

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vgenfli 40 mg/ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Üks süstel sisaldab 6,6 mg aflibertsepti 0,165 ml lahuses. See tagab ühekordseks manustamiseks vajaliku koguse 0,05 ml, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti.

*Sulandvalk, mis koosneb inimese vaskulaarne endoteeli kasvufaktori (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga, ning on toodetud hiina hamstri munasarja DG44 rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml süstelahust sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 20 (E432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Lahus on selge, värvitu kuni kahvatukollane isoosmootne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vgenfli on näidustatud täiskasvanutele:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vgenfli on ainult intravitreaalseks süstimiseks.

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

Annustamine

Ealine neovaskulaarne (märg) maakula degeneratsioon (age-related macular degeneration, AMD)

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

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

Tuginedes raviarsti nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste hinnangule, võib edaspidi säilitada 2-kuulist raviintervalli või jätkata „ravi ja pikenda“ režiimiga, pikendades süstimisintervalle edasi 2-nädalaste või 4-nädalaste sammude kaupa, et säilitada nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste stabiilsus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diabeetiline maakula ödeem (diabetic macular oedema, DME)

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

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

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

Raviarst peab koostama kontrollvisiitide ajakava.

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (myopic choroidal neovascularization, CNV)

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

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

Raviarst peab määrama kontrollvisiitide ajakava.

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

Patsientide erirühmad

Maksa- ja/või neerukahjustus

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

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

Eakad

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

Lapsed

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

Manustamisviis

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

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

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

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

Süstlis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Süstli väljatõmmatavast mahust (kogus, mille saab süstlist kätte) ei kasutata kõike ära.

Üks Vgenfli süstel sisaldab mahtu 0,165 ml, mida ei kasutata kõike ära. **Enne soovitatava annuse süstimist tuleb liigne lahus süstlist välja suruda** (vt lõik 6.6).

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

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

Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Teave ravimpreparaadi käsitlemise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine aflibertsepti või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
Aktiivne või kahtlustatav silma või silmaümbruse infektsioon.
Aktiivne raske silmasisene põletik.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

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

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

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

Immunogeensus

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

Süsteemsed toimed

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

Muud

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

- Mõlemasse silma üheaegselt manustatud aflibertsepti ravi ohutust ja efektiivsust ei ole süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.1). Kui samaaegselt ravitakse mõlemat silma, võib suurenda ravimi sisaldus plasmas, mis võib suurendada süsteemsete kõrvaltoimete riski.
- Teise anti-VEGF ravimi (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) samaaegne kasutamine. Puuduvad olemasolevad andmed aflibertsepti samaaegse kasutamise kohta teiste anti-VEGF ravimitega (süsteemsed või okulaarsed).
- Riskitegurite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega märja AMD korral peale VEGF-i vastast ravi, kuuluvad ulatuslik ja/või suur võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Aflibertseptiga ravi alustamisel tuleb võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskiteguritega patsientide puhul olla ettevaatlik.
- Ravi tuleb peatada patsientidel, kellel on regmatogeenne võrkkesta irdumine või 3. või 4. astme maakula defektid.
- Võrkkesta rebendi puhul tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne, kui rebend on adekvaatselt paranenud.
- Järgmistel juhtudel tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne järgmist plaanilist ravikorda:
 - parima korregeeritud nägemisteravuse langus ≥ 30 tähte, võrreldes nägemisteravuse viimase hindamise tulemusega;
 - subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta-tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on $\geq 50\%$ kogu kahjustusalast.
- Annus tuleb jätta manustamata 28 päeva jooksul pärast teostatud ja enne plaanitavat silmaoperatsiooni.
- Aflibertsepti ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele (vt lõik 4.6).
- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitrealset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).
- Isheemilise CRVO ja BRVO-ga patsientide ravikogemus on piiratud. Pöördumatu isheemilise nägemisfunktsiooni kaotuse kliiniliste nähtudega patsientidel ei ole ravi soovitatav.

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga või diabeetikute, kellel HbA_{1c} väärtus on üle 12%, või proliferatiivse diabeetilise retinopaatiaga patsientide ravis on kogemusi piiratud hulgal.

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

Puuduvad kogemused aflibertseptiga ravi kohta müoopiast tingitud CNV-ga mitteasjaatidest patsientidel, varem müoopiast tingitud CNV ravi saanud patsientidel ja võrkkesta tsentraallohu väliste haiguskolletega patsientidel.

Teave abiainetete kohta

Ravim sisaldab:

- vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.
- 0,003 mg polüsorbaat 20 ühes 0,01 ml annuses või 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Küsige oma patsiendilt, kas tal on teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

Aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

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

Ehkki süsteemne ekspositsioon on pärast silmasisest manustamist väga väike, ei tohi aflibertsepti raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

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

Ettevaatusabinõuna ei soovitata aflibertsepti kasutamise ajal last imetada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (esines vähemalt 5%-l aflibertseptiga ravi saanud patsientidest) olid konjunktivi hemorraagia (25%), võrkkesta hemorraagia (11%), nägemisteravuse halvenemine (11%), silmavalu (10%), katarakt (8%), silmasisese rõhu suurenemine (8%), klaaskeha irdumine (7%) ja klaaskeha hõljumid (7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

** Positiivse ja negatiivse külviga endoftalmiit.

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

**** Teatatud turuletulekujärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib aflibertsept põhjustada immunogeensust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

Aflibertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja (*Chinese hamster ovary*, CHO) DG44 rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Märg AMD

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

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

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

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

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

CRVO-st ja BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

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

Diabeetiline maakula ödeem

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

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

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

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

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

Müoopia tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märg AMD

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

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

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

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

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

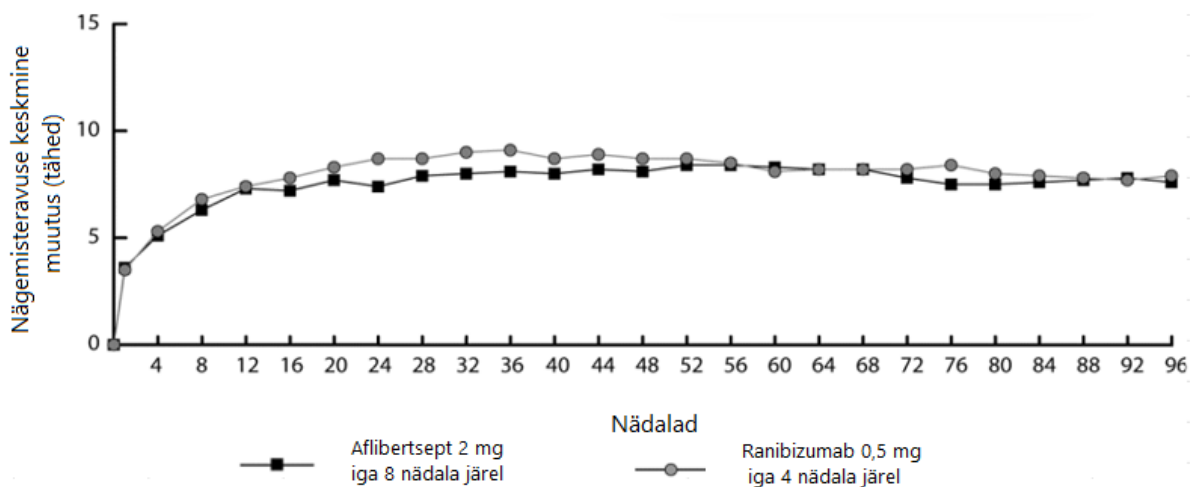
Allolevas tabelis 2 ja joonisel 1 on näidatud mõlema uuringu koondanalüüsi üksikasjalikud tulemused.

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

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

- A) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmise, saadud ANCOVA-st.
PPS: *Per Protocol Set*, protokollile nõuetele vastav rühm.
- B) Täisanalüüsi rühm (*Full Analysis Set*, FAS), viimased vaatlustulemused kanti edasi (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) kõikides analüüsides, v.a protokollile nõuetele vastavas rühmas, kus patsientide nägemisteravus säilis 52. nädalani.
- C) Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus ranibizumabi rühma väärtus. Positiivne väärtus soosib aflibertsepti.
- D) Usaldusintervall (CI) arvutatud normaalse ümardamisega.
- E) Pärast ravi alustamist kolme igakuise annusega.
- F) Usaldusintervall, mille alumine piir on väiksem kui -10%, näitab aflibertsepti samaväärsust ranibizumabiga.

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



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

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

Keskmise CNV ala vähenemine ilmnemise mõlemas uuringus kõikides annuserühmades.

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

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

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

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

Ravi ja pikenda manustamisrežiimil 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas suurenes 52. nädalal mõõdetud tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 9,0 tähe võrra, 4-nädalaste

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

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

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

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

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

CRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

Pärast kuuendat järjestikust süstet (tehtud intervalliga üks kord kuus) raviti patsiente edasi vaid juhul, kui nad vastasid eelnevalt kindlaksmääratud jätkuravi kriteeriumitele, välja arvatud uuringus

GALILEO osalenud kontrollrühma patsiendid, kellel jätkati platseebosüstete tegemist kuni 52. nädalani. Alates sellest hetkest said ravi kõik patsiendid, kes vastasid eelnevalt kindlaksmääratud kriteeriumitele.

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

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

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

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

Efektiivsuse tulemusnäitajad	COPERNICUS						GALILEO					
	24 nädalat		52 nädalat		100 nädalat		24 nädalat		52 nädalat		76 nädalat	
	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Aflibertsept 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibertsept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibertsept 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibertsept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärgi võrra	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Kaalutud erinevus ^{A, B, E)} (95% CI) p-väärtus	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p = 0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p = 0,0004	
BCVA ^{C)} keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS ^{C)} tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
LS keskmiste väärtuste erinevus ^{A,C,D,E)} (95% CI) p-väärtus	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = 0,0070	

A) Erinevus on aflibertsept 2 mg Q4 miinus kontroll.

B) Erinevuse ja usaldusintervalli (CI) kalkuleerimisel arvestati piirkonna (Ameerika vs. ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs. Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelse BCVA kategooria (> 20/200 ja ≤ 20/200) alusel kohandatud Cochrani-Manteli-Haenszeli (CMH) testi.

C) BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus

ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel

LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud

SD: *Standard deviation*, standardhälve

LS: *least square*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel

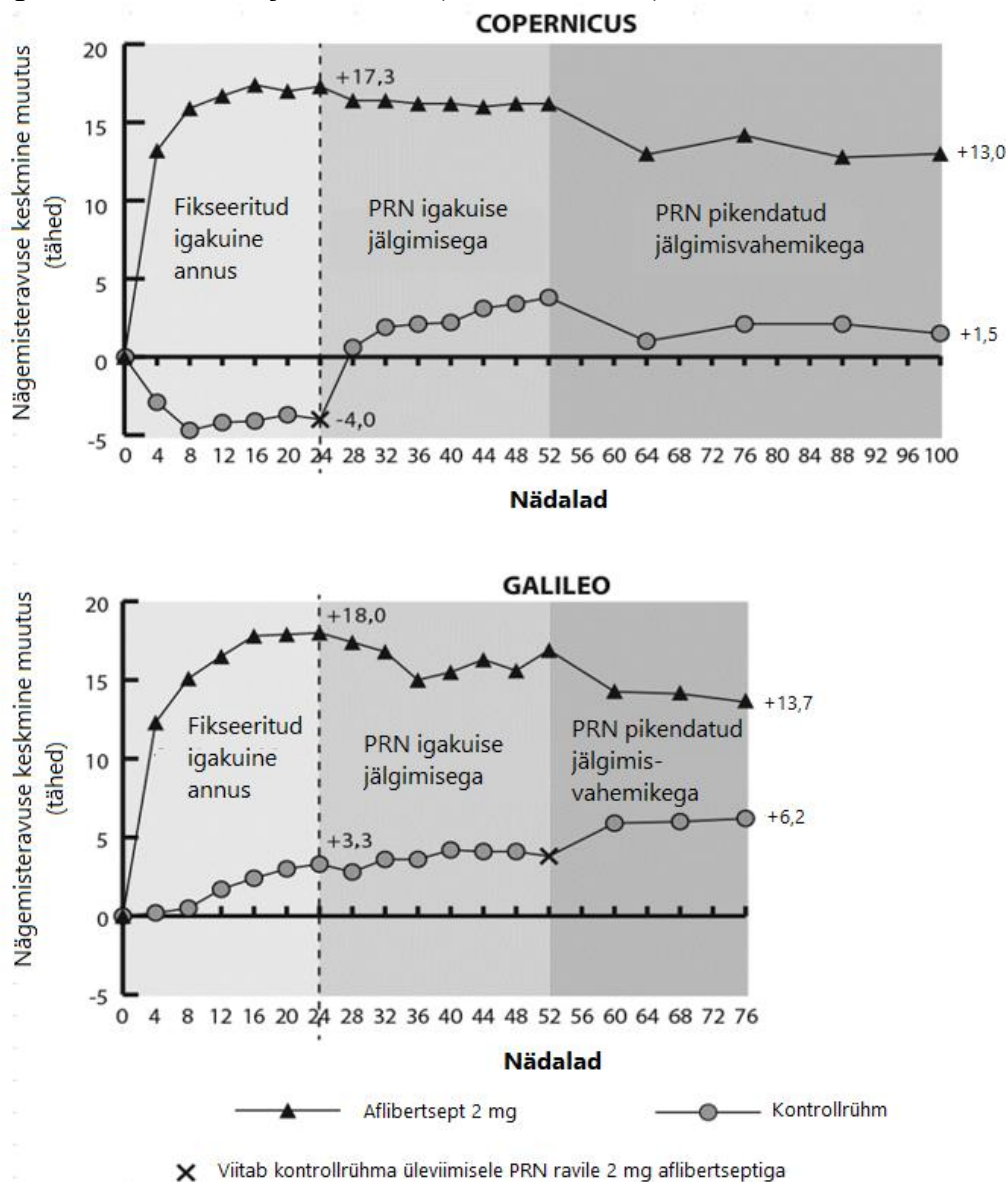
D) LS keskmiste erinevus ja usaldusintervall tugineb ANCOVA mudelil, kus arvestatakse teguritena ravirühma, piirkonda (Ameerika vs. ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs. Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelset BCVA kategooriat (> 20/200 ja ≤ 20/200).

E) Uuringus COPERNICUS võisid kontrollrühma patsiendid nädalatel 24 kuni 52 saada aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati visiidid iga 4 nädala järel.

F) Uuringus COPERNICUS said nii kontrollrühma kui aflibertsepti rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 96. nädalani 2 mg aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid kord kvartalis, kuid vajadusel ka iga 4 nädala järel.

G) Uuringus GALILEO said nii kontrollrühma kui 2 mg aflibertsepti rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 68. nädalani 2 mg aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 8 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid iga 8 nädala järel.

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



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

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

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

Uuringute GALILEO ja COPERNICUS koondandmete analüüsis ilmnasid aflibertsepti kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eel määratletud teisese tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku

Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Nende muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korrigeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati BRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga (sh hemiretinaalse veeni oklusiooniga) patsientidel randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus VIBRANT. Uuringus raviti kokku 181 patsienti (91 patsienti aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 42...94 aastat, keskmine vanus 65 aastat. BRVO uuringus olid ligikaudu 58% (53/91) aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 23% (21/91) 75-aastased või vanemad. Uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1 : 1 saama ühte järgmistest ravidest: 2 mg aflibertsepti iga kaheksa nädala järel, pärast ravi alustamist kuue igakuise süstega, või uuringu alguses teostatud laserfotokoagulatsioon (laseri kontrollrühm). Laseri kontrollrühma patsientidele võimaldati alates 12. nädalast lisa laserfotokoagulatsiooni protseduuri (nn päästemeetod) minimaalse protseduuridevahelise ajaga 12 nädalat. Alates 24. nädalast võimaldati laseri rühma patsientidele eelmääratatud kriteeriumide alusel nn päästeravi aflibertsepti 2 mg annusega, mida manustati kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel.

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

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

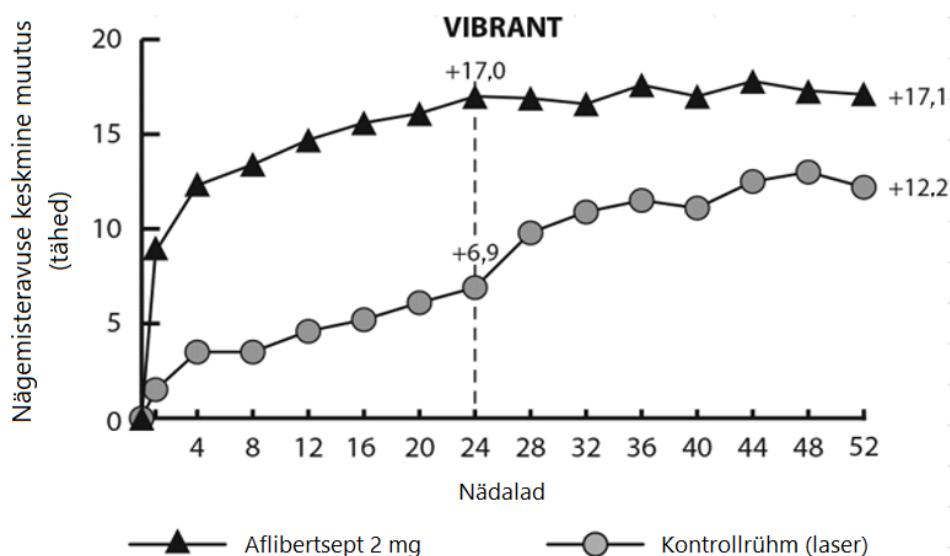
Allolevas tabelis 4 ja joonisel 3 on näidatud uuringu VIBRANT analüüsi üksikasjalikud tulemused.

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

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

- A) Erinevus on aflibertsepti 2 mg Q4 rühma väärtus miinus kontrollrühma (laser) väärtus.
 B) Erinevuse ja usaldusintervalli (95% CI) kalkuleerimisel kasutati piirkonna (Põhja-Ameerika vs. Jaapan) ja ravieelse BCVA kategooria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) alusel kohandatud Manteli-Haenszeli kaalumisskeemi.
 C) Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (95% CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus arvestatakse fikseeritud teguritena ravirühma, ravieelset BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) ja piirkonda (Põhja-Ameerika vs. Jaapan) ning ühismuutujana ravieelset BCVA-d.
 D) Alates 24. nädalast kuni 48. nädalani pikendati kõigi aflibertsepti ravirühma patsientide raviintervalle 4 nädalalt 8 nädalani.
 E) Alates 24 nädalast võimaldati laseri ravirühma patsientidele nn päästeravi aflibertseptiga, kui oli täidetud vähemalt üks eelnevalt määratletud kriteerium. Selles rühmas sai päästeravi kokku 67 patsienti. Päästeraviks oli aflibertsepti manustamine annuses 2 mg kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süstid iga kaheksa nädala järel.
 F) Nominaalne p-väärtus.

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



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

Diabeetiline maakula ödeem

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

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

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

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

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

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

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

Efektiivsuse tulemusnäitajad	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 nädalat			100 nädalat			52 nädalat			100 nädalat		
	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlusravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlusravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlusravi (laser) (N = 154)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlusravi (laser) (N = 154)
BCVA keskmine muutus mõõdetuna ETDRS ^E tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega	10,7	10,5	1.2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
LS keskmistes väärtuste erinevus ^{B,C,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärgi võrra	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Kohandatud erinevus ^{D,C,E} (97,5% CI)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

^A Pärast ravi alustamist viie igakuise süstega

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

^C Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus võrdlusrühma (laser) väärtus

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

^E BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus

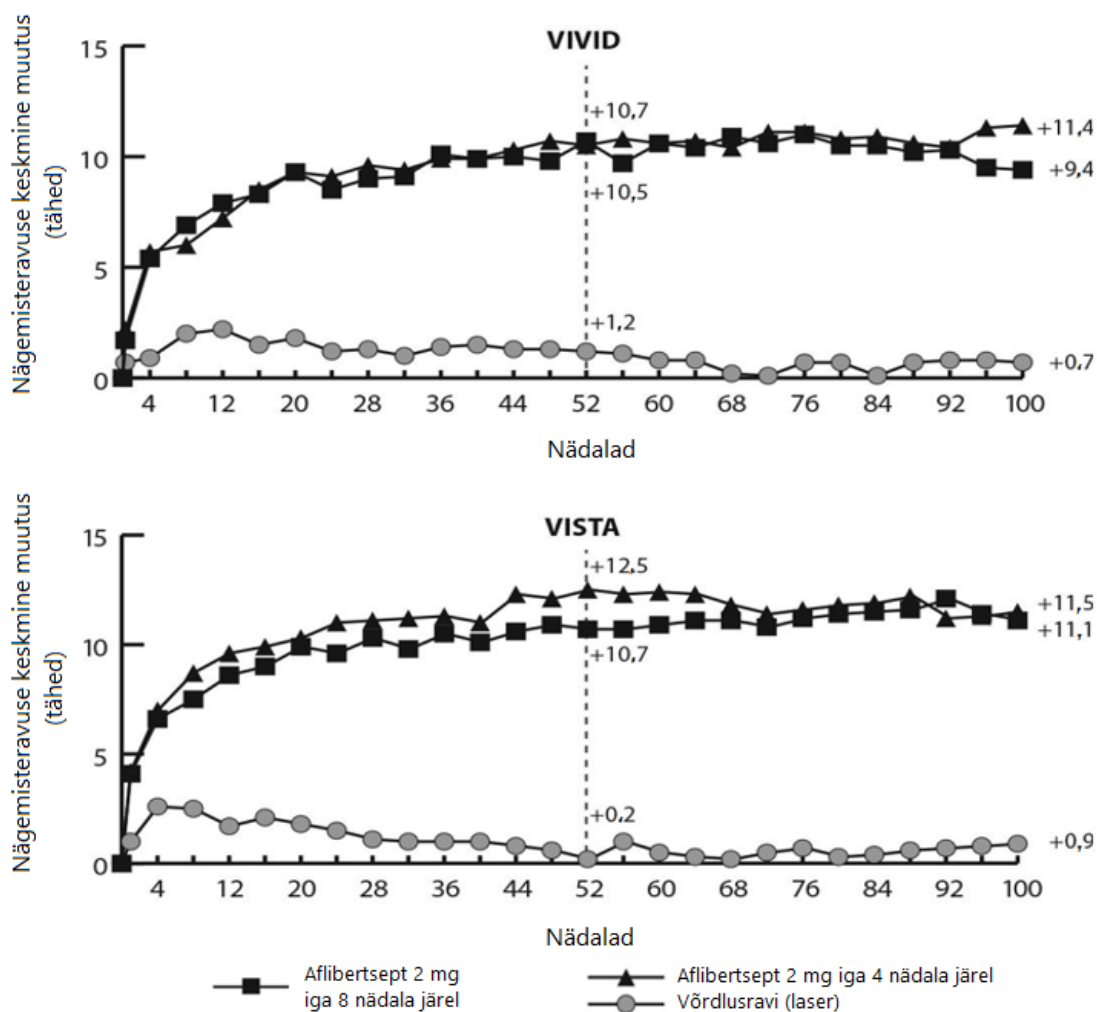
ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel

LOCF: viimased vaatlustulemused, edasikantud

LS: vähimruutude keskmine ANCOVA alusel

CI: *Confidence Intervall*, usaldusintervall

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



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

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

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

Sõltumatus võrdlevas uuringus (DRCR.net Protocol T) kasutati paindlikku annustamisskeemi, mis põhines rangetel OCT ja nägemise hindamise kriteeriumidel. Sellise skeemi alusel said aflibertsepti ravirühma patsiendid (n = 224) 52. nädalaks keskmiselt 9,2 süstet, mis on sarnane VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes aflibertsept 2Q8 rühma patsientidele manustatud annuste arvuga. Üldine efektiivsus oli aflibertsepti ravirühma (uuringus Protocol T) ja aflibertsept 2Q8 rühmade (uuringutes VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}) puhul sarnane. Uuringus Protocol T suurenes tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 13,3 tähe võrra, sh 42% patsientidel vähemalt 15 tähe võrra. Ohutusalasest tulemustest olid okulaarsete ja mitteokulaarsete kõrvaltoimete (sh arteriaalsed trombembooliad) üldised esinemissagedused kõikide ravirühmade ja ka uuringute lõikes sarnased.

