

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opuviz 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml injekcinio tirpalo yra 40 mg aflibercepto (*afliberceptum*)*.

Viename flakone yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 4 mg aflibercepto. Tai leidžia iš šio kiekio gauti vienkartinę 0,05 ml dozę, kurioje yra 2 mg aflibercepto.

*Sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) 1 ir 2 receptorių ekstraląstelių domenų fragmentų, sujungtas su žmogaus IgG1 Fc fragmentu ir gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 0,3 mg polisorbato 20 (E 432).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas, izoosmosinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Opuviz skirtas suaugusiems

- neovaskulinei (šlapiajai) senatvinei geltonosios dėmės degeneracijai (SGDD) gydyti (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl geltonosios dėmės edemos, atsiradusios po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO), gydyti (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE) (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl miopinės gyslainės neovaskuliarizacijos (miopinės GNV) (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Opuviz vartojamas tik injekcijomis į stiklakūnį.

Opuviz turi leisti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties.

Dozavimas

Šlapioji SGDD

Rekomenduojama Opuviz dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Gydyti Opuviz pradedama skiriant vieną injekciją per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos trys dozės. Tada gydymo intervalas ilginamas iki dviejų mėnesių.

Remiantis gydytojo nustatytais regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatais, gali būti palaikomas dviejų mėnesių gydymo intervalas arba jis gali būti toliau ilginamas, taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą. Tai yra intervalai tarp injekcijų ilginami 2-iem ar 4-iomis savaitėmis taip, kad būtų palaikomi stabilūs regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai. Jei regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai pablogėja, gydymo intervalas turi būti atitinkamai trumpinamas.

Tarp injekcijų paciento stebėti nėra būtina. Gydytojo sprendimu apžiūros vizitai gali būti dažnesni negu numatytos injekcijos.

Gydymo intervalai, kurie buvo ilgesni nei keturi mėnesiai arba trumpesni nei 4 savaitės tarp injekcijų, tirti nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos okliuzijos (TVO) (tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO))

Rekomenduojama Opuviz dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Suleidus pirmąją injekciją, toliau vaistinio preparato skiriama kas mėnesį. Intervalas tarp dviejų dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Jei regėjimo ir anatomicinės apžiūros rezultatais nustatoma, kad tolimesnis gydymas pacientui bus nenaudingas, gydymą Opuviz reikia nutraukti.

Gydymas kas mėnesį tęsiamas iki tol, kol pasiekiamas didžiausias regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos požymių. Gali prireikti skirti tris ar daugiau kasmėnesinių injekcijų iš eilės.

Gydymą galima tęsti palaipsniui ilginant intervalus tarp injekcijų, palaikant stabilius regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatus. Vis dėlto nėra pakankamai duomenų, kuriais remiantis būtų galima daryti išvadą apie šių intervalų trukmę. Jei regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai pablogėja, atitinkamai turi būti trumpinami intervalai tarp injekcijų.

Stebėsenos ir gydymo režimas turi būti nustatomas gydančio gydytojo, besiremiančio individualiu paciento organizmo atsaku.

Ligos stebėsenai gali būti priskiriami šie metodai: klinikinis tyrimas, funkcinis tyrimas arba vaizdiniai tyrimo metodai (pvz., optinė koherentinė tomografija arba fluoresceino angiografija).

Diabetinė geltonosios dėmės edema

Rekomenduojama Opuviz dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Gydyti Opuviz pradedama skiriant vieną injekciją per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos penkios dozės, o vėliau skiriama viena injekcija kas 2 mėnesius.

Remiantis regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatų vertinimu, gydytojo sprendimu gali būti palaikomas 2 mėnesių intervalas tarp injekcijų arba individualizuojamas, pvz., taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą. Tai yra gydymo intervalai tarp injekcijų dažniausiai ilginami po dvi savaites, palaikant stabilius regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros

rezultatus. Duomenys apie ilgesnius nei 4 mėnesių gydymo intervalus yra riboti. Jei regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatai pablogėja, turi būti atitinkamai trumpinami intervalai tarp injekcijų. Trumpesni nei 4 savaitių gydymo intervalai neištirti (žr. 5.1 skyrių).

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

Jei regėjimo ir anatominės apžiūros rezultatais nustatoma, kad tolimesnis gydymas pacientui bus nenaudingas, gydymą Opuviz reikia nutraukti.

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija

Rekomenduojama Opuviz dozė yra viena 2 mg aflibercepto injekcija į stiklakūnį, atitinkanti 0,05 ml.

Jei regėjimo ir anatominės apžiūros rezultatais nustatoma, kad liga nepraėjo, galima skirti papildomas dozes. Ligos pasikartojimus reikia traktuoti kaip naują ligos pasireiškimą.

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

Intervalas tarp dviejų dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Ypatingos populiacijos

Kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų ir (arba) inkstų funkcija sutrikusi, specialių aflibercepto tyrimų neatlikta.

Turimi duomenys nerodo, kad šiems pacientams reikėtų koreguoti aflibercepto dozę (žr. 5.2 skyrių).

Senyvo amžiaus populiacija

Specialių priemonių taikyti nereikia. Vyresnių nei 75 metų pacientų, sergančių diabetine geltonosios dėmės edema (DGDE), gydymo patirtis yra ribota.

Vaikų populiacija

Aflibercepto saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams neištirtas. Afliberceptas nėra skirtas vaikų populiacijai šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms.

Vartojimo metodas

Injekcijas į stiklakūnį turi atlikti kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties, laikydamasis medicininių standartų ir atitinkamų gairių. Visuomet reikia užtikrinti tinkamą anesteziją ir aseptines sąlygas, įskaitant vietinio poveikio plataus spektro antimikrobinių preparatų naudojimą (pvz., joduotu povidonu patepti odą aplink akį, akies voką ir akies paviršių). Rekomenduojama atlikti chirurginę rankų dezinfekciją, mūvėti sterilius pirštines, naudoti sterilią uždangą ir sterilių akies vokų skėtiklį (arba analogišką įtaisą).

Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnio ertmę, 3,5-4,0 mm už limbo, vengiant horizontalaus meridiano ir nukreipiant ją į akies obuolio centrą. Tuomet suleidžiamas 0,05 ml injekcinio tirpalo kiekis; kiekvienai paskesnei injekcijai reikia parinkti skirtingą odenos vietą.

Iš karto po injekcijos į stiklakūnį reikia stebėti, ar pacientams nedidėja akispūdis. Tinkami stebėsenos metodai gali būti regos nervo disko perfuzijos tikrinimas arba tonometrija. Jeigu pririektų, turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę.

Po injekcijos į stiklakūnį pacientams reikia paaiškinti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokius endoftalmitui būdingus simptomus (pvz., akies skausmą, akies paraudimą, fotofobiją, neryškų regėjimą).

Kiekvieną flakoną reikia naudoti tik vienai akiai gydyti. Kartotinių dozių vartojimas iš vienkartinio flakono gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų.

Flakone yra didesnis aflibercepto kiekis už rekomenduojamą 2 mg dozę (atitinkančią 0,05 ml injekcinio tirpalo). Flakone esantis ištraukiamas tūris yra kiekis, kurį galima ištraukti iš flakono ir kurio viso negalima suvartoti. Opuviz flakono ištraukiamas tūris yra mažiausiai 0,1 ml. **Prieš leidžiant rekomenduojamą dozę, būtina pašalinti perteklinį tūrį** (žr. 6.6 skyrių).

Suleidus visą flakono tūrį, galimas perdozavimas. Kad pašalintumėte oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspauskite stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su 0,05 ml žyma ant švirkšto (atitinka 0,05 ml, t. y. 2 mg aflibercepto) (žr. 4.9 ir 6.6 skyrius).

Nesuvartotą vaistinį preparatą po injekcijos reikia išmesti.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojimą instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas afliberceptui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai. Aktyvi arba įtariama akies arba aplinkinių audinių infekcija. Aktyvus sunkus vidinis akies uždegimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

Injekcijos į stiklakūnį, įskaitant afliberceptą, yra susijusios su endoftalmitu, vidiniu akies uždegimu, plėštine tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimu ir jatrogenine traumine katarakta (žr. 4.8 skyrių). Leidžiant Opuviz, visada būtina laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Be to, savaitę po injekcijos pacientus reikia stebėti, kad infekcijos atsiradimo atveju būtų galima pradėti ankstyvą gydymą. Pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokią simptomą, verčiantį galvoti apie endoftalmitą arba apie bet kokią kitą anksčiau minėtą komplikaciją.

Flakone yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius). Per 60 minučių po injekcijos į stiklakūnį, įskaitant aflibercepto injekcijas, buvo akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems prastai kontroliuojama glaukoma, reikia specialių atsargumo priemonių (kai akispūdis ≥ 30 mmHg, Opuviz leisti negalima). Visais atvejais būtina ir matuoti akispūdį, ir tikrinti regos nervo disko perfuziją bei tinkamai gydyti šiuos sutrikimus.

Imunogeninės savybės

Kadangi afliberceptas yra terapinis baltymas, jis turi potencialių imunogeninių savybių (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia pasakyti, kad praneštų apie bet kokius vidinio akies uždegimo požymius ir simptomus, pvz., skausmą, fotofobiją arba paraudimą, kurie gali būti klinikiniai padidėjusio jautrumo požymiai.

Sisteminis poveikis

Buvo gauta pranešimų apie sisteminį nepageidaujamą poveikį suleidus KEAF inhibitorių į stiklakūnį, įskaitant hemoragijas už akies ribų ir arterijų tromboembolinius reiškinius, taigi yra teorinė rizika, kad tai gali būti susiję su KEAF slopinimu. Duomenų apie CTVO, TVŠO, DGDE arba miopinę GNV sergančių pacientų, kuriems per paskutinius 6 mėnesius buvo insultas, praeinančios smegenų išemijos priepuoliai arba miokardo infarktas, gydymo saugumą nepakanka. Gydant tokius pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių.

Kita

Šiam, kaip ir kitiems į stiklakūnį skiriamiems anti-KEAF preparatams nuo SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV, yra būdinga:

- Nėra sistemiskai ištirtas gydymo saugumas ir veiksmingumas, aflibercepto skiriant į abi akis tuo pačiu metu (žr. 5.1 skyrių). Jei tuo pačiu metu gydomos abi akys, tai gali lemti padidėjusią sisteminę ekspoziciją, kuri gali padidinti sisteminių nepageidaujamų reiškinių riziką.
- Vartojimas kartu su kitais anti-KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius) preparatais. Nėra jokių duomenų apie aflibercepto vartojimą kartu su kitais anti-KEAF vaistiniais preparatais (sistemiskai arba akyje).
- Rizikos veiksniais, susijusiems su tinklainės pigmentinio epitelio plyšimu po šlapiosios SGDD gydymo anti-KEAF preparatais, priskiriama plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka. Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio plyšimo rizikos veiksnių, pradedant gydymą afliberceptu, reikia laikytis atsargumo priemonių.
- Pacientams, kuriems yra regmatogeninė tinklainės atšoka arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės skylės, gydymo taikyti negalima.
- Įvykus tinklainės plyšimui, vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti tik tada, kai plyšimas pakankamai sugis.
- Vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti ne anksčiau kitos numatytos injekcijos laiko, jei:
 - geriausiai koreguoto regėjimo aštrumas (GKRA) sumažėjo ≥ 30 raidžių, palyginti su ankstesniu regėjimo aštrumo vertinimu;
 - po tinklainės įvyko hemoragija, apimanti tinklainės duobutės centrą, arba jei hemoragijos apimtis yra ≥ 50 % viso pažeidimo ploto.
- Vaistinio preparato injekcijų negalima leisti 28 paras iki planuojamos chirurginės akies operacijos ir tiek pat laiko po jos.
- Nėštumo metu aflibercepto vartoti negalima, nebent galima nauda viršija galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 skyrių).
- Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės aflibercepto injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.6 skyrių).
- Pacientų, sergančių išemine CTVO ir TVŠO, gydymo patirtis yra ribota. Pacientams, kuriems yra nustatyti negrįžtami išemijos sukelti klinikiniai regėjimo funkcijos praradimo požymiai, gydymas nerekomenduojamas.

Populiacijos, apie kurias duomenų nepakanka

I tipo diabetu sukelta DGDE sergančių tiriamųjų arba diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatytas virš 12 % HbA1c arba proliferacinė diabetinė retinopatija, gydymo patirtis yra ribota.

Aflibercepto vartojimas pacientams, kuriems nustatytos aktyvios sisteminės infekcijos arba pacientams, kuriems tuo pat metu yra tokios akių būklės, kaip tinklainės atšoka arba geltonosios dėmės skylė, neiširtas. Taip pat nėra diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatyta nekontroliuojama hipertenzija, gydymo afliberceptu patirties. Gydydamas tokius pacientus, gydytojas turi atsižvelgti į šios informacijos trūkumą.

Nėra aflibercepto vartojimo miopine GNV sergantiems pacientams ne azijiečiams, anksčiau nuo miopinės GNV gydytiems pacientams ir pacientams, kuriems yra pakitimų ne duobutėje, patirties.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetą yra

- mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.
- 0,015 mg polisorbato 20 kiekvienoje 0,05 ml dozėje, tai atitinka 0,3 mg/ml. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Papildomas fotodinaminės verteporfino terapijos (FDT) naudojimas kartu su afliberceptu netirtas, todėl saugumo duomenys nenustatyti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės aflibercepto injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie aflibercepto vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir (arba) vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Nors sisteminė ekspozicija, pavartojus Opuviz į akį, yra labai maža, šio vaistinio preparato nėštumo metu vartoti negalima, nebent galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Remiantis labai ribotais duomenimis žmonėms, afliberceptas gali išsiskirti į motinos pieną mažais kiekiais. Afliberceptas yra didelė baltymo molekulė, todėl tikimasi, kad kūdikis absorbuos minimalų vaistinio preparato kiekį. Aflibercepto poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas.

Laikantis atsargumo priemonių, Opuviz vartojimo metu žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Didelės sisteminės ekspozicijos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad afliberceptas gali pažeisti patinų ir patelių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Pavartojus vaistinį preparatą į akį, tokio poveikio nesitikima, kadangi sisteminė ekspozicija labai maža.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Aflibercepto injekcija turi nedidelį poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes galimi laikini regėjimo sutrikimai, susiję arba su injekcija, arba su akies apžiūra. Pacientai turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol regėjimo funkcija pakankamai atsistatys.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo populiaciją iš viso sudarė 3 102 pacientai, dalyvavę aštuoniuose III fazės tyrimuose. Iš jų 2 501 pacientai buvo gydomi skiriant rekomenduojamą 2 mg dozę.

Su injekcijos procedūra susijusios sunkios nepageidaujamos akių reakcijos tiriamoje akyje, įskaitant apakimą, endoftalmitą, tinklainės atšoką, trauminę kataraktą, kataraktą, stiklakūnio hemoragiją, stiklakūnio atšoką, ir padidėjusį akispūdį, pasireiškė mažiau nei po 1 iš 1 900 aflibercepto injekcijų į stiklakūnį (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (mažiausiai 5 % pacientų, kurie buvo gydomi afliberceptu) buvo junginės hemoragija (25 %), tinklainės hemoragija (11 %), sumažėjęs regėjimo aštrumas (11 %), akies skausmas (10 %), katarakta (8 %), padidėjęs akispūdis (8 %), stiklakūnio atšoka (7 %) ir stiklakūnio drumstys (7 %).

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

Žemiau aprašytiems saugumo duomenims priskiriamos visos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos aštuonių III fazės klinikinių tyrimų metu šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms, turinčios galimą priežastinį ryšį su injekcijos procedūra arba vaistiniu preparatu.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, taikant tokį apibūdinimą:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$ pacientų), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos į vaistą pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos atliekant III fazės tyrimus (jungtiniai III fazės tyrimų duomenys šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms) arba saugumo stebėjimą vaistiniam preparatui patekus į rinką

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas***
Akių sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, tinklainės hemoragija, junginės hemoragija, akies skausmas
	Dažnas	Tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas*, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka, tinklainės degeneracija, stiklakūnio hemoragija, katarakta, žievinė katarakta, branduolinė katarakta, subkapsulinė katarakta, ragenos erozija, ragenos abrazijs, padidėjęs akispūdis, neryškus regėjimas, stiklakūnio drumstys, stiklakūnio atšoka, skausmas injekcijos vietoje, svetimkūnio pojūtis akyse, sustiprėjęs ašarojimas, akies voko edema, hemoragija injekcijos vietoje, taškinis keratitas, junginės hiperemija, akies hiperemija
	Nedažnas	Endoftalmitas**, tinklainės atšoka, tinklainės plyšys, iritas, uveitas, iridociklitas, lęšiuko drumstis, ragenos epitelio defektas, injekcijos vietos sudirginimas, neįprastas pojūtis akyje, akies voko sudirginimas, priekinės kameros uždegimas, ragenos edema
	Retas	Aklumas, trauminė katarakta, vitritas, hipopionas
	Dažnis nežinomas	Skleritas****

* Būklės, susijusios su šlapiaja SGDD. Nustatyta tik šlapiosios SGDD tyrimais.

** Bakteriologiškai teigiamas ir bakteriologiškai neigiamas endoftalmitas.

*** Saugumo stebėjimo vaistinį preparatą pateikus į rinką metu pranešta apie padidėjusį jautrumą, įskaitant išbėrimą, niežėjimą, dilgėlinę ir pavieniais atvejais sunkias anafilaksines / anafilaktoidines reakcijas.

**** Remiantis poregistracinio laikotarpio pranešimais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Šlapiosios SGDD III fazės tyrimų metu pacientams, vartojantiems antitrombozinius preparatus, padidėjo junginės hemoragijų dažnis. Ranibizumabu ir afliberceptu gydytų pacientų grupėse šis padidėjęs dažnis buvo panašus.

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai (ang. *Arterial thromboembolic events*, ATE) yra nepageidaujami reiškiniai, galimai susiję su sisteminiu KEAF slopinimu. Egzistuoja teorinė arterijų tromboembolinių reiškinių, įskaitant insultą ir miokardo infarktą, rizika, į stiklakūnį suleidus KEAF inhibitorių.

Aflibercepto klinikiniuose tyrimuose pacientams, sergantiems SGDD, DGDE, TVO ir miopine GNV, buvo pastebėtas mažas arterijų tromboembolinių reiškinių dažnis. Visoms indikacijoms pastebimų skirtumų tarp grupių, gydytų afliberceptu ir atitinkamu lyginamuoju preparatu, nenustatyta.

Kaip ir kiti terapiniai baltymai, afliberceptas turi potencialių imunogeninių savybių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu kas mėnesį buvo vartojamos vaistinio preparato dozės iki 4 mg ir pasitaikė pavienių perdozavimo atvejų pavartojus 8 mg dozę.

Perdozavus didesnis injekcijos tūris gali padidinti akispūdį. Todėl perdozavimo atveju reikia dažnai matuoti akispūdį ir, jei gydantis gydytojas nusprendžia, pradėti tinkamą gydymą (žr. 6.6 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai / neovaskuliarizaciją slopinantys vaistai.
ATC kodas – S01LA05.

Afliberceptas yra rekombinantinis sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF 1 ir 2 receptorių ekstraląstelinio domenų fragmentų, sujungtų su žmogaus IgG1 Fc fragmentu.

Afliberceptas gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Afliberceptas veikia kaip tirpus konkuruojantis receptorius, kuris prisijungia prie KEAF-A ir PAF didesniu afinitetu negu natūralūs receptoriai ir taip gali slopinti šių KEAF giminingų receptorių prisijungimą ir aktyvinimą.

Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktorius-A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF) yra KEAF grupės angiogeninių faktorių atstovai, kurie gali veikti kaip endotelio ląstelių stiprūs mitogeniniai, chemotaksiniai ir kraujagyslių pralaidumo faktoriai. KEAF veikia per du tirozinkinazės receptorių, KEAFR-1 ir KEAFR-2, esančius endotelio ląstelių paviršiuje. PAF jungiasi tik prie KEAFR-1, kuris yra ir leukocitų paviršiuje. KEAF-A, pernelyg aktyvindamas šiuos receptorių, gali lemti patologinę neovaskuliarizaciją ir pernelyg intensyvių kraujagyslių pralaidumą. Vykstant šiems procesams, PAF ir KEAF-A gali veikti sinergistiškai ir, kaip žinoma, skatinti leukocitų infiltraciją ir kraujagyslių uždegimą.

Opuviz yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinaminis poveikis

Šlapioji SGDD

Šlapiajai SGDD būdinga patologinė gyslainės neovaskuliarizacija (GNV). Kraujo bei skysčių prasisunkimas iš GNV vietos gali sukelti tinklainės sustorėjimą arba edemą ir (arba) hemoragiją po tinklaine ir (ar) pačioje tinklainėje, dėl ko prarandamas regėjimo aštrumas.

Afliberceptu gydomiems pacientams (viena injekcija per mėnesį tris mėnesius iš eilės, paskui viena injekcija kas 2 mėnesius) centrinis tinklainės sustorėjimas [CTS] sumažėjo netrukus po gydymo pradžios, o GNV vidutinė pažeidimo apimtis sumažėjo ir atitiko gydymo ranibizumabu po 0,5 mg kas mėnesį rezultatus.

VIEW1 tyrimo metu optinės koherencinės tomografijos (OKT) būdu buvo nustatytas vidutinis CTS sumažėjimas (52-ą savaitę atitinkamai -130 ir -129 mikronai tyrimo grupėse, kuriose buvo vartojama aflibercepto po 2 mg kas du mėnesius ir ranibizumabas po 0,5 mg kas mėnesį). VIEW2 tyrimo metu, irgi 52-ą savaitę, OKT būdu buvo nustatytas vidutinis CTS sumažėjimas (52-ą savaitę atitinkamai -149 ir -139 mikronai tyrimo grupėse, kuriose buvo vartojama aflibercepto po 2 mg kas du mėnesius ir ranibizumabas po 0,5 mg kas mėnesį). GNV apimties ir CTS sumažėjimas paprastai išlikdavo ir antraisiais tyrimo metais.

ALTAIR tyrime, kuriame dalyvavo anksčiau nuo šlapiosios SGDD negydyti japonai pacientai, buvo nustatyti panašūs rezultatai kaip ir VIEW tyrimuose, gydymo pradžioje 3 pirmąsias aflibercepto 2 mg injekcijas vartojant kas mėnesį, po to suleidžiant vieną injekciją po 2 mėnesių ir toliau pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą su kintamais gydymo intervalais (ilginant intervalą 2-iem ar 4-iomis savaitėmis) iki ilgiausio 16 savaičių intervalo, vertinant iš anksto numatytus kriterijus. 52-ą savaitę OKT būdu buvo nustatytas vidutinis centrinės tinklainės storio [CTS] sumažėjimas -134,4 ir 126,1 mikronai, atitinkamai grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. 52-ą savaitę pacientų dalis, kuriems OKT būdu nenustatyta skysčio, buvo 68,3 % ir 69,1 % grupėse, kuriose intervalas atitinkamai buvo ilginamas 2-iem ir 4-iomis savaitėmis. Antraisiais ALTAIR tyrimo metais CTS sumažėjimas bendrai išsilaikė abiejose gydymo grupėse.

ARIES tyrimas buvo skirtas įvertinti, ar intervalų tarp aflibercepto 2 mg injekcijų ilginimo dozavimo režimas, pradėtas iš karto suleidus 3 pirmąsias injekcijas kas mėnesį ir vieną papildomą injekciją po 2 mėnesių, yra ne prastesnis, lyginant su intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimu, pradėtu po vienerių gydymo metų. Pacientams, kuriems tyrimo metu bent kartą reikėjo vartoti vaistą dažniau nei Q8 dozavimo režimu, CTS išliko didesnis, tačiau vidutinis CTS sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 104 savaitės buvo -160,4 mikronai, panašiai kaip pacientams, gydytiems pagal Q8 dozavimo režimą ar retesniais intervalais.

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO ir TVŠO

Esant CTVO ir TVŠO, pasireiškia tinklainės išemija, sukelianti kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) atpalaidavimą, kuris destabilizuoja tvirtas jungtis ir skatina endotelio ląstelių proliferaciją. KEAF stimuliavimas yra susijęs su kraujo-tinklainės barjero suardymo, padidėjusio kraujagyslių pralaidumo, tinklainės edemos ir neovaskuliarizacijos komplikacijomis.

Pacientams, gydytiems šešiomis kas mėnesį viena po kitos atliktomis aflibercepto 2 mg injekcijomis, nustatytas nuolatinis, greitas ir stiprus morfologinis atsakas (išmatuotas vidutinio CTS pagerėjimu). Visuose trijuose tyrimuose (COPERNICUS (CTVO): -457 mikronai, lyginant su -145 mikronais; GALILEO (CTVO): -449 mikronai, lyginant su -169 mikronais; VIBRANT (TVŠO): -280 mikronų, lyginant su -128 mikronais) 24-ą skyrimo savaitę CTS sumažėjimas buvo statistškai reikšmingai didesnis lyginant su kontroline grupe. CTS sumažėjimas, lyginant su tyrimo pradžia, išsilaikė iki kiekvieno tyrimo pabaigos (iki 100-osios COPERNICUS tyrimo savaitės, 76-osios GALILEO tyrimo savaitės ir 52-osios VIBRANT tyrimo savaitės).

Diabetinė geltonosios dėmės edema

Diabetinė geltonosios dėmės edema yra diabetinės retinopatijos pasekmė, ir jai yra būdingas padidėjęs kraujagyslių pralaidumas ir tinklainės kapiliarų pažeidimas, dėl ko gali būti prarandamas regėjimo aštrumas.

Pradėjus gydymą, afliberceptu gydytiems pacientams, iš kurių daugumai buvo diagnozuotas II tipo diabetas, netrukus buvo nustatytas greitas ir stiprus morfologinis atsakas (CTS, DRSS lygis).

VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu statistiškai reikšmingai didesnis vidutinis CTS sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės buvo pastebėtas pacientams, gydytiems afliberceptu, lyginant su kontroline grupe, gydyta lazeriu, atitinkamai -192,4 ir -183,1 mikrono 2Q8 aflibercepto grupėse ir -66,2 bei -73,3 mikrono kontrolinėse grupėse. VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu 100-ąją savaitę išliko atitinkamai -195,8 ir -191,1 mikrono sumažėjimas 2Q8 aflibercepto grupėse ir -85,7 ir -83,9 mikrono kontrolinėse grupėse.

VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu iš anksto nurodytu būdu buvo vertinamas pagerėjimas ≥ 2 žingsniais pagal diabetinės retinopatijos sunkumo skalę (angl. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS). DRSS balas buvo nustatytas 73,7 % VIVID^{DGDE} ir 98,3 % VISTA^{DGDE} pacientų. 52-ą savaitę 27,7 % ir 29,1 % aflibercepto 2Q8 grupių ir 7,5 % bei 14,3 % kontrolinių grupių pasireiškė pagerėjimas ≥ 2 žingsniais pagal DRSS. 100-ąją savaitę atitinkami procentiniai dydžiai buvo 32,6 % ir 37,1 % aflibercepto 2Q8 grupėse ir 8,2 % bei 15,6 % kontrolinėse grupėse.

VIOLET tyrimo metu buvo lyginami trys skirtingi DGDE gydymo aflibercepto 2 mg dozavimo režimai po mažiausiai vienerių metų gydymo fiksuotais intervalais, kai gydymo pradžioje buvo viena po kitos suleistos 5 dozės kas mėnesį, o toliau vaistinio preparato buvo suleidžiama kas 2 mėnesius. 52-ąją ir 100-ąją tyrimo savaitę, t. y. antraisiais ir trečiaisiais gydymo metais, vidutiniai CTS pokyčiai buvo kliniškai panašūs, pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (2T&E), *pro re nata* (2PRN) ir 2Q8 režimus, atitinkamai, -2,1; 2,2 ir -18,8 mikrono 52-ąją savaitę ir 2,3; -13,9 ir -15,5 mikrono 100-ąją savaitę.

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija (miopinė GNV) yra dažna regėjimo netekimo priežastis patologine miopija sergantiems suaugusiesiems. Ji pasireiškia kaip žaizdų gijimo mechanizmas po Bruchio membranos plyšimų ir sergant patologine miopija yra labiausiai regėjimui pavojingas reiškinys.

Pacientams, gydytiems afliberceptu MYRROR tyrimo metu (viena injekcija, atliekama gydymo pradžioje, ir papildomos injekcijos, atliekamos, jei liga nepraeina arba pasikartoja), CTS sumažėjo netrukus po gydymo pradžios, ir 24-ą savaitę buvo didesnis gydant afliberceptu (atitinkamai -79 mikronai aflibercepto 2 mg grupėje ir -4 mikronai kontrolinėje grupėje). Šis sumažėjimas išliko 48 savaites. Be to, sumažėjo vidutinis GNV pakitimo dydis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šlapioji SGDD

Pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD, aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų (VIEW1 ir VIEW2) metu. Iš viso 2 412 pacientų buvo skiriamas gydymas ir vertinamas jo veiksmingumas (1 817 pacientų vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 49 iki 99 metų, vidutiniškai 76 metai. Šiuose klinikiniuose tyrimuose maždaug 89 % (1 616/1 817) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 63 % (1 139/1 817) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Kiekviename tyrime pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1:1, skiriant 1 iš 4 dozavimo režimų:

- 1) afliberceptas skiriamas po 2 mg kas 8 savaites, 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį (afliberceptas 2Q8);
- 2) afliberceptas skiriamas po 2 mg kas 4 savaites (afliberceptas 2Q4);
- 3) afliberceptas skiriamas po 0,5 mg kas 4 savaites (afliberceptas 0,5Q4) ir
- 4) ranibizumabas skiriamas po 0,5 mg kas 4 savaites (ranibizumabas 0,5Q4).

