatakse, saavad arstidele suunatud uuendatud juhendmaterjalid, mis sisaldavad järgmist:

- arsti teabematerjal;
- intravitreaalse süstimisprotseduuri video;
- intravitreaalse süstimisprotseduuri piktogramm;
- patsiendi teabematerjal (ainult täiskasvanutele).

Arsti teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- intravitreaalse süste tehnika sh 30 G nõela kasutamine ja süste kaldenurk;
- viaal ja süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks;
- vajadus väljutada süstlast liigne kogus lahust enne MYNZEPLI süstimist, vältimaks üleannustamist;
- patsiendi jälgimine pärast intravitreaalset süsti (sh nägemise ja silmasisese rõhu suurenemise suhtes);
- intravitreaalse süstega seotud kõrvaltoimete, sh endoftalmiidi, silmasisese põletiku, silma siserõhu suurenemise, võrkkesta pigmentepiteeli rebendi ja katarakti põhitunnused ja sümptomid;
- fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, rasedad ei tohi MYNZEPLI't kasutada.

Patsientide teabematerjal koosneb patsiendi infobrošüürist ja selle audioversioonist. Patsiendi infobrošüür peab sisaldama järgmisi põhielemente:

- patsiendi infoleht;
- keda ravitakse MYNZEPLI'ga;
- kuidas valmistuda MYNZEPLI'ga raviks;
- mis järgneb MYNZEPLI'ga ravile;
- tõsiste kõrvaltoimete põhitunnused ja sümptomid, sh endoftalmiit, silmasisene põletik, silma siserõhu suurenemine, võrkkesta pigmentepiteeli rebend ja katarakt;
- millistel juhtudel on tarvis abi saamiseks kiiresti tervishoiutöötaja poole pöörduda;
- fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid, rasedad ei tohi MYNZEPLI't kasutada.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED KARP

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MYNZEPLI 40 mg/ml süstelahus süstlis
aflibertsept (*afliberceptum*)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 0,09 ml-s lahuses 3,6 mg aflibertsepti (40 mg/ml).

3. ABIAINED

L-histidiin, L-histidiinmonohüdrokloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat, poloksameer 188, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Üks süstel sisaldab 0,09 ml-s lahuses 3,6 mg aflibertsepti (40 mg/ml).
Võimaldab 1 ühekordset annust 2 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravitreaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Avage steriilne blister ainult puhtas manustamiseks ettenähtud ruumis.
Enne süstimist tuleb liigne kogus lahust väljutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1964/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MYNZEPLI 40 mg/ml süstelahus
aflibertsept (*afliberceptum*)

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Advanz Pharma Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Intravitreaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
0,09 ml.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Süstel

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MYNZEPLI 40 mg/ml süstelahus
aflibercept
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,09 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

MYNZEPLI 40 mg/ml süstelahus viaalis
aflibertsept (*afliberceptum*)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 0,1 ml-s lahuses 4 mg aflibertsepti (40 mg/ml).

3. ABIAINED

L-histidiin, L-histidiinmonohüdrokloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat, poloksameer 188, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus
Üks viaal sisaldab 0,1 ml-s lahuses 4 mg aflibertsepti (40 mg/ml). 18G filternõel

Võimaldab 1 ühekordset annust 2 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravitreaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Enne süstet tuleb liigne kogus lahust väljutada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1964/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

MYNZEPLI 40 mg/ml süstelahus
aflibercept
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

MYNZEPLI 40 mg/ml süstelahus süstlis aflibertsept (*afliberceptum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MYNZEPLI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MYNZEPLI kasutamist
3. Kuidas teile MYNZEPLI't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MYNZEPLI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MYNZEPLI ja milleks seda kasutatakse

MYNZEPLI on silma süstitav lahus, ravimaks täiskasvanutel järgmisi silmahaiguseid:

- ealine neovaskulaarne (märg) maakula degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD);
- võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon – *branch retinal vein occlusion*, BRVO või tsentraalveeni oklusioon – *central retinal vein occlusion*, CRVO) tingitud maakula turse tõttu tekkinud halvenenud nägemine;
- diabeetilise maakula tursest (*diabetic macular oedema*, DME) tingitud halvenenud nägemine;
- müoopia tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni (*myopic choroidal neovascularisation*, CNV) tagajärjel tekkinud halvenenud nägemine.

MYNZEPLI toimeaine aflibertsept blokeerib faktorite rühma - vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (PlGF) toime.

Märja AMD ja müoopia tingitud CNV-ga patsientidel osalevad need faktorid liigse koguse korral silmas ebanormaalses uute veresoonte tekkimises. Need uued veresooned võivad põhjustada verekomponentide lekkimist silma ja kahjustada selle tulemusel silmas nägemise eest vastutavaid kudesid.

CRVO-ga patsientidel on sulgunud peamine veresoone, mis transpordib verd võrkkestast eemale. Selle tagajärjel tekib VEGF-i taseme tõus, mis omakorda kutsub esile vedeliku tungimise võrkkesta põhjustades maakula (nägemisteravuse eest vastutav võrkkesta osa) turse, mida nimetatakse maakula ödeemiks. Maakula turse korral muutub kesknägemine häguseks.

BRVO-ga patsientidel on sulgunud peamise veresoone üks või mitu haru, mis transpordivad verd võrkkestast eemale. Selle tagajärjel tekib VEGF-i taseme tõus, mis omakorda põhjustab vedeliku tungimise võrkkesta ja seetõttu maakula turse.

Diabeetiline maakula ödeem on võrkkesta turse, mis tekib diabeediga patsientidel, kui maakula veresoontest lekib vedelikku. Maakula on nägemisteravuse eest vastutav võrkkesta osa. Maakula turse korral muutub kesknägemine häguseks.