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

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

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

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

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

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

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

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

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

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

A) LOCF: viimased vaatlustulemused, edasikantud.

B) BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus.

ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.

SD: standardhälve.

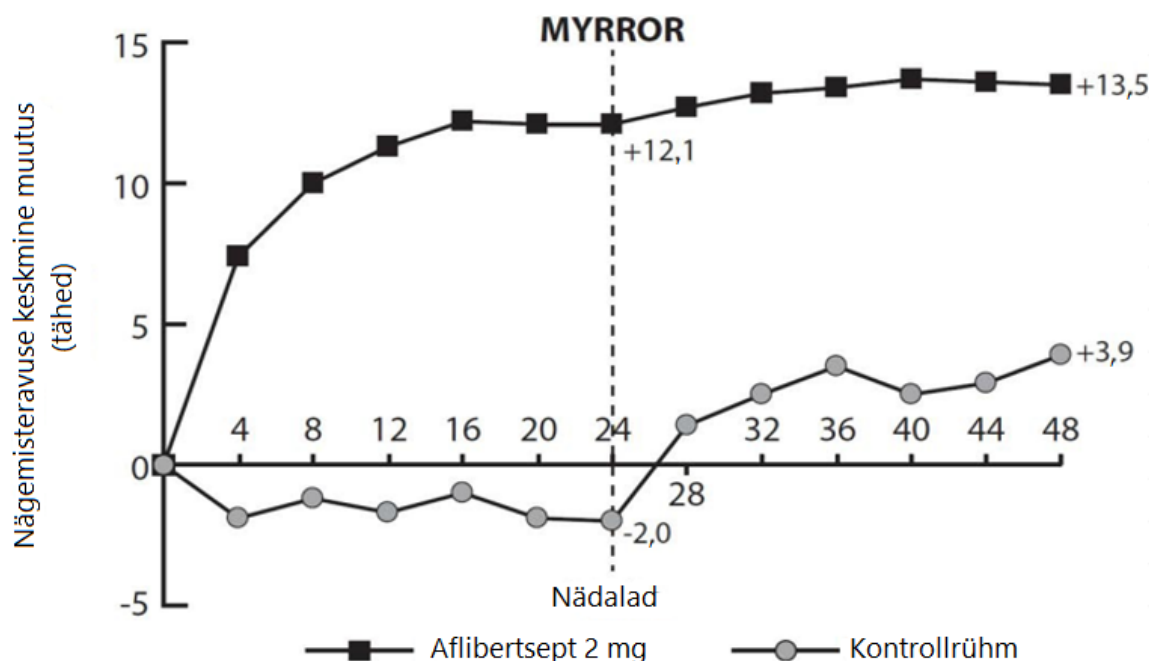
C) LS: vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

D) CI: usaldusintervall.

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

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

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



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab aflibertsepti, läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV korral (teave lastel kasutamise kohta, vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aflibertsepti manustatakse silmas paiksete toimete avaldumiseks otse klaaskehasse.

Imendumine/jaotumine

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

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

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

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

Eritumine

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

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

Neerukahjustus

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

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

Aflibertsepti võimaliku mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaatrihüdraat
(Jää)äädikhape 100%
Sahharoos
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 20 (E432)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üheannuseline 1 ml mahuga *Luer-lock* adapteriga süstel (täitemaht: 165 mikrolitrit lahust), mis on valmistatud tsükloolefiinpolümeer (COP) kummist, otsakork on valmistatud klooritud butüülkummist.

Süstel on suletud klooritud butüülkummi valmistatud kolviga, mis on kaetud ristsidestatud silikooniga.

Karbis on üks süstel, mis sisaldab intravitreaalset süstelahust nominaalse täitemahuga 165 mikrolitrit.

Pakendis on 1 süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Süstlis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele).

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

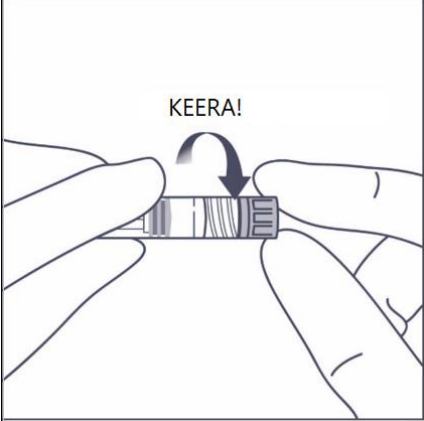
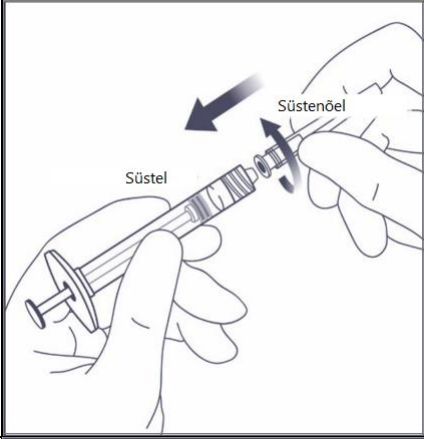
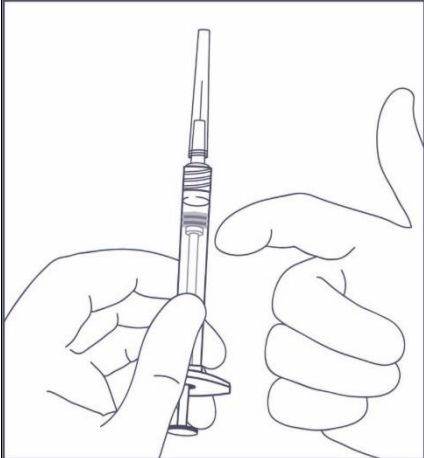
Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

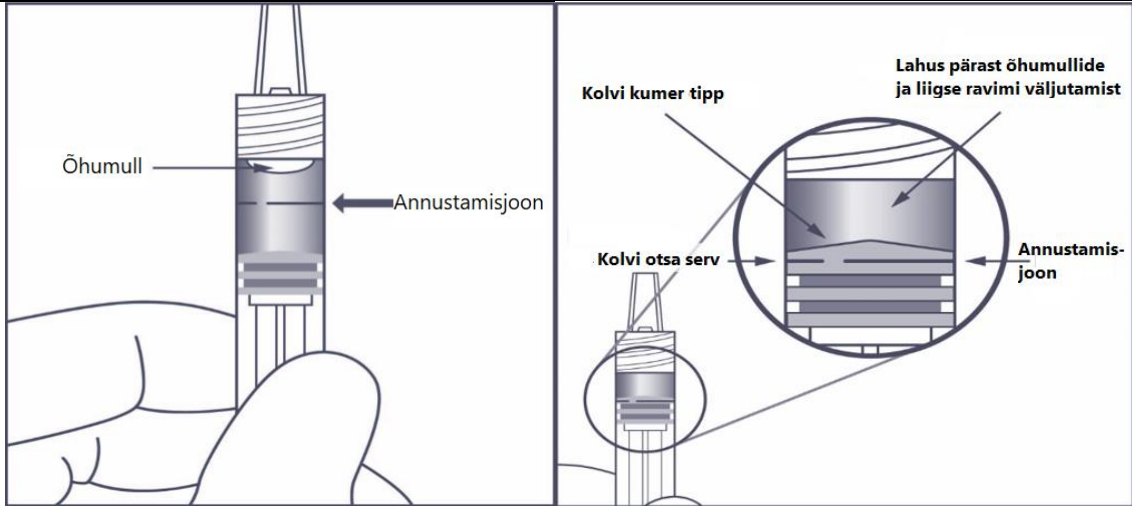
Süstli kasutusjuhend:

Kasutamine

Süstli ettevalmistamisel manustamiseks järgige kõiki allpool toodud toiminguid.

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

3.	Süstli korki eemaldamiseks hoidke süstlit ühes käes ja võtke teise käe pöidla ja nimetissõrmega süstli korgist kinni. Pidage meeles: süstli kork tuleb pealt maha keerata (mitte tõmmata).	
4.	Et ravimi steriilsust mitte ohustada, ärge tõmmake kolbi välja	
5.	Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake süstenõel kindlalt <i>Luer-lock</i> adapteriga süstliotsikule.	
6.	Hoides süstlit käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlis on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstlit, kuni mullid kogunevad üles.	

7.	Liigne maht tuleb enne manustamist väljutada. Õhumullide ja liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi otsa serv (mitte kolvi tipp) süstlil oleva annustamisjoonega (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertseptile). Märkus: kolvi õige asukoha seadmine on väga oluline, sest vastasel juhul manustatakse soovitud annusest rohkem või vähem lahust.
	
8.	Süstige lahus, surudes kolbi ettevaatlikult ja ühtlase jõuga alla. Kui kolb on jõudnud süstli otsa, ärge rohkem/tugevamini suruge. Süstlisse jäänud lahuse jääki ei tohi manustada.
9.	Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstli sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pielplińska 19
83-200 Starogard Gdański
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1961/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vgenfli 40 mg/ml süstelahus viaalis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Üks viaal sisaldab 11,12 mg aflibertsepti 0,278 ml lahuses. See tagab ühekordseks manustamiseks vajaliku koguse 0,05 ml, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti.

*Sulandvalk, mis koosneb inimese vaskulaarne endoteeli kasvufaktori (*Vascular Endothelial Growth Factor*, VEGF) retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga, ning on toodetud hiina hamstri munasarja DG44 rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks ml süstelahust sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 20 (E432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus

Lahus on selge, värvitu kuni kahvatukollane isoosmootne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Vgenfli on näidustatud täiskasvanutele:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Vgenfli on ainult intravitreaalseks süstimiseks.

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

Annustamine

Ealine neovaskulaarne (märg) maakula degeneratsioon (age-related macular degeneration, AMD)

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

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

Tuginedes raviarsti nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste hinnangule, võib edaspidi säilitada 2-kuulist raviintervalli või jätkata „ravi ja pikenda“ režiimiga, pikendades süstimisintervalle edasi 2-nädalaste või 4-nädalaste sammude kaupa, et säilitada nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste stabiilsus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diabeetiline maakula ödeem (diabetic macular oedema, DME)

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

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

Arvestades patsiendi nägemise ja/või anotoomilisi tulemusi, võib arst otsustada jätkata Vgenfli süstimist 2-kuuliste vahedega või individualiseeritult, nt järk-järgult pikendatavate raviintervallidega, milles saavutatud nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste säilitamiseks pikendatakse süstimisintervalle tavaliselt 2-nädalaste sammudena. 4 kuust pikemate süsteintervallide kohta on

andmeid piiratud. Nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb raviintervalli lühendada.

Uuringuid neljast nädalast lühemate süsteintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

Raviarst peab koostama kontrollvisiitide ajakava.

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (myopic choroidal neovascularization, CNV)

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

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

Raviarst peab määrama kontrollvisiitide ajakava.

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

Patsientide erirühmad

Maksa- ja/või neerukahjustus

Konkreetseid uuringuid Vgenfli kasutamise kohta maksa- ja/või neerukahjustusega patsientidel ei ole läbi viidud.

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

Eakad

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

Lapsed

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

Manustamisviis

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

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

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

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

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

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav aflibertsepti annus 2 mg (vastab 0,05 ml süstelahusele). Viaali väljatõmmatavast mahust (kogus, mille saab viaalist kätte) ei kasutata kõike ära. Üks Vgenfli viaal sisaldab mahtu 0,278 ml, mida ei kasutata kõike ära. **Enne soovitatava annuse süstimist tuleb liigne lahus süstlast välja suruda** (vt lõik 6.6).

Kogu viaalis sisalduva lahuse süstimine võib viia üleannustamiseni. Õhumullide ja liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi lame ots süstlal oleva joonega, mis märgistab näitu 0,05 ml (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertseptile) (vt lõigud 4.9 ja 6.6).

Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

Teave ravimpreparaadi käsitlemise kohta enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

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

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav aflibertsepti annus 2 mg (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust hävitada (vt lõigud 4.2 ja 6.6). Silmasisese rõhu tõusu on täheldatud 60 minuti jooksul pärast intravitreaalset süstet (sh aflibertsepti) (vt lõik 4.8). Eriline ettevaatus on vajalik halvasti ravile alluva glaukoomiga patsientidel (ärge süstige Vgenfli't, kui silmasisene rõhk on ≥ 30 mmHg). Kõikidel juhtudel tuleb jälgida nii silmasisest rõhku kui ka nägemisnärvi diski perfusiooni ja asjakohaselt tegutseda.

Immunogeensus

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

Süsteemsed toimed

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

Muud

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

- Mõlemasse silma üheaegselt manustatud aflibertsepti ravi ohutust ja efektiivsust ei ole süstemaatiliselt uuritud (vt lõik 5.1). Kui samaaegselt ravitakse mõlemat silma, võib suurenda ravimi sisaldus plasmas, mis võib suurendada süsteemsete kõrvaltoimete riski.
- Teise anti-VEGF ravimi (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) samaaegne kasutamine. Puuduvad olemasolevad andmed aflibertsepti samaaegse kasutamise kohta teiste anti-VEGF ravimitega (süsteemsed või okulaarsed).
- Riskitegurite hulka, mida seostatakse võrkkesta pigmentepiteeli rebendi tekkega märja AMD korral peale VEGF-i vastast ravi, kuuluvad ulatuslik ja/või suur võrkkesta pigmentepiteeli irdumine. Aflibertseptiga ravi alustamisel tuleb võrkkesta pigmentepiteeli rebendi riskiteguritega patsientide puhul olla ettevaatlik.
- Ravi tuleb peatada patsientidel, kellel on regmatogeenne võrkkesta irdumine või 3. või 4. astme maakula defektid.
- Võrkkesta rebendi puhul tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne, kui rebend on adekvaatselt paranenud.
- Järgmistel juhtudel tuleb jätta annus manustamata ning ravi ei tohi jätkata enne järgmist plaanilist ravikorda:
 - parima korregeeritud nägemisteravuse langus ≥ 30 tähte, võrreldes nägemisteravuse viimase hindamise tulemusega;
 - subretinaalne hemorraagia, mis haarab võrkkesta-tsentraallohu, või kui verevalumi suurus on $\geq 50\%$ kogu kahjustusalast.
- Annus tuleb jätta manustamata 28 päeva jooksul pärast teostatud ja enne plaanitatavat silmaoperatsiooni.
- Aflibertsepti ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele (vt lõik 4.6).
- Fertiilses eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast intravitrealset aflibertsepti süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).
- Isheemilise CRVO ja BRVO-ga patsientide ravikogemus on piiratud. Pöördumatu isheemilise nägemisfunktsiooni kaotuse kliiniliste nähtudega patsientidel ei ole ravi soovitatav.

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

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

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

Puuduvad kogemused aflibertseptiga ravi kohta müoopiast tingitud CNV-ga mitteasjaatidest patsientidel, varem müoopiast tingitud CNV ravi saanud patsientidel ja võrkkesta tsentraallohu väliste haiguskolletega patsientidel.

Teave abiainetega kohta

Ravim sisaldab:

- vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.
- 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Küsi oma patsiendilt, kas tal on teadaolevaid allergiaid

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

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

Rasedus

Aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

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

Ehkki süsteemne ekspositsioon on pärast silmasisest manustamist väga väike, ei tohi aflibertsepti raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu ületab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

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

Ettevaatusabinõuna ei soovitata aflibertsepti kasutamise ajal last imetada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

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

Kõige sagedamad kõrvaltoimed (esines vähemalt 5%-l aflibertseptiga ravi saanud patsientidest) olid konjunktivi hemorraagia (25%), võrkkesta hemorraagia (11%), nägemisteravuse halvenemine (11%), silmavalu (10%), katarakt (8%), silmasisese rõhu suurenemine (8%), klaaskeha irdumine (7%) ja klaaskeha hõljumid (7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

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

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

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

** Positiivse ja negatiivse külviaga endoftalmiit.

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

**** Teatatud turuletulekujärgselt.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib aflibertsept põhjustada immunogeensust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

Aflibertsepti toodetakse hiina hamstri munasarja (*Chinese hamster ovary*, CHO) DG44 rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Märg AMD

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

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

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

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

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

CRVO-st ja BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

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

Diabeetiline maakula ödeem

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

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

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

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

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

Müoopiaast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märg AMD

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

- 1) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast kolme algset igakuist annust (aflibertsept 2Q8);

- 2) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (aflibertsept 2Q4);
- 3) aflibertsepti manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (aflibertsept 0,5Q4) ja
- 4) ranibizumabi manustamine annuses 0,5 mg iga nelja nädala järel (ranibizumab 0,5Q4).

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

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

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

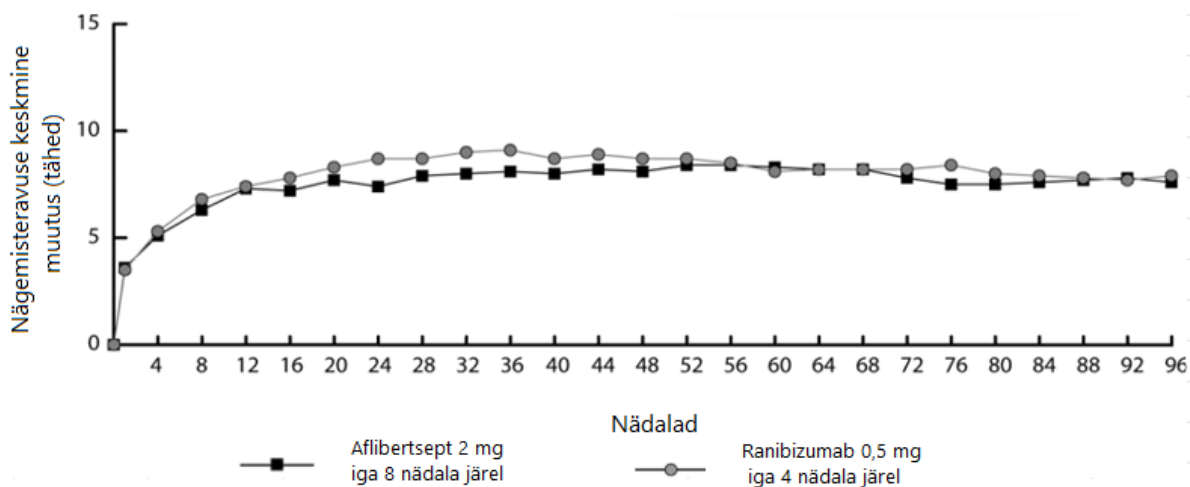
Allolevas tabelis 2 ja joonisel 1 on näidatud mõlema uuringu koondanalüüsi üksikasjalikud tulemused.

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

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

- A) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmise, saadud ANCOVA-st.
PPS: *Per Protocol Set*, protokollile nõuetele vastav rühm.
- B) Täisanalüüsi rühm (*Full Analysis Set*, FAS), viimased vaatlustulemused kanti edasi (*Last Observation Carried Forward*, LOCF) kõikides analüüsides, v.a protokollile nõuetele vastavas rühmas, kus patsientide nägemisteravus säilis 52. nädalani.
- C) Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus ranibizumabi rühma väärtus. Positiivne väärtus soosib aflibertsepti.
- D) Usaldusintervall (CI) arvutatud normaalse ümardamisega.
- E) Pärast ravi alustamist kolme igakuise annusega.
- F) Usaldusintervall, mille alumine piir on väiksem kui -10%, näitab aflibertsepti samaväärsust ranibizumabiga.

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



Uuringute VIEW1 ja VIEW2 koondandmete analüüsis ilmnisid aflibertsepti kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eelmääratletud teise tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*, NEI VFQ-25). Kliiniliselt olulisi erinevusi ranibizumabiga ei ilmnunud. Muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korregeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

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

Keskmise CNV ala vähenemine ilmnis mõlemas uuringus kõikides annuserühmades.

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

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

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

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

Ravi ja pikenda manustamisrežiimil 2-nädalaste sammudena kohandatud ravirühmas suurenes 52. nädalal mõõdetud tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 9,0 tähe võrra, 4-nädalaste

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

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

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

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

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

CRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

Pärast kuuendat järjestikust süstet (tehtud intervalliga üks kord kuus) raviti patsiente edasi vaid juhul, kui nad vastasid eelnevalt kindlaksmääratud jätkuravi kriteeriumitele, välja arvatud uuringus

GALILEO osalenud kontrollrühma patsiendid, kellel jätkati platseebosüstete tegemist kuni 52. nädalani. Alates sellest hetkest said ravi kõik patsiendid, kes vastasid eelnevalt kindlaksmääratud kriteeriumitele.

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

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

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

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

Efektiivsuse tulemusnäitajad	COPERNICUS						GALILEO					
	24 nädalat		52 nädalat		100 nädalat		24 nädalat		52 nädalat		76 nädalat	
	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Aflibertsept 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibertsept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibertsept 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibertsept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärgi võrra	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Kaalutud erinevus ^{A, B, E)} (95% CI) p-väärtus	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p = 0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p = 0,0004	
BCVA ^{C)} keskmine muutus, mõõdetuna ETDRS ^{C)} tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
LS keskmiste väärtuste erinevus ^{A,C,D,E)} (95% CI) p-väärtus	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p = 0,0070	

A) Erinevus on aflibertsept 2 mg Q4 miinus kontroll.

B) Erinevuse ja usaldusintervalli (CI) kalkuleerimisel arvestati piirkonna (Ameerika vs. ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs. Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelse BCVA kategooria (> 20/200 ja ≤ 20/200) alusel kohandatud Cochrani-Manteli-Haenszeli (CMH) testi.

C) BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus
ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel
LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantud
SD: *Standard deviation*, standardhälve
LS: *least square*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel

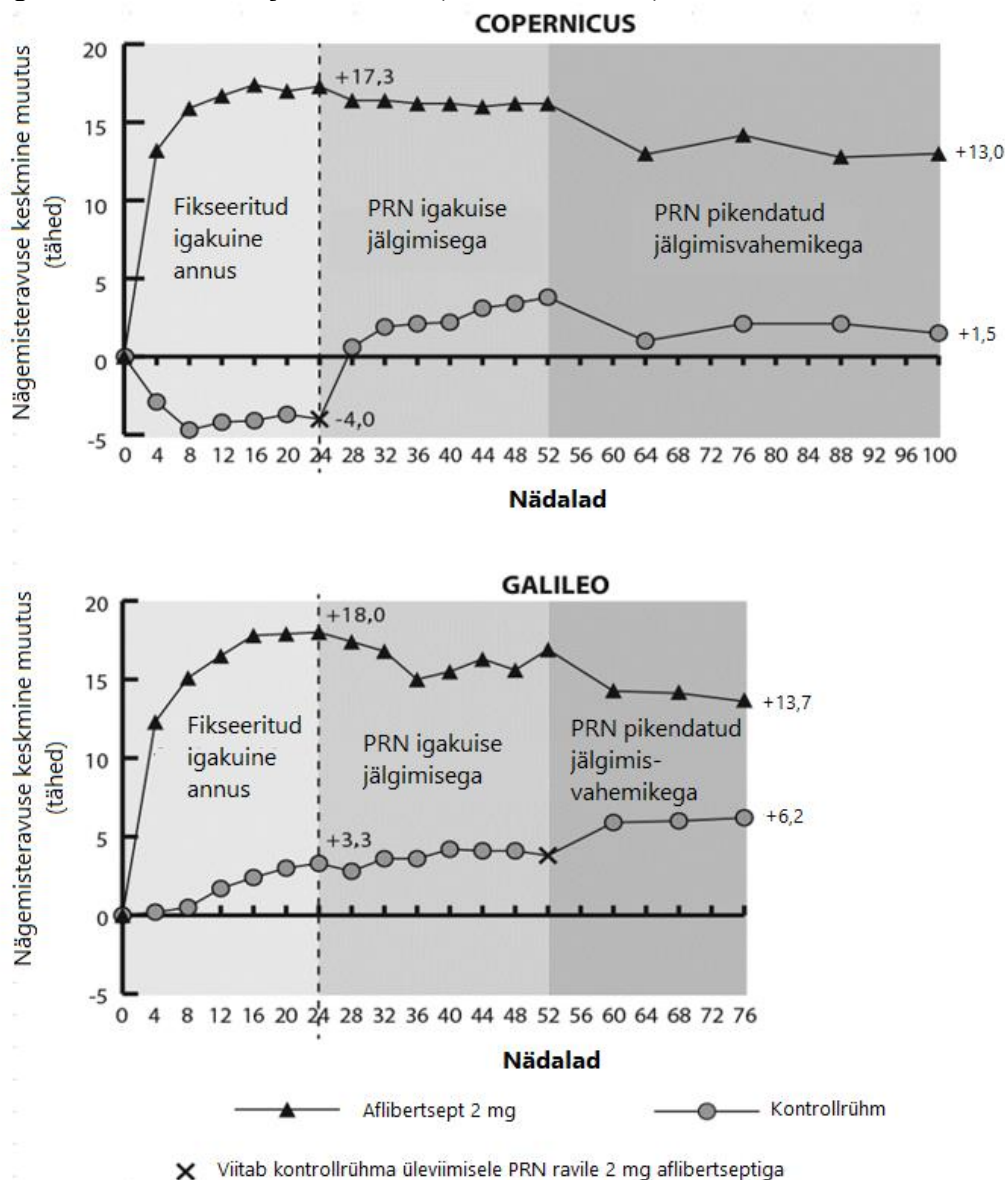
D) LS keskmiste erinevus ja usaldusintervall tugineb ANCOVA mudelil, kus arvestatakse teguritena ravirühma, piirkonda (Ameerika vs. ülejäänud maailm uuringus COPERNICUS ja Euroopa vs. Aasia/Vaikne ookean uuringus GALILEO) ja ravieelset BCVA kategooriat (> 20/200 ja ≤ 20/200).