Antraisiais tyrimo metais pacientams toliau buvo skiriamos to paties stiprumo dozės, kurios iš pradžių buvo paskirtos atsitiktinės atrankos būdu, tačiau dozavimo režimas buvo pakeistas pagal regėjimo ir anatinės apžiūros rezultatų vertinimą, neviršijant protokolu numatyto didžiausio 12 savaičių dozavimo intervalo.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis protokolą atitinkančioje grupėje, kuriems buvo išlikęs regėjimas, t. y. mažesnis kaip 15 raidžių regėjimo aštrumo sumažėjimas 52-ą savaitę nuo tyrimo pradžios.

52-ą VIEW1 tyrimo savaitę 95,1 % aflibercepto 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. 52-ą VIEW2 tyrimo savaitę 95,6 % aflibercepto 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. Nustatyta, kad abiejuose tyrimuose afliberceptas buvo ne prastesnis ir kliniškai lygiavertis ranibizumabo 0,5Q4 grupei.

Išsamūs abiejų tyrimų bendros analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 2 lentelėje ir 1 paveiksle.

2 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę (pirminė analizė) ir 96-ą savaitę; VIEW1 ir VIEW2 tyrimų^{B)} bendrieji duomenys

Veiksmingumo rezultatas	Afliberceptas 2Q8 ^{E)} (afliberceptas po 2 mg kas 8 savaites, 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį) (N = 607)		Ranibizumabas 0,5Q4 (ranibizumabas po 0,5 mg kas 4 savaites) (N = 595)	
	52-a savaitė	96-a savaitė	52-a savaitė	96-a savaitė
Vidutinis injekcijų skaičius nuo tyrimo pradžios	7,6	11,2	12,3	16,5
Vidutinis injekcijų skaičius nuo 52-os iki 96-os savaitės		4,2		4,7
Pacientų dalis, kuriems išliko regėjimo aštrumas < 15 raidžių nuo tyrimo pradžios (PAG ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Skirtumas ^{C)} (95 % PI) ^{D)}	0,9 % (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT ^{A)} raidžių skalę	8,40	7,62	8,74	7,89
MK ^{A)} vidurkio pokyčio skirtumas (ADRGT raidės) ^{C)} (95 % PI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skirtumas ^{C)} (95 % PI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

^{A)} GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas (angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS*)

MK: mažiausiais kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

PAG: protokolą atitinkanti grupė

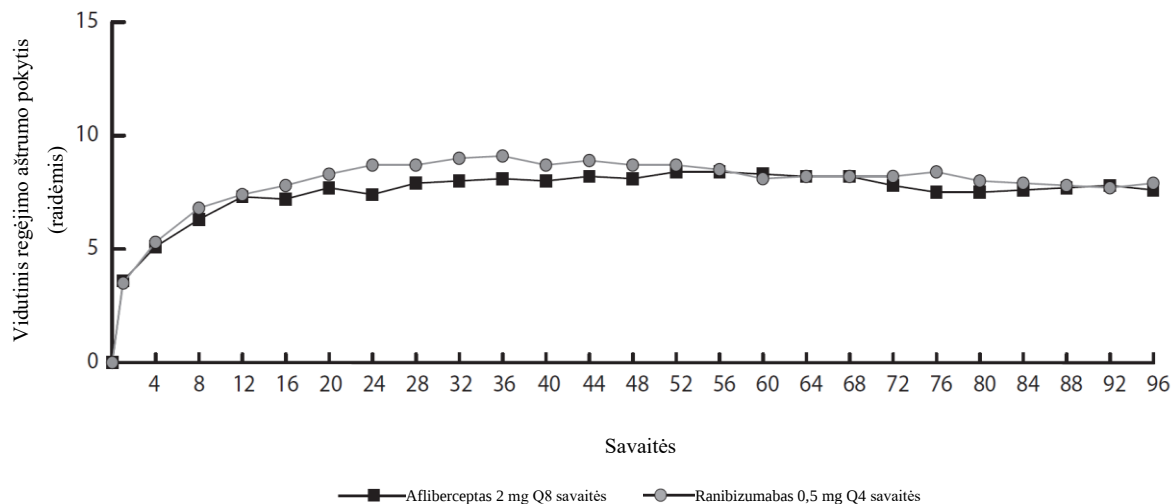
^{B)} Visa analizės grupė (VAG), atliekant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP) visai analizei, išskyrus pacientų dalį, kuriems 52-ą savaitę buvo išlikęs regėjimo aštrumas, t.y. PAG

^{C)} Skirtumą sudaro aflibercepto grupės reikšmė minus ranibizumabo grupės reikšmė. Teigiama reikšmė priskiriama afliberceptui.

^{D)} Pasikliautinis intervalas (PI), apskaičiuotas pagal normalią apytikrę reikšmę

^{E)} 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį.

^{F)} Pasikliautinis intervalas (PI), išimtinai viršijantis -10 %, parodė, kad afliberceptas yra ne prastesnis už ranibizumabą.



1 pav. Vidutinio regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 96-os savaitės: bendri View1 ir View2 tyrimų duomenys

Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (NEI VFQ-25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra aflibercepto VIEW1 ir VIEW2 duomenų analizė parodė klinikinį požiūriu reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios, be klinikinio požiūriu reikšmingų skirtumų nuo ranibizumabo. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotuose tyrimuose nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

Antraisiais tyrimų metais veiksmingumas paprastai buvo nustatomas 96-ą savaitę, paskutinio vertinimo metu. 2-4 % pacientų visas injekcijas prireikė skirti kas mėnesį, o trečdaliui pacientų bent vieną kartą intervalas tarp injekcijų buvo tik 1 mėnuo.

Vidutinio GNV ploto sumažėjimas buvo akivaizdus visų dozių grupėse abiejų tyrimų metu.

Veiksmingumo rezultatai visuose vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, pradinį regėjimo aštrumą, pažeidimo tipą, pažeidimo dydį), atlikus kiekvieno tyrimo atskirą ir bendrąją analizę, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje.

ALTAIR – 96 savaitų trukmės daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 247 anksčiau nuo šlapiosios SGDD negydyti japonai pacientai, skirtas aflibercepto veiksmingumui ir saugumui įvertinti, taikant du skirtingus intervalus (2 savaitių ir 4 savaitių) intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemos korekcijai.

Visi pacientai 3 mėnesius vartojo aflibercepto 2 mg dozes kas mėnesį, po to gydymas buvo tęsiamas suleidžiant vieną injekciją po 2 mėnesių. 16-ą savaitę pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 į dvi skirtingas gydymo grupes: 1) aflibercepto *treat-and-extend* grupę, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-ies savaitėmis ir 2) aflibercepto *treat-and-extend* grupę, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-ies savaitėmis. Gydymo intervalo ilginimas arba trumpinimas buvo nustatytas remiantis regėjimo aštrumo ir (arba) anatominiiais kriterijais, neviršijant protokolu numatyto ilgiausio, 16 savaitų trukmės, gydymo intervalo abiejose grupėse.

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52 savaitės. Antrinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis, kuriems regėjimo aštrumas nesuprastėjo ≥ 15 raidžių ir pacientų dalis, kuriems nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės regėjimas pagerėjo mažiau nei 15 raidžių pagal GKRA.

52-ą savaitę *treat-and-extend* grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-ies savaitėmis, pacientams

regėjimas pagerėjo vidutiniškai 9,0 raidėmis nuo tyrimo pradžios, lyginant su 8,4 raidėmis grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis [raidžių MK vidurkio skirtumas (95 % PI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Pacientų, kuriems abiejose gydymo grupėse regėjimo aštrumas nesumažėjo ≥ 15 raidžių, dalis buvo panaši (96,7 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 95,9 % raidėmis grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis). Pacientų dalis, kuriems 52-ą savaitę regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių buvo 32,5 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 30,9 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Pacientų dalis, kuriai gydymo intervalas buvo pratęstas iki 12 savaitės arba ilgiau, buvo 42,3 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 49,6 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Be to, grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis, 40,7 % pacientų gydymo intervalas buvo pratęstas iki 16 savaitių. Paskutinio apsilankymo pas gydytoją iki 52 savaitės metu, 56,8 % ir 57,8 % pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas atitinkamai 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, kita injekcija buvo numatyta po 12 savaitių ar vėliau.

Antraisiais tyrimo metais veiksmingumas bendrai išsilaikė iki ir įskaitant paskutinį patikrinimą 96-ą savaitę. Grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, pacientams regėjimas pagerėjo vidutiniškai 7,6 raidėmis nuo tyrimo pradžios, o grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis – 6,1 raidėmis. Pacientų dalis, kuriems gydymo intervalas buvo pratęstas iki 12 savaitių arba ilgiau, sudarė 56,9 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 60,2 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Paskutinio apsilankymo pas gydytoją iki 96 savaitės metu, 64,9 % ir 61,2 % pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas atitinkamai 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, kita injekcija buvo numatyta po 12 savaitių ar vėliau. Antraisiais gydymo metais abiejose pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, vidutinis injekcijų skaičius atitinkamai buvo 3,6 ir 3,7. Per visą 2 metų gydymo laikotarpį pacientams vidutiniškai buvo suleista 10,4 injekcijų.

Akių ir sisteminiai saugumo duomenys buvo panašūs į saugumo, nustatyto pagrindiniuose VIEW1 ir VIEW2 tyrimuose, duomenis.

ARIES – 104 savaitių trukmės daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras, aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 269 anksčiau dėl šlapiosios SGDD negydyti pacientai, skirtas nustatyti, kad veiksmingumas ir saugumas, taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimą, pradėtą po 3 kas mėnesį suleistų dozių, po to pailginus gydymo intervalą iki 2 mėnesių, yra ne prastesnis, nei taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimą, pradėtą po pirmų gydymo metų.

ARIES tyrime taip pat buvo įvertinta, kokiam procentui pacientų, tyrėjo sprendimu, reikėjo skirti dažnesnį gydymą nei kas 8 savaites. 62 iš 269 pacientų bent vieną kartą tyrimo metu dozavimas buvo dažnesnis. Tokie pacientai liko tyrime ir buvo gydomi, remiantis geriausiu tyrėjo klinikinio sprendimu, tačiau ne dažniau kaip kas 4 savaites, o vėliau jų gydymo intervalus vėl buvo galima pailginti. Vidutinis gydymo intervalas po sprendimo gydyti dažniau buvo 6,1 savaitės. 104 savaitę GKRA buvo mažesnis tiems pacientams, kuriems per visą tyrimo laiką bent kartą reikėjo intensyvesnio gydymo, palyginti su pacientais, kuriems jo nereikėjo, o vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki pabaigos buvo $+2,3 \pm 15,6$ raidės. 85,5 % dažniau gydytų pacientų buvo išlikęs regėjimas, t. y. jų regėjimo aštrumas sumažėjo mažiau nei 15 raidžių, o 19,4 % regėjimas pagerėjo 15 ar daugiau raidžių. Pacientų, kurie buvo gydomi dažniau nei kas 8 savaites, saugumo duomenys buvo panašūs į VIEW1 ir VIEW2 tyrimų saugumo duomenis.

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO

Pacientams, sergantiems geltonosios dėmės edema, išsivysčiusia po CTVO, aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų (COPERNICUS ir GALILEO) metu. Iš viso 358 pacientams buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (217 pacientų vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 22 iki 89 metų, vidutiniškai 64 metai. CTVO tyrimuose maždaug 52 % (112/217) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 18 % (38/217) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Abiejų tyrimų metu pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 3:2 suskirstyti į grupes, vienai grupei kas 4 savaites skiriant 2 mg aflibercepto (2Q4), kitai (kontrolinei grupei) – kas 4 savaites leidžiant placebo injekcijas (iš viso 6 injekcijos).

Suleidus 6 viena po kitos sekančias injekcijas kas mėnesį, gydymas buvo tęsiamas, tik jeigu pacientai atitiko iš anksto numatytus kriterijus, išskyrus GALILEO tyrimo kontrolinės grupės pacientus, kurie iki 52-os savaitės vartojo placebo (kontrolinė grupė – kontrolinė grupė). Nuo 52-os savaitės visiems pacientams buvo taikomas gydymas, jeigu jie atitiko iš anksto numatytus kriterijus.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis, kuriems nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės regėjimas pagerėjo mažiausiai 15 raidžių pagal GKRA. Antrinis veiksmingumo kintamasis buvo regėjimo aštrumo pokytis 24-ą savaitę, palyginti su tyrimo pradžia.

Abiejų tyrimų metu skirtumas tarp gydymo grupių buvo statistiškai reikšmingas aflibercepto naudai. Maksimalus regėjimo aštrumo pagerėjimas buvo pasiektas 3-ąjį mėnesį; regėjimo aštrumas ir CTS išliko stabilūs iki 6-ojo mėnesio. Statistiškai reikšmingas skirtumas išliko iki 52-os savaitės.

Išsamūs abiejų tyrimų analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 3 lentelėje ir 2 paveiksle.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24-ą, 52-ą ir 76/100-ąją COPENICUS ir GALILEO tyrimų savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP^{C)})

Veiksmingumo rezultatai	COPENICUS						GALILEO					
	24 savaitės		52 savaitės		100 savaitį		24 savaitės		52 savaitės		76 savaitės	
	Afliberceptas 2 mg Q4	Kontrolinė grupė	Afliberceptas 2 mg	Kontrolinė grupė ^{E)}	Afliberceptas ^{F)} 2 mg	Kontrolinė grupė ^{E,F)}	Afliberceptas 2 mg Q4	Kontrolinė grupė	Afliberceptas 2 mg	Kontrolinė grupė	Afliberceptas ^{G)} 2 mg	Kontrolinė grupė ^{G)}
	(N = 114)	(N = 73)	(N = 114)	(N = 73)	(N = 114)	(N = 73)	(N = 103)	(N = 68)	(N = 103)	(N = 68)	(N = 103)	(N = 68)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Reikšminis skirtumas ^{A,B,E)} (95 % PI)	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 vertė	p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004	
Vidutinis GKRA ^{C)} pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRG ^{T)} raidžių skalę (SN)	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)
MK vidurkio skirtumas ^{A,C,D,E)} (95 % PI)	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 vertė	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

A) Skirtumą sudaro aflibercepto 2 mg Q4 grupės reikšmė minus kontrolinės grupės reikšmė

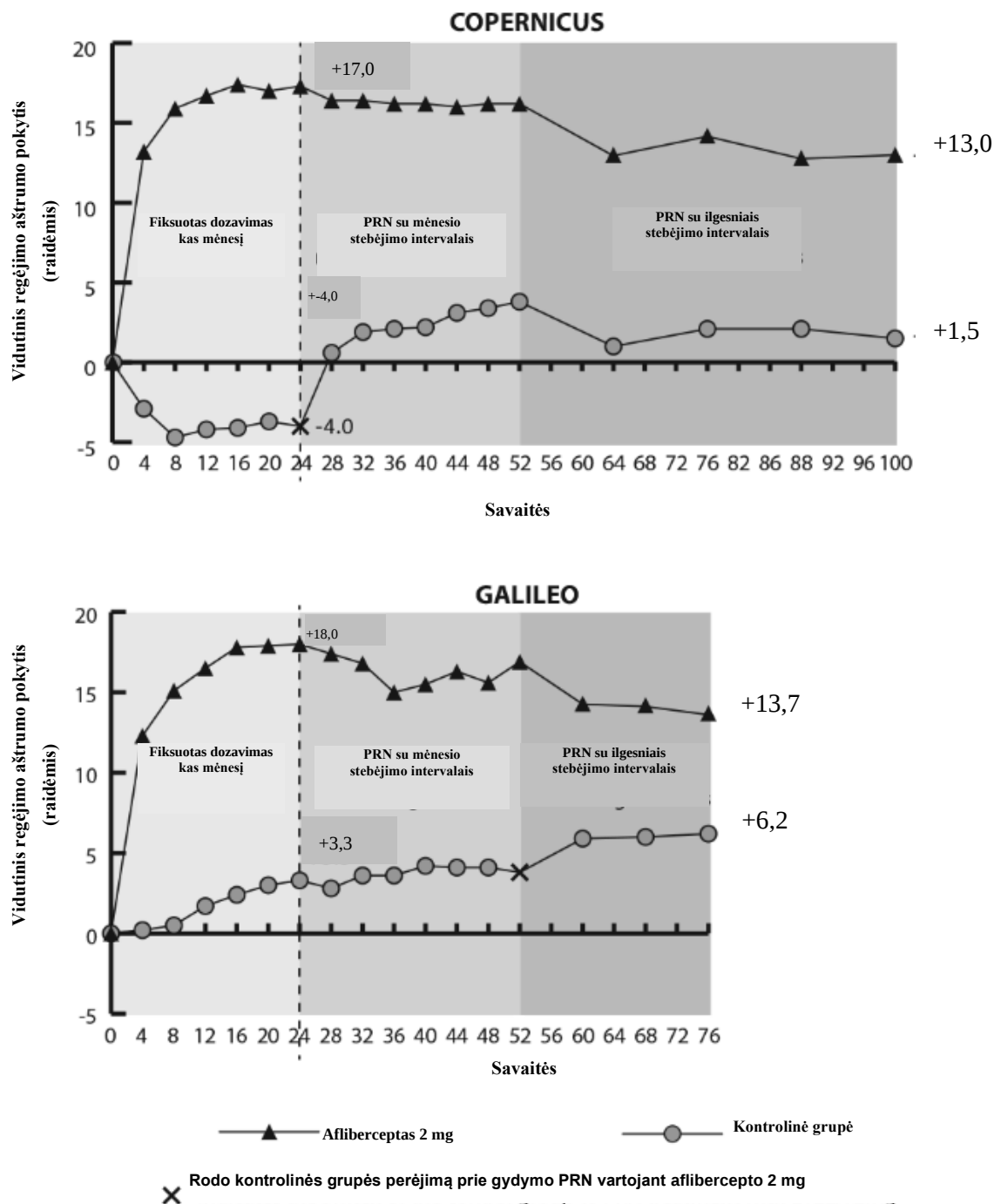
B) Skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) skaičiuojami naudojant *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testą, pritaikytą regionui (Amerika plg. likęs pasaulis COPENICUS tyrime ir Europa plg. Azija / Ramiojo vandenyno pakrančių šalys GALILEO tyrime) ir GKRA vertes tyrimo pradžioje (> 20/200 ir ≤ 20/200)

C) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas
ADRG^{T)}: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas
PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas

SN: standartinis nuokrypis

MK: mažiausiasis kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

- ^{D)} MK vidurkio skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) pagal ANCOVA, kai vertinamos gydymo grupės, regionai (Amerika plg. likęs pasaulis COPERNICUS tyrime ir Europa plg. Azija / Ramiojo vandenyno pakrančių šalys GALILEO tyrime) ir GKRA vertės tyrimo pradžioje ($> 20/200$ ir $\leq 20/200$)
- ^{E)} COPERNICUS tyrime kontrolinės grupės pacientai nuo 24-os iki 52-os savaitės galėjo vartoti afliberceptą pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai lankėsi pas gydytoją kas 4 savaites.
- ^{F)} COPERNICUS tyrime kontrolinės grupės ir aflibercepto 2 mg grupės pacientai nuo 52-os iki 96-os savaitės vartojo aflibercepto 2 mg pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas tris mėnesius, tačiau prireikus galėjo lankytis dažniau – kas 4 savaites.
- ^{G)} GALILEO tyrime kontrolinės grupės ir aflibercepto 2 mg grupės pacientai nuo 52-os iki 68-os savaitės vartojo aflibercepto 2 mg pagal poreikį kas 8 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas 8 savaites.



2 pav. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 76-os iš 100 savaičių pagal gydymo grupę COPERNICUS ir GALILEO tyrimuose (visa analizės grupė)

GALILEO tyrimo pradžioje 86,4 % (n = 89) pacientų aflibercepto grupėje ir 79,4 % (n = 54) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ą savaitę ji buvo 91,8 % (n = 89) pacientų aflibercepto grupėje ir 85,5 % (n = 47) placebo grupėje. Šie santykiai išliko iki 76-os savaitės: 84,3 % (n = 75) aflibercepto grupėje ir 84 % (n = 42) placebo grupėje.

COPERNICUS tyrimo pradžioje 67,5 % (n = 77) pacientų aflibercepto grupėje ir 68,5 % (n = 50) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ą savaitę ji buvo 87,4 % (n = 90) pacientų aflibercepto grupėje ir 58,6 % (n = 34) placebo grupėje. Šie santykiai išliko iki 100-osios savaitės: 76,8 % (n = 76) aflibercepto grupėje ir 78 % (n = 39) placebo grupėje. Nuo 24-os savaitės placebo grupės pacientai galėjo būti atrinkti vartoti afliberceptą.

Naudingas aflibercepto poveikis regėjimo funkcijai išlikusios ir neišlikusios perfuzijos pacientų pogrupiuose buvo panašus. Gydomo poveikis visuose vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, regėjimo aštrumą tyrimo pradžioje, CTVO trukmę) kiekviename tyrime iš esmės atitiko visos tyrimo populiacijos rezultatus.

Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (angl. NEI VFQ-25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra aflibercepto GALILEO ir COPERNICUS tyrimų duomenų analizė parodė klinikinio požiūriu reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotuose tyrimuose nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO)

Aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinės atrankos, daugiacentrio, dvigubai koduoto, aktyviai kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu su pacientais, sergančiais geltonosios dėmės edema, atsiradusia po TVŠO (VIBRANT), kuriai taip pat priskiriama pusinės tinklainės venos okliuzija (ang. *Hemi-Retinal Vein Occlusion*). Iš viso 181 pacientui buvo skirtas gydymas ir vertintas jo veiksmingumas (91 pacientas vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 42 iki 94 metų, vidutiniškai 65 metai. TVŠO tyrime maždaug 58 % (53/91) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 23 % (21/91) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Tyrimo pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1 į dvi grupes: į grupę, vartojusią 2 mg aflibercepto kas 8 savaites, po 6 pradinių mėnesinių injekcijų, arba į grupę, kuriai gydymo pradžioje buvo taikoma lazerinė fotokoaguliacija (lazerio kontrolinė grupė). Pradedant nuo 12-os gydymo savaitės, lazerinio gydymo kontrolinėje grupėje esantiems pacientams, galėjo būti taikoma papildoma lazerinė fotokoaguliacija (kitai vadinamas gelbstintysis lazerinis gydymas) su mažiausiu 12 savaičių intervalu. Remiantis iš anksto nurodytais kriterijais, nuo 24-os gydymo savaitės pacientams lazerinio gydymo grupėje galėjo būti taikomas gelbstintysis gydymas aflibercepto 2 mg preparatu. Tokiu atveju vaistinis preparatas buvo vartojamas kas 4 savaites 3 mėnesių laikotarpiu, vėliau - kas 8 savaites.

VIBRANT tyrime pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientai, kurie surinko ne mažiau kaip 15 raidžių pagal GKRA 24-ą savaitę lyginant su tyrimo pradžia, ir aflibercepto grupėje nustatytas veiksmingumas buvo reikšmingai geresnis nei lazerio kontrolinėje grupėje.

VIBRANT tyrime regos aštrumo pokytis (antrinio veiksmingumo kintamasis) 24-ą savaitę nuo gydymo pradžios statistiškai reikšmingai skyrėsi aflibercepto naudai. Regos pagerėjimas buvo greitas, o didžiausias regos pagerėjimas buvo pasiektas 3-įjį mėnesį, ir poveikis išsilaikė iki 12 mėnesio.

Lazerinio gydymo grupėje 67 pacientams 24-ąją savaitę buvo pradėtas taikyti gelbstintysis gydymas (aktyvi kontrolinė grupė / aflibercepto 2 mg grupė). Tai lėmė regos aštrumo pagerėjimą apytikriai 5 raidėmis nuo 24 savaitės iki 52 savaitės.

Detalūs VIBRANT tyrimo analizės rezultatai pateikti 4 lentelėje ir 3 paveikslėlyje toliau.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24-ą ir 52-ą VIBRANT tyrimo savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP)

Veiksmingumo rezultatai	VIBRANT			
	24 savaitės		52 savaitės	
	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 91)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 90)	Afliberceptas 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) / Afliberceptas 2 mg ^{E)} (N = 90)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Reikšminis skirtumas ^{A,B)} (%) (95 % PI) p vertė	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę (SN)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
MK vidurkio skirtumas ^{A,C)} (95 % PI) p vertė	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

A) Skirtumą sudaro aflibercepto 2 mg Q4 grupės reikšmė minus lazerio kontrolinės grupės reikšmė

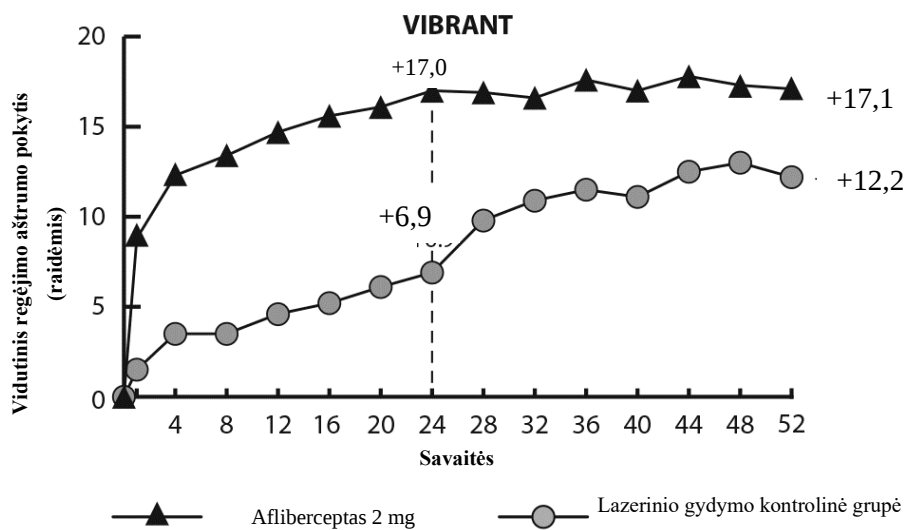
B) Skirtumas ir 95 % pasikliautinis intervalas (PI) skaičiuojami naudojant *Mantel-Haenszel* (MH) testą, pritaikytą regionui (Šiaurės Amerika plg. Japonija) ir GKRA vertes tyrimo pradžioje (> 20/200 ir ≤ 20/200)

C) MK vidurkio skirtumas ir 95 % pasikliautinis intervalas (PI) pagal ANCOVA, kai vertinamos gydymo grupės, GKRA vertės tyrimo pradžioje (> 20/200 ir ≤ 20/200) ir regionai (Šiaurės Amerika plg. Japonija) – kaip fiksuoti poveikiai, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas.

D) Gydomos pacientų grupėse aflibercepto vartojimo trukmė buvo padidinta nuo 4 (pradedant 24-ąją gydymo savaitę) iki 8 savaitių (48-ąją savaitę).

E) Padedant nuo 24-os savaitės lazeriu gydoma grupė galėjo gauti gelbstintįjį gydymą afliberceptu, jeigu jie atitiko bent vieną tinkamumo kriterijų. 67 asmenims šioje grupėje buvo pritaikytas gelbstintysis gydymas afliberceptu. Fiksuotas aflibercepto gelbstinčiojo gydymo režimo metu aflibercepto 2 mg buvo vartojama kas 4 savaites, po kurių kas 8 savaites buvo atliekamos injekcijos.

F) Nominalinė p vertė.



3 pav. Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę VIBRANT tyrime

Tyrimo pradžioje aflibercepto ir lazerinio gydymo grupėse perfuzija atitinkamai buvo 60 % ir 68 %. 24-ą savaitę perfuzija nustatyta atitinkamai 80 % ir 67 %. Aflibercepto grupėje iki 52 savaitės pacientams išliko perfuzija. Lazerinio gydymo grupėje, kurioje pacientai atitiko gelbstinčiojo gydymo afliberceptu, taikomo nuo 24-os savaitės, kriterijus, pacientų, kuriems išliko perfuzija, skaičius iki 52-os savaitės padidėjo iki 78 %.

Diabetinė geltonosios dėmės edema

Pacientams, sergantiems DGDE, aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų (VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE}) metu. Iš viso 862 pacientams buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (576 pacientai vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 23 iki 87 metų, vidutiniškai 63 metai. DGDE tyrimuose maždaug 47 % (268/576) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 9 % (52/576) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Dauguma pacientų abiejuose tyrimuose sirgo II tipo diabetu.

Abejuose tyrimuose pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1, skiriant 1 iš 3 dozavimo režimų:

- 1) afliberceptas skiriamas po 2 mg kas 8 savaites, 5 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį (afliberceptas 2Q8);
- 2) afliberceptas skiriamas po 2 mg kas 4 savaites (afliberceptas 2Q4); ir
- 3) geltonosios dėmės lazerinė fotokoaguliacija (aktyvi kontrolė).

Nuo 24-os savaitės pacientai, atitinkantys iš anksto nurodytą netenkamo regėjimo ribą, galėjo būti atrinkti gauti papildomą gydymą: aflibercepto grupių pacientai galėjo gauti gydymą lazeriu, o kontrolinės grupės pacientai galėjo gauti gydymą afliberceptu.