On näidatud, et MYNZEPLI peatab silmas uute ebanormaalsete veresoonte kasvu, millest lekib sageli vedelikku või verd. MYNZEPLI aitab stabiliseerida ja paljudel juhtudel parandada märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV-ga seotud nägemise kaotust.

2. Mida on vaja teada enne MYNZEPLI kasutamist

Teile ei tohi MYNZEPLI't manustada

- kui olete aflibertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on aktiivne või võimalik silma- või silmaümbruse põletik (okulaarne või periokulaarne infektsioon);
- kui teil on tugev silmapõletik (millele osutab valu või punetus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse MYNZEPLI't, rääkige oma arstiga:

- kui teil on glaukoom;
- kui te olete kunagi näinud valgusesähvatusi või hõljumeid ning kui hõljumite suurus ja arv järsku suurenevad;
- kui teile teostati möödunud nelja nädala jooksul või teile plaanitakse järgmise nelja nädala jooksul teostada silmaoperatsioon;
- kui teil on CRVO või BRVO raske vorm (isheemiline CRVO või BRVO), ei ole ravi MYNZEPLI'ga soovitatav.

Lisaks on oluline teada järgmist:

- MYNZEPLI ohutust ja efektiivsust manustamisel samaaegselt mõlemasse silma ei ole uuritud. Sellisel viisil manustades võib suureneda kõrvaltoimete tekkerisk;
- mõnedel patsientidel võib MYNZEPLI süstimine põhjustada 60 minuti jooksul pärast süstet silmarõhu (silmasisese rõhu) tõusu. Teie arst jälgib seda pärast iga süstimist;
- kui teil tekib silmasisene infektsioon või põletik (endoftalmiit) või muud tüsistused, siis võib teil esineda silmavalu või suurenenud ebamugavustunnet, silmapunetuse ägenemist, ähmast või halvenenud nägemist ja suurenenud valgustundlikkust. Oluline on mis tahes sümptomid niipea kui võimalik diagnoosida ja ravida;
- arst kontrollib, kas teil on teisi riskitegureid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi rebenemist või irdumist (võrkkesta irdumine või rebend, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend), mille korral tuleb MYNZEPLI't manustada ettevaatusega;
- MYNZEPLI't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele;
- fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast MYNZEPLI süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka MYNZEPLI's) süsteemsel kasutamisel esineb veresooni ummistavate verehüüvete (arteriaalne trombemboolia) tekkimise oht, mis võivad põhjustada südameinfarkti või insulti. Pärast MYNZEPLI silma süstimist on olemas teoreetiline risk nende tekkeks. Ohutuse andmeid CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV-ga patsientide kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või miniinsulti (mööduv isheemiline atakk) või südameinfarkti, on piiratud hulgal. Kui teil on esinenud mõni eelpool nimetatud seisunditest, siis ollakse teie ravimisel MYNZEPLI'ga ettevaatlik.

Järgmiste patsientide ravis on kogemused piiratud:

- I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga patsiendid;
- diabeetikud, kellel keskmine veresuhkrutase on väga kõrge (HbA1c üle 12%);
- diabeetikud, kellel on diabeedist tingitud silmahaigus, mida nimetatakse proliferatiivseks diabeetiliseks retinopaatiaks.

Järgmiste patsientide ravis kogemused puuduvad:

- ägedate infektsioonidega patsiendid;
- muude silma haigusseisunditega, nt irdunud võrkkesta või kollatähni defektiga patsiendid;
- ravile allumatu kõrge vererõhuga diabeetikud;
- müoopiast tingitud CNV-ga mitte-asiaatidest patsiendid;
- varem müoopiast tingitud CNV ravi saanud patsiendid;
- kollatähni keskosast väljapoole jääva kahjustusega (võrkkesta tsentraallohuväliste haiguskolletega) müoopiast tingitud CNV-ga patsiendid.

Kui teil esineb mõni ülalnimetatud seisunditest, arvestab arst MYNZEPLI kasutamisel selle teabe puudumisega.

Lapsed ja noorukid

MYNZEPLI kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud, kuna märg AMD, CRVO, BRVO, DME and müoopiast tingitud CNV esinevad peamiselt täiskasvanutel. Seega ravimi kasutamine selles vanuserühmas ei ole otstarbekas.

Muud ravimid ja MYNZEPLI

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

- Rasestumisvõimelised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast MYNZEPLI süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- MYNZEPLI kasutamisest rasedatel kogemused puuduvad. MYNZEPLI't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele. Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne ravi aflibertseptiga nõu oma arstiga.
- MYNZEPLI võib erituda vähesel määral rinnapiima, ravimi toime rinnaga toidetavale vastündinule/imikule ei ole teada. MYNZEPLI't ei ole soovitatav imetamise ajal kasutada. Kui te imetate, siis pidage enne MYNZEPLI'ga ravi alustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast MYNZEPLI süstimist võib teil esineda ajutisi nägemishäireid. Nende häirete esinemise ajal ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Oluline teave mõnede MYNZEPLI abiainetete kohta

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas teile MYNZEPLI't manustatakse

Silma süstimise kogemusega arst süstib teile MYNZEPLI't silma aseptilistes (puhastes ja steriilsetes) tingimustes.

Soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti (0,05 ml).

MYNZEPLI't manustatakse teie silma süstena (intravitreaalselt).

Enne süstimist kasutab arst põletiku tekkimise vältimiseks silma hoolikaks puhastamiseks desinfitseerivat silmaloputusvahendit. Vähendamaks või vältimaks süstimisega kaasneva võimaliku valu, manustab arst teile ka paikset anesteetikumi.