E) Uuringus COPERNICUS võisid kontrollrühma patsiendid nädalatel 24 kuni 52 saada aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati visiidid iga 4 nädala järel.

F) Uuringus COPERNICUS said nii kontrollrühma kui aflibertsepti rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 96. nädalani 2 mg aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 4 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid kord kvartalis, kuid vajadusel ka iga 4 nädala järel.

G) Uuringus GALILEO said nii kontrollrühma kui 2 mg aflibertsepti rühma patsiendid alates 52. nädalast kuni 68. nädalani 2 mg aflibertsepti vastavalt vajadusele, kuid mitte sagedamini kui kord iga 8 nädala järel; patsientidele määrati kohustuslikud visiidid iga 8 nädala järel.

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



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

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

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

Uuringute GALILEO ja COPERNICUS koondandmete analüüsis ilmnasid aflibertsepti kliiniliselt olulised muutused algnäitajatest eel määratletud teisese tulemusnäitaja osas vastavalt Riikliku

Silmainstituudi nägemisfunktsiooni küsimustikule (NEI VFQ-25). Nende muutuste ulatus oli sarnane avaldatud uuringutes nähtuga ja vastas parima korregeeritud nägemisteravuse paranemisele 15 tähe võrra.

BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

Aflibertsepti ohutust ja efektiivsust hinnati BRVO-st põhjustatud maakula ödeemiga (sh hemiretinaalse veeni oklusiooniga) patsientidel randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus VIBRANT. Uuringus raviti kokku 181 patsienti (91 patsienti aflibertseptiga), kes kõik vastasid efektiivsuse hindamise tingimustele. Patsientide vanus oli vahemikus 42...94 aastat, keskmine vanus 65 aastat. BRVO uuringus olid ligikaudu 58% (53/91) aflibertsepti ravirühma randomiseeritud patsientidest 65-aastased või vanemad ning ligikaudu 23% (21/91) 75-aastased või vanemad. Uuringus randomiseeriti patsiendid vahekorras 1 : 1 saama ühte järgmistest ravidest: 2 mg aflibertsepti iga kaheksa nädala järel, pärast ravi alustamist kuue igakuise süstega, või uuringu alguses teostatud laserfotokoagulatsioon (laseri kontrollrühm). Laseri kontrollrühma patsientidele võimaldati alates 12. nädalast lisa laserfotokoagulatsiooni protseduuri (nn päästemeetod) minimaalse protseduuridevahelise ajaga 12 nädalat. Alates 24. nädalast võimaldati laseri rühma patsientidele eelmääratletud kriteeriumide alusel nn päästeravi aflibertsepti 2 mg annusega, mida manustati kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süsted iga kaheksa nädala järel.

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

Teiseseks tulemusnäitajaks oli nägemisteravuse muutus 24. nädalaks võrrelduna algnäitajatega. Aflibertsepti rühma näitajad olid VIBRANT uuringus statistiliselt oluliselt paremad. Nägemisteravuse paranemine oli kiire, maksimaalne tulemus saavutati kolmandal kuul, toime säilis kuni 12. kuuni.

Lasери rühmas said alates 24. nädalast 67 patsienti nn päästeravi aflibertseptiga (kontrollrühm/ aflibertsepti 2 mg rühm), mille tulemusel paranes nägemisteravus 24. nädalast kuni 52. nädalani ligikaudu 5 tähemärgi võrra.

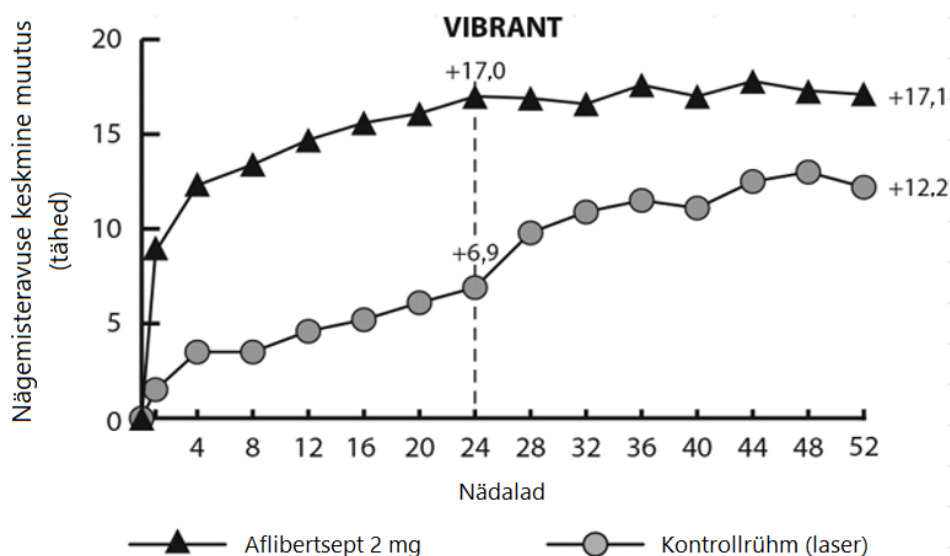
Allolevas tabelis 4 ja joonisel 3 on näidatud uuringu VIBRANT analüüsi üksikasjalikud tulemused.

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

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

- A) Erinevus on aflibertsepti 2 mg Q4 rühma väärtus miinus kontrollrühma (laser) väärtus.
- B) Erinevuse ja usaldusintervalli (95% CI) kalkuleerimisel kasutati piirkonna (Põhja-Ameerika vs. Jaapan) ja ravieelse BCVA kategooria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) alusel kohandatud Manteli-Haenszeli kaalumisskeemi.
- C) Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (95% CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus arvestatakse fikseeritud teguritena ravirühma, ravieelset BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) ja piirkonda (Põhja-Ameerika vs. Jaapan) ning ühismuutujana ravieelset BCVA-d.
- D) Alates 24. nädalast kuni 48. nädalani pikendati kõigi aflibertsepti ravirühma patsientide raviintervalle 4 nädalalt 8 nädalani.
- E) Alates 24 nädalast võimaldati laseri ravirühma patsientidele nn päästeravi aflibertseptiga, kui oli täidetud vähemalt üks eelnevalt määratletud kriteerium. Selles rühmas sai päästeravi kokku 67 patsienti. Päästeraviks oli aflibertsepti manustamine annuses 2 mg kolmel esimesel kuul iga nelja nädala järel, millele järgnesid süstid iga kaheksa nädala järel.
- F) Nominaalne p-väärtus.

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



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

Diabeetiline maakula ödeem

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

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

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

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

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

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

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

Efektiivsuse tulemusnäitajad	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 nädalat			100 nädalat			52 nädalat			100 nädalat		
	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlusravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlusravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlusravi (laser) (N = 154)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlusravi (laser) (N = 154)
BCVA keskmine muutus mõõdetuna ETDRS ^E tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega	10,7	10,5	1.2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
LS keskmistes väärtuste erinevus ^{B,C,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega ≥ 15 tähemärgi võrra	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Kohandatud erinevus ^{D,C,E} (97,5% CI)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

^A Pärast ravi alustamist viie igakuise süstega

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

^C Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus võrdlusrühma (laser) väärtus

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

^E BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus

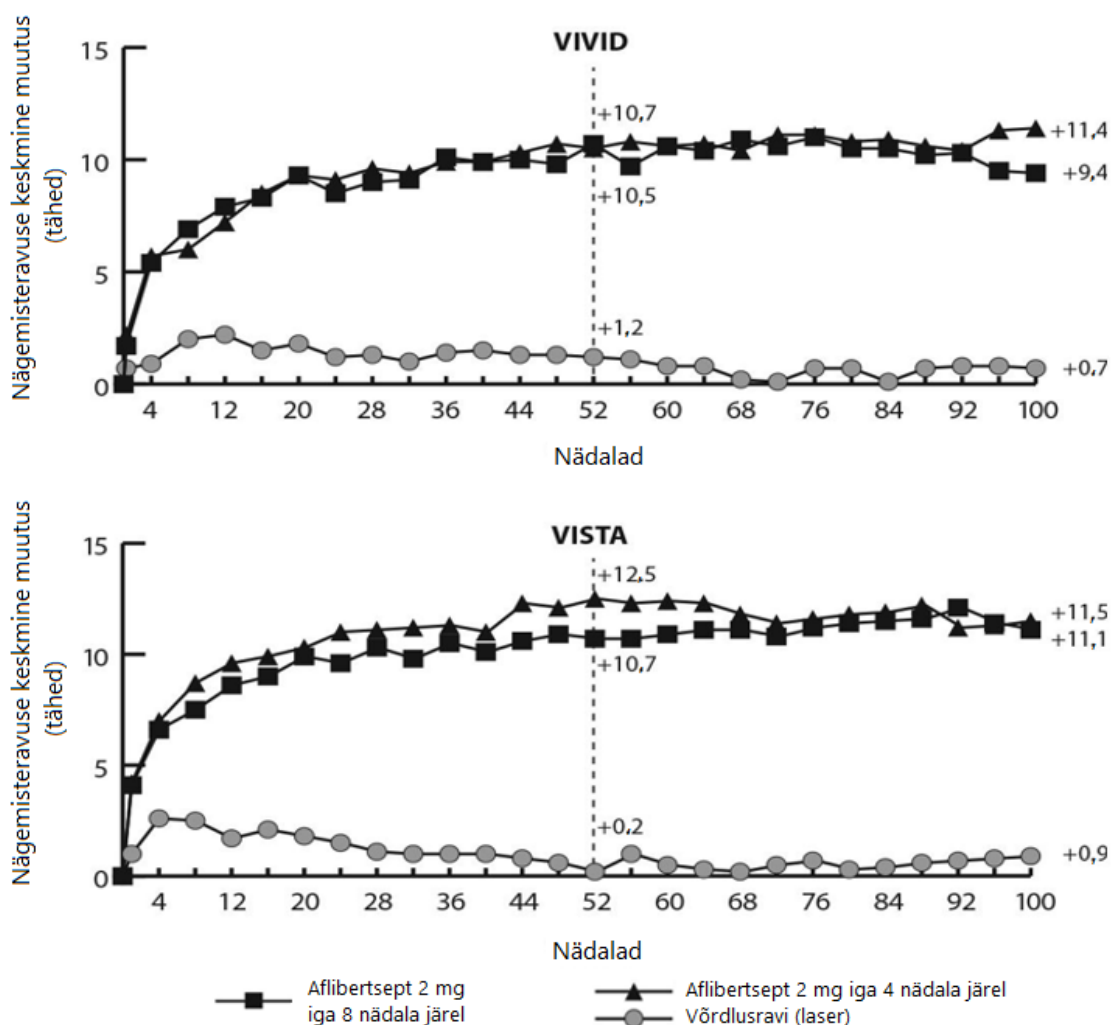
ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel

LOCF: viimased vaatlustulemused, edasikantud

LS: vähimruutude keskmine ANCOVA alusel

CI: *Confidence Intervall*, usaldusintervall

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



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

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

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

Sõltumatus võrdlevas uuringus (DRCR.net Protocol T) kasutati paindlikku annustamisskeemi, mis põhines rangetel OCT ja nägemise hindamise kriteeriumidel. Sellise skeemi alusel said aflibertsepti ravirühma patsiendid (n = 224) 52. nädalaks keskmiselt 9,2 süstet, mis on sarnane VIVID^{DME} ja VISTA^{DME} uuringutes aflibertsept 2Q8 rühma patsientidele manustatud annuste arvuga. Üldine efektiivsus oli aflibertsepti ravirühma (uuringus Protocol T) ja aflibertsept 2Q8 rühmade (uuringutes VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}) puhul sarnane. Uuringus Protocol T suurenes tähemärgi skoor võrreldes algnäitajatega keskmiselt 13,3 tähe võrra, sh 42% patsientidel vähemalt 15 tähe võrra. Ohutusalasest tulemustest olid okulaarsete ja mitteokulaarsete kõrvaltoimete (sh arteriaalsed trombembooliad) üldised esinemissagedused kõikide ravirühmade ja ka uuringute lõikes sarnased.

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

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

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

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

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

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

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

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

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

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

A) LOCF: viimased vaatlustulemused, edasikantud.

B) BCVA: parim korrigeeritud nägemisteravus.
ETDRS: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
SD: standardhälve.

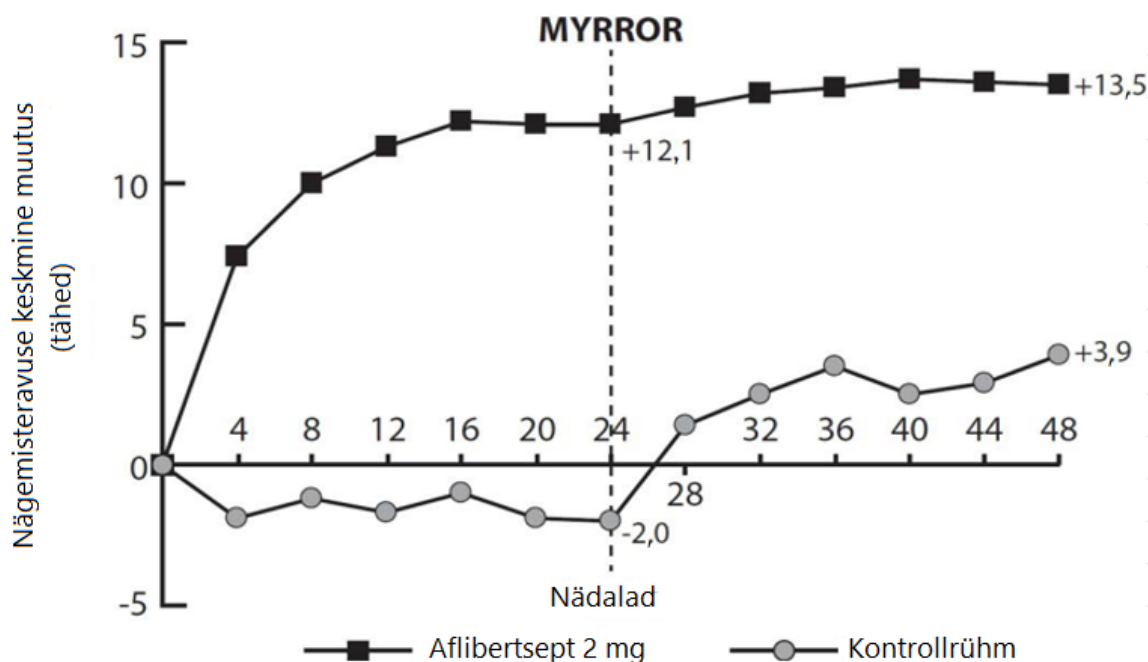
C) LS: vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

D) CI: usaldusintervall.

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

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

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



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab aflibertsepti, läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV korral (teave lastel kasutamise kohta, vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aflibertsepti manustatakse silmas paiksete toimete avaldumiseks otse klaaskehasse.

Imendumine/jaotumine

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

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

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

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

Eritumine

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

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

Neerukahjustus

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

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Inimesel saavutatavat maksimaalset kontsentratsiooni ületavate süsteemsete plasmatasemete juures täheldati aflibertseptiga intravitreaalselt ravitud ahvide hingamisteede epiteeli erosiooni ja

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

Aflibertsepti võimaliku mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattrihüdraat
(Jää)äädikhape 100%
Sahharoos
Naatriumkloriid
Polüsorbaat 20 (E432)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Karbis on I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab intravitreaalset süstelahust nominaalse täitemahuga 278 mikrolitrit. Viaalil on elastomeerkummist punnkork ja alumiiniumkaas. Karbis on 18 G filternõel.

Ühes viaalis sisalduv kasutatav maht võimaldab manustada ühekordse annuse 50 mikroliitrit, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti.

Pakendis on 1 viaal + 1 filternõel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas.

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

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

Filternõel:

Tõmbi otsaga filternõel, mis ei ole mõeldud süstimiseks.

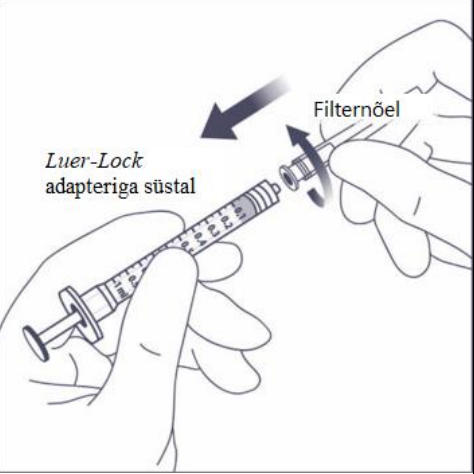
Ärge töödelge tõmbi otsaga filternõela autoklaavis.

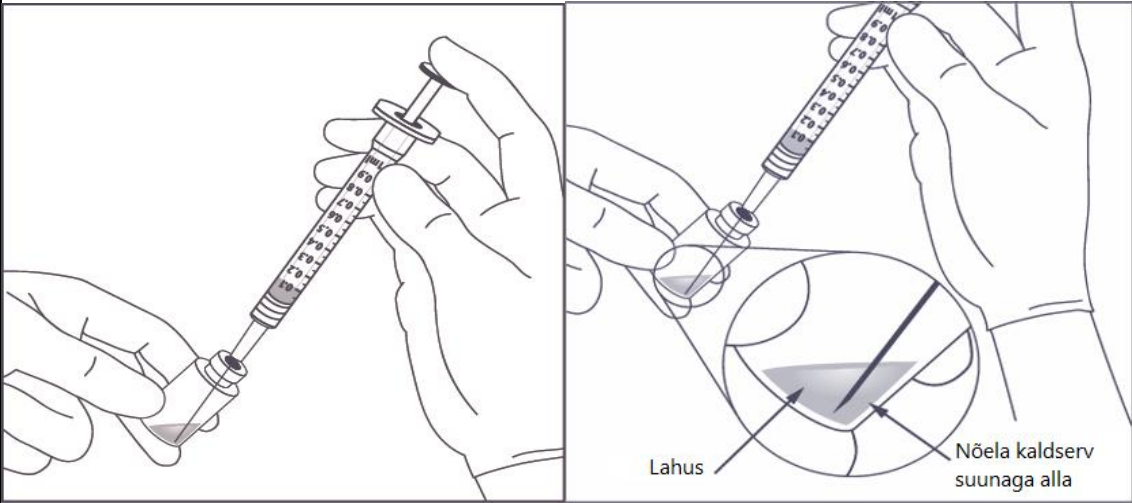
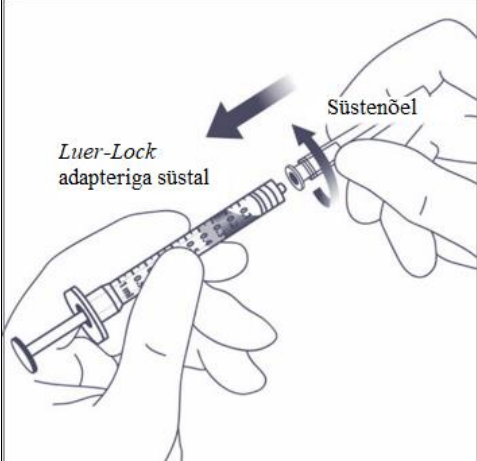
Filternõel on mittepürogeenne. Kahjustatud pakendi korral mitte kasutada.

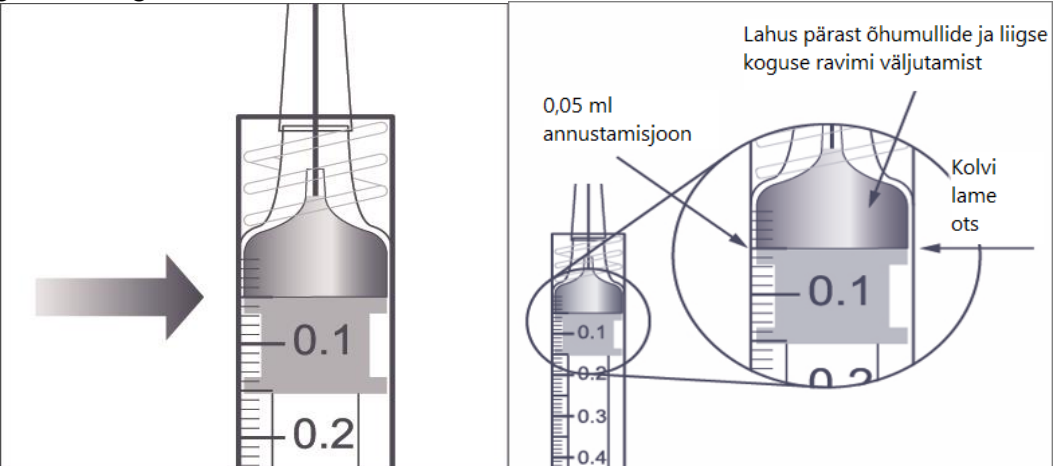
Kasutatud tõmbi otsaga filternõel visake teravate esemete kogumise konteinerisse.

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

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

1.	Eemaldage plastikust kork ja desinfitseerige viaali kummist korgi välimine pind.	
2.	Kinnitage karbis sisalduv 18 G 5-mikroniline filternõel 1 ml steriilsele Luer-lock adapteriga süstlale.	
3.	Suruge filternõel viaali korgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogu pikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.	

4.	Kasutades aseptilisi töövõtteid tõmmake kogu Vgenfli viaali sisu süstlasse, hoides viaali püstises, kergelt kallutatud asendis, lihtsustamaks kogu lahuse väljatõmbamist. Vältimaks õhu süstlasse tõmbamist veenduge, et filternõela avaus on täielikult vedeliku sees. Sisu väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, veendudes, et filternõela avaus on üleni vedelikus. 
5.	Tagamaks filternõela täielikku tühjenemist, veenduge, et kolb on viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud.
6.	Eemaldage filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära. Märkus: filternõela ei tohi kasutada intravitreaalseks süstimiseks.
7.	Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake 30 G x ½-tolline süstenõel kindlalt Luer-lock adapteriga süstlaotsikule. 
8.	Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mullid. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles. 