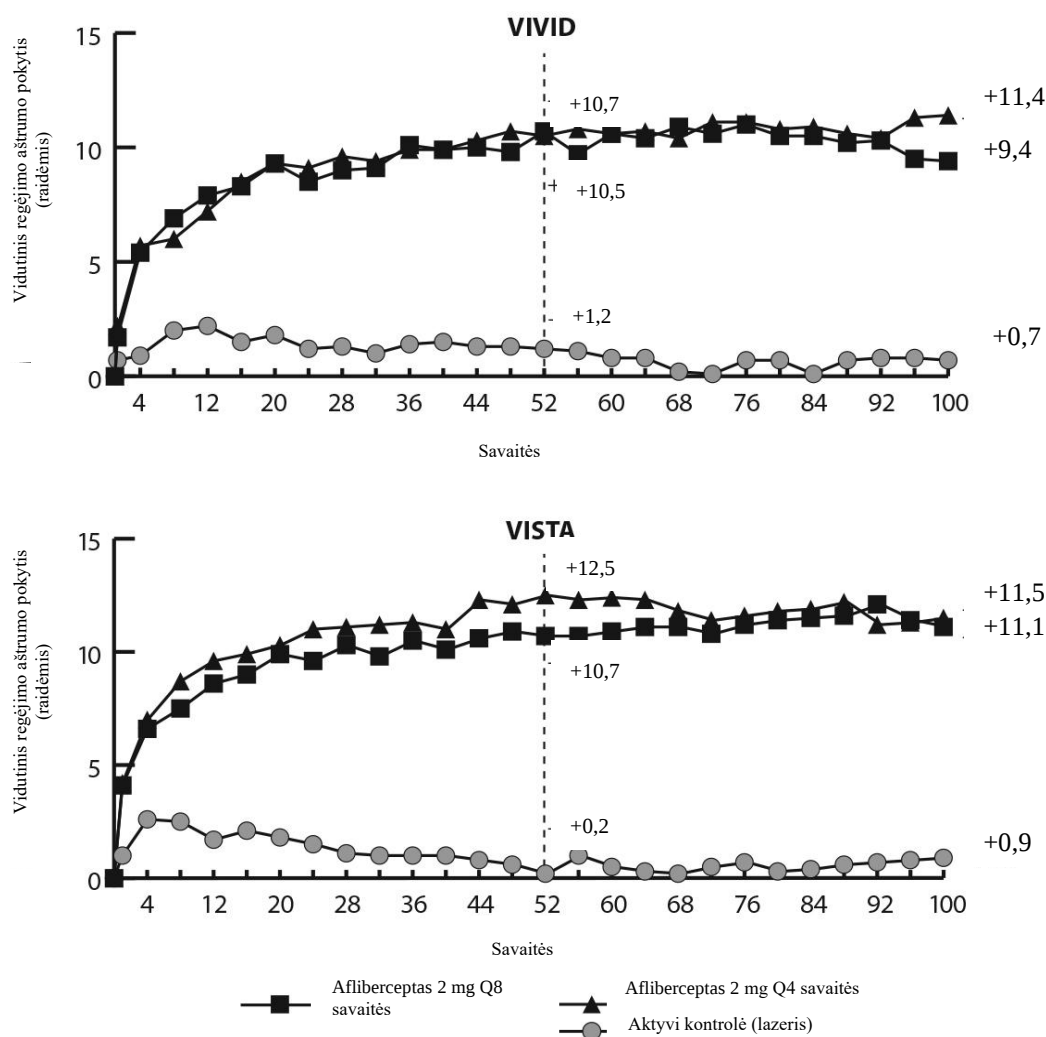
Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo vidutinis GKRA pokytis 52-ą savaitę nuo tyrimo pradžios. Abiejose aflibercepto 2Q8 ir aflibercepto 2Q4 grupėse nustatytas veiksmingumas buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei kontrolinėje grupėje. Ši nauda išliko iki 100-osios savaitės.

Išsamūs VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 5 lentelėje ir 4 paveiksle.

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę ir 100-ąją savaitę (visa analizės grupė (VAG, atliekant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP)) VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu

Veiksmingumo rezultatai	VIVID ^{DGDE}						VISTA ^{DGDE}					
	52 savaitės			100 savaitių			52 savaitės			100 savaitių		
	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 136)	Aktyvi kontrolė (lazeris) (N = 132)	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 136)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 132)	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 154)	Aktyvi kontrolė (lazeris) (N = 154)	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 154)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 154)
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT ^E raidžių skalę (SN)	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
MK vidurkio ^{B,C,E} skirtumas (97,5 % PI)	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)	
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Koreguotas skirtumas ^{D,C,E} (97,5 % PI)	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 5 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį
- B MK vidurkis ir PI pagal ANCOVA modelį, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas ir faktorius. Taip pat įtraukti regionai (Europa/Australija plg. Japonija) kaip VIVID^{DGDE} faktorius ir anksčiau buvęs miokardo infarktas (MI) ir (arba) koreguotas regėjimo aštrumas (KRA) kaip VISTA^{DGDE} faktorius
- C Skirtumą sudaro aflibercepto grupės reikšmė minus kontrolinės (lazerio) grupės reikšmė
- D Skirtumas su pasikliautiniu intervalu (PI) ir statistinis testas skaičiuojami naudojant *Mantel-Haenszel* testą, pritaikytą regionui (Europa/Australija plg. Japonija) VIVID^{DGDE} tyrime ir MI arba KRA medicininė anamnezė VISTA^{DGDE} tyrime
- E GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas
ADRG: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas
PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas
MK: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA
PI: pasikliautinis intervalas



4 pav. Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 100-osios savaitės, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę, VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu

Gydymo poveikis vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, pradinį HbA1c, pradinį regėjimo aštrumą, ankstesnį gydymą anti-KEAF preparatais), atlikus kiekvieno tyrimo atskirą ir bendrąją analizę, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje.

VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu atitinkamai 36 (9 %) ir 197 (43 %) pacientų anksčiau buvo gydyti anti-KEAF preparatais, vaisto išsiskyrimo iš organizmo laikotarpis buvo 3 mėnesiai arba ilgesnis. Gydymo poveikis pacientų, kurie anksčiau buvo gydomi KEAF inhibitoriumi, pogrupyje, buvo panašus į poveikį, nustatytą pacientams, kurie nebuvo gydomi KEAF inhibitoriumi.

Pacientai, sergantys abiejų akių liga, galėjo būti atrinkti gauti kitos akies gydymą anti-KEAF preparatais, jei gydytojas nustatė tokį poreikį. VISTA^{DGDE} tyrimo metu 217 (70,7 %) aflibercepto pacientų buvo skirtos aflibercepto injekcijos į abi akis iki 100-osios savaitės; VIVID^{DGDE} tyrimo metu 97 (35,8 %) aflibercepto pacientų buvo skirtas kitos akies gydymas anti-KEAF preparatais.

Nepriklausomame palyginamajame tyrime (DRCR.net Protocol T) lankstus dozavimo režimas rėmėsi griežtais OKT ir kartotino regėjimo gydymo kriterijais. Aflibercepto grupėje (n = 224) pagal šį gydymo režimą 52-ą savaitę pacientai vidutiniškai gavo 9,2 injekcijas, kas yra panašu į dozių kiekį, kurį gavo VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų aflibercepto 2Q8 grupės pacientai. Bendras efektyvumas aflibercepto grupėje Protocol T tyrime buvo panašus į aflibercepto 2Q8 grupės VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimuose. Protocol T tyrime pacientų dalis, kurių regėjimas nuo gydymo pradžios buvo

pagerėjęs mažiausiai 15 raidžių (vidutiniškai 13,3 raidėmis) buvo 42 %. Saugumo rezultatai parodė, kad bendras akių ir nesusijusių su akimis nepageidaujamų reiškinių (įskaitant ATE) dažnis buvo panašus visose gydymo grupėse kiekviename tyrime ir tarp tyrimų.

VIOLET – 100 savaičių trukmės, daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo DGDE sergantys pacientai ir kurio metu buvo lyginami trys skirtingi DGDE gydymo aflibercepto 2 mg dozavimo režimai po mažiausiai vienerių metų gydymo fiksuotais intervalais, kai gydymo pradžioje buvo viena po kitos suleistos 5 injekcijos kas mėnesį, o toliau vaistinio preparato buvo suleidžiama kas 2 mėnesius. Tyrimo metu buvo įvertinta, ar aflibercepto 2 mg dozavimas, pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo režimą (2T&E, kai injekcijų intervalai buvo palaikomi mažiausiai kas 8 savaites ir palaipsniui ilginami, remiantis klinikiniais ir anatominiais rezultatais), ir aflibercepto 2 mg dozavimas pagal poreikį (2PRN, kai pacientai buvo stebimi kas 4 savaites ir vaistinio preparato buvo suleidžiama pagal poreikį, remiantis klinikiniais ir anatominiais rezultatais), yra ne prastesni palyginti su aflibercepto 2 mg dozavimu kas 8 savaites (2Q8) antraisiais ir trečiaisiais gydymo metais.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės) buvo $0,5 \pm 6,7$ raidės 2T&E grupėje ir $1,7 \pm 6,8$ raidės 2PRN grupėje, palyginti su $0,4 \pm 6,7$ raidės 2Q8 grupėje, pasiekiant statistškai ne mažesnę veiksmingumą (angl. *non-inferiority*) ($p < 0,0001$ abiemis palyginimams; NI riba 4 raidės). GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 100-os savaitės atitiko 52-os savaitės rezultatus: $-0,1 \pm 9,1$ raidės 2T&E grupėje ir $1,8 \pm 9,0$ raidės 2PRN grupėje, palyginti su $0,1 \pm 7,2$ raidės 2Q8 grupėje. Vidutinis injekcijų skaičius per 100 savaičių 2Q8fix, 2T&E ir 2PRN grupėse atitinkamai buvo 12,3; 10,0 ir 11,5.

Akių ir sisteminės saugumo savybės visose 3 gydymo grupėse buvo panašios į stebėtąsias pagrindiniuose VIVID ir VISTA tyrimuose.

2T&E grupėje intervalų tarp injekcijų ilginimas ir trumpinimas vyko tyrėjo nuožiūra; tyrimo metu buvo rekomenduojama ilginti po 2 savaites.

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija

Anksčiau negydytiems pacientams azijiečiams, sergantiems miopine GNV, aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atsitiktinės atrankos, daugiacentrio, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Iš viso 121 pacientui buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (90 pacientų vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 27 iki 83 metų, vidutiniškai 58 metai. Miopinės GNV tyrime maždaug 36 % (33/91) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 10 % (9/91) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni.

Pacientams buvo atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 3:1 skirta leisti 2 mg aflibercepto į stiklakūnį arba atlikti placebo injekcijas vieną kartą tyrimo pradžioje, ir papildomas injekcijas kas mėnesį, jei liga išliko arba pasikartojė iki 24-os savaitės, kai buvo vertinama pagrindinė vertinamoji baigtis. 24-ą savaitę pacientams, kuriems iš pradžių buvo atsitiktinės atrankos būdu skirta vartoti placebo, galėjo būti atrinkti vartoti pirmąją aflibercepto dozę. Po to abiejų grupių pacientai toliau galėjo būti atrinkti papildomoms injekcijoms atlikti, jei liga išliko arba pasikartojė.

Skirtumas tarp grupių, kurioms buvo taikomas skirtingas gydymas, statistškai reikšmingai skyrėsi aflibercepto naudai pagal pagrindinę vertinamąją baigtį (GKRA pokytį) ir patvirtinamąjį antrinį veiksmingumo kriterijų (pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo 15 raidžių pagal GKRA) 24-ą savaitę nuo tyrimo pradžios. Skirtumas pagal pagrindines vertinamąsias baigtis išliko iki 48-os savaitės.

Išsamūs MYRROR tyrimo analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 6 lentelėje ir 5 paveiksle.

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24-ą savaitę (pirminė analizė) ir 48-ą savaitę (visas analizių rinkinys taikant PSDP^{A)}) MYRROR tyrimo metu

Veiksmingumo rezultatai	MYRROR			
	24 savaitės		48 savaitės	
	Afliberceptas 2 mg (N = 90)	Placebas (N = 31)	Aliberceptas 2 mg (N = 90)	Placebas/Afliberceptas 2 mg (N = 31)
Vidutinis raidžių balo pagal GKRA ^{B)} pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT (SN) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
MK vidurkis skirtumas ^{C,D,E)} (95 % PI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Svorinis skirtumas ^{D,F)} (95 % PI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) PSDP: paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimas

B) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas

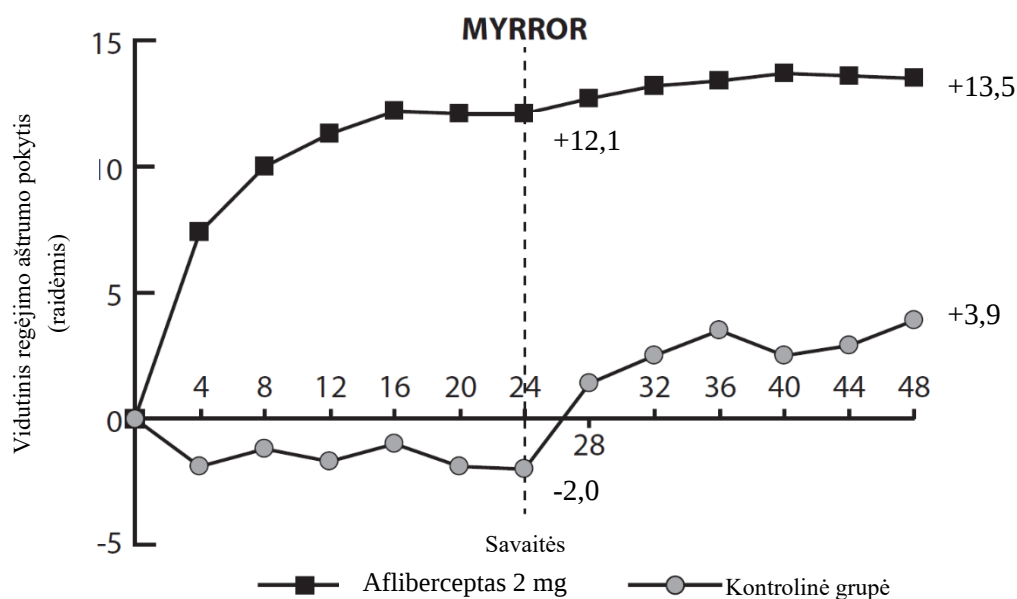
SN: standartinis nuokrypis

C) MK vidurkis: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA modelį

D) PI: pasikliautinis intervalas

E) MK vidurkio skirtumas ir 95 % PI pagal ANCOVA modelį, kai vertinamos gydymo grupės ir šalys (paskirties šalys) kaip fiksuoti poveikiai ir pradinį GKRA kaip kovariantą.

F) Skirtumas ir 95 % PI skaičiuojami naudojant Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testą, pritaikytą šaliai (paskirties šaliai)



5 pav.: Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48-os savaitės pagal gydymo grupę MYRROR tyrime (visas analizių rinkinys, PSDP)

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti aflibercepto tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Afliberceptas skiriamas tiesiog į stiklakūnį, siekiant sukelti lokalų poveikį akyje.

Absorbcija / pasiskirstymas

Į stiklakūnį suleistas afliberceptas lėtai absorbuojamas iš akies į sisteminę kraujotaką ir sisteminėje kraujotakoje aptinkamas neaktyvus, stabilus, su KEAF susijungusio komplekso pavidalu; tačiau tik „laisvas afliberceptas“ gali susijungti su endogeniniu KEAF.

Farmakokinetikos subtyrimo metu, suleidus į stiklakūnį 2 mg aflibercepto, 6 neovaskuline šlapiąja SGDD sergantiems pacientams, kuriems buvo dažnai imami mėginiai, didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje (sisteminė C_{max}), praėjus nuo 1 iki 3 parų po injekcijos, buvo maža, vidutiniškai 0,02 mikrogramų/ml (svyravo nuo 0 iki 0,054), o praėjus dviem savaitėms po injekcijos beveik visiems pacientams ji buvo neišmatuojama. Afliberceptas, skiriamas į stiklakūnį kas 4 savaites, plazmoje nesikaupia.

Vidutinė didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje yra maždaug nuo 50 iki 500 kartų mažesnė už koncentraciją, reikalingą 50 % nuslopinti biologinį sisteminio KEAF aktyvumą tyrimuose su gyvūnais, kuriems buvo nustatyti kraujospūdžio pokyčiai, kai cirkuliuojančio laisvo aflibercepto koncentracija pasiekė apytikriai 10 mikrogramų/ml, ir kraujospūdis grįžo į pradinį lygį, kai koncentracija sumažėjo apytikriai iki mažiau kaip 1 mikrogramo/ml. Tikėtina, kad pacientams į stiklakūnį suleidus 2 mg aflibercepto, vidutinė didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje yra daugiau nei 100 kartų mažesnė už koncentraciją, kuri, atliekant tyrimus su sveikais savanoriais, buvo reikalinga sujungti pusei maksimalaus sisteminio KEAF kiekio (2,91 mikrogramų/ml). Taigi sisteminis farmakodinaminis poveikis, pvz., poveikis kraujospūdžiui, nėra tikėtinas.

Šie farmakokinetikos rezultatai buvo patvirtinti farmakokinetikos tyrimais pacientams, kuriems yra CTVO, TVŠO, DGDE arba miopinė GNV: vidutinės laisvo aflibercepto C_{max} plazmoje buvo panašios (reikšmės varijavo 0,03-0,05 mikrogramų/ml intervale, individualiais atvejais neviršydamos 0,14 mikrogramų/ml reikšmės). Po to laisvo aflibercepto kiekis plazmoje palaipsniui, įprastai per vieną savaitę sumažėja, kol tampa mažesnis arba artimas žemutinei apskaičiavimo ribai. Neapskaičiuojamos koncentracijos pasiekiamos po 4 savaitių visiems pacientams iki kito vaisto pavartojimo.

Eliminacija

Kadangi Opuviz yra baltymų pagrindu sukurtas vaistinis preparatas, metabolizmo tyrimų nebuvo atlikta.

Laisvas afliberceptas jungiasi prie KEAF ir sudaro stabilų, inertinį kompleksą. Tikėtina, kad ir laisvas, ir sujungtas afliberceptas, kaip ir kiti dideli baltymai, pašalinamas proteolizinio katabolizmo būdu.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialių tyrimų su afliberceptu neatlikta.

VIEW2 tyrime dalyvavusių pacientų, iš kurių 40 % buvo sutrikusi inkstų funkcija (24 % lengvas, 15 % vidutinis ir 1 % sunkus inkstų funkcijos sutrikimas), farmakokinetinė analizė neparodė skirtumų, sprendžiant pagal aktyvaus vaisto koncentraciją plazmoje, kai injekcijos į stiklakūnį skiriamos kas 4 arba 8 savaites.

Panašūs rezultatai gauti GALILEO tyrime pacientams, kuriems yra CTVO, ir VIVID^{DGDE} tyrime pacientams, kuriems yra DGDE, ir MYRROR tyrime pacientams, kuriems yra miopinė GNV.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu kartotinių dozių toksinis poveikis pastebėtas, tik kai sisteminė ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma žymiai viršijančia maksimalią ekspoziciją žmogui, susidarančią į stiklakūnį suleidus numatytą klinikinę dozę, todėl klinikinė šio poveikio reikšmė yra maža.

Beždžionių, kurioms buvo skiriama aflibercepto į stiklakūnį, nosies kriauklių kvėpavimo epitelyje buvo nustatytos erozijos ir išopėjimai, kai sisteminė ekspozicija viršijo maksimalią ekspoziciją žmogui. Remiantis laisvo aflibercepto $C_{\max}$ ir AUC, ši sisteminė ekspozicija buvo maždaug 200 ir 700 kartų didesnė, palyginti su atitinkamomis reikšmėmis žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį. Beždžionėms skiriant 0,5 mg/akiai, kas atitinka nepageidaujamo poveikio nesukeliantį kiekį (angl. *No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*), sisteminė ekspozicija buvo 42 ir 56 kartus didesnė, atitinkamai remiantis $C_{\max}$ ir AUC.

Aflibercepto mutageninio arba kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Aflibercepto poveikis vystymuisi gimdoje nustatytas embriono-vaisiaus vystymosi tyrimuose su vaikingomis triušių patelėmis, vaistinio preparato leidžiant į veną (nuo 3 iki 60 mg/kg) ir po oda (nuo 0,1 iki 1 mg/kg). Vaikingoms patelėms NOAEL buvo atitinkamai 3 mg/kg arba 1 mg/kg. NOAEL vystymuisi nenustatytas. Skiriant 0,1 mg/kg, sisteminė ekspozicija, remiantis laisvo aflibercepto $C_{\max}$ ir bendroji AUC, buvo maždaug 17 ir 10 kartų didesnė, palyginti su atitinkamomis reikšmėmis žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį.

Poveikis patinų ir patelių vaisingumui buvo vertinamas kaip dalis 6 mėnesių trukmės tyrimo su beždžionėmis, kurioms afliberceptas buvo leidžiamas į veną 3-30 mg/kg dozėmis. Skiriant visas tiriamas dozes, buvo nustatytas mėnesinių nebuvimas arba nereguliarios mėnesinės, susijusios su patelių reprodukcinio hormono koncentracijos pokyčiais, ir spermos morfologijos bei judrumo pokyčiai. Remiantis laisvo aflibercepto $C_{\max}$ ir AUC, kurie nustatyti į veną suleidus 3 mg/kg dozę, sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 4900 kartų ir 1500 kartų didesnė, palyginti su ekspozicija žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį. Visi pokyčiai buvo grįžtami.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas
Sacharozė
Polisorbatas 20
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

43 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytą flakoną galima laikyti ne šaldytuve, ne aukštesnėje kaip 30 °C kambario temperatūroje ne ilgiau kaip 3 dienas. Atidarius flakoną, reikia laikytis aseptinių sąlygų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tik flakono pakuotė

Tirpalas flakone (I tipo stiklo), užkimštame kamščiu (butilo gumos). Kiekviename flakone yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio. Pakuotės dydis: 1 flakonas.

Flakono + filtro adatos pakuotė

Tirpalas flakone (I tipo stiklo), užkimštame kamščiu (butilo gumos), ir 18 G × 1½ colio, 5 mikronų filtro adata. Kiekviename flakone yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio. Pakuotės dydis: 1 flakonas + 1 filtro adata.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui į vieną akį.

Flakone yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį.

Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniam tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Tik flakono pakuotė

Paruošti ir injekcijai į stiklakūnį reikia šių vienkartinių medicinos priemonių:

- 5 µm filtro adatos (18-G x 1½");
- injekcinės adatos (30-G x ½");
- 1 ml sterilaus švirkšto (su 0,05 ml žyme).

Šios medicinos priemonės į šią pakuotę neįtrauktos.

Flakono + filtro adatos pakuotė

Paruošti ir injekcijai į stiklakūnį reikia šių vienkartinių medicinos priemonių:

- 5 µm filtro adatos (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, pateikta);
- injekcinės adatos (30 G x ½", su šia pakuote netiekama);
- 1 ml sterilaus švirkšto (su 0,05 ml žyme, su šia pakuote netiekama).

Filtro adata:

Filtro adata, neskirta injekcijai į odą. Filtro adatos negalima autoklavuoti.

Nenaudokite, jei individuali pakuotė pažeista. Panaudotą filtro adatą išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę.

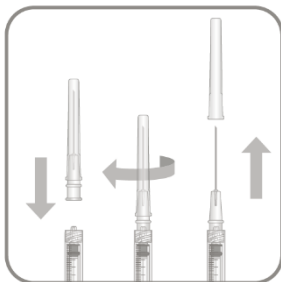
Ispėjimas: pakartotinis filtro adatos naudojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą ir (arba) sužalojimą. Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

Flakono naudojimo instrukcija:

1. Nuimkite plastikinį dangtelį ir dezinfekuokite išorinę guminio flakono kamščio dalį.

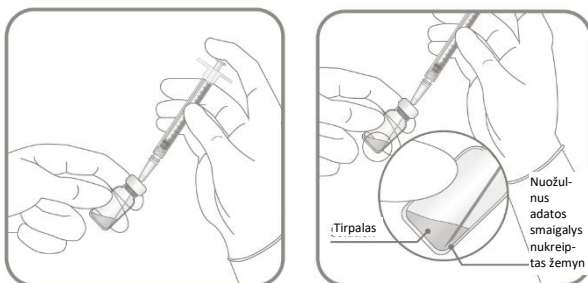


2. Prie 1 ml sterilaus švirkšto pritvirtinkite 18-G $\times$ 1 ½ colio, 5 mikronų filtravimo adatą.



3. Stumkite filtro adatą į flakono kamščio centrą, kol adata bus visiškai įstumta į flakoną, o jos smaigalys pasieks flakono dugną arba dugno kraštą.

4. Laikydami aseptinės technikos, ištraukite visą Opuviz flakono turinį į švirkštą, laikydami flakoną stačioje padėtyje, šiek tiek pakreiptą, kad būtų lengviau ištraukti tirpalą. Kad nebūtų įtraukta oro, įsitikinkite, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys yra panardintas į skystį. Traukdami tirpalą, dar labiau pakreipkite flakoną, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys liktų panardintas į skystį.

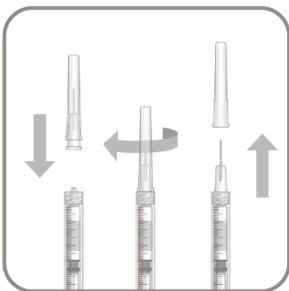


5. Baigdami ištraukti tirpalą iš flakono, įsitikinkite, jog stūmoklio trauklė pakankamai atitraukta, kad filtro adata liktų visiškai tuščia.

6. Nuimkite filtro adatą ir tinkamai ją išmeskite.

Pastaba: filtro adatos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.

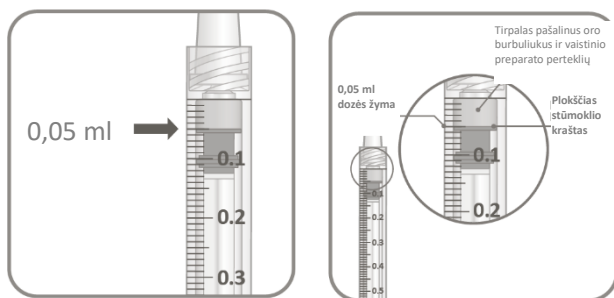
7. Laikydami aseptinės technikos, ant švirkšto antgalio tvirtai užsukite 30 G $\times$ ½ colio injekcinę adatą.



8. Laikydami švirkštą su vertikaliai į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.



9. Pašalinkite visus oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspausdami stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su 0,05 ml žyma ant švirkšto.



10. Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš vienkartinio flakono gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2024 m. lapkričio 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opuviz 40 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

1 ml injekcinio tirpalo yra 40 mg aflibercepto (*afliberceptum*)*.

Viename užpildytame švirkšte yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 4 mg aflibercepto. Tai leidžia iš šio kiekio gauti vienkartinę 0,05 ml dozę, kurioje yra 2 mg aflibercepto, suaugusiems pacientams.

*Sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) 1 ir 2 receptorių ekstraląstelių domenų fragmentų, sujungtas su žmogaus IgG1 Fc fragmentu ir gaminamas kininio žiurkėnuko kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename injekcinio tirpalo mililitre yra 0,3 mg polisorbato 20 (E 432).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas (injekcija)

Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas, izoosmosinis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Opuviz skirtas suaugusiems

- neovaskulinei (šlapiajai) senatvinei geltonosios dėmės degeneracijai (SGDD) gydyti (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl geltonosios dėmės edemos, atsiradusios po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO), gydyti (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE) (žr. 5.1 skyrių),
- regėjimo sutrikimui dėl miopinės gyslainės neovaskuliarizacijos (miopinės GNV) (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Opuviz vartojamas tik injekcijomis į stiklakūnį.

Opuviz turi leisti tik kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties.

Dozavimas

Šlapioji SGDD

Rekomenduojama Opuviz dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Gydyti Opuviz pradedama skiriant vieną injekciją per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos trys dozės. Tada gydymo intervalas ilginamas iki dviejų mėnesių.

Remiantis gydytojo nustatytais regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatais, gali būti palaikomas dviejų mėnesių gydymo intervalas arba jis gali būti toliau ilginamas, taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą. Tai yra intervalai tarp injekcijų ilginami 2-iem ar 4-iomis savaitėmis taip, kad būtų palaikomi stabiliūs regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai. Jei regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai pablogėja, gydymo intervalas turi būti atitinkamai trumpinamas.

Tarp injekcijų paciento stebėti nėra būtina. Gydytojo sprendimu apžiūros vizitai gali būti dažnesni negu numatytos injekcijos.

Gydymo intervalai, kurie buvo ilgesni nei keturi mėnesiai arba trumpesni nei 4 savaitės tarp injekcijų, tirti nebuvo (žr. 5.1 skyrių).

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos okliuzijos (TVO) (tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO))

Rekomenduojama Opuviz dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Suleidus pirmąją injekciją, toliau vaistinio preparato skiriama kas mėnesį. Intervalas tarp dviejų dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Jei regėjimo ir anatomicinės apžiūros rezultatais nustatoma, kad tolimesnis gydymas pacientui bus nenaudingas, gydymą Opuviz reikia nutraukti.

Gydymas kas mėnesį tęsiamas iki tol, kol pasiekiamas didžiausias regos aštrumas ir (arba) nenustatoma ligos požymių. Gali prireikti skirti tris ar daugiau kasmėnesinių injekcijų iš eilės.

Gydymą galima tęsti palaipsniui ilginant intervalus tarp injekcijų, palaikant stabilius regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatus. Vis dėlto nėra pakankamai duomenų, kuriais remiantis būtų galima daryti išvadą apie šių intervalų trukmę. Jei regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatai pablogėja, atitinkamai turi būti trumpinami intervalai tarp injekcijų.

Stebėsenos ir gydymo režimas turi būti nustatomas gydančio gydytojo, besiremiančio individualiu paciento organizmo atsaku.

Ligos stebėsenai gali būti priskiriami šie metodai: klinikinis tyrimas, funkcinis tyrimas arba vaizdiniai tyrimo metodai (pvz., optinė koherentinė tomografija arba fluoresceino angiografija).

Diabetinė geltonosios dėmės edema

Rekomenduojama Opuviz dozė yra 2 mg aflibercepto, atitinkanti 0,05 ml.

Gydyti Opuviz pradedama skiriant vieną injekciją per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos penkios dozės, o vėliau skiriama viena injekcija kas 2 mėnesius.