Märg AMD

Märja AMD-ga patsiente ravitakse esimese kolme kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse järgmine süste kahe kuu pärast.

Seejärel otsustab teie arst, kas jätkata süstetega iga kahe kuu järel, või kui teie seisund on püsunud

stabiilsena, pikendada raviintervalli järkjärguliselt 2- või 4-nädalaste sammudena. Kui teie seisund halveneb, võib süstimistevahelist aega lühendada.

Kui teil ei esine probleeme ning arst ei ole määranud teisiti, ei ole teil vaja süstimiste vahepeal arsti juures käia.

CRVO-st või BRVO-st põhjustatud maakula turse

Arst määrab teile kõige sobivama raviskeemi. Ravi alguses saate te ühe MYNZEPLI süste kuus. Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Juhul kui selgub, et teil ei ole ravi jätkamisest kasu, võib arst otsustada MYNZEPLI'ga ravi lõpetada.

Igakuist ravi jätkatakse seni, kuni teie seisund on stabiliseerunud. Vajalikuks võib osutuda kolme või enama järjestikuse igakuise süste tegemine.

Arst jälgib, kuidas ravi teile mõjub ning võib stabiilse seisundi säilitamiseks jätkata ravi järk-järgult pikendatavate raviintervallidega. Kui teie seisund pikemate raviintervallide korral halveneb, määrab arst teile lühemad intervallid.

Sõltuvalt teie ravivastusest määrab arst teie kontrollvisiitide ja süstimiste ajad.

Diabeetiline maakula turse (DME)

DME-ga patsiente ravitakse esimese viie järjestikuse kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse üks süste iga kahe kuu järel.

Läbivaatuse põhjal võib arst otsustada jätkata MYNZEPLI manustamist iga kahe kuu järel või teile kohandatud raviskeemi alusel. Sel juhul määrab arst teile kontrollvisiitide ajad.

Juhul kui selgub, et teil ei ole ravi jätkamisest kasu, võib arst otsustada MYNZEPLI'ga ravi lõpetada.

Müoopiast tingitud CNV

Müoopiast tingitud CNV-ga patsiente ravitakse ühe süstega. Lisasüste tehakse vaid juhul, kui arstlikul läbivaatusel selgub, et teie seisund ei ole paranenud.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Kui teie seisund paraneb, kuid halveneb seejärel uuesti, võib arst ravi taas alustada. Teie arst otsustab,

kui tihti peate järelkontrollis käima.

Üksikasjalik kasutusjuhend on infolehe lõpus lõigus „Kuidas MYNZEPLI't ette valmistada ja manustada“.

Kui teil jääb MYNZEPLI annus saamata

Leppige kokku uus läbivaatuse ja süste aeg.

MYNZEPLI-ga ravi lõpetamine

Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Esineda võib **allergilisi reaktsioone** (ülitundlikkus). Need võivad olla tõsised ning vajada viivitamatut arsti poole pöördumist.

MYNZEPLI manustamisel võib silmades, kuhu süsteid teostatakse, esineda süstimisprotseduuriga

seonduvaid kõrvaltoimeid. Mõned neist võivad olla **tõsised**, sh **pimesus**, **tõsine silmasisene infektsioon või põletik** (endoftalmiit), **silma tagaosas oleva valgustundliku kihi irdumine, rebend või veritsus** (võrkkesta irdumine või rebend), **läätse hägusus** (katarakt), **verejooks silmas** (klaaskeha hemorraagia), **silmasisese geelitaolise aine irdumine võrkkestalt** (klaaskeha irdumine) ja **silmasisese rõhu tõus**, vt lõik 2. Need tõsised silmadega seotud kõrvaltoimed esinesid vähem kui ühel 1900-st kliiniliste uuringute raames tehtud süstest.

Kui teil tekib järsk nägemise halvenemine või süstejärgne tugev silmavalu ja -punetus, **võtke viivitamatult ühendust oma arstiga**.

Esinenud kõrvaltoimete loend

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud süstimisprotseduuri või ravimiga. Palun ärge ehmuge, teil ei pruugi neid tekkida. Pidage kõigi võimalike kõrvaltoimete osas alati nõu oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- nägemise halvenemine;
- veritsus silma tagaosas (võrkkesta hemorraagia);
- punasilmsus, mida põhjustab verejooks silma välimiste kihtide väikestest veresoontest;
- silmavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- silma tagaosas oleva kihi irdumine või rebend, mille tulemusel võib näha valgusesähvatusi ja hõljumeid. Vahel võib sellele järgneda nägemiskaotus (võrkkesta pigmentepiteeli rebend*/irdumine, võrkkesta irdumine/rebend);
 - o seisund, mis teadaolevalt kaasneb märja AMD-ga; täheldatud ainult märja AMD-ga patsientidel.
- võrkkesta degeneratsioon (põhjustab nägemishäireid);
- silmasisene verejooks (klaaskeha hemorraagia);
- läätse hägususe teatud vormid (katarakt);
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) kahjustus;
- silmasisese rõhu tõus;
- liikuvad kogumid nägemisväljas (hõljumid);
- silmasisese geelitaolise aine irdumine võrkkestalt (klaaskeha irdumine, mis põhjustab valgusesähvatuste ja hõljumite nägemist);
- tunne, et midagi on silmas;
- suurenenud pisaravool;
- silmalau turse;
- süstekoha veritsus;
- silma punetus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)**;
 - o ** Esinenud on allergilisi reaktsioone nagu lööve, sügelus (pruuritus), nõgestõbi (urtikaaria) ja üksikutel juhtudel raskeid allergilisi (anafülaktilisi/anafülaktoidseid) reaktsioone.
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endoftalmiit);
- põletik iirises või teistes silma osades (iriit, uveiit, iridotsükliit, eeskambri põletik);
- ebaharilik tunne silmas;
- silmalau ärritus;
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- pimesus;
- vigastusest tingitud läätse hägusus (traumaatiline katarakt);
- silmasisese geelitaolise aine põletik;
- mäda silmas.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silma valge osa põletik, millega kaasneb punetus ja valu (skleriit).