9.	Eemaldage mullid ja liigne ravim, surudes kolvivart aeglaselt nii, et kolvi lame ots jääb kohakuti joonega, mis märgistab süstlal näitu 0,05 ml. 
10.	Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Poola

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1961/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Mycenax Biotech Inc.
1F, No.6, and 1,2,3,5F., No.8, and 2F., No.10.
Kedung 3rd Road
Jhunan Township
Miaoli County 35053
Taiwan (R.O.C.)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Hispaania

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

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

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja nõustus koostama Vgenfli'le Euroopa Liidu juhendmaterjalid. Igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja enne ravimi turule toomist ning toote turustamise ajal kooskõlastama pädeva riigiasutusega lõplikud juhendmaterjalid.

Pärast arutelu ning kooskõlastamist pädeva riigiasutusega igas liikmesriigis, kus Vgenfli't turustatakse, peab müügiloa hoidja tagama, et kõik silmakliinikud, kus Vgenfli't eeldatavalt kasutama hakatakse, saavad arstidele suunatud uuendatud juhendmaterjalid, mis sisaldavad järgmist:

- arsti teabematerjal;
- intravitreaalse süstimisprotseduuri video;
- intravitreaalse süstimisprotseduuri piktogramm;
- patsiendi teabematerjal.

Arsti teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhielemente:

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

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

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP
SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vgenfli 40 mg/ml süstelahus süstlis
afliberceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 6,6 mg aflibertsepti 0,165 ml lahuses (40 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: *natrii acetat trihydricus, acidum aceticum glaciale 100%, saccharum, natrii chloridum, polysorbatum 20 (E432), aqua ad iniectabile*. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 süstel sisaldab 6,6 mg aflibertsepti 0,165 ml lahuses (40 mg/ml).
Ühekordne annus 2 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.

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

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Poola

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1961/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

BLISTRI FOOLIUMIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SÜSTLI BLISTER****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Vgenfli 40 mg/ml süstelahus
afliberceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 6,6 mg aflibertsepti 0,165 ml lahuses (40 mg/ml).

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

1 süstel sisaldab 6,6 mg aflibertsepti 0,165 ml lahuses (40 mg/ml).
Ühekordne annus 2 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

{logo}

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelpińska 19

83-200 Starogard Gdański

Poola

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1961/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vgenfli 40 mg/ml süstelahus
afliberceptum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,165 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
KARP
VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Vgenfli 40 mg/ml süstelahus viaalis

afliberceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 11,12 mg aflibertsepti 0,278 ml lahuses (40 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: *natrii acetat trihydricus, acidum aceticum glaciale 100%, saccharum, natrii chloridum, polysorbatum 20 (E432), aqua ad iniectabile*. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 viaal sisaldab 11,12 mg aflibertsepti 0,278 ml lahuses (40 mg/ml).

18G filternõel

Ühekordne annus 2 mg/0,05 ml.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravitreaalne

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne süstimist tuleb liigne kogus lahust väljutada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi.

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

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Poola

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1961/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Vgenfli 40 mg/ml süstelahus
afliberceptum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

11,2 mg/0,278 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vgenfli 40 mg/ml süstelahus süstlis aflibertsept

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Vgenfli ja milleks seda kasutatakse

Vgenfli on silma süstitav lahus, ravimaks täiskasvanutel järgmisi silmahaiguseid:

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

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

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

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

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Vgenfli teile manustamist

Vgenfli't ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vgenfli kasutamist pidage nõu oma arstiga:

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

Lisaks on oluline teada järgmist:

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

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

Järgmiste patsientide ravis on kogemused piiratud:

- I tüüpi diabeedist tingitud DME-ga patsiendid;
- diabeetikud, kellel keskmine veresuhkrutase on väga kõrge (HbA1c üle 12%);

- diabeetikud, kellel on diabeedist tingitud silmahaigus, mida nimetatakse proliferatiivseks diabeetiliseks retinopaatiaks.

Järgmiste patsientide ravis kogemused puuduvad:

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

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

Lapsed ja noorukid

Vgenfli kasutamist lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud.

Muud ravimid ja Vgenfli

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

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Oluline teave mõningate Vgenfli koostisosade kohta

Ravim sisaldab:

- vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.
- 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Vgenfli't teile manustatakse

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

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

Vgenfli't manustatakse teie silma süstena (intravitreaalse süstena).

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

Märg AMD

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

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

Kui teie seisund halveneb, võib süstimistevahelist aega lühendada.

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

Haru- või tsentraalveeni RVO-st (BRVO või CRVO) põhjustatud maakula turse

Arst määrab teile kõige sobivama raviskeemi. Ravi alguses saate te ühe Vgenfli süste kuus.

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

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

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

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

Sõltuvalt teie ravivastusest määrab arst teie kontrollvisiitide ja süstimiste ajad.

Diabeetiline maakula turse (DME)

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

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

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

Müoopia tingitud CNV

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

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

Kui teie seisund paraneb, kuid halveneb seejärel uuesti, võib arst ravi taasalustada.

Teie arst otsustab, kui tihti peate järelkontrollis käima.

Üksikasjalik kasutusjuhend on infolehe lõpus lõigus „Kuidas Vgenfli't ette valmistada ja manustada”.

Kui teil jääb Vgenfli annus saamata

Leppige kokku uus läbivaatuse ja süstimise aeg.

Vgenfli'ga ravi lõpetamine

Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Esinenud kõrvaltoimete loend

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

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

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

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

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

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

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)**;
** Esinenud on allergilisi reaktsioone nagu lööve, sügelus (kihelus), nõgestõbi (urtikaaria) ja üksikutel juhtudel raskeid allergilisi (anafülaktilisi/anafülaktoidseid) reaktsioone.
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endoftalmiit);
- põletik iirises või teistes silma osades (iriit, uveit, iridotsükliit, eeskambri põletik);

- ebaharilik tunne silmas;
- silmalau ärritus;
- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse.

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

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

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silma valge osa põletik, mis põhjustab punetust ja valu (skleriit).

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Vgenfli't säilitada

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vgenfli sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Üks süstel sisaldab 6,6 mg aflibertsepti 0,165 ml lahuses. See võimaldab manustada üksikannuse 0,05 ml, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaattrihiüdraat, (jää)äädikhape 100%, sahharoos, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 (E432), süstevesi.

Vt lisainfot lõigus 2 „Vgenfli sisaldab“.

Kuidas Vgenfli välja näeb ja pakendi sisu

Vgenfli on süstelahus süstlis. Lahus on värvitu kuni kahvatukollane.

Üheannuseline 1 ml mahuga *Luer-lock* adapteriga süstel (täitemaht: 165 mikrolitrit lahust), mis on valmistatud tsükloolefiinpolümeer (COP) kummist, otsakork on valmistatud klooritud butüülkummist.

Süstel on suletud klooritud butüülkummist valmistatud kolviga, mis on kaetud ristsidestatud silikooniga.

Karbis on üks süstel, mis sisaldab intravitreaalset süstelahust nominaalse täitemahuga 165 mikrolitrit.

Pakendis on 1 süstel.

Müügiloa hoidja

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Poola

Tootja

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België / Belgique / Belgien

Mdbiologics LTD Ireland
Tél/Tel: +44 77 535 797 82

Lietuva

POLPHARMA S.A.
atstovybė
Tel: +370 37 325131

България

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Тел.: +48 22 364 61 01

Luxembourg / Luxemburg

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tél/Tel: +48 22 364 61 01

Česká republika

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A., organizační
složka
Tel: +420 272 656 940

Magyarország

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Danmark

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf.: +44 77 535 797 82

Malta

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Deutschland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Nederland

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Eesti

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Norge

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf: +44 77 535 797 82

Ελλάδα

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Österreich

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.

Tel: +48 22 364 61 01

España

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Polska

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

France

Fresenius Kabi France
Tel: +33 1 41 14 26 00

Portugal

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Hrvatska

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

România

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Ireland

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Slovenija

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Ísland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Sími: +48 22 364 61 01

Slovenská republika

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A., organizační
složka
Tel: +420 272 656 940

Italia

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel.: +48 22 364 61 01

Suomi/Finland

Mdbiologics LTD Ireland
Puh/Tel: +44 77 535 797 82

Κύπρος

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Τηλ: + 48 22 364 61 01

Sverige

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Latvija

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele: Kuidas Vgenfli't ette valmistada ja manustada
Süstlit võib kasutada vaid ühe silma ravimiseks.

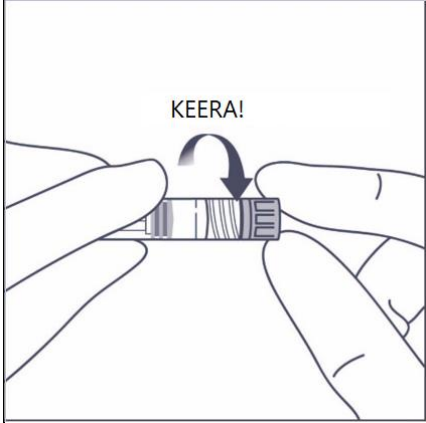
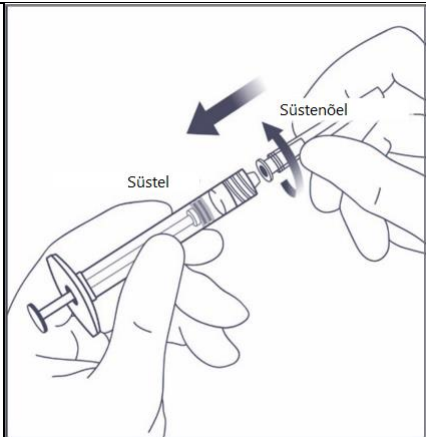
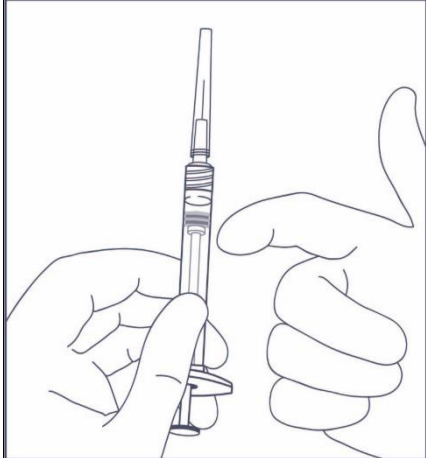
Ärge avage süstli steriilset blistrit väljaspool puhas manustamiseks ette nähtud ruumi.

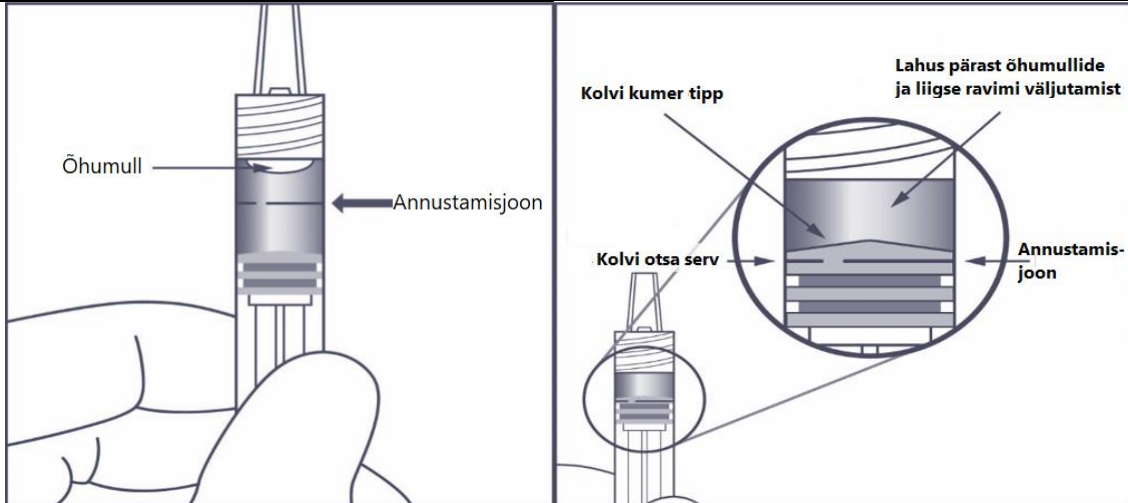
Süstlis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml-le). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust süstlist välja suruda.