Remiantis regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros rezultatų vertinimu, gydytojo sprendimu gali būti palaikomas 2 mėnesių intervalas tarp injekcijų arba individualizuojamas, pvz., taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą. Tai yra gydymo intervalai tarp injekcijų dažniausiai ilginami po dvi savaites, palaikant stabilius regėjimo ir (arba) anatomicinės apžiūros

rezultatus. Duomenys apie ilgesnius nei 4 mėnesių gydymo intervalus yra riboti. Jei regėjimo ir (arba) anatominės apžiūros rezultatai pablogėja, turi būti atitinkamai trumpinami intervalai tarp injekcijų. Trumpesni nei 4 savaitių gydymo intervalai neištirti (žr. 5.1 skyrių).

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

Jei regėjimo ir anatominės apžiūros rezultatais nustatoma, kad tolimesnis gydymas pacientui bus nenaudingas, gydymą Opuviz reikia nutraukti.

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija

Rekomenduojama Opuviz dozė yra viena 2 mg aflibercepto injekcija į stiklakūnį, atitinkanti 0,05 ml.

Jei regėjimo ir anatominės apžiūros rezultatais nustatoma, kad liga nepraėjo, galima skirti papildomas dozes. Ligos pasikartojimus reikia traktuoti kaip naują ligos pasireiškimą.

Gydantis gydytojas turi pasirinkti, kas kiek laiko apžiūrės pacientą.

Intervalas tarp dviejų dozių turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Ypatingos populiacijos

Kepenų ir (arba) inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų ir (arba) inkstų funkcija sutrikusi, specialių aflibercepto tyrimų neatlikta.

Turimi duomenys nerodo, kad šiems pacientams reikėtų koreguoti aflibercepto dozę (žr. 5.2 skyrių).

Senyvo amžiaus populiacija

Specialių priemonių taikyti nereikia. Vyresnių nei 75 metų pacientų, sergančių diabetine geltonosios dėmės edema (DGDE), gydymo patirtis yra ribota.

Vartojimo metodas

Injekcijas į stiklakūnį turi atlikti kvalifikuotas gydytojas, turintis injekcijų į stiklakūnį atlikimo patirties, laikydamasis medicininių standartų ir atitinkamų gairių. Visuomet reikia užtikrinti tinkamą anesteziją ir aseptines sąlygas, įskaitant vietinio poveikio plataus spektro antimikrobinių preparatų naudojimą (pvz., joduotu povidonu patepti odą aplink akį, akies voką ir akies paviršių). Rekomenduojama atlikti chirurginę rankų dezinfekciją, mūvėti sterilias pirštines, naudoti sterilią uždangą ir sterilų akies vokų skėtiklį (arba analogišką įtaisą).

Iš karto po injekcijos į stiklakūnį reikia stebėti, ar pacientams nedidėja akispūdis. Tinkami stebėsenos metodai gali būti regos nervo disko perfuzijos tikrinimas arba tonometrija. Jeigu prireiktų, turi būti galimybė atlikti sterilią paracentezę.

Po injekcijos į stiklakūnį suaugusiems pacientams reikia paaiškinti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokius endoftalmitui būdingus simptomus (pvz., akies skausmą, akies paraudimą, fotofobiją, neryškų regėjimą).

Kiekvieną užpildytą švirkštą reikia naudoti tik vienai akiai gydyti. Kartotinių dozių vartojimas iš užpildyto švirkšto gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų.

Suaugusieji

Užpildytame švirkšte yra didesnis aflibercepto kiekis už rekomenduojamą 2 mg dozę (atitinkančią 0,05 ml injekcinio tirpalo). Švirkšte esantis ištraukiamas tūris yra kiekis, kurį galima pašalinti iš švirkšto ir kurio viso negalima suvartoti. Opuviz užpildyto švirkšto ištraukiamas tūris yra mažiausiai 0,1 ml. **Prieš leidžiant rekomenduojamą dozę, būtina pašalinti perteklinį tūrį** (žr. 6.6 skyrių).

Suleidus visą užpildyto švirkšto tūrį, galimas perdozavimas. Kad pašalintumėte oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspauskite stūmoklį, kad **viršutinį kraštą po guminio kamščio gaubteliu sulygintumėte su skaidria dozės žyma ant švirkšto** (atitinka 0,05 ml, t. y. 2 mg aflibercepto) (žr. 4.9 ir 6.6 skyrius).

Injekcinę adatą reikia įdurti į stiklakūnio ertmę, 3,5-4,0 mm už limbo, vengiant horizontalaus meridiano ir nukreipiant ją į akies obuolio centrą. Tuomet suleidžiamas 0,05 ml injekcinio tirpalo kiekis; kiekvienai paskesnei injekcijai reikia parinkti skirtingą odenos vietą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą po injekcijos reikia išmesti.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas afliberceptui arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Aktyvi arba įtariama akies arba aplinkinių audinių infekcija.

Aktyvus sunkus vidinis akies uždegimas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Reakcijos, susijusios su injekcijomis į stiklakūnį

Injekcijos į stiklakūnį, įskaitant afliberceptą, yra susijusios su endoftalmitu, vidiniu akies uždegimu, plėštine tinklainės atšoka, tinklainės įplyšimu ir jatrogenine traumine katarakta (žr. 4.8 skyrių).

Leidžiant Opuviz, visada būtina laikytis tinkamų aseptikos sąlygų. Be to, savaitę po injekcijos pacientus reikia stebėti, kad infekcijos atsiradimo atveju būtų galima pradėti ankstyvą gydymą. Suaugusius pacientus reikia įspėti, kad jie nedelsdami praneštų apie bet kokią simptomą, verčiantį galvoti apie endoftalmitą arba apie bet kokią kitą anksčiau minėtą komplikaciją.

Užpildytame švirkšte yra didesnis vaistinio preparato kiekis už suaugusiems pacientams rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį (žr. 4.2 ir 4.6 skyrius).

Per 60 minučių po injekcijos į stiklakūnį, įskaitant aflibercepto injekcijas, buvo akispūdžio padidėjimo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Pacientams, kuriems prastai kontroliuojama glaukoma, reikia specialių atsargumo priemonių (kai akispūdis ≥ 30 mmHg, aflibercepto leisti negalima). Visais atvejais būtina ir matuoti akispūdį, ir tikrinti regos nervo disko perfuziją bei tinkamai gydyti šiuos sutrikimus.

Imunogeninės savybės

Kadangi afliberceptas yra terapinis baltymas, jis turi potencialių imunogeninių savybių (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia pasakyti, kad praneštų apie bet kokius vidinio akies uždegimo požymius ir simptomus, pvz., skausmą, fotofobiją arba paraudimą, kurie gali būti klinikiniai padidėjusio jautrumo požymiai.

Sisteminis poveikis

Buvo gauta pranešimų apie sisteminį nepageidaujamą poveikį suleidus KEAF inhibitorių į stiklakūnį, įskaitant hemoragijas už akies ribų ir arterijų tromboembolinius reiškinius, taigi yra teorinė rizika, kad tai gali būti susiję su KEAF slopinimu. Duomenų apie CTVO, TVŠO, DGDE arba miopinę GNV sergančių pacientų, kuriems per paskutinius 6 mėnesius buvo insultas, praeinančios smegenų išemijos priepuoliai arba miokardo infarktas, gydymo saugumą nepakanka. Gydant tokius pacientus reikia laikytis atsargumo priemonių.

Kita

Šiam, kaip ir kitiems į stiklakūnį skiriamiems anti-KEAF preparatams nuo SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV, yra būdinga:

- Nėra sistemiskai ištirtas gydymo saugumas ir veiksmingumas, aflibercepto skiriant į abi akis tuo pačiu metu (žr. 5.1 skyrių). Jei tuo pačiu metu gydomos abi akys, tai gali lemti padidėjusią sisteminę ekspoziciją, kuri gali padidinti sisteminių nepageidaujamų reiškinių riziką.
- Vartojimas kartu su kitais anti-KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktorius) preparatais. Nėra jokių duomenų apie aflibercepto vartojimą kartu su kitais anti-KEAF vaistiniais preparatais (sistemiskai arba akyje).
- Rizikos veiksniais, susijusiems su tinklainės pigmentinio epitelio plyšimu po šlapiosios SGDD gydymo anti-KEAF preparatais, priskiriama plati ir (arba) aukšta tinklainės pigmentinio epitelio atšoka. Pacientams, kuriems yra šių tinklainės pigmentinio epitelio plyšimo rizikos veiksnių, pradedant gydymą afliberceptu, reikia laikytis atsargumo priemonių.
- Pacientams, kuriems yra regmatogeninė tinklainės atšoka arba 3 ar 4 stadijos geltonosios dėmės skylės, gydymo taikyti negalima.
- Įvykus tinklainės plyšimui, vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti tik tada, kai plyšimas pakankamai sugis.
- Vaistinio preparato injekcijos leisti negalima ir gydymą galima atnaujinti ne anksčiau kitos numatytos injekcijos laiko, jei:
 - geriausiai koreguoto regėjimo aštrumas (GKRA) sumažėjo ≥ 30 raidžių, palyginti su ankstesniu regėjimo aštrumo vertinimu;
 - po tinklainės įvyko hemoragija, apimanti tinklainės duobutės centrą, arba jei hemoragijos apimtis yra ≥ 50 % viso pažeidimo ploto.
- Vaistinio preparato injekcijų negalima leisti 28 paras iki planuojamos chirurginės akies operacijos ir tiek pat laiko po jos.
- Nėštumo metu aflibercepto vartoti negalima, nebent galima nauda viršija galimą riziką vaisiui (žr. 4.6 skyrių).
- Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės aflibercepto injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.6 skyrių).
- Pacientų, sergančių išemine CTVO ir TVŠO, gydymo patirtis yra ribota. Pacientams, kuriems yra nustatyti negrįžtami išemijos sukelti klinikiniai regėjimo funkcijos praradimo požymiai, gydymas nerekomenduojamas.

Populiacijos, apie kurias duomenų nepakanka

I tipo diabeto sukelta DGDE sergančių tiriamųjų arba diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatytas virš 12 % HbA1c arba proliferacinė diabetinė retinopatija, gydymo patirtis yra ribota.

Aflibercepto vartojimas pacientams, kuriems nustatytos aktyvios sisteminės infekcijos arba pacientams, kuriems tuo pat metu yra tokios akių būklės, kaip tinklainės atšoka arba geltonosios dėmės skylė, neiširtas. Taip pat nėra diabetu sergančių pacientų, kuriems nustatyta nekontroliuojama hipertenzija, gydymo afliberceptu patirties. Gydydamas tokius pacientus, gydytojas turi atsižvelgti į šios informacijos trūkumą.

Nėra aflibercepto vartojimo miopine GNV sergantiems pacientams ne azijiečiams, anksčiau nuo miopinės GNV gydytiems pacientams ir pacientams, kuriems yra pakitimų ne duobutėje, patirties.

Informacija apie pagalbines medžiagas

Šio vaistinio preparato dozavimo vienetą yra

- mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.
- 0,015 mg polisorbato 20 kiekvienoje 0,05 ml dozėje, tai atitinka 0,3 mg/ml. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Papildomas fotodinaminės verteporfino terapijos (FDT) naudojimas kartu su afliberceptu netirtas, todėl saugumo duomenys nenustatyti.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 3 mėnesius po paskutinės aflibercepto injekcijos į stiklakūnį (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie aflibercepto vartojimą nėštumo metu nėra.

Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį embrionui ir (arba) vaisiui (žr. 5.3 skyrių).

Nors sisteminė ekspozicija, pavartojus Opuviz į akį, yra labai maža, šio vaistinio preparato nėštumo metu vartoti negalima, nebent galima nauda viršija galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Remiantis labai ribotais duomenimis žmonėms, afliberceptas gali išsiskirti į motinos pieną mažais kiekiais. Afliberceptas yra didelė baltymo molekulė, todėl tikimasi, kad kūdikis absorbuos minimalų vaistinio preparato kiekį. Aflibercepto poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas.

Laikantis atsargumo priemonių, Opuviz vartojimo metu žindyti nerekomenduojama.

Vaisingumas

Didelės sisteminės ekspozicijos tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad afliberceptas gali pažeisti patinų ir patelių vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Pavartojus vaistinį preparatą į akį, tokio poveikio nesitikima, kadangi sisteminė ekspozicija labai maža.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Aflibercepto injekcija turi nedidelį poveikį gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus, nes galimi laikini regėjimo sutrikimai, susiję arba su injekcija, arba su akies apžiūra. Pacientai turi nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų, kol regėjimo funkcija pakankamai atsistatys.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Saugumo populiaciją iš viso sudarė 3 102 pacientai, dalyvavę aštuoniuose III fazės tyrimuose. Iš jų 2 501 pacientai buvo gydomi skiriant rekomenduojamą 2 mg dozę.

Su injekcijos procedūra susijusios sunkios nepageidaujamos akių reakcijos tiriamoje akyje, įskaitant apakimą, endoftalmitą, tinklainės atšoką, trauminę kataraktą, kataraktą, stiklakūnio hemoragiją, stiklakūnio atšoką, ir padidėjusį akispūdį, pasireiškė mažiau nei po 1 iš 1 900 aflibercepto injekcijų į stiklakūnį (žr. 4.4 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos (mažiausiai 5 % pacientų, kurie buvo gydomi afliberceptu) buvo junginės hemoragija (25 %), tinklainės hemoragija (11 %), sumažėjęs regėjimo aštrumas (11 %), akies skausmas (10 %), katarakta (8 %), padidėjęs akispūdis (8 %), stiklakūnio atšoka (7 %) ir stiklakūnio drumstys (7 %).

Lentelėje pateikiamos nepageidaujamos reakcijos

Žemiau aprašytiems saugumo duomenims priskiriamos visos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos aštuonių III fazės klinikinių tyrimų metu šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms, turinčios galimą priežastinį ryšį su injekcijos procedūra arba vaistiniu preparatu.

Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, taikant tokį apibūdinimą:

labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$ pacientų), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos į vaistą pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Visos nepageidaujamos reakcijos į vaistą, nustatytos atliekant III fazės tyrimus (jungtiniai III fazės tyrimų duomenys šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms) arba saugumo stebėjimą vaistiniam preparatui patekus į rinką

Organų sistemų klasės	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Imuninės sistemos sutrikimai	Nedažnas	Padidėjęs jautrumas***
Akių sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, tinklainės hemoragija, junginės hemoragija, akies skausmas
	Dažnas	Tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas*, tinklainės pigmentinio epitelio atšoka, tinklainės degeneracija, stiklakūnio hemoragija, katarakta, žievinė katarakta, branduolinė katarakta, subkapsulinė katarakta, ragenos erozija, ragenos abrazijs, padidėjęs akispūdis, neryškus regėjimas, stiklakūnio drumstys, stiklakūnio atšoka, skausmas injekcijos vietoje, svetimkūnio pojūtis akyse, sustiprėjęs ašarojimas, akies voko edema, hemoragija injekcijos vietoje, taškinis keratitas, junginės hiperemija, akies hiperemija
	Nedažnas	Endoftalmitas**, tinklainės atšoka, tinklainės plyšys, iritas, uveitas, iridociklitas, lęšiuko drumstis, ragenos epitelio defektas, injekcijos vietos sudirginimas, neįprastas pojūtis akyje, akies voko sudirginimas, priekinės kameros uždegimas, ragenos edema
	Retas	Aklumas, trauminė katarakta, vitritas, hipopionas
	Dažnis nežinomas	Skleritas****

* Būklės, susijusios su šlapiaja SGDD. Nustatyta tik šlapiosios SGDD tyrimais.

** Bakteriologiškai teigiamas ir bakteriologiškai neigiamas endoftalmitas.

*** Saugumo stebėjimo vaistinį preparatą pateikus į rinką metu pranešta apie padidėjusį jautrumą, įskaitant išbėrimą, niežėjimą, dilgėlinę ir pavieniais atvejais sunkias anafilaksines / anafilaktoidines reakcijas.

**** Remiantis poregistracinio laikotarpio pranešimais.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Šlapiosios SGDD III fazės tyrimų metu pacientams, vartojantiems antitrombozinius preparatus, padidėjo junginės hemoragijų dažnis. Ranibizumabu ir afliberceptu gydytų pacientų grupėse šis padidėjęs dažnis buvo panašus.

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai (ang. *Arterial thromboembolic events*, ATE) yra nepageidaujami reiškiniai, galimai susiję su sisteminiu KEAF slopinimu. Egzistuoja teorinė arterijų tromboembolinių reiškinų, įskaitant insultą ir miokardo infarktą, rizika, į stiklakūnį suleidus KEAF inhibitorių. Aflibercepto klinikiniuose tyrimuose pacientams, sergantiems SGDD, DGDE, TVO, miopine GNV ir neišnešiotų naujagimių retinopatija (NNR), buvo pastebėtas mažas arterijų tromboembolinių reiškinų

dažnis. Visoms indikacijoms pastebimų skirtumų tarp grupių, gydytų afliberceptu ir atitinkamu lyginamuoju preparatu, nenustatyta.

Kaip ir kiti terapiniai baltymai, afliberceptas turi potencialių imunogeninių savybių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu kas mėnesį buvo vartojamos vaistinio preparato dozės iki 4 mg ir pasitaikė pavienių perdozavimo atvejų pavartojus 8 mg dozę.

Perdozavus didesnis injekcijos tūris gali padidinti akispūdį. Todėl perdozavimo atveju reikia dažnai matuoti akispūdį ir, jei gydantis gydytojas nusprendžia, pradėti tinkamą gydymą (žr. 6.6 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – oftalmologiniai / neovaskuliarizaciją slopinantys vaistai.

ATC kodas – S01LA05.

Afliberceptas yra rekombinantinis sulietas baltymas, sudarytas iš žmogaus KEAF 1 ir 2 receptorių ekstraląstelinio domenų fragmentų, sujungtų su žmogaus IgG1 Fc fragmentu.

Afliberceptas gaminamas kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) K1 ląstelėse rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Afliberceptas veikia kaip tirpus konkuruojantis receptorius, kuris prisijungia prie KEAF-A ir PAF didesniu afinitetu negu natūralūs receptoriai ir taip gali slopinti šių KEAF giminingų receptorių prisijungimą ir aktyvinimą.

Veikimo mechanizmas

Kraujagyslių endotelio augimo faktorius-A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF) yra KEAF grupės angiogeninių faktorių atstovai, kurie gali veikti kaip endotelio ląstelių stiprūs mitogeniniai, chemotaksiniai ir kraujagyslių pralaidumo faktoriai. KEAF veikia per du tirozinkinazės receptorių, KEAFR-1 ir KEAFR-2, esančius endotelio ląstelių paviršiuje. PAF jungiasi tik prie KEAFR-1, kuris yra ir leukocitų paviršiuje. KEAF-A, pernelyg aktyvindamas šiuos receptorių, gali lemti patologinę neovaskuliarizaciją ir pernelyg intensyvių kraujagyslių pralaidumą. Vykstant šiems procesams, PAF ir KEAF-A gali veikti sinergistiškai ir, kaip žinoma, skatinti leukocitų infiltraciją ir kraujagyslių uždegimą.

Opuviz yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <https://www.ema.europa.eu>.

Farmakodinaminis poveikis

Šlapioji SGDD

Šlapiajai SGDD būdinga patologinė gyslainės neovaskuliarizacija (GNV). Kraujo bei skysčių prasisunkimas iš GNV vietos gali sukelti tinklainės sustorėjimą arba edemą ir (arba) hemoragiją po tinklaine ir (ar) pačioje tinklainėje, dėl ko prarandamas regėjimo aštrumas.

Afliberceptu gydomiems pacientams (viena injekcija per mėnesį tris mėnesius iš eilės, paskui viena injekcija kas 2 mėnesius) centrinis tinklainės sustorėjimas [CTS] sumažėjo netrukus po gydymo pradžios, o GNV vidutinė pažeidimo apimtis sumažėjo ir atitiko gydymo ranibizumabu po 0,5 mg kas mėnesį rezultatus.

VIEW1 tyrimo metu optinės koherencinės tomografijos (OKT) būdu buvo nustatytas vidutinis CTS sumažėjimas (52-ą savaitę atitinkamai -130 ir -129 mikronai tyrimo grupėse, kuriose buvo vartojama aflibercepto po 2 mg kas du mėnesius ir ranibizumabas po 0,5 mg kas mėnesį). VIEW2 tyrimo metu, irgi 52-ą savaitę, OKT būdu buvo nustatytas vidutinis CTS sumažėjimas (52-ą savaitę atitinkamai -149 ir -139 mikronai tyrimo grupėse, kuriose buvo vartojama aflibercepto po 2 mg kas du mėnesius ir ranibizumabas po 0,5 mg kas mėnesį). GNV apimties ir CTS sumažėjimas paprastai išlikdavo ir antraisiais tyrimo metais.

ALTAIR tyrime, kuriame dalyvavo anksčiau nuo šlapiosios SGDD negydyti japonai pacientai, buvo nustatyti panašūs rezultatai kaip ir VIEW tyrimuose, gydymo pradžioje 3 pirmąsias aflibercepto 2 mg injekcijas vartojant kas mėnesį, po to suleidžiant vieną injekciją po 2 mėnesių ir toliau pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemą su kintamais gydymo intervalais (ilginant intervalą 2-iem ar 4-iomis savaitėmis) iki ilgiausio 16 savaičių intervalo, vertinant iš anksto numatytus kriterijus. 52-ą savaitę OKT būdu buvo nustatytas vidutinis centrinės tinklainės storio [CTS] sumažėjimas -134,4 ir 126,1 mikronai, atitinkamai grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. 52-ą savaitę pacientų dalis, kuriems OKT būdu nenustatyta skysčio, buvo 68,3 % ir 69,1 % grupėse, kuriose intervalas atitinkamai buvo ilginamas 2-iem ir 4-iomis savaitėmis. Antraisiais ALTAIR tyrimo metais CTS sumažėjimas bendrai išsilaikė abiejose gydymo grupėse.

ARIES tyrimas buvo skirtas įvertinti, ar intervalų tarp aflibercepto 2 mg injekcijų ilginimo dozavimo režimas, pradėtas iš karto suleidus 3 pirmąsias injekcijas kas mėnesį ir vieną papildomą injekciją po 2 mėnesių, yra ne prastesnis, lyginant su intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimu, pradėtu po vienerių gydymo metų. Pacientams, kuriems tyrimo metu bent kartą reikėjo vartoti vaistą dažniau nei Q8 dozavimo režimu, CTS išliko didesnis, tačiau vidutinis CTS sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 104 savaitės buvo -160,4 mikronai, panašiai kaip pacientams, gydytiems pagal Q8 dozavimo režimą ar retesniais intervalais.

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO ir TVŠO

Esant CTVO ir TVŠO, pasireiškia tinklainės išemija, sukelianti kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) atpalaidavimą, kuris destabilizuoja tvirtas jungtis ir skatina endotelio ląstelių proliferaciją. KEAF stimuliavimas yra susijęs su kraujo-tinklainės barjero suardymo, padidėjusio kraujagyslių pralaidumo, tinklainės edemos ir neovaskuliarizacijos komplikacijomis.

Pacientams, gydytiems šešiomis kas mėnesį viena po kitos atliktomis aflibercepto 2 mg injekcijomis, nustatytas nuolatinis, greitas ir stiprus morfologinis atsakas (išmatuotas vidutinio CTS pagerėjimu). Visuose trijuose tyrimuose (COPERNICUS (CTVO): -457 mikronai, lyginant su -145 mikronais; GALILEO (CTVO): -449 mikronai, lyginant su -169 mikronais; VIBRANT (TVŠO): -280 mikronų, lyginant su -128 mikronais) 24-ą skyrimo savaitę CTS sumažėjimas buvo statistiškai reikšmingai didesnis lyginant su kontroline grupe. CTS sumažėjimas, lyginant su tyrimo pradžia, išsilaikė iki kiekvieno tyrimo pabaigos (iki 100-osios COPERNICUS tyrimo savaitės, 76-osios GALILEO tyrimo savaitės ir 52-osios VIBRANT tyrimo savaitės).

Diabetinė geltonosios dėmės edema

Diabetinė geltonosios dėmės edema yra diabetinės retinopatijos pasekmė, ir jai yra būdingas padidėjęs kraujagyslių pralaidumas ir tinklainės kapiliarų pažeidimas, dėl ko gali būti prarandamas regėjimo aštrumas.

Pradėjus gydymą, afliberceptu gydytiems pacientams, iš kurių daugumai buvo diagnozuotas II tipo diabetas, netrukus buvo nustatytas greitas ir stiprus morfologinis atsakas (CTS, DRSS lygis).

VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu statistiškai reikšmingai didesnis vidutinis CTS sumažėjimas nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės buvo pastebėtas pacientams, gydytiems afliberceptu, lyginant su kontroline grupe, gydyta lazeriu, atitinkamai -192,4 ir -183,1 mikrono 2Q8 aflibercepto grupėse ir -66,2 bei -73,3 mikrono kontrolinėse grupėse. VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu 100-ąją savaitę išliko atitinkamai -195,8 ir -191,1 mikrono sumažėjimas 2Q8 aflibercepto grupėse ir -85,7 ir -83,9 mikrono kontrolinėse grupėse.

VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu iš anksto nurodytu būdu buvo vertinamas pagerėjimas ≥ 2 žingsniais pagal diabetinės retinopatijos sunkumo skalę (angl. *Diabetic Retinopathy Severity Scale*, DRSS). DRSS balas buvo nustatytas 73,7 % VIVID^{DGDE} ir 98,3 % VISTA^{DGDE} pacientų. 52-ą savaitę 27,7 % ir 29,1 % aflibercepto 2Q8 grupių ir 7,5 % bei 14,3 % kontrolinių grupių pasireiškė pagerėjimas ≥ 2 žingsniais pagal DRSS. 100-ąją savaitę atitinkami procentiniai dydžiai buvo 32,6 % ir 37,1 % aflibercepto 2Q8 grupėse ir 8,2 % bei 15,6 % kontrolinėse grupėse.

VIOLET tyrimo metu buvo lyginami trys skirtingi DGDE gydymo aflibercepto 2 mg dozavimo režimai po mažiausiai vienerių metų gydymo fiksuotais intervalais, kai gydymo pradžioje buvo viena po kitos suleistos 5 dozės kas mėnesį, o toliau vaistinio preparato buvo suleidžiama kas 2 mėnesius. 52-ąją ir 100-ąją tyrimo savaitę, t. y. antraisiais ir trečiaisiais gydymo metais, vidutiniai CTS pokyčiai buvo kliniškai panašūs, pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo (2T&E), *pro re nata* (2PRN) ir 2Q8 režimus, atitinkamai, -2,1; 2,2 ir -18,8 mikrono 52-ąją savaitę ir 2,3; -13,9 ir -15,5 mikrono 100-ąją savaitę.

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija (miopinė GNV) yra dažna regėjimo netekimo priežastis patologine miopija sergantiems suaugusiesiems. Ji pasireiškia kaip žaizdų gijimo mechanizmas po Bruchio membranos plyšimų ir sergant patologine miopija yra labiausiai regėjimui pavojingas reiškinys.

Pacientams, gydytiems afliberceptu MYRROR tyrimo metu (viena injekcija, atliekama gydymo pradžioje, ir papildomos injekcijos, atliekamos, jei liga nepraeina arba pasikartoja), CTS sumažėjo netrukus po gydymo pradžios, ir 24-ą savaitę buvo didesnis gydant afliberceptu (atitinkamai -79 mikronai aflibercepto 2 mg grupėje ir -4 mikronai kontrolinėje grupėje). Šis sumažėjimas išliko 48 savaites. Be to, sumažėjo vidutinis GNV pakitimo dydis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Šlapioji SGDD

Pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD, aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų (VIEW1 ir VIEW2) metu. Iš viso 2 412 pacientų buvo skiriamas gydymas ir vertinamas jo veiksmingumas (1 817 pacientų vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 49 iki 99 metų, vidutiniškai 76 metai. Šiuose klinikiniuose tyrimuose maždaug 89 % (1 616/1 817) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 63 % (1 139/1 817) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Kiekviename tyrime pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1:1, skiriant 1 iš 4 dozavimo režimų:

- 1) afliberceptas skiriamas po 2 mg kas 8 savaites, 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį (afliberceptas 2Q8);
- 2) afliberceptas skiriamas po 2 mg kas 4 savaites (afliberceptas 2Q4);
- 3) afliberceptas skiriamas po 0,5 mg kas 4 savaites (afliberceptas 0,5Q4) ir
- 4) ranibizumabas skiriamas po 0,5 mg kas 4 savaites (ranibizumabas 0,5Q4).

Antraisiais tyrimo metais pacientams toliau buvo skiriamos to paties stiprumo dozės, kurios iš pradžių buvo paskirtos atsitiktinės atrankos būdu, tačiau dozavimo režimas buvo pakeistas pagal regėjimo ir anatinės apžiūros rezultatų vertinimą, neviršijant protokolu numatyto didžiausio 12 savaičių dozavimo intervalo.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis protokolą atitinkančioje grupėje, kuriems buvo išlikęs regėjimas, t. y. mažesnis kaip 15 raidžių regėjimo aštrumo sumažėjimas 52-ą savaitę nuo tyrimo pradžios.

52-ą VIEW1 tyrimo savaitę 95,1 % aflibercepto 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. 52-ą VIEW2 tyrimo savaitę 95,6 % aflibercepto 2Q8 grupės pacientų buvo išlikęs regėjimas, palyginti su 94,4 % ranibizumabo 0,5Q4 grupės pacientų. Nustatyta, kad abiejuose tyrimuose afliberceptas buvo ne prastesnis ir kliniškai lygiavertis ranibizumabo 0,5Q4 grupei.

Išsamūs abiejų tyrimų bendros analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 2 lentelėje ir 1 paveiksle.