Märja AMD-ga patsientidel, kellele manustati verd vedeldavaid ravimeid, esines kliinilistes uuringutes sagedamini verejooksu silma välimiste kihtide väikestest veresoontest (konjunktiivi hemorraagia). MYNZEPLI ja ranibizumabiga ravitud patsientidel oli see esinemissageduse suurenemine sarnane.

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka MYNZEPLI's) süsteemne kasutamine võib olla seotud veresooni ummistavate trombide (arteriaalsed trombembooliad) tekkeriskiga, mis võib põhjustada südameinfarkti või insulti. MYNZEPLI silma süstimisel on teoreetiline oht selliste tüsistuste tekkeks.

Nagu kõigi ravivalkude puhul, esineb ka MYNZEPLI kasutamisel võimalus immuunreaktsiooni (antikehade moodustumine) tekkeks.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MYNZEPLI't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja süstli sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MYNZEPLI sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Ühe süstli väljutatav lahuse maht on vähemalt 0,09 ml, mis vastab vähemalt 3,6 mg aflibertseptile. Ühe süstliga saab manustada aflibertsepti 2 mg annuse (0,05 ml).
- Teised koostisosad on L-histidiin, L-histidiinmonohüdrokloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat, poloksameer 188, süstevesi.

Kuidas MYNZEPLI välja näeb ja pakendi sisu

MYNZEPLI on süstelahus (süst) süstlis. Lahus on värvitu kuni helekollane.

Pakendis on 1 süstel.

Müügiloa hoidja

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

Tootja

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Kuidas MYNZEPLI't ette valmistada ja manustada

Süstlit võib kasutada vaid ühe silma ravimiseks. Mitme annuse manustamine ühest süstlist võib suurendada saastumise ja sellest tuleneva infektsiooni tekke riski.

Ärge avage süstli steriilset blistrit väljaspool puhast manustamiseks ettenähtud ruumi. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Süstlis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlist välja suruda.

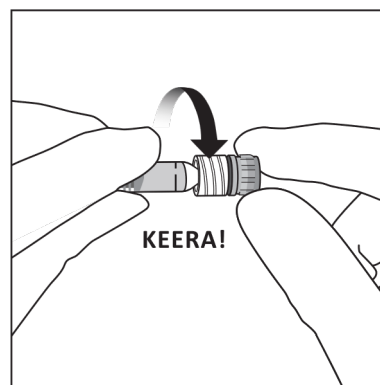
Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

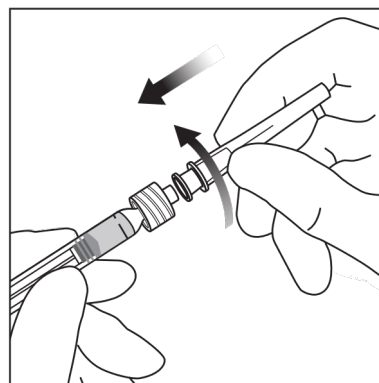
Süstli kasutusjuhend

1. Kui olete MYNZEPLI manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Tõmmake blister ettevaatlikult lahti, tagades selle sisu steriilsuse. Hoidke süstalt kokkupanekuni steriilsel alusel.
2. Kasutades aseptilisi töövõtteid, võtke süstal steriilsest blistrist välja.

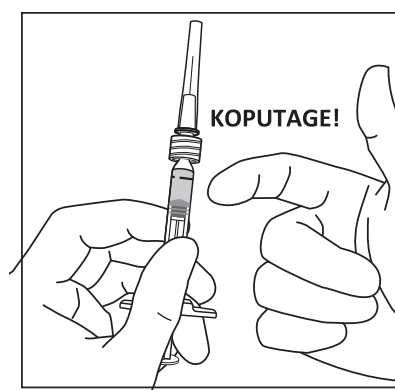
3. Kaitsekorgi eemaldamiseks hoidke süstalt ühes käes ja võtke teise käe pöidla ja nimetissõrmega korgist kinni. Pidage meeles: kaitsekork tuleb pealt maha keerata (mitte tõmmata).



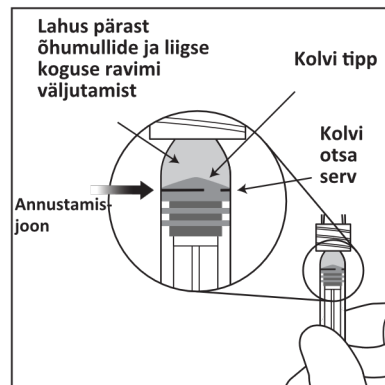
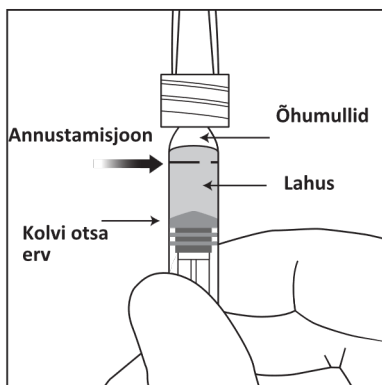
4. Et ravimi steriilsust mitte ohustada, ärge tõmmake kolbi välja.
5. Kasutades aseptilisi töövõtteid keerake süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsikule.



6. Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.



7. Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlist välja suruda. Õhumullide ja **liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi otsa serv (mitte kolvi tipp) süstlil oleva annustamisjoonega** (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertseptile).
- Märkus:** kolvi õige asukoha seadmine on väga oluline, sest vastasel juhul manustatakse soovitud annusest rohkem või vähem lahust.



8. Süstige lahus, surudes kolbi ettevaatlikult ja ühtlase jõuga alla. Kui kolb on jõudnud süstla otsa, ärge rohkem/tugevamini suruge. **Süstlisse jäänud lahuse jääki ei tohi manustada.**
9. Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Mitme annuse manustamine ühest süstlist võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

MYNZEPLI 40 mg/ml süstelahus viaalis aflibertsept

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on MYNZEPLI ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne MYNZEPLI kasutamist
3. Kuidas teile MYNZEPLI't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas MYNZEPLI't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on MYNZEPLI ja milleks seda kasutatakse

MYNZEPLI on silma süstitav lahus, ravimaks järgmisi silmahaiguseid:

- ealine neovaskulaarne (märg) maakula degeneratsioon (*age-related macular degeneration*, AMD);
- võrkkesta veeni oklusioonist (haruveeni oklusioon – *branch retinal vein occlusion*, BRVO või tsentraalveeni oklusioon – *central retinal vein occlusion*, CRVO) tingitud maakula turse tõttu tekkinud halvenenud nägemine;
- diabeetilisest maakula tursest (*diabetic macular oedema*, DME) tingitud halvenenud nägemine;
- müoopiaast tingitud soonkesta neovaskularisatsiooni (*myopic choroidal neovascularisation*, CNV) tagajärjel tekkinud halvenenud nägemine.

MYNZEPLI toimeaine aflibertsept blokeerib faktorite rühma - vaskulaarne endoteeli kasvufaktor A (VEGF-A) ja platsenta kasvufaktor (PlGF) toime.

Märja AMD ja müoopiaast tingitud CNV-ga patsientidel osalevad need faktorid liigse koguse korral silmas ebanormaalses uute veresoonte tekkimises. Uued veresooned võivad põhjustada verekomponentide lekkimist silma ja kahjustada selle tulemusel silmas nägemise eest vastutavaid kudesid.

CRVO-ga patsientidel on sulgunud peamine veresoon, mis transpordib verd võrkkestast eemale. Selle tagajärjel tekib VEGF-i taseme tõus, mis omakorda kutsub esile vedeliku tungimise võrkkesta põhjustades maakula (nägemisteravuse eest vastutav võrkkesta osa) turse, mida nimetatakse maakula ödeemiks. Maakula turse korral muutub kesknägemine häguseks.

BRVO-ga patsientidel on sulgunud peamise veresoone üks või mitu haru, mis transpordivad verd võrkkestast eemale. Selle tagajärjel tekib VEGF-i taseme tõus, mis omakorda põhjustab vedeliku tungimise võrkkesta ja seetõttu maakula turse.

Diabeetiline maakula ödeem on silma võrkkesta turse, mis tekib diabeediga patsientidel, kui maakula veresoontest lekib vedelikku. Maakula on nägemisteravuse eest vastutav võrkkesta osa. Maakula turse

korral muutub kesknägemine häguseks.

On näidatud, et MYNZEPLI peatab silmas uute ebanormaalsete veresoonte kasvu, millest lekitab sageli vedelikku või verd. MYNZEPLI aitab stabiliseerida ja paljudel juhtudel parandada märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV-ga seotud nägemise kaotust.

2. Mida on vaja teada enne MYNZEPLI kasutamist

Teile ei manustata MYNZEPLI't

- kui olete aflibertsepti või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on aktiivne või kahtlustatav silma- või silmaümbruse põletik (okulaarne või periokulaarne infektsioon);
- kui teil on tugev silmapõletik (millele osutab valu või punetus).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse MYNZEPLI't, rääkige oma arstiga:

- kui teil on glaukoom;
- kui te olete kunagi näinud valgusesähvatusi või hõljumeid ning kui hõljumite suurus ja arv järsku suurenevad;
- kui teile teostati möödunud nelja nädala jooksul või teile plaanitakse järgmise nelja nädala jooksul teostada silmaoperatsioon;
- kui teil on CRVO või BRVO raske vorm (isheemiline CRVO või BRVO), ei ole ravi MYNZEPLI'ga soovitatav.

Lisaks on oluline teada järgmist:

- MYNZEPLI ohutust ja efektiivsust manustamisel samaaegselt mõlemasse silma ei ole uuritud. Sellisel viisil manustades võib suureneda kõrvaltoimete tekkerisk;
- mõnedel patsientidel võib MYNZEPLI süstimine põhjustada 60 minuti jooksul pärast süstet silmarõhu (silmasisese rõhu) tõusu. Teie arst jälgib seda pärast iga süstimist;
- kui teil tekib silmasisene infektsioon või põletik (endoftalmiit) või muud tüsistused, siis võib teil esineda silmavalu või suurenenud ebamugavustunnet, silmapunetuse ägenemist, ähmast või halvenenud nägemist ja suurenenud valgustundlikkust. Oluline on mis tahes sümptomid niipea kui võimalik diagnoosida ja ravida;
- arst kontrollib, kas teil on teisi riskitegureid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi rebenemist või irdumist (võrkkesta irdumine või rebend, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend), mille korral tuleb MYNZEPLI't manustada ettevaatusega;
- MYNZEPLI't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele;
- fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast MYNZEPLI süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka MYNZEPLI's) süsteemsel kasutamisel esineb veresooni ummistavate verehüüvete (arteriaalne trombemboolia) tekkimise oht, mis võivad põhjustada südameinfarkti või insulti. Pärast MYNZEPLI silma süstimist on olemas teoreetiline risk nende tekkeks. Ohutuse andmeid CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV-ga patsientide kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või miniinsulti (mööduv isheemiline atakk) või südameinfarkti, on piiratud hulgal. Kui teil on esinenud mõni eelpool nimetatud seisunditest, siis ollakse teie ravimisel MYNZEPLI'ga ettevaatlik.