2 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę (pirminė analizė) ir 96-ą savaitę; VIEW1 ir VIEW2 tyrimų^{B)} bendrieji duomenys

Veiksmingumo rezultatas	Afliberceptas 2Q8 ^{E)} (afliberceptas po 2 mg kas 8 savaites, 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį) (N = 607)		Ranibizumabas 0,5Q4 (ranibizumabas po 0,5 mg kas 4 savaites) (N = 595)	
	52-a savaitė	96-a savaitė	52-a savaitė	96-a savaitė
Vidutinis injekcijų skaičius nuo tyrimo pradžios	7,6	11,2	12,3	16,5
Vidutinis injekcijų skaičius nuo 52-os iki 96-os savaitės		4,2		4,7
Pacientų dalis, kuriems išliko regėjimo aštrumas < 15 raidžių nuo tyrimo pradžios (PAG ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Skirtumas ^{C)} (95 % PI) ^{D)}	0,9 % (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT ^{A)} raidžių skalę	8,40	7,62	8,74	7,89
MK ^{A)} vidurkio pokyčio skirtumas (ADRGT raidės) ^{C)} (95 % PI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skirtumas ^{C)} (95 % PI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

^{A)} GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas (angl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS*)

MK: mažiausiais kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

PAG: protokolą atitinkanti grupė

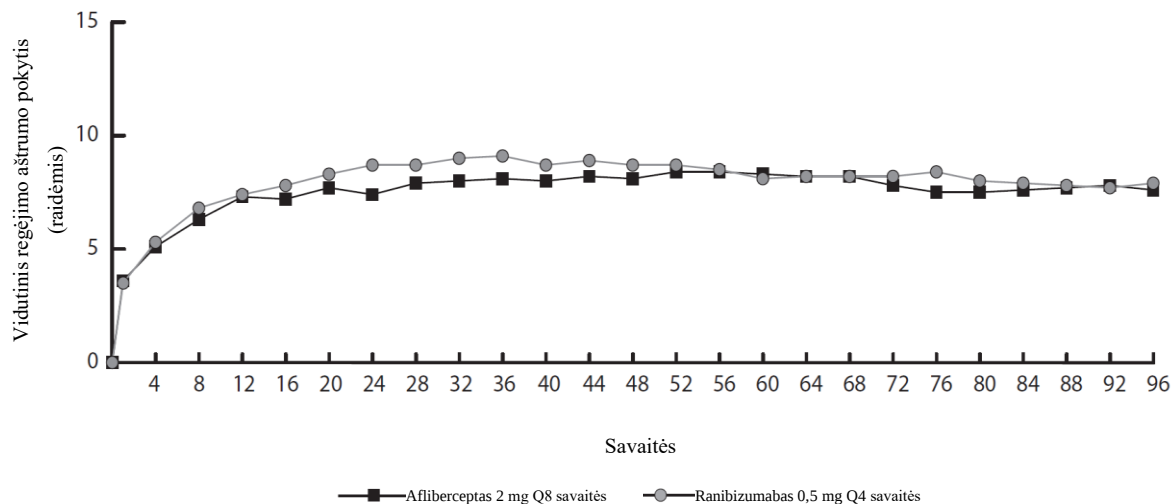
^{B)} Visa analizės grupė (VAG), atliekant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP) visai analizei, išskyrus pacientų dalį, kuriems 52-ą savaitę buvo išlikęs regėjimo aštrumas, t.y. PAG

^{C)} Skirtumą sudaro aflibercepto grupės reikšmė minus ranibizumabo grupės reikšmė. Teigiama reikšmė priskiriama afliberceptui.

^{D)} Pasikliautinis intervalas (PI), apskaičiuotas pagal normalią apytikrę reikšmę

^{E)} 3 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį.

^{F)} Pasikliautinis intervalas (PI), išimtinai viršijantis -10 %, parodė, kad afliberceptas yra ne prastesnis už ranibizumabą.



1 pav. Vidutinio regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 96-os savaitės: bendri View1 ir View2 tyrimų duomenys

Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (NEI VFQ-25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra aflibercepto VIEW1 ir VIEW2 duomenų analizė parodė klinikinį požiūriu reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios, be klinikinio požiūriu reikšmingų skirtumų nuo ranibizumabo. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotuose tyrimuose nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

Antraisiais tyrimų metais veiksmingumas paprastai buvo nustatomas 96-ą savaitę, paskutinio vertinimo metu. 2-4 % pacientų visas injekcijas prireikė skirti kas mėnesį, o trečdaliui pacientų bent vieną kartą intervalas tarp injekcijų buvo tik 1 mėnuo.

Vidutinio GNV ploto sumažėjimas buvo akivaizdus visų dozių grupėse abiejų tyrimų metu.

Veiksmingumo rezultatai visuose vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, pradinį regėjimo aštrumą, pažeidimo tipą, pažeidimo dydį), atlikus kiekvieno tyrimo atskirą ir bendrąją analizę, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje.

ALTAIR – 96 savaitų trukmės daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras tyrimas, kuriame dalyvavo 247 anksčiau nuo šlapiosios SGDD negydyti japonai pacientai, skirtas aflibercepto veiksmingumui ir saugumui įvertinti, taikant du skirtingus intervalus (2 savaitų ir 4 savaitų) intervalų tarp injekcijų ilginimo (angl. *treat-and-extend*) schemos korekcijai.

Visi pacientai 3 mėnesius vartojo aflibercepto 2 mg dozes kas mėnesį, po to gydymas buvo tęsiamas suleidžiant vieną injekciją po 2 mėnesių. 16-ą savaitę pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1 į dvi skirtingas gydymo grupes: 1) aflibercepto *treat-and-extend* grupę, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-ies savaitėmis ir 2) aflibercepto *treat-and-extend* grupę, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-ies savaitėmis. Gydymo intervalo ilginimas arba trumpinimas buvo nustatytas remiantis regėjimo aštrumo ir (arba) anatominiiais kriterijais, neviršijant protokolu numatyto ilgiausio, 16 savaitų trukmės, gydymo intervalo abiejose grupėse.

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52 savaitės. Antrinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis, kuriems regėjimo aštrumas nesuprastėjo ≥ 15 raidžių ir pacientų dalis, kuriems nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės regėjimas pagerėjo mažiau nei 15 raidžių pagal GKRA.

52-ą savaitę *treat-and-extend* grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-ies savaitėmis, pacientams

regėjimas pagerėjo vidutiniškai 9,0 raidėmis nuo tyrimo pradžios, lyginant su 8,4 raidėmis grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis [raidžių MK vidurkio skirtumas (95 % PI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Pacientų, kuriems abiejose gydymo grupėse regėjimo aštrumas nesumažėjo ≥ 15 raidžių, dalis buvo panaši (96,7 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 95,9 % raidėmis grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis). Pacientų dalis, kuriems 52-ą savaitę regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių buvo 32,5 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 30,9 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Pacientų dalis, kuriai gydymo intervalas buvo pratęstas iki 12 savaitės arba ilgiau, buvo 42,3 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 49,6 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Be to, grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis, 40,7 % pacientų gydymo intervalas buvo pratęstas iki 16 savaitių. Paskutinio apsilankymo pas gydytoją iki 52 savaitės metu, 56,8 % ir 57,8 % pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas atitinkamai 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, kita injekcija buvo numatyta po 12 savaitių ar vėliau.

Antraisiais tyrimo metais veiksmingumas bendrai išsilaikė iki ir įskaitant paskutinį patikrinimą 96-ą savaitę. Grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, pacientams regėjimas pagerėjo vidutiniškai 7,6 raidėmis nuo tyrimo pradžios, o grupės, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis – 6,1 raidėmis. Pacientų dalis, kuriems gydymo intervalas buvo pratęstas iki 12 savaitių arba ilgiau, sudarė 56,9 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 2-iem savaitėmis, ir 60,2 % grupėje, kurioje intervalas buvo ilginamas 4-iomis savaitėmis. Paskutinio apsilankymo pas gydytoją iki 96 savaitės metu, 64,9 % ir 61,2 % pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas atitinkamai 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, kita injekcija buvo numatyta po 12 savaitių ar vėliau. Antraisiais gydymo metais abiejose pacientų grupėse, kuriose intervalas buvo ilginamas 2-iem ir 4-iomis savaitėmis, vidutinis injekcijų skaičius atitinkamai buvo 3,6 ir 3,7. Per visą 2 metų gydymo laikotarpį pacientams vidutiniškai buvo suleista 10,4 injekcijų.

Akių ir sisteminiai saugumo duomenys buvo panašūs į saugumo, nustatyto pagrindiniuose VIEW1 ir VIEW2 tyrimuose, duomenis.

ARIES – 104 savaitių trukmės daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras, aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kuriame dalyvavo 269 anksčiau dėl šlapiosios SGDD negydyti pacientai, skirtas nustatyti, kad veiksmingumas ir saugumas, taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimą, pradėtą po 3 kas mėnesį suleistų dozių, po to pailginus gydymo intervalą iki 2 mėnesių, yra ne prastesnis, nei taikant intervalų tarp injekcijų ilginimo dozavimo režimą, pradėtą po pirmų gydymo metų.

ARIES tyrime taip pat buvo įvertinta, kokiam procentui pacientų, tyrėjo sprendimu, reikėjo skirti dažnesnį gydymą nei kas 8 savaites. 62 iš 269 pacientų bent vieną kartą tyrimo metu dozavimas buvo dažnesnis. Tokie pacientai liko tyrime ir buvo gydomi, remiantis geriausiu tyrėjo klinikinio sprendimu, tačiau ne dažniau kaip kas 4 savaites, o vėliau jų gydymo intervalus vėl buvo galima pailginti. Vidutinis gydymo intervalas po sprendimo gydyti dažniau buvo 6,1 savaitės. 104 savaitę GKRA buvo mažesnis tiems pacientams, kuriems per visą tyrimo laiką bent kartą reikėjo intensyvesnio gydymo, palyginti su pacientais, kuriems jo nereikėjo, o vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki pabaigos buvo $+ 2,3 \pm 15,6$ raidės. 85,5 % dažniau gydytų pacientų buvo išlikęs regėjimas, t. y. jų regėjimo aštrumas sumažėjo mažiau nei 15 raidžių, o 19,4 % regėjimas pagerėjo 15 ar daugiau raidžių. Pacientų, kurie buvo gydomi dažniau nei kas 8 savaites, saugumo duomenys buvo panašūs į VIEW1 ir VIEW2 tyrimų saugumo duomenis.

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po CTVO

Pacientams, sergantiems geltonosios dėmės edema, išsivysčiusia po CTVO, aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinami dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų (COPERNICUS ir GALILEO) metu. Iš viso 358 pacientams buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (217 pacientų vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 22 iki 89 metų, vidutiniškai 64 metai. CTVO tyrimuose maždaug 52 % (112/217) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 18 % (38/217) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Abiejų tyrimų metu pacientai buvo atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 3:2 suskirstyti į grupes, vienai grupei kas 4 savaites skiriant 2 mg aflibercepto (2Q4), kitai (kontrolinei grupei) – kas 4 savaites leidžiant placebo injekcijas (iš viso 6 injekcijos).

Suleidus 6 viena po kitos sekančias injekcijas kas mėnesį, gydymas buvo tęsiamas, tik jeigu pacientai atitiko iš anksto numatytus kriterijus, išskyrus GALILEO tyrimo kontrolinės grupės pacientus, kurie iki 52-os savaitės vartojo placebo (kontrolinė grupė – kontrolinė grupė). Nuo 52-os savaitės visiems pacientams buvo taikomas gydymas, jeigu jie atitiko iš anksto numatytus kriterijus.

Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientų dalis, kuriems nuo tyrimo pradžios iki 24-os savaitės regėjimas pagerėjo mažiausiai 15 raidžių pagal GKRA. Antrinis veiksmingumo kintamasis buvo regėjimo aštrumo pokytis 24-ą savaitę, palyginti su tyrimo pradžia. Abiejų tyrimų metu skirtumas tarp gydymo grupių buvo statistiškai reikšmingas aflibercepto naudai. Maksimalus regėjimo aštrumo pagerėjimas buvo pasiektas 3-ąjį mėnesį; regėjimo aštrumas ir CTS išliko stabilūs iki 6-ojo mėnesio. Statistiškai reikšmingas skirtumas išliko iki 52-os savaitės.

Išsamūs abiejų tyrimų analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 3 lentelėje ir 2 paveiksle.

3 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24-ą, 52-ą ir 76/100-ąją COPENICUS ir GALILEO tyrimų savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP^{C)})

Veiksmingumo rezultatai	COPENICUS						GALILEO					
	24 savaitės		52 savaitės		100 savaitį		24 savaitės		52 savaitės		76 savaitės	
	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrolinė grupė (N = 73)	Afliberceptas 2 mg (N = 114)	Kontrolinė grupė ^{E)} (N = 73)	Afliberceptas ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrolinė grupė ^{E,F)} (N = 73)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrolinė grupė (N = 68)	Afliberceptas 2 mg (N = 103)	Kontrolinė grupė (N = 68)	Afliberceptas ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrolinė grupė ^{G)} (N = 68)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Reikšminis skirtumas ^{A,B,E)} (95 % PI)	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 vertė	p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004	
Vidutinis GKRA ^{C)} pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT ^{C)} raidžių skalę (SN)	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)
MK vidurkio skirtumas ^{A,C,D,E)} (95 % PI)	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 vertė	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

A) Skirtumą sudaro aflibercepto 2 mg Q4 grupės reikšmė minus kontrolinės grupės reikšmė

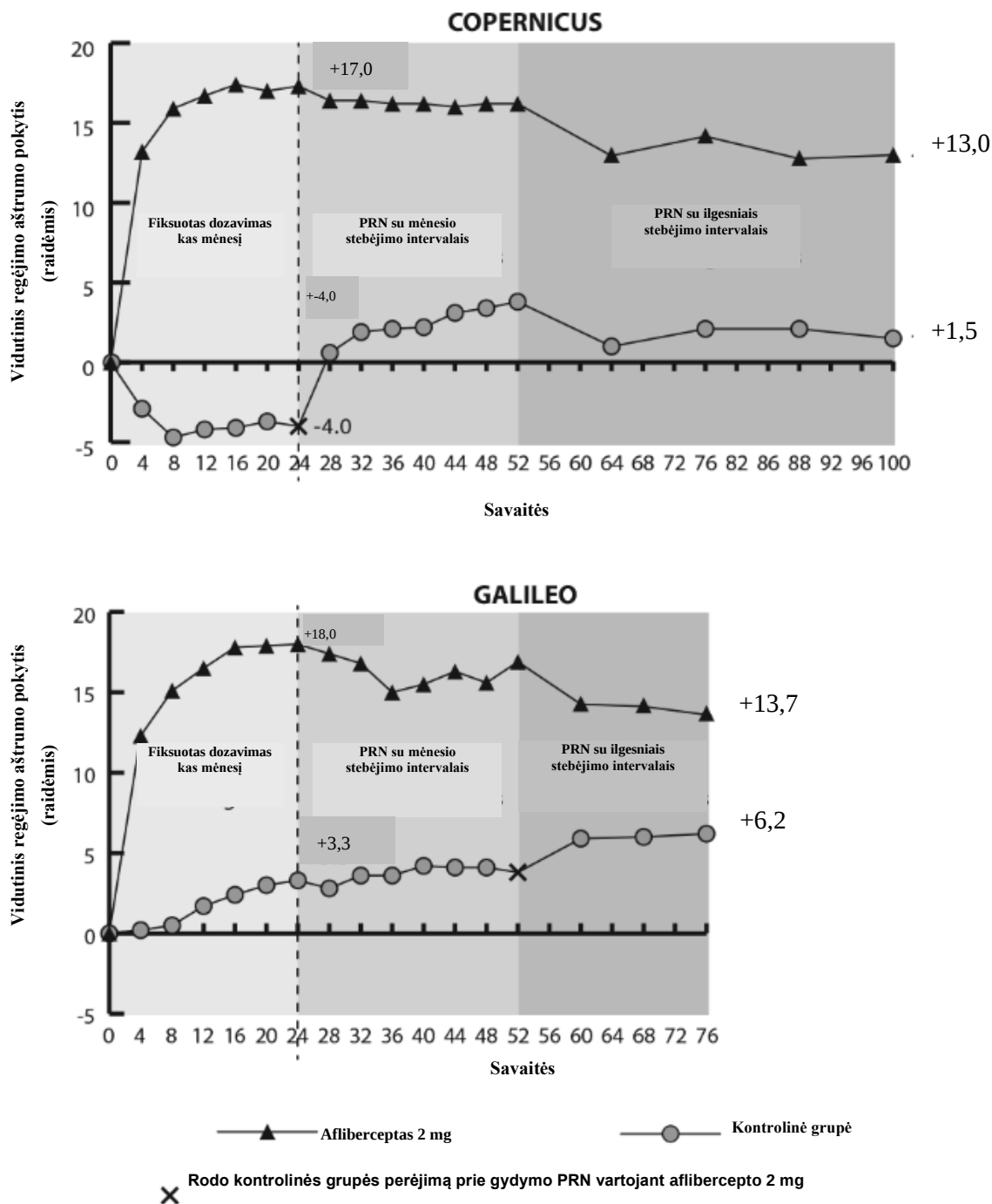
B) Skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) skaičiuojami naudojant *Cochran-Mantel-Haenszel* (CMH) testą, pritaikytą regionui (Amerika plg. likęs pasaulis COPENICUS tyrime ir Europa plg. Azija / Ramiojo vandenyno pakrančių šalys GALILEO tyrime) ir GKRA vertes tyrimo pradžioje ($> 20/200$ ir $\leq 20/200$)

C) GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas
 ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas
 PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas

SN: standartinis nuokrypis

MK: mažiausiasis kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA

- ^{D)} MK vidurkio skirtumas ir pasikliautinis intervalas (PI) pagal ANCOVA, kai vertinamos gydymo grupės, regionai (Amerika plg. likęs pasaulis COPERNICUS tyrime ir Europa plg. Azija / Ramiojo vandenyno pakrančių šalys GALILEO tyrime) ir GKRA vertės tyrimo pradžioje ($> 20/200$ ir $\leq 20/200$)
- ^{E)} COPERNICUS tyrime kontrolinės grupės pacientai nuo 24-os iki 52-os savaitės galėjo vartoti afliberceptą pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai lankėsi pas gydytoją kas 4 savaites.
- ^{F)} COPERNICUS tyrime kontrolinės grupės ir aflibercepto 2 mg grupės pacientai nuo 52-os iki 96-os savaitės vartojo aflibercepto 2 mg pagal poreikį kas 4 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas tris mėnesius, tačiau prireikus galėjo lankytis dažniau – kas 4 savaites.
- ^{G)} GALILEO tyrime kontrolinės grupės ir aflibercepto 2 mg grupės pacientai nuo 52-os iki 68-os savaitės vartojo aflibercepto 2 mg pagal poreikį kas 8 savaites; pacientai privalėjo lankytis pas gydytoją kas 8 savaites.



2 pav. Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 76-os iš 100 savaičių pagal gydymo grupę COPERNICUS ir GALILEO tyrimuose (visa analizės grupė)

GALILEO tyrimo pradžioje 86,4 % (n = 89) pacientų aflibercepto grupėje ir 79,4 % (n = 54) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ą savaitę ji buvo 91,8 % (n = 89) pacientų aflibercepto grupėje ir 85,5 % (n = 47) placebo grupėje. Šie santykiai išliko iki 76-os savaitės: 84,3 % (n = 75) aflibercepto grupėje ir 84 % (n = 42) placebo grupėje.

COPERNICUS tyrimo pradžioje 67,5 % (n = 77) pacientų aflibercepto grupėje ir 68,5 % (n = 50) placebo grupėje buvo CTVO perfuzija. 24-ą savaitę ji buvo 87,4 % (n = 90) pacientų aflibercepto grupėje ir 58,6 % (n = 34) placebo grupėje. Šie santykiai išliko iki 100-osios savaitės: 76,8 % (n = 76) aflibercepto grupėje ir 78 % (n = 39) placebo grupėje. Nuo 24-os savaitės placebo grupės pacientai galėjo būti atrinkti vartoti afliberceptą.

Naudingas aflibercepto poveikis regėjimo funkcijai išlikusios ir neišlikusios perfuzijos pacientų pogrupiuose buvo panašus. Gydomo poveikis visuose vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, regėjimo aštrumą tyrimo pradžioje, CTVO trukmę) kiekviename tyrime iš esmės atitiko visos tyrimo populiacijos rezultatus.

Nacionalinio akių instituto Regos funkcijų klausimyne (angl. NEI VFQ-25), kuriame buvo apibūdintos antrinės veiksmingumo vertinimo baigtys, bendra aflibercepto GALILEO ir COPERNICUS tyrimų duomenų analizė parodė klinikinio požiūriu reikšmingus pokyčius nuo tyrimo pradžios. Šių pokyčių dydis buvo panašus į publikuotuose tyrimuose nustatytą pokyčių dydį, kuris atitiko geriausiai koreguoto regėjimo aštrumo (GKRA) pagerėjimą 15 raidžių.

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO)

Aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinės atrankos, daugiacentrio, dvigubai koduoto, aktyviai kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu su pacientais, sergančiais geltonosios dėmės edema, atsiradusia po TVŠO (VIBRANT), kuriai taip pat priskiriama pusinės tinklainės venos okliuzija (ang. *Hemi-Retinal Vein Occlusion*). Iš viso 181 pacientui buvo skirtas gydymas ir vertintas jo veiksmingumas (91 pacientas vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 42 iki 94 metų, vidutiniškai 65 metai. TVŠO tyrime maždaug 58 % (53/91) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 23 % (21/91) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Tyrimo pacientai buvo atsitiktinai paskirstyti santykiu 1:1 į dvi grupes: į grupę, vartojusią 2 mg aflibercepto kas 8 savaites, po 6 pradinių mėnesinių injekcijų, arba į grupę, kuriai gydymo pradžioje buvo taikoma lazerinė fotokoaguliacija (lazerio kontrolinė grupė). Pradedant nuo 12-os gydymo savaitės, lazerinio gydymo kontrolinėje grupėje esantiems pacientams, galėjo būti taikoma papildoma lazerinė fotokoaguliacija (kitai vadinamas gelbstintysis lazerinis gydymas) su mažiausiu 12 savaičių intervalu. Remiantis iš anksto nurodytais kriterijais, nuo 24-os gydymo savaitės pacientams lazerinio gydymo grupėje galėjo būti taikomas gelbstintysis gydymas aflibercepto 2 mg preparatu. Tokiu atveju vaistinis preparatas buvo vartojamas kas 4 savaites 3 mėnesių laikotarpiu, vėliau - kas 8 savaites.

VIBRANT tyrime pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo pacientai, kurie surinko ne mažiau kaip 15 raidžių pagal GKRA 24-ą savaitę lyginant su tyrimo pradžia, ir aflibercepto grupėje nustatytas veiksmingumas buvo reikšmingai geresnis nei lazerio kontrolinėje grupėje.

VIBRANT tyrime regos aštrumo pokytis (antrinio veiksmingumo kintamasis) 24-ą savaitę nuo gydymo pradžios statistiškai reikšmingai skyrėsi aflibercepto naudai. Regos pagerėjimas buvo greitas, o didžiausias regos pagerėjimas buvo pasiektas 3-įjį mėnesį, ir poveikis išsilaikė iki 12 mėnesio. Lazerinio gydymo grupėje 67 pacientams 24-ąją savaitę buvo pradėtas taikyti gelbstintysis gydymas (aktyvi kontrolinė grupė / aflibercepto 2 mg grupė). Tai lėmė regos aštrumo pagerėjimą apytikriai 5 raidėmis nuo 24 savaitės iki 52 savaitės.

Detalūs VIBRANT tyrimo analizės rezultatai pateikti 4 lentelėje ir 3 paveikslėlyje toliau.

4 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24-ą ir 52-ą VIBRANT tyrimo savaitę (visa analizės grupė taikant PSDP)

Veiksmingumo rezultatai	VIBRANT			
	24 savaitės		52 savaitės	
	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 91)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 90)	Afliberceptas 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) / Afliberceptas 2 mg ^{E)} (N = 90)
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Reikšminis skirtumas ^{A,B)} (%) (95 % PI) p vertė	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę (SN)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
MK vidurkio skirtumas ^{A,C)} (95 % PI) p vertė	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

A) Skirtumą sudaro aflibercepto 2 mg Q4 grupės reikšmė minus lazerio kontrolinės grupės reikšmė

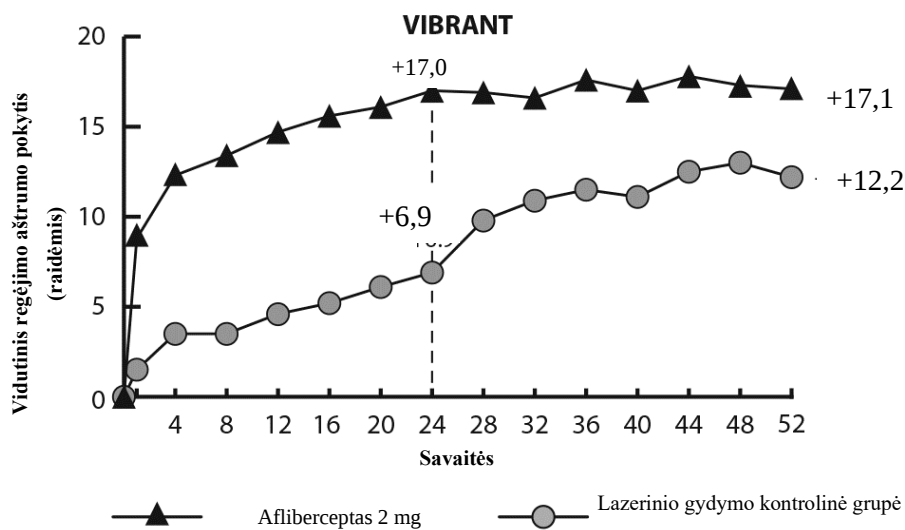
B) Skirtumas ir 95 % pasikliautinis intervalas (PI) skaičiuojami naudojant *Mantel-Haenszel* (MH) testą, pritaikytą regionui (Šiaurės Amerika plg. Japonija) ir GKRA vertes tyrimo pradžioje (> 20/200 ir ≤ 20/200)

C) MK vidurkio skirtumas ir 95 % pasikliautinis intervalas (PI) pagal ANCOVA, kai vertinamos gydymo grupės, GKRA vertės tyrimo pradžioje (> 20/200 ir ≤ 20/200) ir regionai (Šiaurės Amerika plg. Japonija) – kaip fiksuoti poveikiai, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas.

D) Gydomos pacientų grupėse aflibercepto vartojimo trukmė buvo padidinta nuo 4 (pradedant 24-ąją gydymo savaitę) iki 8 savaitių (48-ąją savaitę).

E) Padedant nuo 24-os savaitės lazeriu gydoma grupė galėjo gauti gelbstintįjį gydymą afliberceptu, jeigu jie atitiko bent vieną tinkamumo kriterijų. 67 asmenims šioje grupėje buvo pritaikytas gelbstintysis gydymas afliberceptu. Fiksuotas aflibercepto gelbstinčiojo gydymo režimo metu aflibercepto 2 mg buvo vartojama kas 4 savaites, po kurių kas 8 savaites buvo atliekamos injekcijos.

F) Nominalinė p vertė.



3 pav. Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę VIBRANT tyrime

Tyrimo pradžioje aflibercepto ir lazerinio gydymo grupėse perfuzija atitinkamai buvo 60 % ir 68 %. 24-ą savaitę perfuzija nustatyta atitinkamai 80 % ir 67 %. Aflibercepto grupėje iki 52 savaitės pacientams išliko perfuzija. Lazerinio gydymo grupėje, kurioje pacientai atitiko gelbstinčiojo gydymo afliberceptu, taikomo nuo 24-os savaitės, kriterijus, pacientų, kuriems išliko perfuzija, skaičius iki 52-os savaitės padidėjo iki 78 %.

Diabetinė geltonosios dėmės edema

Pacientams, sergantiems DGDE, aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas dviejų atsitiktinės atrankos, daugiacentrių, dvigubai koduotų, aktyviai kontroliuojamų klinikinių tyrimų (VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE}) metu. Iš viso 862 pacientams buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (576 pacientai vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 23 iki 87 metų, vidutiniškai 63 metai. DGDE tyrimuose maždaug 47 % (268/576) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 9 % (52/576) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni. Dauguma pacientų abiejuose tyrimuose sirgo II tipo diabetu.

Abejuose tyrimuose pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti santykiu 1:1:1, skiriant 1 iš 3 dozavimo režimų:

- 1) afliberceptas skiriamas po 2 mg kas 8 savaites, 5 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį (afliberceptas 2Q8);
- 2) afliberceptas skiriamas po 2 mg kas 4 savaites (afliberceptas 2Q4); ir
- 3) geltonosios dėmės lazerinė fotokoaguliacija (aktyvi kontrolė).

Nuo 24-os savaitės pacientai, atitinkantys iš anksto nurodytą netenkamo regėjimo ribą, galėjo būti atrinkti gauti papildomą gydymą: aflibercepto grupių pacientai galėjo gauti gydymą lazeriu, o kontrolinės grupės pacientai galėjo gauti gydymą afliberceptu.