Järgmiste patsientide ravis on kogemused piiratud:

- I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga patsiendid;

- diabeetikud, kellel keskmine veresuhkrutase on väga kõrge (HbA1c üle 12%);
- diabeetikud, kellel on diabeedist tingitud silmahaigus, mida nimetatakse proliferatiivseks diabeetiliseks retinopaatiaks.

Järgmiste patsientide ravis kogemused puuduvad:

- ägedate infektsioonidega patsiendid;
- muude silma haigusseisunditega, nt irdunud võrkkesta või kollatähni defektiga patsiendid;
- ravile allumatu kõrge vererõhuga diabeetikud;
- müoopia tingitud CNV-ga mitte-asiaatidest patsiendid;
- varem müoopia tingitud CNV ravi saanud patsiendid;
- kollatähni keskosast väljapoole jääva kahjustusega (võrkkesta tsentraallohuväliste haiguskolletega) müoopia tingitud CNV-ga patsiendid.

Kui teil esineb mõni ülalnimetatud seisunditest, arvestab arst MYNZEPLI kasutamisel selle teabe puudumisega.

Lapsed ja noorukid

MYNZEPLI kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud, kuna märg AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopia tingitud CNV on haigused, mida esineb peamiselt täiskasvanutel. Seetõttu ei ole selle kasutamine nimetatud vanuserühmas asjakohane.

Muud ravimid ja MYNZEPLI

Teatage oma arstile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rasedus ja imetamine

- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast MYNZEPLI süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.
- MYNZEPLI kasutamisest rasedatel kogemused puuduvad. MYNZEPLI't ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele. Kui te olete rase või kavatsete rasestuda, pidage enne ravi MYNZEPLI-ga nõu oma arstiga.
- MYNZEPLI võib erituda vähesel määral rinnapiima, ravimi toime rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole teada. MYNZEPLI't ei ole soovitatav imetamise ajal kasutada. Kui te imetate, siis pidage enne MYNZEPLI'ga ravi alustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Pärast MYNZEPLI süstimist võib teil esineda ajutisi nägemishäireid. Nende häirete esinemise ajal ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

Oluline teave mõnede MYNZEPLI abiainete kohta

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas teile MYNZEPLI't manustatakse

Silma süstimise kogemusega arst süstib teile MYNZEPLI't silma aseptilistes (puhastes ja steriilsetes) tingimustes.

Soovitatav annus on 2 mg aflibertsepti (0,05 ml).

MYNZEPLI't manustatakse teie silma süstena (intravitreaalselt).

Enne süstimist kasutab arst põletiku tekkimise vältimiseks silma hoolikaks puhastamiseks desinfitseerivat silmaloputusvahendit. Vähendamaks või vältimaks süstimisega kaasneva võimaliku valu, manustab arst teile ka paikset anesteetikumi.

Märg AMD

Märja AMD-ga patsiente ravitakse esimese kolme kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse järgmine süste kahe kuu pärast.

Seejärel otsustab teie arst, kas jätkata süstetega iga kahe kuu järel, või kui teie seisund on püsinud stabiilsena, pikendada raviintervalli järkjärguliselt 2- või 4-nädalaste sammudena.

Kui teie seisund halveneb, võib süstimistevahelist aega lühendada.

Kui teil ei esine probleeme ning arst ei ole määranud teisiti, ei ole teil vaja süstimiste vahepeal arsti juures käia.

CRVO-st või BRVO-st põhjustatud maakula turse

Arst määrab teile kõige sobivama raviskeemi. Ravi alguses saate te ühe MYNZEPLI süste kuus. Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Juhul kui selgub, et teil ei ole ravi jätkamisest kasu, võib arst otsustada ravi MYNZEPLI-ga lõpetada.

Igakuist ravi jätkatakse seni, kuni teie seisund on stabiliseerunud. Vajalikuks võib osutuda kolme või enama järjestikuse igakuise süste tegemine.

Arst jälgib, kuidas ravi teile mõjub ning võib stabiilse seisundi säilitamiseks jätkata ravi järk-järgult pikendatavate ravi-intervallidega. Kui teie seisund pikemate ravi-intervallide korral halveneb, määrab arst teile lühemad intervallid.

Sõltuvalt teie ravivastusest määrab arst teie kontrollvisiitide ja süstimiste ajad.

Diabeetiline maakula turse (DME)

DME-ga patsiente ravitakse esimese viie järjestikuse kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse üks süste iga kahe kuu järel.

Läbivaatuse põhjal võib arst otsustada jätkata MYNZEPLI manustamist iga kahe kuu järel või teile kohandatud raviskeemi alusel. Sel juhul määrab arst teile kontrollvisiitide ajad.

Juhul kui selgub, et teil ei ole ravi jätkamisest kasu, võib arst otsustada ravi MYNZEPLI-ga lõpetada.

Müoopiast tingitud CNV

Müoopiast tingitud CNV-ga patsiente ravitakse ühe süstega. Lisasüste tehakse vaid juhul, kui arstlikul läbivaatusel selgub, et teie seisund ei ole paranenud.

Kahe süste vaheline periood ei tohi olla lühem kui üks kuu.