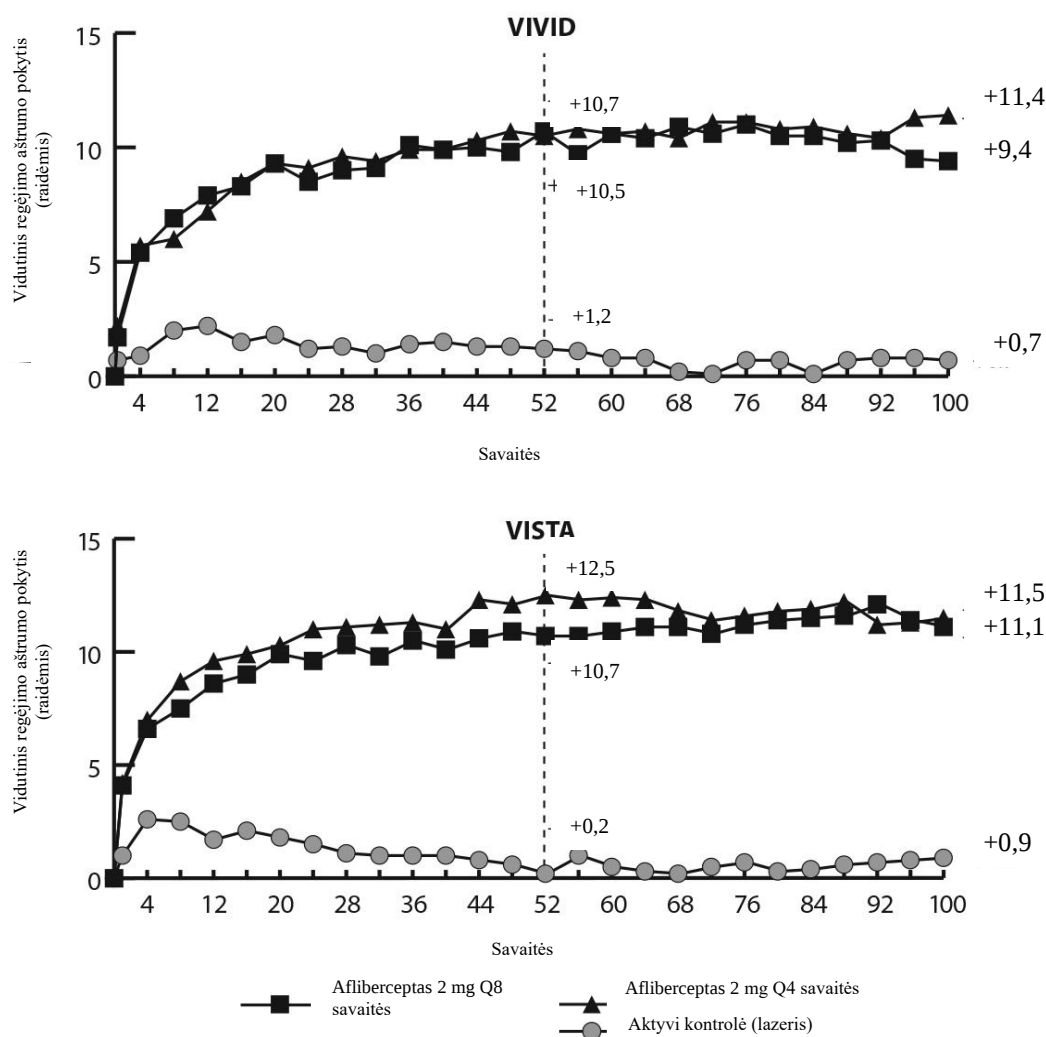
Abiejų tyrimų pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo vidutinis GKRA pokytis 52-ą savaitę nuo tyrimo pradžios. Abiejose aflibercepto 2Q8 ir aflibercepto 2Q4 grupėse nustatytas veiksmingumas buvo statistiškai reikšmingai geresnis nei kontrolinėje grupėje. Ši nauda išliko iki 100-osios savaitės.

Išsamūs VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 5 lentelėje ir 4 paveiksle.

5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 52-ą savaitę ir 100-ąją savaitę (visa analizės grupė (VAG, atliekant paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimą (PSDP)) VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu

Veiksmingumo rezultatai	VIVID ^{DGDE}						VISTA ^{DGDE}					
	52 savaitės			100 savaitių			52 savaitės			100 savaitių		
	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 136)	Aktyvi kontrolė (lazeris) (N = 132)	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 136)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 132)	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 154)	Aktyvi kontrolė (lazeris) (N = 154)	Afliberceptas 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Afliberceptas 2 mg Q4 (N = 154)	Aktyvi kontrolinė grupė (lazeris) (N = 154)
Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT ^E raidžių skalę (SN)	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
MK vidurkio ^{B,C,E} skirtumas (97,5 % PI)	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)	
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Koreguotas skirtumas ^{D,C,E} (97,5 % PI)	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 5 pirmąsias dozes suleidus kas mėnesį
- B MK vidurkis ir PI pagal ANCOVA modelį, kai pradinė GKRA vertė yra gydymo grupės kovariantas ir faktorius. Taip pat įtraukti regionai (Europa/Australija plg. Japonija) kaip VIVID^{DGDE} faktorius ir anksčiau buvęs miokardo infarktas (MI) ir (arba) koreguotas regėjimo aštrumas (KRA) kaip VISTA^{DGDE} faktorius
- C Skirtumą sudaro aflibercepto grupės reikšmė minus kontrolinės (lazerio) grupės reikšmė
- D Skirtumas su pasikliautiniu intervalu (PI) ir statistinis testas skaičiuojami naudojant *Mantel-Haenszel* testą, pritaikytą regionui (Europa/Australija plg. Japonija) VIVID^{DGDE} tyrime ir MI arba KRA medicininė anamnezė VISTA^{DGDE} tyrime
- E GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas
ADRG: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas
PSDP: paskutinio stebėjimo duomenų perkėlimas
MK: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA
PI: pasikliautinis intervalas



4 pav. Vidutinis GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 100-osios savaitės, matuojamas pagal ADRGT raidžių skalę, VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu

Gydymo poveikis vertinamuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį, rasę, pradinį HbA1c, pradinį regėjimo aštrumą, ankstesnį gydymą anti-KEAF preparatais), atlikus kiekvieno tyrimo atskirą ir bendrąją analizę, atitiko rezultatus bendrojoje populiacijoje.

VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų metu atitinkamai 36 (9 %) ir 197 (43 %) pacientų anksčiau buvo gydyti anti-KEAF preparatais, vaisto išsiskyrimo iš organizmo laikotarpis buvo 3 mėnesiai arba ilgesnis. Gydymo poveikis pacientų, kurie anksčiau buvo gydomi KEAF inhibitoriumi, pogrupyje, buvo panašus į poveikį, nustatytą pacientams, kurie nebuvo gydomi KEAF inhibitoriumi.

Pacientai, sergantys abiejų akių liga, galėjo būti atrinkti gauti kitos akies gydymą anti-KEAF preparatais, jei gydytojas nustatė tokį poreikį. VISTA^{DGDE} tyrimo metu 217 (70,7 %) aflibercepto pacientų buvo skirtos aflibercepto injekcijos į abi akis iki 100-osios savaitės; VIVID^{DGDE} tyrimo metu 97 (35,8 %) aflibercepto pacientų buvo skirtas kitos akies gydymas anti-KEAF preparatais.

Nepriklausomame palyginamajame tyrime (DRCR.net Protocol T) lankstus dozavimo režimas rėmėsi griežtais OKT ir kartotino regėjimo gydymo kriterijais. Aflibercepto grupėje (n = 224) pagal šį gydymo režimą 52-ą savaitę pacientai vidutiniškai gavo 9,2 injekcijas, kas yra panašu į dozių kiekį, kurį gavo VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimų aflibercepto 2Q8 grupės pacientai. Bendras efektyvumas aflibercepto grupėje Protocol T tyrime buvo panašus į aflibercepto 2Q8 grupės VIVID^{DGDE} ir VISTA^{DGDE} tyrimuose. Protocol T tyrime pacientų dalis, kurių regėjimas nuo gydymo pradžios buvo

pagerėjęs mažiausiai 15 raidžių (vidutiniškai 13,3 raidėmis) buvo 42 %. Saugumo rezultatai parodė, kad bendras akių ir nesusijusių su akimis nepageidaujamų reiškinių (įskaitant ATE) dažnis buvo panašus visose gydymo grupėse kiekviename tyrime ir tarp tyrimų.

VIOLET – 100 savaičių trukmės, daugiacentris, atsitiktinės atrankos, atviras, aktyviai kontroliuojamas klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo DGDE sergantys pacientai ir kurio metu buvo lyginami trys skirtingi DGDE gydymo aflibercepto 2 mg dozavimo režimai po mažiausiai vienerių metų gydymo fiksuotais intervalais, kai gydymo pradžioje buvo viena po kitos suleistos 5 injekcijos kas mėnesį, o toliau vaistinio preparato buvo suleidžiama kas 2 mėnesius. Tyrimo metu buvo įvertinta, ar aflibercepto 2 mg dozavimas, pritaikant intervalų tarp injekcijų ilginimo režimą (2T&E, kai injekcijų intervalai buvo palaikomi mažiausiai kas 8 savaites ir palaipsniui ilginami, remiantis klinikiniais ir anatominiais rezultatais), ir aflibercepto 2 mg dozavimas pagal poreikį (2PRN, kai pacientai buvo stebimi kas 4 savaites ir vaistinio preparato buvo suleidžiama pagal poreikį, remiantis klinikiniais ir anatominiais rezultatais), yra ne prastesni palyginti su aflibercepto 2 mg dozavimu kas 8 savaites (2Q8) antraisiais ir trečiaisiais gydymo metais.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis (GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 52-os savaitės) buvo $0,5 \pm 6,7$ raidės 2T&E grupėje ir $1,7 \pm 6,8$ raidės 2PRN grupėje, palyginti su $0,4 \pm 6,7$ raidės 2Q8 grupėje, pasiekiant statistškai ne mažesnę veiksmingumą (angl. *non-inferiority*) ($p < 0,0001$ abiemis palyginimams; NI riba 4 raidės). GKRA pokytis nuo tyrimo pradžios iki 100-os savaitės atitiko 52-os savaitės rezultatus: $-0,1 \pm 9,1$ raidės 2T&E grupėje ir $1,8 \pm 9,0$ raidės 2PRN grupėje, palyginti su $0,1 \pm 7,2$ raidės 2Q8 grupėje. Vidutinis injekcijų skaičius per 100 savaičių 2Q8fix, 2T&E ir 2PRN grupėse atitinkamai buvo 12,3; 10,0 ir 11,5.

Akių ir sisteminės saugumo savybės visose 3 gydymo grupėse buvo panašios į stebėtąsias pagrindiniuose VIVID ir VISTA tyrimuose.

2T&E grupėje intervalų tarp injekcijų ilginimas ir trumpinimas vyko tyrėjo nuožiūra; tyrimo metu buvo rekomenduojama ilginti po 2 savaites.

Miopinė gyslainės neovaskuliarizacija

Anksčiau negydytiems pacientams azijiečiams, sergantiems miopine GNV, aflibercepto saugumas ir veiksmingumas buvo vertinamas atsitiktinės atrankos, daugiacentrio, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu. Iš viso 121 pacientui buvo skirtas gydymas ir vertintas veiksmingumas (90 pacientų vartojo afliberceptą). Pacientų amžius buvo nuo 27 iki 83 metų, vidutiniškai 58 metai. Miopinės GNV tyrime maždaug 36 % (33/91) pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo skirtas gydymas afliberceptu, buvo 65 metų amžiaus arba vyresni, o maždaug 10 % (9/91) pacientų buvo 75 metų amžiaus arba vyresni.

Pacientams buvo atsitiktinės atrankos būdu, santykiu 3:1 skirta leisti 2 mg aflibercepto į stiklakūnį arba atlikti placebo injekcijas vieną kartą tyrimo pradžioje, ir papildomas injekcijas kas mėnesį, jei liga išliko arba pasikartojė iki 24-os savaitės, kai buvo vertinama pagrindinė vertinamoji baigtis. 24-ą savaitę pacientams, kuriems iš pradžių buvo atsitiktinės atrankos būdu skirta vartoti placebo, galėjo būti atrinkti vartoti pirmąją aflibercepto dozę. Po to abiejų grupių pacientai toliau galėjo būti atrinkti papildomoms injekcijoms atlikti, jei liga išliko arba pasikartojė.

Skirtumas tarp grupių, kurioms buvo taikomas skirtingas gydymas, statistškai reikšmingai skyrėsi aflibercepto naudai pagal pagrindinę vertinamąją baigtį (GKRA pokytį) ir patvirtinamąjį antrinį veiksmingumo kriterijų (pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo 15 raidžių pagal GKRA) 24-ą savaitę nuo tyrimo pradžios. Skirtumas pagal pagrindines vertinamąsias baigtis išliko iki 48-os savaitės.

Išsamūs MYRROR tyrimo analizės rezultatai pateikiami žemiau esančioje 6 lentelėje ir 5 paveiksle.

6 lentelė. Veiksmingumo rezultatai 24-ą savaitę (pirminė analizė) ir 48-ą savaitę (visas analizių rinkinys taikant PSDP^{A)}) MYRROR tyrimo metu

Veiksmingumo rezultatai	MYRROR			
	24 savaitės		48 savaitės	
	Afliberceptas 2 mg (N = 90)	Placebas (N = 31)	Aliberceptas 2 mg (N = 90)	Placebas/ Afliberceptas 2 mg (N = 31)
Vidutinis raidžių balo pagal GKRA ^{B)} pokytis nuo tyrimo pradžios, matuojamas pagal ADRGT (SN) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
MK vidurkis skirtumas ^{C,D,E)} (95 % PI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Pacientų dalis, kuriems regėjimas pagerėjo ≥ 15 raidžių nuo tyrimo pradžios	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Svorinis skirtumas ^{D,F)} (95 % PI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

^{G)} PSDP: paskutinių stebėjimo duomenų perkėlimas

^{H)} GKRA: geriausias koreguotas regėjimo aštrumas

ADRGT: ankstyvojo diabetinės retinopatijos gydymo tyrimas

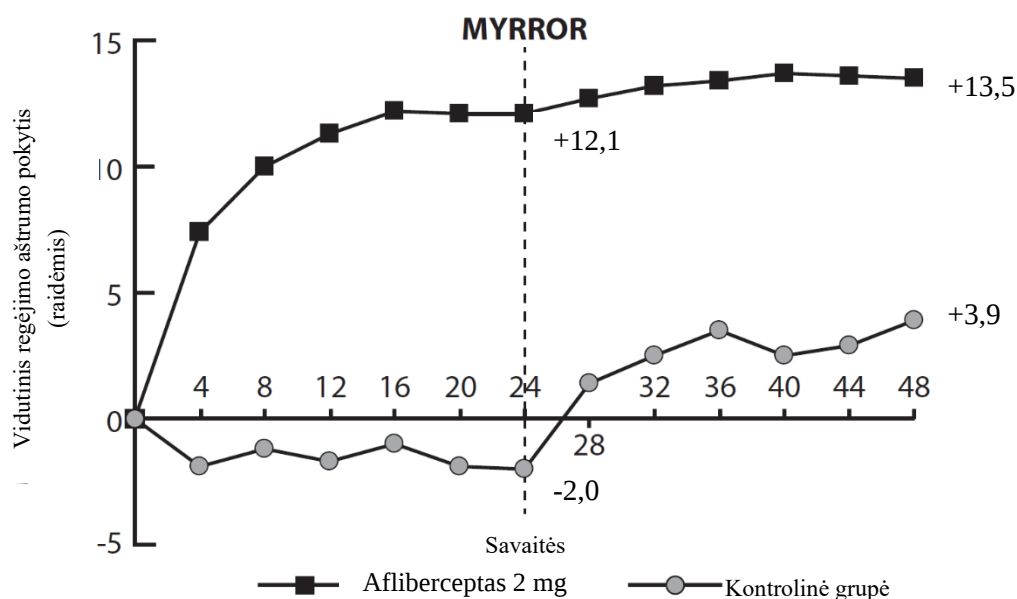
SN: standartinis nuokrypis

^{I)} MK vidurkis: mažiausias kvadratinis vidurkis pagal ANCOVA modelį

^{J)} PI: pasikliautinis intervalas

^{K)} MK vidurkio skirtumas ir 95 % PI pagal ANCOVA modelį, kai vertinamos gydymo grupės ir šalys (paskirties šalys) kaip fiksuoti poveikiai ir pradinį GKRA kaip kovariantą.

^{L)} Skirtumas ir 95 % PI skaičiuojami naudojant Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) testą, pritaikytą šaliai (paskirties šaliai)



5 pav.: Vidutinis regėjimo aštrumo pokytis nuo tyrimo pradžios iki 48-os savaitės pagal gydymo grupę MYRROR tyrime (visas analizių rinkinys, PSDP)

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti aflibercepto tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Afliberceptas skiriamas tiesiog į stiklakūnį, siekiant sukelti lokalų poveikį akyje.

Absorbcija / pasiskirstymas

Į stiklakūnį suleistas afliberceptas lėtai absorbuojamas iš akies į sisteminę kraujotaką ir sisteminėje kraujotakoje aptinkamas neaktyvaus, stabilaus, su KEAF susijungusio komplekso pavidalu; tačiau tik „laisvas afliberceptas“ gali susijungti su endogeniniu KEAF.

Farmakokinetikos subtyrimo metu, suleidus į stiklakūnį 2 mg aflibercepto, 6 neovaskuline šlapiąja SGDD sergantiems pacientams, kuriems buvo dažnai imami mėginiai, didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje (sisteminė C_{max}), praėjus nuo 1 iki 3 parų po injekcijos, buvo maža, vidutiniškai 0,02 mikrogramų/ml (svyravo nuo 0 iki 0,054), o praėjus dviem savaitėms po injekcijos beveik visiems pacientams ji buvo neišmatuojama. Afliberceptas, skiriamas į stiklakūnį kas 4 savaites, plazmoje nesikaupia.

Vidutinė didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje yra maždaug nuo 50 iki 500 kartų mažesnė už koncentraciją, reikalingą 50 % nuslopinti biologinį sisteminio KEAF aktyvumą tyrimuose su gyvūnais, kuriems buvo nustatyti kraujospūdžio pokyčiai, kai cirkuliuojančio laisvo aflibercepto koncentracija pasiekė apytikriai 10 mikrogramų/ml, ir kraujospūdis grįžo į pradinį lygį, kai koncentracija sumažėjo apytikriai iki mažiau kaip 1 mikrogramo/ml. Tikėtina, kad pacientams į stiklakūnį suleidus 2 mg aflibercepto, vidutinė didžiausia laisvo aflibercepto koncentracija plazmoje yra daugiau nei 100 kartų mažesnė už koncentraciją, kuri, atliekant tyrimus su sveikais savanoriais, buvo reikalinga sujungti pusei maksimalaus sisteminio KEAF kiekio (2,91 mikrogramų/ml). Taigi sisteminis farmakodinaminis poveikis, pvz., poveikis kraujospūdžiui, nėra tikėtinas.

Šie farmakokinetikos rezultatai buvo patvirtinti farmakokinetikos tyrimais pacientams, kuriems yra CTVO, TVŠO, DGDE arba miopinė GNV: vidutinės laisvo aflibercepto C_{max} plazmoje buvo panašios (reikšmės varijavo 0,03-0,05 mikrogramų/ml intervale, individualiais atvejais neviršydamos 0,14 mikrogramų/ml reikšmės). Po to laisvo aflibercepto kiekis plazmoje palaipsniui, įprastai per vieną savaitę sumažėja, kol tampa mažesnis arba artimas žemutinei apskaičiavimo ribai. Neapskaičiuojamos koncentracijos pasiekiamos po 4 savaitių visiems pacientams iki kito vaisto pavartojimo.

Eliminacija

Kadangi Opuviz yra baltymų pagrindu sukurtas vaistinis preparatas, metabolizmo tyrimų nebuvo atlikta.

Laisvas afliberceptas jungiasi prie KEAF ir sudaro stabilų, inertinį kompleksą. Tikėtina, kad ir laisvas, ir sujungtas afliberceptas, kaip ir kiti dideli baltymai, pašalinamas proteolizinio katabolizmo būdu.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, specialių tyrimų su afliberceptu neatlikta.

VIEW2 tyrime dalyvavusių pacientų, iš kurių 40 % buvo sutrikusi inkstų funkcija (24 % lengvas, 15 % vidutinis ir 1 % sunkus inkstų funkcijos sutrikimas), farmakokinetinė analizė neparodė skirtumų, sprendžiant pagal aktyvaus vaisto koncentraciją plazmoje, kai injekcijos į stiklakūnį skiriamos kas 4 arba 8 savaites.

Panašūs rezultatai gauti GALILEO tyrime pacientams, kuriems yra CTVO, ir VIVID^{DGDE} tyrime pacientams, kuriems yra DGDE, ir MYRROR tyrime pacientams, kuriems yra miopinė GNV.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ikiklinikinių tyrimų metu kartotinių dozių toksinis poveikis pastebėtas, tik kai sisteminė ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma žymiai viršijančia maksimalią ekspoziciją žmogui, susidarančią į stiklakūnį suleidus numatytą klinikinę dozę, todėl klinikinė šio poveikio reikšmė yra maža.

Beždžionių, kurioms buvo skiriama aflibercepto į stiklakūnį, nosies kriauklių kvėpavimo epitelyje buvo nustatytos erozijos ir išopėjimai, kai sisteminė ekspozicija viršijo maksimalią ekspoziciją žmogui. Beždžionėms skiriant 0,5 mg/akiai, kas atitinka nepageidaujamo poveikio nesukeliantį kiekį (angl. *No Observed Adverse Effect Level, NOAEL*), laisvo aflibercepto sisteminė ekspozicija buvo 42 ir 56 kartus didesnė, remiantis C_{max} ir AUC, palyginti su atitinkamomis reikšmėmis suaugusiems pacientams, ir 2 kartus didesnė, remiantis C_{max} , palyginti su atitinkamomis reikšmėmis neišnešiotiems naujagimiams.

Aflibercepto mutageninio arba kancerogeninio poveikio tyrimų neatlikta.

Aflibercepto poveikis vystymuisi gimdoje nustatytas embriono-vaisiaus vystymosi tyrimuose su vaikingomis triušių patelėmis, vaistinio preparato leidžiant į veną (nuo 3 iki 60 mg/kg) ir po oda (nuo 0,1 iki 1 mg/kg). Vaikingoms patelėms NOAEL buvo atitinkamai 3 mg/kg arba 1 mg/kg. NOAEL vystymuisi nenustatytas. Skiriant 0,1 mg/kg, sisteminė ekspozicija, remiantis laisvo aflibercepto C_{max} ir bendroji AUC, buvo maždaug 17 ir 10 kartų didesnė, palyginti su atitinkamomis reikšmėmis žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį.

Poveikis patinų ir patelių vaisingumui buvo vertinamas kaip dalis 6 mėnesių trukmės tyrimo su beždžionėmis, kurioms afliberceptas buvo leidžiamas į veną 3-30 mg/kg dozėmis. Skiriant visas tiriamas dozes, buvo nustatytas mėnesinių nebuvimas arba nereguliarios mėnesinės, susijusios su patelių reprodukcinio hormono koncentracijos pokyčiais, ir spermos morfologijos bei judrumo pokyčiai. Remiantis laisvo aflibercepto C_{max} ir AUC, kurie nustatyti į veną suleidus 3 mg/kg dozę, sisteminė ekspozicija buvo atitinkamai maždaug 4900 kartų ir 1500 kartų didesnė, palyginti su ekspozicija žmonėms, pavartojusiems 2 mg dozę į stiklakūnį. Visi pokyčiai buvo grįžtami.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio-divandenilio fosfatas dihidratas
Dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas
Sacharozė
Polisorbatas 20 (E 432)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

29 mėnesiai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Neatidarytą lizdinę plokštelę galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 3 dienas. Atidarius lizdinę plokštelę, reikia laikytis aseptinių sąlygų.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Tirpalas užpildytame švirkšte (ciklo olefinų polimero) su dozės žyma, užkimštame stūmoklio kamščiu (chlorintosios izopreno ir izobuteno gumos), ir su *Luer Lock* adapteriu, uždengtu apsauginiu dangteliu (chlorintosios izopreno ir izobuteno gumos). Kiekviename užpildytame švirkšte yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio. Pakuotės dydis: 1 užpildytas švirkštas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui į vieną akį. Kartotinių dozių ištraukimas iš užpildyto švirkšto gali padidinti užteršimo ir tolesnės infekcijos riziką.

Sterilią lizdinę plokštelę reikia **atidaryti tik** švarioje vartojimo patalpoje. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Užpildytame švirkšte yra didesnis vaistinio preparato kiekis už suaugusiems pacientams rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Žr. tolesnius skyrius „Vartojimas suaugusiųjų populiacijoje“.

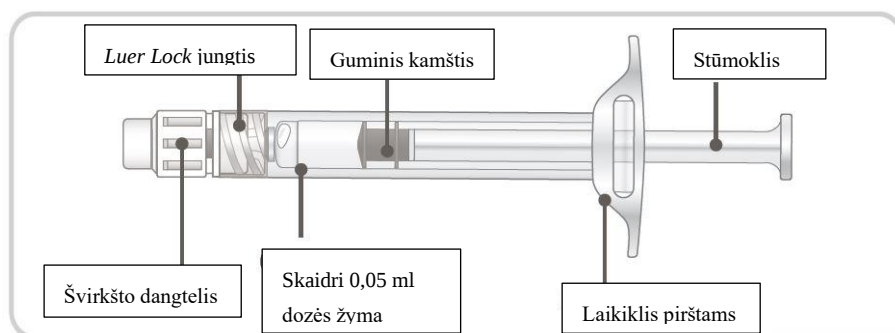
Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniam tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą (pakuotėje nėra).

Pastaba: reikia nustatyti 0,05 ml dozę.

Užpildyto švirkšto naudojimo instrukcija:

Priemonės aprašymas



1 pav.

Užpildytame švirkšte yra didesnis, negu rekomenduojamas tūris (0,05 ml); prieš injekciją dalį švirkšte esančio tūrio reikia pašalinti.

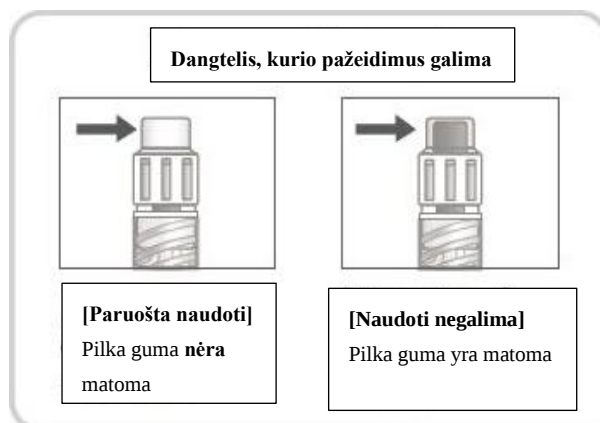
1 veiksmas: pasiruoškite

- Įsitikinkite, kad pakuotėje yra sterilus užpildytas švirkštas sandariame padėkle.
- Švirkštą laikykite steriliame padėkle, kol pasiruošite naudoti.
- Nulupkite dangtelį nuo švirkšto padėklo ir aseptinėmis sąlygomis išimkite švirkštą.

2 veiksmas: apžiūrėkite švirkštą

- Opuviz turi būti bespalvis arba gelsvas.
- **Negalima** naudoti užpildyto švirkšto, jeigu:
 - pastebėjote dalelių, drumzlių arba pakitusią spalvą;

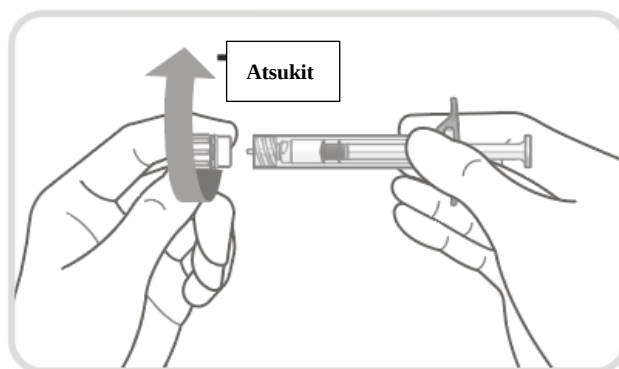
- švirkštas yra pažeistas;
- švirkšto dangtelis nėra visiškai uždengtas;
- švirkšto dangtelį laikant vertikaliai akių lygyje (žr. 2 pav.), skaidrioje švirkšto dangtelio dalyje matoma pilka guma; tai rodo, kad švirkštas buvo pažeistas.



2 pav.

3 veiksmas: nuimkite švirkšto dangtelį

- Vienoje rankoje laikydami švirkštą, o kitos rankos nykščiu ir rodomuoju pirštu – švirkšto dangtelį, atsukite (**netraukdami** ir **nelauždami**) švirkšto dangtelį (žr. 3 pav.).

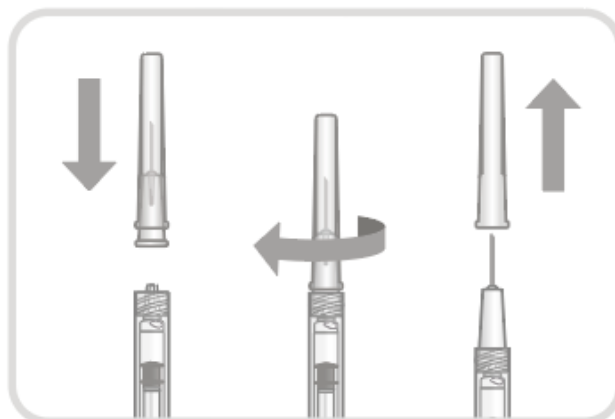


3 pav.

4 veiksmas: pritvirtinkite adatą

- Prie švirkšto tvirtai pritvirtinkite 30 G x ½ colio sterilią injekcinę adatą, tvirtai užsukdami ją ant *Luer Lock* jungties (žr. 4 pav.).
- Kai būsite pasiruošę leisti Opuviz, tiesiai traukdami atsargiai nuimkite adatos dangtelį.

Pastaba: niekada nevalykite adatos.

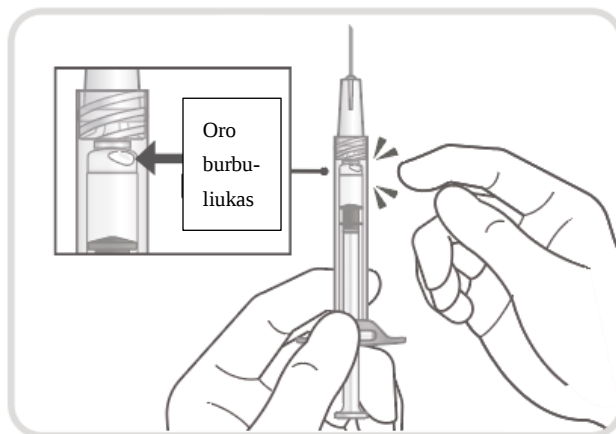


4 pav.

5 veiksmas: išjudinkite oro burbuliukus

- Laikykite švirkštą vertikaliai, su į viršų nukreipta adata.
- Jeigu yra oro burbuliukų, švelniai pastuksenkite per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų (žr. 5 pav.).

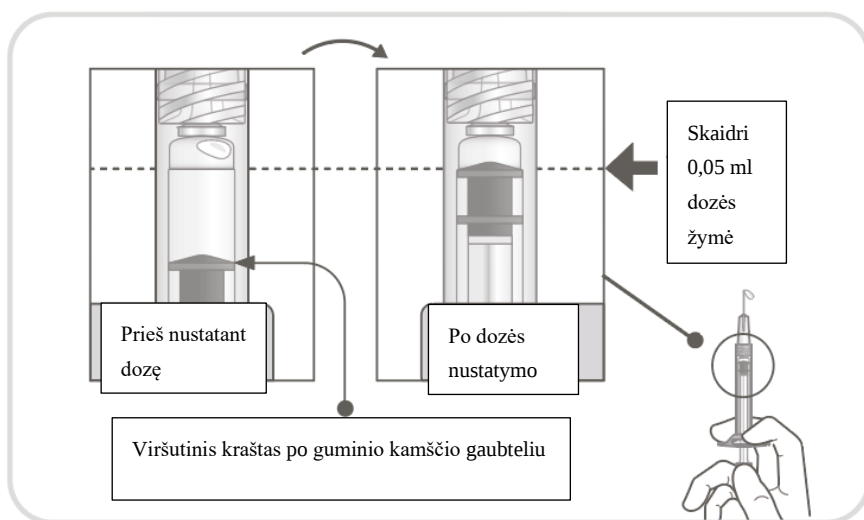
Pastaba: niekada netraukite stūmoklio atgal, kad nenukentėtų vaistinio preparato sterilumas.



5 pav.

6 veiksmas: išstumkite orą ir koreguokite vaisto dozę

- Laikykite švirkštą akių lygyje.
- Atidžiai įsižiūrėkite ir raskite **skaidrią dozės žymę**.
- Atsargiai stumkite stūmoklį, kol **viršutinis kraštas po guminio kamščio gaubteliu** susilygins su skaidria 0,05 ml dozės žyma (žr. 6 pav.).
- Guminiam kamščiui prisilietus prie dozės žymės, galite jausti pasipriešinimą. Pasipriešinimas rodo, kad pasiektas teisingas Opuviz dozės tūris.



6 pav.

7 veiksmas: suleiskite

- Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis.
- Įbeskite adatą į injekcijos vietą.
- Leiskite lėtai, kol guminis kamštis pasieks švirkšto dugną, kad būtų suleistas 0,05 ml tūris.
- Kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas.

8 veiksmas: išmeskite

Pastaba: po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Kitaip galite adata įsidurti.

- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš užpildyto švirkšto gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų.
- Nesuvertotą vaistinį preparatą ar panaudotą švirkštą kartu su adata tvarkykite laikydamiesi vietinių reikalavimų arba išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1865/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2025 m. lapkričio 27 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Samsung Biologics Co., Ltd.
300, Songdo bio-daero,
Yeonsu-gu, Incheon, 21987,
Korėjos Respublika

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių)

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

Farmakologinio budrumo sistema

Registruotojas turi užtikrinti registracijos bylos 1.8.1 modulyje aprašytos farmakologinio budrumo sistemos buvimą ir funkcionavimą, prieš šį vaistinį preparatą pateikdamas į rinką ir jam esant rinkoje.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas sutarė pateikti ES-oje Opuviz mokomąją medžiagą. Prieš pateikdamas į rinką vaistinį preparatą ir kol vaistinis preparatas kiekvienoje šalyje narėje yra registruotas, registruotojas galutinai suderins mokomąją medžiagą su nacionaline tam teisę turinčia institucija.

Registruotojas užtikrina, kad po diskusijų ir sutarimo su kiekvienos šalies narės, kurios rinkoje bus Opuviz, nacionaline tam teisę turinčia institucija, oftalmologijos klinikoms, kuriose, tikėtina, bus naudojama Opuviz, būtų pateiktas atnaujintas gydytojo informacinis paketas, kuriame turi būti:

- gydytojui skirta informacija,
- injekcijos į stiklakūnį atlikimo procedūros vaizdo medžiaga,
- injekcijos į stiklakūnį atlikimo procedūros piktograma,
- paciento informaciniai paketai.

Gydytojui skirtose mokomosios medžiagos informacijoje yra šios svarbiausios dalys:

- injekcijos į stiklakūnį technika įskaitant 30 G adatos naudojimą ir injekcijos kampą,
- flakonas yra skirtas tik vienkartiniam vartojimui,
- būtinybė prieš leidžiant Opuviz pašalinti perteklinį tūrį iš švirkšto, kad būtų išvengta perdozavimo,
- paciento stebėjimas po injekcijos į stiklakūnį, įskaitant regėjimo aštrumo ir akispūdžio padidėjimo stebėjimą po injekcijos,
- svarbiausi su injekcija į stiklakūnį siejamo šalutinio poveikio (įskaitant endoftalmitą, uždegimą akies viduje, padidėjusį akispūdį, tinklainės pigmentinio epitelio plyšimą ir kataraktą) požymiai bei simptomai,
- vaisingoms moterims būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, o nėščioms moterims Opuviz vartoti negalima.

Paciento mokomosios medžiagos informaciniame pakete tik suaugusiųjų populiacijai yra paciento informacinis vadovas ir jo garso versija. Paciento informaciniame vadove yra šios svarbiausios dalys:

- paciento informacinis lapelis,
- kas turi būti gydomas Opuviz,
- kaip pasiruošti gydymui Opuviz,
- kokie veiksmai būtini po gydymo Opuviz,
- svarbiausi sunkaus šalutinio poveikio (įskaitant endoftalmitą, uždegimą akies viduje, padidėjusį akispūdį, tinklainės pigmentinio epitelio plyšimą ir kataraktą) požymiai bei simptomai,
- kada kreiptis skubios pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą,
- vaisingoms moterims būtina naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą, o nėščioms moterims Opuviz vartoti negalima.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ Flakonas + filtro adata

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opuviz 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone

afliberceptum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 flakone yra 4 mg aflibercepto 0,1 ml tirpalo (40 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: *natrii dihydrogenophosphas dihydricus*; *dinatrii hydrogenophosphas dihydricus*; *saccharum*; E 432; *aqua ad iniectabile*.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakone yra 4 mg aflibercepto 0,1 ml tirpalo (40 mg/ml).

18 G filtro adata

Iš šio kiekio gaunama 1 vienkartinė 2 mg/0,05 ml dozė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į stiklakūnį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš leidžiant reikia pašalinti perteklinį tūrį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1865/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
ETIKETĖ**
Flakonas + filtro adata

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Opuviz 40 mg/ml injekcija
afliberceptum
Vartoti į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Ištraukiamas tūris 0,1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opuviz 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone

afliberceptum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 flakone yra 4 mg aflibercepto 0,1 ml tirpalo (40 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: *natrii dihydrogenophosphas dihydricus*; *dinatrii hydrogenophosphas dihydricus*; *saccharum*; E 432; *aqua ad iniectabile*.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 flakone yra 4 mg aflibercepto 0,1 ml tirpalo (40 mg/ml).

Iš šio kiekio gaunama 1 vienkartinė 2 mg/0,05 ml dozė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į stiklakūnį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš leidžiant reikia pašalinti perteklinį tūrį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1865/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
ETIKETĖ**
Flakonas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Opuviz 40 mg/ml injekcija
afliberceptum
Vartoti į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Ištraukiamas tūris 0,1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

Užpildytas švirkštas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opuviz 40 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
afliberceptum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

1 užpildytame švirkšte yra 4 mg aflibercepto 0,1 ml tirpalo (40 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: E 432; *natrii dihydrogenophosphas dihydricus*; *dinatrii hydrogenophosphas dihydricus*; *saccharum*; *aqua ad iniectabile*.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

1 užpildytame švirkšte yra 4 mg aflibercepto 0,1 ml tirpalo (40 mg/ml).

Iš šio kiekio gaunama 1 vienkartinė 2 mg/0,05 ml dozė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į stiklakūnį.

Tik vienkartiniam vartojimui.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Sterilią lizdinę plokštelę atidaryti tik švarioje vartojimo patalpoje.

Prieš leidžiant reikia pašalinti perteklinį tūrį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/24/1865/003

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

INFORMACIJA ANT LIZDINĖS PLOKŠTELĖS FOLIJS
Užpildytas švirkštas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Opuviz 40 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
afliberceptum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Iš šio kiekio gaunama 1 vienkartinė 2 mg/0,05 ml dozė.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Sterilią lizdinę plokštelę atidaryti tik švarioje vartojimo patalpoje.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Samsung Bioepis NL B.V.

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
ETIKETĖ**
Užpildytas švirkštas

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Opuviz 40 mg/ml injekcija
afliberceptum
Į stiklakūnį

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

Ištraukiamas tūris 0,1 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija suaugusiam pacientui

Opuviz 40 mg/ml injekcinis tirpalas flakone afiberceptas (*afiberceptum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Opuviz ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Opuviz
3. Kaip Jums bus skiriama Opuviz
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Opuviz
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Opuviz ir kam jis vartojamas

Opuviz yra tirpalas, kuris leidžiamas į akį ir skirtas gydyti suaugusiųjų akių būklėms, vadinamoms

- neovaskuline (šlapiąja) senatvine geltonosios dėmės degeneracija (šlapiąja SGDD),
- regėjimo sutrikimu dėl geltonosios dėmės edemos, atsiradusios po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (užsikimšimo) (CTVO),
- regėjimo sutrikimu dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE),
- regėjimo sutrikimu dėl miopinės gyslainės neovaskuliarizacijos (miopinės GNV).

Afiberceptas, veikloji Opuviz medžiaga, blokuoja keleto veiksnių, žinomų kaip kraujagyslių endotelio augimo faktorius A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF), aktyvumą.

Pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD ir miopine GNV, šių veiksnių perteklius dalyvauja nenormaliame naujų kraujagyslių formavimesi akyje. Šios naujos kraujagyslės gali lemti kraujo komponentų prasisunkimą į akį ir galiausiai pažeisti už regėjimą atsakingus akies audinius.

Esant CTVO, užsikemša pagrindinė kraujagyslė, kuria iš tinklainės nuteka kraujas. Dėl to padaugėja KEAF, į tinklainę prasisunkia skystis, sukeldamas geltonosios dėmės (tinklainės dalis, atsakinga už gerą regą) paburkimą; ši būklė vadinama geltonosios dėmės edema. Kai geltonoji dėmė paburksta dėl skysčio sankaupos, centrinis regėjimas tampa neryškus.

Pacientams, kuriems pasireiškia TVŠO, viena ar daugiau pagrindinės kraujagyslės, kuri transportuoja kraują iš tinklainės, šakų, yra užkimšta. Reaguodama į tai, KEAF koncentracija yra padidėjusi. Tai sukelia skysčio sutekėjimą į tinklainę, kuris sukelia geltonosios dėmės edemą.

Diabetinė geltonosios dėmės edema yra tinklainės patinimas, pasireiškiantis diabetu sergantiems pacientams dėl skysčio prasisunkimo iš kraujagyslių geltonojoje dėmėje. Geltonoji dėmė yra tinklainės dalis, atsakinga už gerą regėjimą. Kai dėl prasisunkusio skysčio geltonoji dėmė paburksta, centrinis regėjimas tampa neryškus.

Įrodyta, kad Opuviz sustabdo naujų nenormalių kraujagyslių, kurios dažnai būna pralaidžios skysčiams ar kraujui, augimą akyje. Opuviz gali padėti stabilizuoti ir daugeliu atveju pagerinti dėl šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV netenkamą regėjimą.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Opuviz

Jums nebus skiriama Opuviz

- jeigu yra alergija afliberceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra aktyvi arba įtariama infekcija akies viduje arba aplink akį (akies ar aplinkinių audinių infekcija);
- jeigu sergate sunkiu akies uždegimu (jis pasireiškia skausmu arba paraudimu).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš tai, kai Jums skirs Opuviz:

- jeigu sergate glaukoma;
- jeigu Jūs kada nors matėte šviesos blyksnius ar drumstis ir jeigu staiga šios drumstys padidėjo ar jų atsirado daugiau;
- jeigu per praėjusias 4 savaites Jums buvo atlikta akies operacija arba planuojama ją atlikti per artimiausias 4 savaites;
- jeigu Jūs sergate sunkios formos CTVO arba TVŠO (išemine CTVO arba TVŠO), gydyti Opuviz nerekomenduojama.

Taip pat svarbu, kad žinotumėte, jog:

- nėra ištirtas gydymo saugumas ir veiksmingumas, kai Opuviz skiriama į abi akis tuo pačiu metu; jei vaistas vartojamas tokiu būdu, tai gali padidinti šalutinių poveikių riziką;
- kai kuriems pacientams per 60 minučių po Opuviz injekcijos gali sukelti akispūdžio padidėjimą (akies vidinis spaudimas). Jūsų gydytojas jį matuos po kiekvienos injekcijos;
- jeigu prasidėjo infekcija ar uždegimas akies viduje (endoftalmitas) ar kitos komplikacijos, Jums gali skaudėti akį arba sustiprėti nemalonūs pojūčiai, paryškėti akies paraudimas, regėjimas gali tapti neryškus arba susilpnėti ir padidėti jautrumas šviesai. Tokius simptomus svarbu kuo greičiau diagnozuoti ir gydyti;
- gydytojas patikrins, ar Jums nėra tam kitų rizikos veiksnių, kurie gali padidinti vieno iš akies vidinių sluoksnių plyšimą ar atšoką (tinklainės atšoką ar plyšimą ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoką ar plyšimą), nes tokiu atveju Opuviz reikės skirti atsargiai;
- Opuviz negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima nauda viršija galimą riziką vaisiui;
- vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent tris mėnesius po paskutinės Opuviz injekcijos.

Sisteminis KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) inhibitorių, medžiagų, panašių į esančias Opuviz sudėtyje, vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Opuviz suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika. Duomenų apie CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinę GNV sergančių pacientų, kuriems per paskutinius 6 mėnesius buvo pasireiškęs insultas, mikroinsultas (laikinas išemijos priepuolis) arba miokardo infarktas, gydymo saugumą nepakanka. Jei kuri nors iš išvardytų sąlygų Jums tinka, Opuviz Jums bus skiriamas atsargiai.

Yra tik ribota patirtis gydant:

- pacientus, sergančius DGDE dėl I tipo diabeto;
- diabetu sergančiu pacientus, kurių vidutinės cukraus kiekio kraujyje vertės yra labai didelės (HbA1c viršija 12 %);
- diabetu sergančius pacientus, sergančius akies liga, atsiradusia dėl cukrinio diabeto, vadinama proliferacine diabetine retinopatija.

Nėra patirties gydant:

- pacientus, kuriems nustatytos ūminės infekcijos;
- pacientus, kuriems yra kitos akies būklės, tokios kaip tinklainės atšoka arba skylė geltonojoje dėmėje;
- cukriniu diabetu sergančius pacientus, kuriems yra nekontroliuojamas aukštas kraujospūdis;
- pacientus ne azijsiečius, sergančius miopine GNV;
- pacientus, anksčiau gydytus nuo miopinės GNV;
- miopine GNV sergančius pacientus, kuriems yra pakitimas už geltonosios dėmės centrinės dalies ribų (pakitimai ne duobutėje).

Jei kuri nors iš išvardytų sąlygų Jums tinka, Jūsų gydytojas, gydymas Jus Opuviz, atsižvelgs į šią informacijos trūkumą.

Vaikams ir paaugliams

Opuviz vartojimas vaikams ar paaugliams iki 18 metų neištirtas, nes šlapiąja SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopine GNV daugiausiai serga suaugusieji. Taigi šis vaistas nėra skirtas vartoti šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Opuviz

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent tris mėnesius po paskutinės Opuviz injekcijos.
- Opuviz vartojimo patirties nėščiosioms nėra. Opuviz negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima naudoti viršijama galimą riziką vaisiui. Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradedant gydymą Opuviz pasitarkite su gydytoju.
- Nedideli aflibercepto kiekiai gali patekti į motinos pieną. Poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas. Opuviz nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu. Jei esate žindanti moteris, prieš pradedant gydymą Opuviz, pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po Opuviz injekcijos Jums gali laikinai sutrikti regėjimas. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol tęsiasi tokia būklė.

Opuviz sudėtyje yra

- mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.
- 0,015 mg polisorbato 20 kiekvienoje 0,05 ml dozėje, tai atitinka 0,3 mg/ml. Polisorbitai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip Jums bus skiriama Opuviz

Gydytojas, turintis injekcijų į akį atlikimo patirties, aseptinėmis (švariomis ir steriliomis) sąlygomis Jums suleis Opuviz į akį.

Rekomenduojama dozė yra 2 mg aflibercepto (0,05 ml).
Opuviz skiriama injekcijomis į akį (injekcijomis į stiklakūnį).

Prieš injekciją gydytojas kruopščiai nuvalys akį dezinfekuojančiu akių pavilgu, kad išvengtumėte infekcijos. Be to, gydytojas Jums paskirs vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą, kurį galite jausti injekcijos metu.

Šlapioji SGDD

Pacientai, sergantys šlapiaja SGDD, gydomi viena injekcija vieną kartą per mėnesį, kol paciliui suleidžiamos trys dozės, o vėliau skiriama sekanti injekcija po dar dviejų mėnesių.

Jeigu Jūsų būklė stabili, gydytojas nuspręs ar gali būti plaikomas 2 mėnesių gydymo intervalas tarp injekcijų ar jis gali būti palaipsniui ilginamas 2 ar 4 savaitių intervalais.

Jei Jūsų būklė pablogėja, intervalas tarp injekcijų gali būti sutrumpintas.

Tarp injekcijų pas gydytoją lankytis nereikia, nebent gydytojas patartų kitaip arba pajustumėte kokius nors negalavimus.

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos okliuzijos (TVO) (tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO))

Gydytojas Jums parinks tinkamiausią dozavimo režimą. Gydymo pradžioje bus paskirta keletas Opuviz injekcijų, kurios bus leidžiamos kartą per mėnesį.

Intervalas tarp dviejų injekcijų turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Opuviz, jeigu Jūsų būklė gydant negerėja.

Jūsų gydymas kasmėnesinėmis injekcijomis tęsis iki tol, kol Jūsų būklė taps stabili. Tam gali prireikti trijų arba daugiau kasmėnesinių injekcijų.

Gydytojas stebės Jūsų organizmo atsaką į gydymą ir gali jį tęsti, palaipsniui didindamas intervalą tarp injekcijų, kad išliktų stabili būklė. Jeigu Jūsų būklė pradės blogėti, taikant ilgesnius gydymo intervalus, gydytojas juos atitinkamai sutrumpins.

Pagal Jūsų organizmo atsaką į gydymą, gydytojas nuspręs dėl reikalingų tyrimų ir gydymo metodų režimo.

Diabetinė geltonosios dėmės edema (DGDE)

Pacientai, sergantys DGDE, gydomi viena injekcija vieną kartą per mėnesį, kol paciliui suleidžiamos penkios dozės, o vėliau skiriama viena injekcija kas du mėnesius.

Remiantis gydytojo atliktos apžiūros išvadomis, 2 mėnesių gydymo intervalas gali būti palaikomas arba pritaikomas pagal Jūsų būklę. Gydytojas Jums nustatys kontrolinių tyrimų grafiką.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Opuviz, jeigu nustatys, kad tolimesnis gydymas bus nenaudingas.

Miopinė GNV

Miopine GNV sergantys pacientai bus gydomi viena vienkartinė injekcija. Tolesnės injekcijos bus atliekamos tik, jei gydytojo tyrimai parodys, kad Jūsų būklė nepagerėjo.

Intervalas tarp dviejų injekcijų turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Jeigu Jūsų liga praeina ir po to vėl pasikartoja, gydytojas gali iš naujo pradėti gydymą.

Gydytojas Jums nustatys kontrolinių tyrimų grafiką.

Išsami vartojimo instrukcija pateikiama lapelio pabaigoje, skyriuje „Kaip paruošti ir vartoti Opuviz suaugusiems“.

Praleidus Opuviz dozę

Susitarkite dėl kito apsilankymo apžiūrai ir injekcijai.

Gydymo Opuviz nutraukimas

Prieš nutraukdami gydymą, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gali pasireikšti **alerginės** (padidėjusio jautrumo) **reakcijos**. Jos gali būti sunkios ir gali reikėti nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Vartojant Opuviz, gali pasireikšti tam tikras šalutinis poveikis akims dėl injekcijos procedūros. Kai kada šis poveikis gali būti **sunkus**, tai gali būti aklumas, **sunki infekcija arba uždegimas akies viduje** (endoftalmitas), **akies viduje esančio šviesai jautraus sluoksnio atšoka**, **plyšimas arba kraujavimas** (tinklainės atšoka arba plyšimas), **lęšiuko padrumstėjimas** (katarakta), **kraujavimas akyje** (stiklakūnio kraujavimas), **akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos atšoka nuo tinklainės** (stiklakūnio atšoka) ir **padidėjęs spaudimas akies viduje** (padidėjęs akispūdis) (žr. 2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu šis sunkus šalutinis poveikis akims pasireiškė rečiau kaip po 1 iš 1 900 injekcijų.

Jeigu Jums pasireiškė staigus regėjimo suprastėjimas, skausmo padidėjimas ir paraudimas akyje po injekcijos, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**.

Nustatyto šalutinio poveikio sąrašas

Toliau pateikiamas šalutinių poveikių, galimai susijusių su injekcijos procedūra arba vaistu, sąrašas. Nesijaudinkite, Jums gali nepasireikšti ir nė vienas iš išvardytų poveikių. Įtariamą šalutinį poveikį visada aptarkite su gydytoju.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- regėjimo pablogėjimas;
- užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas);
- akies kraujosruva, kurią sukelia kraujavimas iš mažų kraujagyslių, esančių išoriniuose akies sluoksniuose;
- akių skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- akies viduje esančio vieno iš sluoksnių atšoka arba plyšimas, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, ir kartais progresuoja iki regos netekimo (tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas*/ atšoka, tinklainės atšoka / plyšimas);
*Būklės, susijusios su šlapiąja SGDD; nustatytos tik pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD.
- tinklainės degeneracija (sukelianti regos sutrikimą);
- kraujavimas akyje (stiklakūnio hemoragija);
- tam tikrų formų lęšiuko padrumstėjimas (katarakta);
- priekinio akies obuolio sluoksnio (ragenos) pažeidimas;
- padidėjęs akispūdis (padidėjęs akies vidinis spaudimas);
- judančios dėmelės regėjimo lauke (stiklakūnio drumstys);
- į drebučius panašios medžiagos akies viduje atšoka nuo tinklainės (stiklakūnio atšoka, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai, ir „skraidančios muselės“);
- pojūtis, kad kažkas yra akyje;
- padidėjęs ašarų išsiskyrimas;
- akies voko tinimas;

- kraujavimas injekcijos vietoje;
- akies paraudimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos**;
**Buvo pranešta apie alergines reakcijas, tokias kaip bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, ir apie keletą sunkių alerginių reakcijų (anafilaksinį / anafilaktoidinių) atvejų.
- sunkus uždegimas ar infekcija akies viduje (endoftalmitas);
- rainelės arba kitų akies dalių uždegimas (iritas, uveitas, iridociklitas, priekinės kameros uždegimas);
- neįprastas pojūtis akyje;
- akies voko sudirginimas;
- priekinio akies obuolio sluoksnio patinimas (ragenos edema).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- aklumas;
- lęšiuko susidrumstimas dėl pažaidos (trauminė katarakta);
- akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos uždegimas;
- pūliai akyje (hipopionas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- baltosios akies dalies uždegimas, susijęs su paraudimu ir skausmu (skleritas).

Klinikinių tyrimų metu šlapiąja SGDD sergantiems pacientams, vartojantiems kraują skystinančių vaistų, buvo nustatytas padidėjęs kraujavimo iš mažų išorinio akies sluoksnio kraujagyslių (junginės hemoragijos) dažnis. Ranibizumabu ir afliberceptu gydytų pacientų grupėse šis padidėjęs dažnis buvo panašus.

Sisteminis KEAF inhibitorių (medžiagų, panašių į esančias Opuviz sudėtyje) vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Opuviz suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika.

Vartojant Opuviz, kaip ir kitus gydomuosius baltymus, gali pasireikšti imuninė reakcija (susidaryti antikūnų).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Opuviz

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Neatidarytą flakoną galima laikyti ne šaldytuve, ne aukštesnėje kaip 30 °C kambario temperatūroje ne ilgesnį kaip 3 dienų laikotarpį.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Opuviz sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra afliberceptas. Viename flakone yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 4 mg aflibercepto. Iš vieno flakono yra gaunama 2 mg aflibercepto dozė, esanti 0,05 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas, sacharozė, polisorbatas 20 (E 432), injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. 2 skyriaus dalyje „Opuviz sudėtyje yra“.

Opuviz išvaizda ir kiekis pakuotėje

Opuviz yra injekcinis tirpalas (injekcija) flakone. Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas.

Pakuotės dydis: 1 flakonas + 1 filtro adata.

Pakuotės dydis: 1 flakonas.

Registruotojas ir gamintojas

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nyderlandai

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Kaip paruošti ir vartoti Opuviz suaugusiesiems

Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui į vieną akį.

Flakone yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį.

Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniame tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Tik flakono pakuotė

Paruošti ir injekcijai į stiklakūnį reikia šių vienkartinių medicinos priemonių:

- 5 µm filtro adatos (18 G x 1½");
- injekcinės adatos (30 G x ½");
- 1 ml sterilaus švirkšto (su 0,05 ml žyme).

Šios medicinos priemonės į šią pakuotę neįtrauktos.

Flakono + filtro adatos pakuotė

Paruošti ir injekcijai į stiklakūnį reikia šių vienkartinių medicinos priemonių:

- 5 µm filtro adatos (18 G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, pateikta);
- injekcinės adatos (30 G x ½", su šia pakuote netiekama);
- 1 ml sterilaus švirkšto (su 0,05 ml žyme, su šia pakuote netiekama).

Filtro adata:

Filtro adata, neskirta injekcijai į odą. Filtro adatos negalima autoklavuoti.

Nenaudokite, jei individuali pakuotė pažeista. Panaudotą filtro adatą išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę.

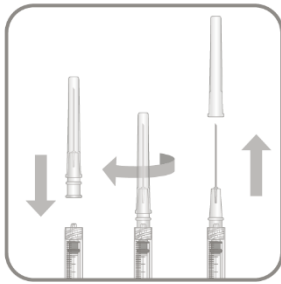
Ispėjimas: pakartotinis filtro adatos naudojimas gali sukelti infekciją ar kitą ligą ir (arba) sužalojimą. Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

Flakono naudojimo instrukcija:

1. Nuimkite plastikinį dangtelį ir dezinfekuokite išorinę guminio flakono kamščio dalį.

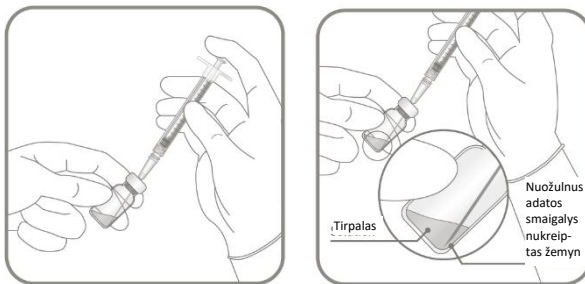


2. Prie 1 ml sterilaus švirkšto pritvirtinkite 18-G × 1 ½ colio, 5 mikronų filtravimo adatą.



3. Stumkite filtro adatą į flakono kamščio centrą, kol adata bus visiškai įstumta į flakoną, o jos smaigalys pasieks flakono dugną arba dugno kraštą.

4. Laikydami aseptinės technikos, ištraukite visą Opuviz flakono turinį į švirkštą, laikydami flakoną stačioje padėtyje, šiek tiek pakreiptą, kad būtų lengviau ištraukti tirpalą. Kad nebūtų įtraukta oro, įsitikinkite, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys yra panardintas į skystį. Traukdami tirpalą, dar labiau pakreipkite flakoną, kad nuožulnus filtro adatos smaigalys liktų panardintas į skystį.

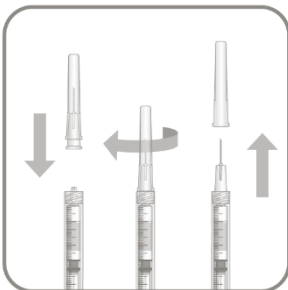


5. Baigdami ištraukti tirpalą iš flakono, įsitikinkite, jog stūmoklio trauklė pakankamai atitraukta, kad filtro adata liktų visiškai tuščia.

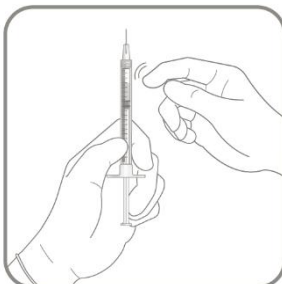
6. Nuimkite filtro adatą ir tinkamai ją išmeskite.

Pastaba: filtro adatos negalima naudoti injekcijai į stiklakūnį.