Kui teie seisund paraneb, kuid halveneb seejärel uuesti, võib arst ravi taas alustada. Teie arst otsustab,

kui tihti peate järelkontrollis käima.

Kui teil jääb MYNZEPLI annus saamata

Leppige kokku uus läbivaatuse ja süstimise aeg.

MYNZEPLI-ga ravi lõpetamine

Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Esineda võib **allergilisi reaktsioone** (ülitundlikkus). Need võivad olla tõsised ning vajada viivitamatut arsti poole pöördumist.

MYNZEPLI manustamisel võib silmades, kuhu süsteid teostatakse, esineda süstimisprotseduuriga seonduvaid kõrvaltoimeid. Mõned neist võivad olla **tõsised**, sh **pimesus, tõsine silmasisene infektsioon või põletik** (endofalmit), **silma tagaosas oleva valgustundliku kihi irdumine, rebend või veritsus** (võrkkesta irdumine või rebend), **läätse hägusus** (katarakt), **verejooks silmas** (klaaskeha hemorraagia), **silmasisese geelitaolise aine irdumine võrkkestalt** (klaaskeha irdumine) ja **silmasisese rõhu tõus**, vt lõik 2. Need tõsised silmadega seotud kõrvaltoimed esinesid vähem kui ühel 1900-st kliiniliste uuringute raames tehtud süstest.

Kui teil tekib järsk nägemise halvenemine või süstejärgne tugev silmavalu ja -punetus, **võtke viivitamatult ühendust oma arstiga**.

Esinenud kõrvaltoimete loend

Järgnevalt on loetletud kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud süstimisprotseduuri või ravimiga. Palun ärge ehmuge, teil ei pruugi neid tekkida. Pidage kõigi võimalike kõrvaltoimete osas alati nõu oma arstiga.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st):

- nägemise halvenemine;
- veritsus silma tagaosas (võrkkesta hemorraagia);
- punasilmsus, mida põhjustab verejooks silma välimiste kihtide väikestest veresoontest;
- silmavalu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st):

- silma tagaosas oleva kihi irdumine või rebend, mille tulemusel võib näha valgusesähvatusi ja hõljumeid. Vahel võib sellele järgneda nägemiskaotus (võrkkesta pigmentepiteeli rebend*/irdumine, võrkkesta irdumine/rebend);
- võrkkesta degeneratsioon (põhjustab nägemishäireid);
- silmasisene verejooks (klaaskeha hemorraagia);
- läätse hägususe teatud vormid (katarakt);
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) kahjustus;
- silmasisese rõhu tõus;
- liikuvad kogumid nägemisväljas (hõljumid);
- silmasisese geelitaolise aine irdumine võrkkestalt (klaaskeha irdumine, mis põhjustab valgusesähvatusi ja hõljumite nägemist);
- tunne, et midagi on silmas;
- suurenenud pisaravool;
- silmalau turse;
- süstekoha veritsus;
- silma punetus.

* seisund, mis teadaolevalt kaasneb märja AMD-ga; täheldatud ainult märja AMD-ga patsientidel.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st):

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)**;
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endofalmit);
- põletik iirises või teistes silma osades (iriit, uveit, iridotsükliit, eeskambri põletik);
- ebaharilik tunne silmas;
- silmalau ärritus;
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse.

** Esinenud on allergilisi reaktsioone nagu lööve, sügelus (pruritus), nõgestõbi (urtikaaria) ja üksikutel juhtudel raskeid allergilisi (anafülaktilisi/anafülaktoidseid) reaktsioone.

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st):

- pimesus;

- vigastusest tingitud läätse hägusus (traumaatiline katarakt);
- silmasisese geelitaolise aine põletik;
- mäda silmas.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silma valge osa põletik, millega kaasneb punetus ja valu (skleriit).

Märja AMD-ga patsientidel, kellele manustati verd vedeldavaid ravimeid, esines kliinilistes uuringutes sagedamini verejooksu silma välimiste kihtide väikestest veresoontest (konjunktivi hemorraagia). MYNZEPLI ja ranibizumabiga ravitud patsientidel oli see esinemissageduse suurenemine sarnane.

VEGF-i inhibiitorite (sarnased ained sisalduvad ka MYNZEPLI's) süsteemne kasutamine võib olla seotud veresooni ummistavate trombide (arteriaalsed trombembooliad) tekkeriskiga, mis võib põhjustada südameinfarkti või insulti. MYNZEPLI silma süstimisel on teoreetiline oht selliste tüsistuste tekkeks.

Nagu kõigi ravivalkude puhul, esineb ka MYNZEPLI kasutamisel võimalus immuunreaktsiooni (antikehade moodustumine) tekkeks.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas MYNZEPLI't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaali sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.
- Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida MYNZEPLI sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Ühes viaalis sisalduva lahuse väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml, mis vastab vähemalt 4 mg aflibertseptile. Ühe viaaliga saab manustada aflibertsepti 2 mg annuse (0,05 ml).
- Teised koostisosad on L-histidiin, L-histiidinmonohüdrokloriidmonohüdraat, trehaloosdihüdraat, poloksameer 188, süstevesi.

Kuidas MYNZEPLI välja näeb ja pakendi sisu

MYNZEPLI on süstelahus (süst) viaalis. Lahus on värvitu kuni helekollane. Pakendis on 1 viaal + 1 filternõel.

Müügiloa hoidja

Advanz Pharma Limited
Unit 17 Northwood House
Northwood Crescent
Dublin 9
D09 V504
Iirimaa

Tootja
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>

<-----

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Viaali võib kasutada vaid ühe silma ravimiseks.

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlast välja suruda. Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

Filternõel:

Tõmbi otsaga filternõel, mis ei ole mõeldud süstimiseks. Ärge töödelge tõmbi otsaga filternõela autoklaavis.

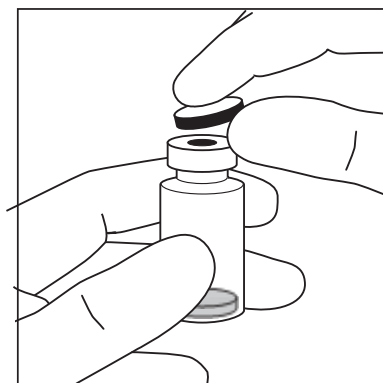
Filternõel on mittepürogeenne. Kahjustatud pakendi korral mitte kasutada. Kasutatud tõmbi otsaga filternõel visake teravate esemete kogumise konteinerisse.

Tähelepanu: filternõela korduv kasutamine võib põhjustada infektsiooni või teiste haiguste/vigastuste teket.

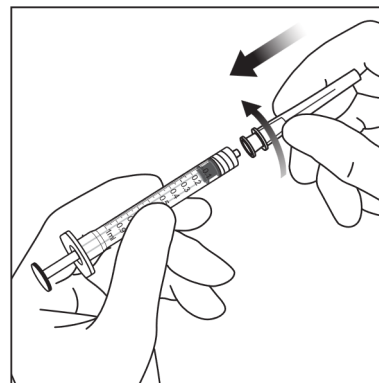
Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

Viaali kasutusjuhend

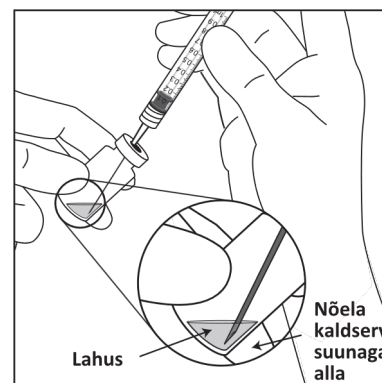
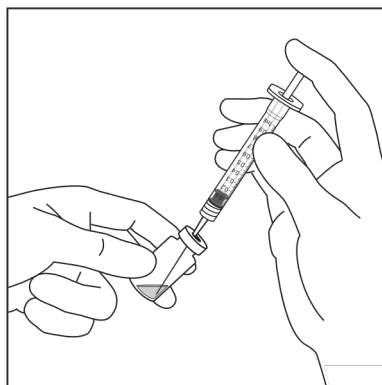
1. Eemaldage plastikust kork ja desinfitseerige viaali kummist korgi välimine pind.



2. Kinnitage karbis sisalduv 18 G, 5-mikroniline filternõel 1 ml steriilsele Luer-lukuga süstlale.

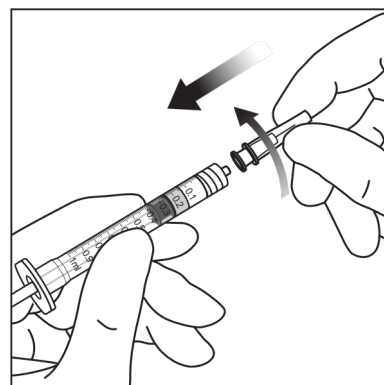


3. Suruge filternõel viaali korgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogupikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.
4. Kasutades aseptilisi töövõtteid tõmmake kogu MYNZEPLI viaali sisu süstlasse, hoides viaali püstises, kergelt kallutatud asendis, lihtsustamaks kogu lahuse väljatõmbamist. Vältimaks õhu süstlasse tõmbamist veenduge, et filternõela avaus on täielikult vedeliku sees. Sisu väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, veendudes, et filternõela avaus on üleni vedelikus.

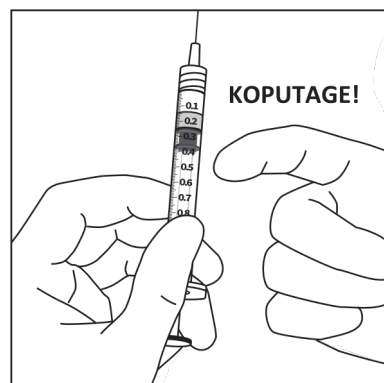


5. Tagamaks filternõela täieliku tühjenemist, veenduge, et kolb on viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud.
6. Eemaldage filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära.
Märkus: filternõela **ei tohi** kasutada intravitreaalseks süstimiseks.

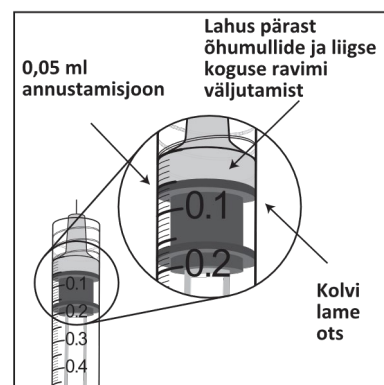
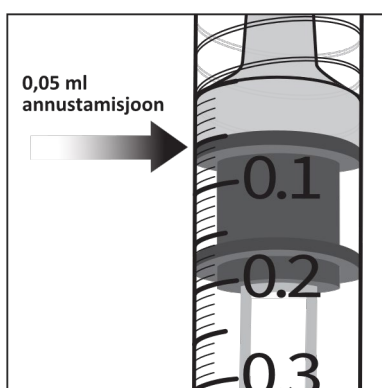
7. Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake 30 G x ½-tolline süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsikule.



8. Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles.



9. Eemaldage mullid ja liigne ravim, surudes kolvivart aeglaselt nii, et kolvi lame ots jääb kohakuti joonega, mis märgistab süstlal näitu 0,05 ml.



10. Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.