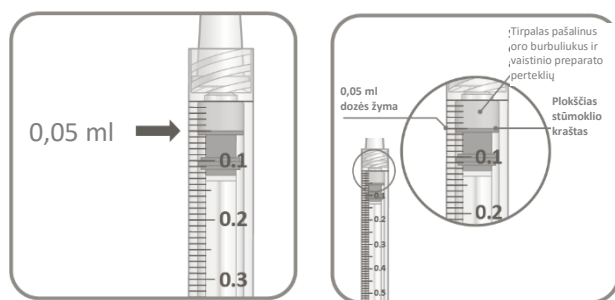
7. Laikydami aseptinės technikos, ant švirkšto antgalio tvirtai užsukite 30 G x ½ colio injekcinę adatą.



8. Laikydami švirkštą su vertikaliai į viršų nukreipta adata, patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu yra oro burbuliukų, reikia švelniai pastuksenti per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų.



9. Pašalinkite visus oro burbuliukus ir vaistinio preparato perteklių, lėtai nuspausdami stūmoklį, kad plokščias stūmoklio kraštas susilygintų su 0,05 ml žyma ant švirkšto.



10. Flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš vienkartinio flakono gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Pakuotės lapelis: informacija suaugusiam pacientui

Opuviz 40 mg/ml injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte afiberceptas (*afiberceptum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

SUAUGUSIEJI

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Opuviz ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Opuviz
3. Kaip Jums bus skiriama Opuviz
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Opuviz
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Opuviz ir kam jis vartojamas

Opuviz yra tirpalas, kuris leidžiamas į akį ir skirtas gydyti suaugusiųjų akių būklėms, vadinamoms

- neovaskuline (šlapiąja) senatvine geltonosios dėmės degeneracija (šlapiąja SGDD),
- regėjimo sutrikimu dėl geltonosios dėmės edemos, atsiradusios po tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (užsikimšimo) (CTVO),
- regėjimo sutrikimu dėl diabetinės geltonosios dėmės edemos (DGDE),
- regėjimo sutrikimu dėl miopinės gyslainės neovaskuliarizacijos (miopinės GNV).

Afiberceptas, veiklioji Opuviz medžiaga, blokuoja keleto veiksnių, žinomų kaip kraujagyslių endotelio augimo faktorius A (KEAF-A) ir placentos augimo faktorius (PAF), aktyvumą.

Pacientams, sergantiems šlapiąja SGDD ir miopine GNV, šių veiksnių perteklius dalyvauja nenormaliame naujų kraujagyslių formavimesi akyje. Šios naujos kraujagyslės gali lemti kraujo komponentų prasisunkimą į akį ir galiausiai pažeisti už regėjimą atsakingus akies audinius.

Esant CTVO, užsikemša pagrindinė kraujagyslė, kuria iš tinklainės nuteka kraujas. Dėl to padaugėja KEAF, į tinklainę prasisunkia skystis, sukeldamas geltonosios dėmės (tinklainės dalis, atsakinga už gerą regą) paburkimą; ši būklė vadinama geltonosios dėmės edema. Kai geltonoji dėmė paburksta dėl skysčio sankaupos, centrinis regėjimas tampa neryškus.

Pacientams, kuriems pasireiškia TVŠO, viena ar daugiau pagrindinės kraujagyslės, kuri transportuoja kraują iš tinklainės, šakų, yra užkimšta. Reaguodama į tai, KEAF koncentracija yra padidėjusi. Tai sukelia skysčio sutekėjimą į tinklainę, kuris sukelia geltonosios dėmės edemą.

Diabetinė geltonosios dėmės edema yra tinklainės patinimas, pasireiškiantis diabetu sergantiems pacientams dėl skysčio prasisunkimo iš kraujagyslių geltonojoje dėmėje. Geltonoji dėmė yra tinklainės

dalis, atsakinga už gerą regėjimą. Kai dėl prasisunkusio skysčio geltonoji dėmė paburksta, centrinis regėjimas tampa neryškus.

Įrodyta, kad Opuviz sustabdo naujų nenormalių kraujagyslių, kurios dažnai būna pralaidžios skysčiams ar kraujui, augimą akyje. Opuviz gali padėti stabilizuoti ir daugeliu atveju pagerinti dėl šlapiosios SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinės GNV netenkamą regėjimą.

2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Opuviz

Jums nebus skiriama Opuviz

- jeigu yra alergija afliberceptui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra aktyvi arba įtariama infekcija akies viduje arba aplink akį (akies ar aplinkinių audinių infekcija);
- jeigu sergate sunkiu akies uždegimu (jis pasireiškia skausmu arba paraudimu).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju prieš tai, kai Jums skirs Opuviz:

- jeigu sergate glaukoma;
- jeigu Jūs kada nors matėte šviesos blyksnius ar drumstis ir jeigu staiga šios drumstys padidėjo ar jų atsirado daugiau;
- jeigu per praėjusias 4 savaites Jums buvo atlikta akies operacija arba planuojama ją atlikti per artimiausias 4 savaites;
- jeigu Jūs sergate sunkios formos CTVO arba TVŠO (išemine CTVO arba TVŠO), gydyti Opuviz nerekomenduojama.

Taip pat svarbu, kad žinotumėte, jog:

- nėra ištirtas gydymo saugumas ir veiksmingumas, kai Opuviz skiriama į abi akis tuo pačiu metu; jei vaistas vartojamas tokiu būdu, tai gali padidinti šalutinių poveikių riziką;
- kai kuriems pacientams per 60 minučių po Opuviz injekcijos gali sukelti akispūdžio padidėjimą (akies vidinis spaudimas). Jūsų gydytojas jį matuos po kiekvienos injekcijos;
- jeigu prasidėjo infekcija ar uždegimas akies viduje (endoftalmitas) ar kitos komplikacijos, Jums gali skaudėti akį arba sustiprėti nemalonūs pojūčiai, paryškėti akies paraudimas, regėjimas gali tapti neryškus arba susilpnėti ir padidėti jautrumas šviesai. Tokius simptomus svarbu kuo greičiau diagnozuoti ir gydyti;
- gydytojas patikrins, ar Jums nėra tam kitų rizikos veiksnių, kurie gali padidinti vieno iš akies vidinių sluoksnių plyšimą ar atšoką (tinklainės atšoką ar plyšimą ir tinklainės pigmentinio epitelio atšoką ar plyšimą), nes tokiu atveju Opuviz reikės skirti atsargiai;
- Opuviz negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima nauda viršija galimą riziką vaisiui;
- vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent tris mėnesius po paskutinės Opuviz injekcijos.

Sisteminis KEAF (kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus) inhibitorių, medžiagų, panašių į esančias Opuviz sudėtyje, vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Opuviz suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika. Duomenų apie CTVO, TVŠO, DGDE ir miopinę GNV sergančių pacientų, kuriems per paskutinius 6 mėnesius buvo pasireiškęs insultas, mikropsultas (laikinas išemijos priepuolis) arba miokardo infarktas, gydymo saugumą nepakanka. Jei kuri nors iš išvardytų sąlygų Jums tinka, Opuviz Jums bus skiriamas atsargiai.

Yra tik ribota patirtis gydant:

- pacientus, sergančius DGDE dėl I tipo diabeto;
- diabetu sergančiu pacientus, kurių vidutinės cukraus kiekio kraujyje vertės yra labai didelės (HbA1c viršija 12 %);
- diabetu sergančius pacientus, sergančius akies ligą, atsiradusią dėl cukrinio diabeto, vadinama proliferacine diabetine retinopatija.

Nėra patirties gydant:

- pacientus, kuriems nustatytos ūminės infekcijos;
- pacientus, kuriems yra kitos akies būklės, tokios kaip tinklainės atšoka arba skylė geltonojoje dėmėje;
- cukriniu diabetu sergančius pacientus, kuriems yra nekontroliuojamas aukštas kraujospūdis;
- pacientus ne azijiečius, sergančius miopine GNV;
- pacientus, anksčiau gydytus nuo miopinės GNV;
- miopine GNV sergančius pacientus, kuriems yra pakitimas už geltonosios dėmės centrinės dalies ribų (pakitimai ne duobutėje).

Jeigu kuri nors iš išvardytų sąlygų Jums tinka, Jūsų gydytojas, gydymas Jus Opuviz, atsižvelgs į šią informaciją trūkumą.

Vaikams ir paaugliams

Opuviz vartojimas vaikams ar paaugliams iki 18 metų neištirtas, nes šlapiąja SGDD, CTVO, TVŠO, DGDE ir miopine GNV daugiausiai serga suaugusieji. Taigi šis vaistas nėra skirtas vartoti šiai amžiaus grupei.

Kiti vaistai ir Opuviz

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

- Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent tris mėnesius po paskutinės Opuviz injekcijos.
- Opuviz vartojimo patirties nėščiosioms nėra. Opuviz negalima vartoti nėštumo metu, nebent galima naudoti viršija galimą riziką vaisiui. Jeigu esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš pradedant gydymą Opuviz pasitarkite su gydytoju.
- Nedideli Opuviz kiekiai gali patekti į motinos pieną. Poveikis žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nežinomas. Opuviz nerekomenduojama vartoti žindymo laikotarpiu. Jei esate žindanti moteris, prieš pradedant gydymą Opuviz, pasitarkite su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Po Opuviz injekcijos Jums gali laikinai sutrikti regėjimas. Nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų, kol tęsiasi tokia būklė.

Opuviz sudėtyje yra

- mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.
- 0,015 mg polisorbato 20 kiekvienoje 0,05 ml dozėje, tai atitinka 0,3 mg/ml. Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip Jums bus skiriama Opuviz

Gydytojas, turintis injekcijų į akį atlikimo patirties, aseptinėmis (švariomis ir steriliomis) sąlygomis Jums suleis Opuviz į akį.

Rekomenduojama dozė yra 2 mg aflibercepto (0,05 ml).

Opuviz skiriama injekcijomis į akį (injekcijomis į stiklakūnį).

Prieš injekciją gydytojas kruopščiai nuvalys akį dezinfekuojančiu akių pavilgu, kad išvengtumėte infekcijos. Be to, gydytojas Jums paskirs vietinių anestetikų, kad sumažintų ar visai pašalintų skausmą, kurį galite jausti injekcijos metu.

Šlapioji SGDD

Pacientai, sergantys šlapiaja SGDD, gydomi viena injekcija vieną kartą per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos trys dozės, o vėliau skiriama sekanti injekcija po dar dviejų mėnesių.

Jeigu Jūsų būklė stabili, gydytojas nuspręs ar gali būti plaikomas 2 mėnesių gydymo intervalas tarp injekcijų ar jis gali būti palaipsniui ilginamas 2 ar 4 savaitių intervalais.

Jei Jūsų būklė pablogėja, intervalas tarp injekcijų gali būti sutrumpintas.

Tarp injekcijų pas gydytoją lankytis nereikia, nebent gydytojas patartų kitaip arba pajustumėte kokius nors negalavimus.

Geltonosios dėmės edema, atsiradusi po tinklainės venos okliuzijos (TVO) (tinklainės venos šakos okliuzijos (TVŠO) arba centrinės tinklainės venos okliuzijos (CTVO)

Gydytojas Jums parinks tinkamiausią dozavimo režimą. Gydymo pradžioje bus paskirta keletas Opuviz injekcijų, kurios bus leidžiamos kartą per mėnesį.

Intervalas tarp dviejų injekcijų turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Opuviz, jeigu Jūsų būklė gydant negerėja.

Jūsų gydymas kasmėnesinėmis injekcijomis tęsis iki tol, kol Jūsų būklė taps stabili. Tam gali prireikti trijų arba daugiau kasmėnesinių injekcijų.

Gydytojas stebės Jūsų organizmo atsaką į gydymą ir gali jį tęsti, palaipsniui didindamas intervalą tarp injekcijų, kad išliktų stabili būklė. Jeigu Jūsų būklė pradės blogėti, taikant ilgesnius gydymo intervalus, gydytojas juos atitinkamai sutrumpins.

Pagal Jūsų organizmo atsaką į gydymą, gydytojas nuspręs dėl reikalingų tyrimų ir gydymo metodų režimo.

Diabetinė geltonosios dėmės edema (DGDE)

Pacientai, sergantys DGDE, gydomi viena injekcija vieną kartą per mėnesį, kol paeiliui suleidžiamos penkios dozės, o vėliau skiriama viena injekcija kas du mėnesius.

Remiantis gydytojo atliktos apžiūros išvadomis, 2 mėnesių gydymo intervalas gali būti palaikomas arba pritaikomas pagal Jūsų būklę. Gydytojas Jums nustatys kontrolinių tyrimų grafiką.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti nutraukti gydymą Opuviz, jeigu nustatys, kad tolimesnis gydymas bus nenaudingas.

Miopinė GNV

Miopine GNV sergantys pacientai bus gydomi viena vienkartinė injekcija. Tolesnės injekcijos bus atliekamos tik, jei gydytojo tyrimai parodys, kad Jūsų būklė nepagerėjo.

Intervalas tarp dviejų injekcijų turi būti ne trumpesnis kaip 1 mėnuo.

Jeigu Jūsų liga praeina ir po to vėl pasikartoja, gydytojas gali iš naujo pradėti gydymą. Gydytojas Jums nustatys kontrolinių tyrimų grafiką.

Išsami vartojimo instrukcija pateikiama lapelio pabaigoje, skyriuje „Kaip paruošti ir vartoti Opuviz suaugusiems“.

Praleidus Opuviz dozę

Susitarkite dėl kito apsilankymo apžiūrai ir injekcijai.

Gydymo Opuviz nutraukimas

Prieš nutraukdami gydymą, pasitarkite su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gali pasireikšti **alerginės** (padidėjusio jautrumo) **reakcijos**. Jos gali būti sunkios ir gali reikėti nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Vartojant Opuviz, gali pasireikšti tam tikras šalutinis poveikis akims dėl injekcijos procedūros. Kai kada šis poveikis gali būti **sunkus**, tai gali būti aklumas, **sunki infekcija arba uždegimas akies viduje** (endoftalmitas), **akies viduje esančio šviesai jautraus sluoksnio atšoka, plyšimas arba kraujavimas** (tinklainės atšoka arba plyšimas), **lęšiuko padrumstėjimas** (katarakta), **kraujavimas akyje** (stiklakūnio kraujavimas), **akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos atšoka nuo tinklainės** (stiklakūnio atšoka) ir **padidėjęs spaudimas akies viduje** (padidėjęs akispūdis) (žr. 2 skyrių). Klinikinių tyrimų metu šis sunkus šalutinis poveikis akims pasireiškė rečiau kaip po 1 iš 1 900 injekcijų.

Jeigu Jums pasireiškė staigus regėjimo suprastėjimas, skausmo padidėjimas ir paraudimas akyje po injekcijos, **nedelsdami kreipkitės į gydytoją**.

Nustatyto šalutinio poveikio sąrašas

Toliau pateikiamas šalutinių poveikių, galimai susijusių su injekcijos procedūra arba vaistu, sąrašas. Nesijaudinkite, Jums gali nepasireikšti ir nė vienas iš išvardytų poveikių. Įtariamą šalutinį poveikį visada aptarkite su gydytoju.

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- regėjimo pablogėjimas;
- užpakalinės akies dalies kraujavimas (tinklainės kraujavimas);
- akies kraujosruva, kurią sukelia kraujavimas iš mažų kraujagyslių, esančių išoriniuose akies sluoksniuose;
- akių skausmas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- akies viduje esančio vieno iš sluoksnių atšoka arba plyšimas, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai ir „skraidančios muselės“, ir kartais progresuoja iki regos netekimo (tinklainės pigmentinio epitelio plyšimas*/ atšoka, tinklainės atšoka / plyšimas);
*Būklės, susijusios su šlapiaja SGDD; nustatytos tik pacientams, sergantiems šlapiaja SGDD.
- tinklainės degeneracija (sukelianti regos sutrikimą);
- kraujavimas akyje (stiklakūnio hemoragija);
- tam tikrų formų lęšiuko padrumstėjimas (katarakta);
- priekinio akies obuolio sluoksnio (ragenos) pažeidimas;
- padidėjęs akispūdis (padidėjęs akies vidinis spaudimas);
- judančios dėmelės regėjimo lauke (stiklakūnio drumstys);

- į drebučius panašios medžiagos akies viduje atšoka nuo tinklainės (stiklakūnio atšoka, dėl kurios atsiranda šviesos blyksniai, ir „skraidančios muselės“);
- pojūtis, kad kažkas yra akyje;
- padidėjęs ašarų išsiskyrimas;
- akies voko tinimas;
- kraujavimas injekcijos vietoje;
- akies paraudimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos**;
- **Buvo pranešta apie alergines reakcijas, tokias kaip bėrimas, niežėjimas, dilgėlinė, ir apie keletą sunkių alerginių reakcijų (anafilaksinių / anafilaktoidinių) atvejų.
- sunkus uždegimas ar infekcija akies viduje (endoftalmitas);
- rainelės arba kitų akies dalių uždegimas (iritas, uveitas, iridociklitas, priekinės kameros uždegimas);
- neįprastas pojūtis akyje;
- akies voko sudirginimas;
- priekinio akies obuolio sluoksnio patinimas (ragenos edema).

Retas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 1000 asmenų):

- aklumas;
- lęšiuko susidrumstimas dėl pažaidos (trauminė katarakta);
- akies viduje esančios į drebučius panašios medžiagos uždegimas;
- pūliai akyje (hipopionas).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- baltosios akies dalies uždegimas, susijęs su paraudimu ir skausmu (skleritas).

Klinikinių tyrimų metu šlapiaja SGDD sergantiems pacientams, vartojantiems kraują skystinančių vaistų, buvo nustatytas padidėjęs kraujavimo iš mažų išorinio akies sluoksnio kraujagyslių (junginės hemoragijos) dažnis. Ranibizumabu ir afliberceptu gydytų pacientų grupėse šis padidėjęs dažnis buvo panašus.

Sisteminis KEAF inhibitorių (medžiagų, panašių į esančias Opuviz sudėtyje) vartojimas gali būti susijęs su kraujagysles užkemšančių kraujo krešulių (arterijų tromboembolinių reiškinių) rizika, dėl ko gali ištikti miokardo infarktas arba insultas. Opuviz suleidus į akį, yra teorinė šių reiškinių rizika.

Vartojant afliberceptą, kaip ir kitus gydomuosius baltymus, gali pasireikšti imuninė reakcija (susidaryti antikūnų).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Opuviz

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant dėžutės ir etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Negalima užšaldyti.
- Neatidarytą lizdinę plokštelę galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 3 dienas.
- Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

- Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Opuviz sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra afliberceptas. Viename užpildytame švirkšte yra mažiausiai 0,1 ml ištraukiamo tūrio, tai atitinka mažiausiai 4 mg aflibercepto. Iš vieno užpildyto švirkšto yra gaunama 2 mg aflibercepto dozė, esanti 0,05 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra polisorbato 20 (E 432), natrio-divandenilio fosfatas dihidratas, dinatrio-vandenilio fosfatas dihidratas, sacharozė, injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos žr. 2 skyriaus dalyje „Opuviz sudėtyje yra“.

Opuviz išvaizda ir kiekis pakuotėje

Opuviz yra injekcinis tirpalas (injekcija) užpildytame švirkšte. Tirpalas yra skaidrus, bespalvis arba gelsvas.

Pakuotės dydis: 1 užpildytas švirkštas.

Registruotojas ir gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams: Kaip paruošti ir vartoti Opuviz suaugusiesiems

Užpildytą švirkštą reikia naudoti tik **vienai akiai gydyti**.

Sterilią lizdinę plokštelę reikia **atidaryti tik** švarioje vartojimo patalpoje.

Užpildytame švirkšte yra didesnis vaistinio preparato kiekis už rekomenduojamą 2 mg aflibercepto dozę (atitinkančią 0,05 ml). Prieš vartojant būtina pašalinti perteklinį tūrį.

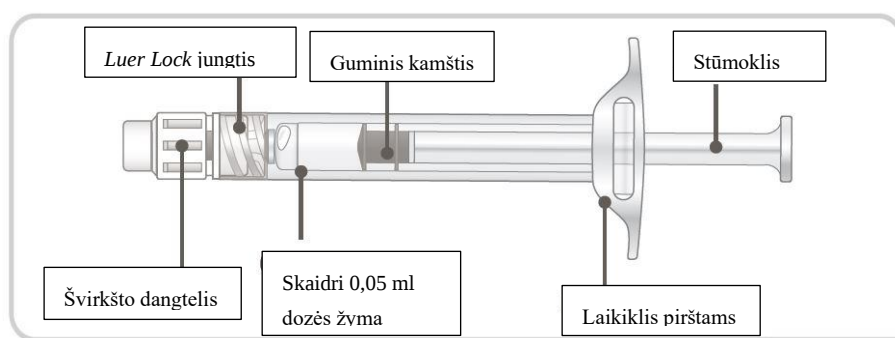
Prieš vartojant reikia vizualiai patikrinti, ar injekciniame tirpale nėra matomų dalelių ir (arba) nepakitusi jo spalva ir (arba) nėra jokių kitų išorinių fizinių pokyčių. Jeigu yra bent vienas išvardintų pokyčių, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Neatidarytą lizdinę plokštelę galima laikyti ne šaldytuve, žemesnėje kaip 30 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 3 dienas. Atidarius lizdinę plokštelę, reikia laikytis aseptinių sąlygų. Injekcijai į stiklakūnį reikia naudoti 30 G × ½ colio injekcinę adatą.

Pastaba: reikia nustatyti 0,05 ml dozę.

Užpildyto švirkšto naudojimo instrukcija:

Priemonės aprašymas



1 pav.

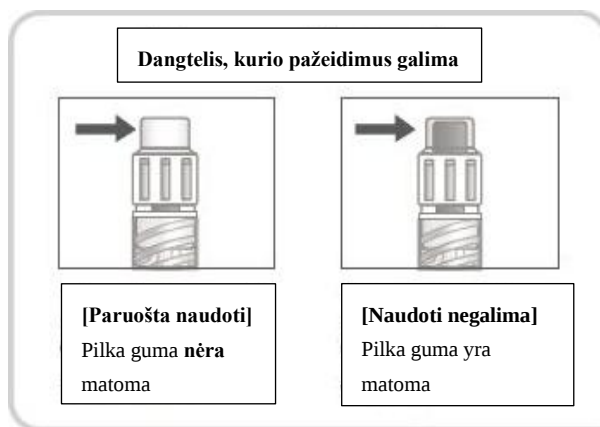
Užpildytame švirkšte yra didesnis, negu rekomenduojamas tūris (0,05 ml); prieš injekciją dalį švirkšte esančio tūrio reikia pašalinti.

1 veiksmas: pasiruoškite

- Įsitikinkite, kad pakuotėje yra sterilus užpildytas švirkštas sandariame padėkle.
- Švirkštą laikykite steriliame padėkle, kol pasiruošite naudoti.
- Nulupkite dangtelį nuo švirkšto padėklo ir aseptinėmis sąlygomis išimkite švirkštą.

2 veiksmas: apžiūrėkite švirkštą

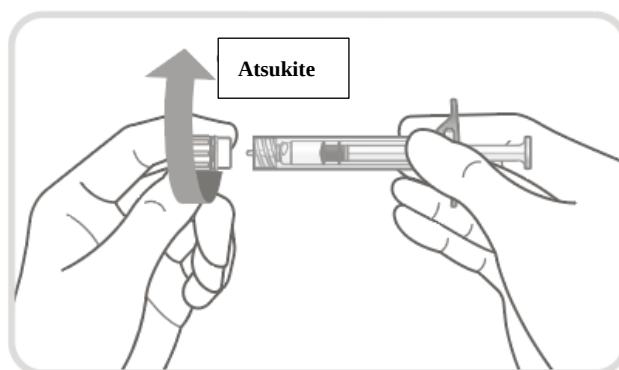
- Opuviz turi būti bespalvis arba gelsvas.
- **Negalima** naudoti užpildyto švirkšto, jeigu:
 - pastebėjote dalelių, drumzlių arba pakitusią spalvą;
 - švirkštas yra pažeistas;
 - švirkšto dangtelis nėra visiškai uždengtas;
 - švirkšto dangtelį laikant vertikaliai akių lygyje (žr. 2 pav.), skaidrioje švirkšto dangtelio dalyje matoma pilka guma; tai rodo, kad švirkštas buvo pažeistas.



2 pav.

3 veiksmas: nuimkite švirkšto dangtelį

- Vienoje rankoje laikydami švirkštą, o kitos rankos nykščiu ir rodomuoju pirštu – švirkšto dangtelį, atsukite (**netraukdami ir nelauždami**) švirkšto dangtelį (žr. 3 pav.).

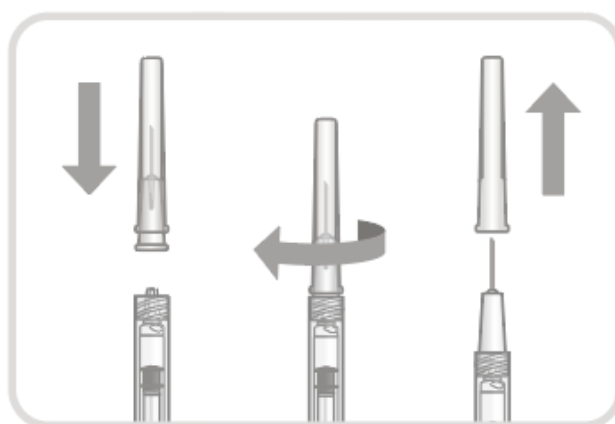


3 pav.

4 veiksmas: pritvirtinkite adatą

- Prie švirkšto tvirtai pritvirtinkite 30 G x ½ colio sterilią injekcinę adatą, tvirtai užsukdami ją ant *Luer Lock* jungties (žr. 4 pav.).
- Kai būsite pasiruošę leisti Opuviz, tiesiai traukdami atsargiai nuimkite adatos dangtelį.

Pastaba: niekada nevalykite adatos.



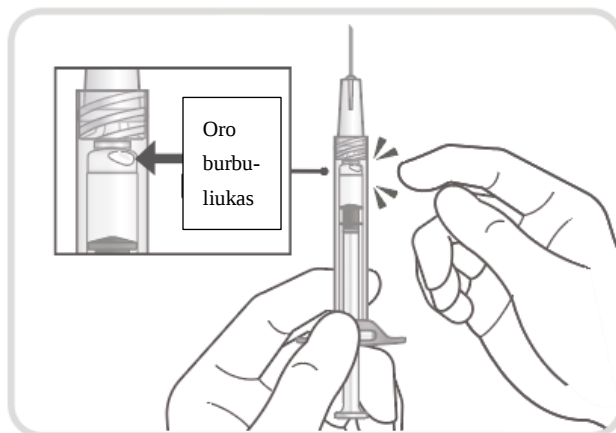
4 pav.

5 veiksmas: išjudinkite oro burbuliukus

- Laikykite švirkštą vertikaliai, su į viršų nukreipta adata.

- Jeigu yra oro burbuliukų, švelniai pastuksenkite per švirkštą pirštu, kol burbuliukai pakils į viršų (žr. 5 pav.).

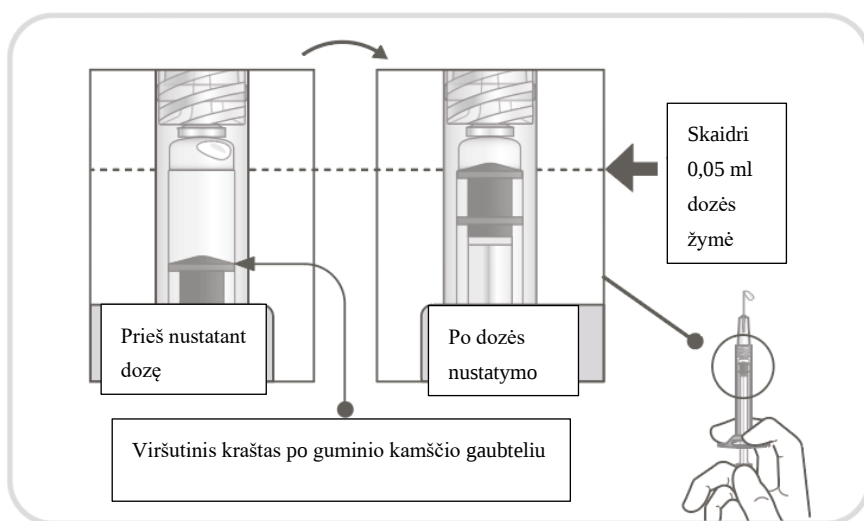
Pastaba: *niekada netraukite stūmoklio atgal, kad nenukentėtų vaistinio preparato sterilumas.*



5 pav.

6 veiksmas: išstumkite orą ir koreguokite vaisto dozę

- Laikykite švirkštą akių lygyje.
- Atidžiai įsižiūrėkite ir raskite **skaidrią dozės žymę**.
- Atsargiai stumkite stūmoklį, kol **viršutinis kraštas po** guminio kamščio **gaubteliu** susilygins su skaidria 0,05 ml dozės žyma (žr. 6 pav.).
- Guminiam kamščiui prisilietus prie dozės žymės, galite jausti pasipriešinimą. Pasipriešinimas rodo, kad pasiektas teisingas Opuviz dozės tūris.



6 pav.

7 veiksmas: suleiskite

- Injekcijos procedūra turi būti atliekama aseptinėmis sąlygomis.
- Įbeskite adatą į injekcijos vietą.
- Leiskite lėtai, kol guminis kamštis pasieks švirkšto dugną, kad būtų suleistas 0,05 ml tūris.
- Kitos injekcijos turi būti atliekamos į kitas odenos vietas.

8 veiksmas: išmeskite

Pastaba: *po injekcijos adatos neuždenkite dangteliu ir nenuimkite nuo švirkšto. Kitaip galite adata įsidurti.*

- Užpildytas švirkštas skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Kartotinių dozių vartojimas iš užpildyto švirkšto gali padidinti užkrėtimo ir vėlesnių infekcijų pavojų.

- Nesuvertotą vaistinių preparatų ar panaudotą švirkštą kartu su adata tvarkykite laikydamiesi vietinių reikalavimų arba išmeskite į aštrioms atliekoms skirtą talpyklę.