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

Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast blistri avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes. Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

Süstli kasutusjuhend:

1.	Kui olete Vgenfli manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Tõmmake blister ettevaatlikult lahti, tagades selle sisu steriilsuse. Hoidke süstlit kuni kokkupanekuni steriilsel alusel.	
2.	Kasutades aseptilisi töövõtteid, võtke süstel steriilsest blistrist välja.	
3.	Süstli korki eemaldamiseks hoidke süstlit ühes käes ja võtke teise käe pöidla ja nimetissõrmega süstli korgist kinni. Pidage meeles: süstli kork tuleb pealt maha keerata (mitte tõmmata).	
4.	Et ravimi steriilsust mitte ohustada, ärge tõmmake kolbi välja	
5.	Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake süstenõel kindlalt Luer-lock adapteriga süstliotsikule.	
6.	Hoides süstlit käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlis on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstlit, kuni mullid kogunevad üles.	

7.	Liigne maht tuleb enne manustamist väljutada. Õhumullide ja liigse koguse ravimi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi otsa serv (mitte kolvi tipp) süstlil oleva annustamisjoonega (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflibertseptile). Märkus: kolvi õige asukoha seadmine on väga oluline, sest vastasel juhul manustatakse soovitud annusest rohkem või vähem lahust.
	
8.	Süstige lahus, surudes kolbi ettevaatlikult ja ühtlase jõuga alla. Kui kolb on jõudnud süstli otsa, ärge rohkem/tugevamini suruge. Süstlisse jäänud lahuse jääki ei tohi manustada.
9.	Süstel on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstli sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekkete riski. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Vgenfli 40 mg/ml süstelahus viaalis aflibertsept

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Vgenfli ja milleks seda kasutatakse

Vgenfli on silma süstitav lahus, ravimaks täiskasvanutel järgmisi silmahaiguseid:

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

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

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

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

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Vgenfli teile manustamist

Vgenfli't ei tohi kasutada

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Vgenfli kasutamist pidage nõu oma arstiga:

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

Lisaks on oluline teada järgmist:

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

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

Järgmiste patsientide ravis on kogemused piiratud:

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

Järgmiste patsientide ravis kogemused puuduvad:

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Vgenfli

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

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Oluline teave mõningate Vgenfli koostisosade kohta

Ravim sisaldab:

- vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.
- 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Vgenfli't teile manustatakse

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

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

Vgenfli't manustatakse teie silma süstena (intravitreaalse süstena).

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

Märg AMD

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

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

Kui teie seisund halveneb, võib süstimistevahelist aega lühendada.

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

Haru- või tsentraalveeni RVO-st (BRVO või CRVO) põhjustatud maakula turse

Arst määrab teile kõige sobivama raviskeemi. Ravi alguses saate te ühe Vgenfli süste kuus.

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

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

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

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

Sõltuvalt teie ravivastusest määrab arst teie kontrollvisiitide ja süstimiste ajad.

Diabeetiline maakula turse (DME)

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

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

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

Müoopiast tingitud CNV

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

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

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

Teie arst otsustab, kui tihti peate järelkontrollis käima.

Kui teil jääb Vgenfli annus saamata
Leppige kokku uus läbivaatuse ja süstimise aeg.

Vgenfli'ga ravi lõpetamine
Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Esinenud kõrvaltoimete loend

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- silma valge osa põletik, mis põhjustab punetust ja valu (skleriit).

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Vgenfli't säilitada

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Vgenfli sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Karbis on I tüüpi klaasist viaal, mis sisaldab intravitrealset süstelahust nominaalse täitemahuga 0,278 ml. Viaalil on elastomeerkummist punnkork ja alumiiniumkaas. Karbis on 18 G filternõel. Ühes viaalis sisalduv kasutatav maht võimaldab manustada ühekordse annuse 50 mikrolitrit, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti.
- Teised koostisosad on naatriumatsetaattrihiidraat, (jää)äädikhape 100%, sahharoos, naatriumkloriid, polüsorbaat 20 (E432), süstevesi.

Vt lisainfot lõigus 2 „Vgenfli sisaldab“.

Kuidas Vgenfli välja näeb ja pakendi sisu

Vgenfli on süstelahus viaalis. Lahus on värvitu kuni kahvatukollane. Pakendis on 1 viaal + 1 filternõel.

Müügiloo hoidja

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański
Poola

Tootja

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Hispaania

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België / Belgique / Belgien

Mdbiologics LTD Ireland
Tél/Tel: +44 77 535 797 82

Lietuva

POLPHARMA S.A.
atstovybė
Tel: +370 37 325131

България

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Тел.: +48 22 364 61 01

Luxembourg / Luxemburg

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tél/Tel: +48 22 364 61 01

Česká republika

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A., organizační
složka
Tel: +420 272 656 940

Magyarország

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Danmark

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf.: +44 77 535 797 82

Malta

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Deutschland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Nederland

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Eesti

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Norge

Mdbiologics LTD Ireland
Tlf: +44 77 535 797 82

Ελλάδα

Mdbiologics LTD Ireland
Τηλ: +44 77 535 797 82

Österreich

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

España

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

France

Fresenius Kabi France
Tel: +33 1 41 14 26 00

Hrvatska

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Ireland

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Ísland

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Sími: +48 22 364 61 01

Italia

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel.: +48 22 364 61 01

Κύπρος

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Τηλ: + 48 22 364 61 01

Latvija

POLPHARMA S.A. atstovybė
Tel: +370 37 325131

Polska

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Portugal

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

România

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Slovenija

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A.
Tel: +48 22 364 61 01

Slovenská republika

Zakłady Farmaceutyczne
POLPHARMA S.A., organizační
složka
Tel: +420 272 656 940

Suomi/Finland

Mdbiologics LTD Ireland
Puh/Tel: +44 77 535 797 82

Sverige

Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

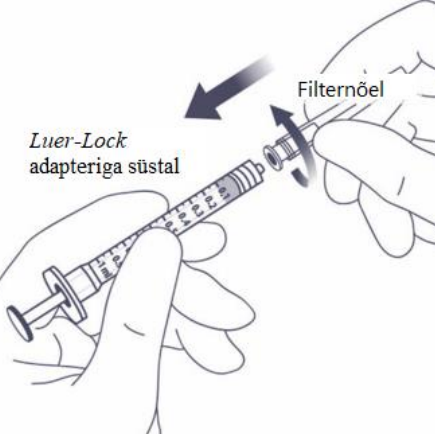
Viaali võib kasutada vaid **ühe silma ravimiseks**.

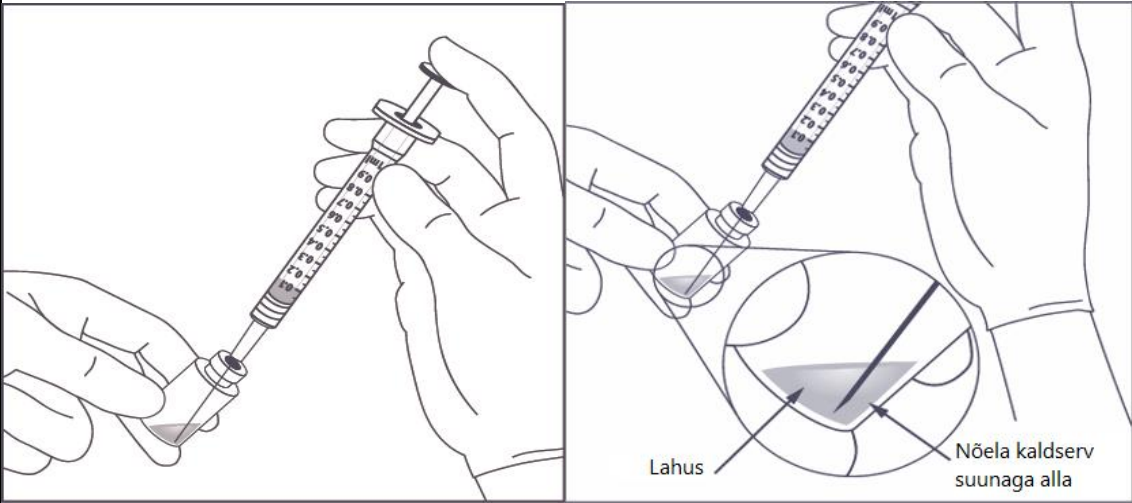
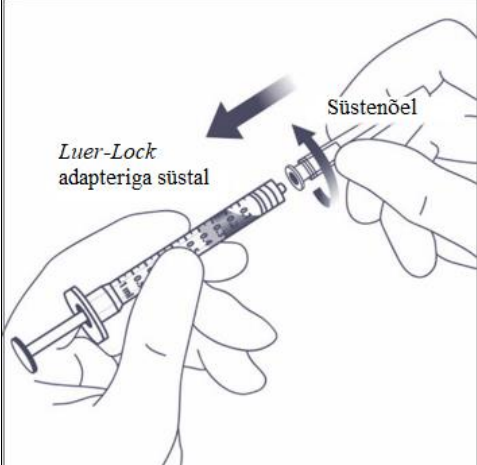
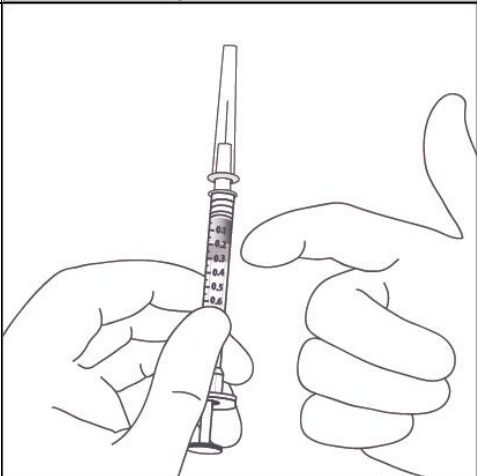
Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav aflibertsepti annus 2 mg (vastab 0,05 ml-le). Enne manustamist tuleb liigne kogus lahust hävitada.

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

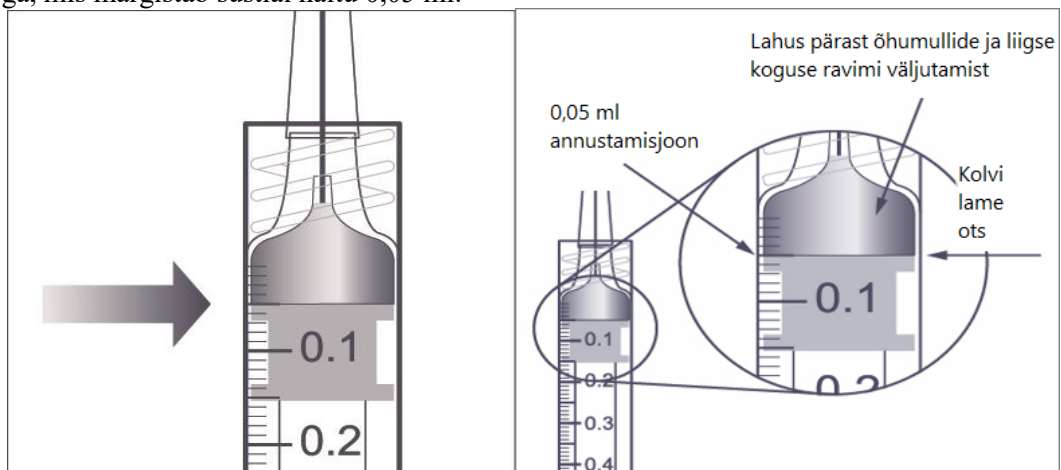
Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast viaali avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.
Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.

Viaali kasutusjuhend:

1.	Eemaldage plastikust kork ja desinfitseerige viaali kummist korgi välimine pind.	
2.	Kinnitage karbis sisalduv 18 G 5-mikroniline filternõel 1 ml steriilsele <i>Luer-lock</i> adapteriga süstlale.	
3.	Suruge filternõel viaali korgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogu pikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.	

4.	Kasutades aseptilisi töövõtteid tõmmake kogu Vgenfli viaali sisu süstlasse, hoides viaali püstises, kergelt kallutatud asendis, lihtsustamaks kogu lahuse väljatõmbamist. Vältimaks õhu süstlasse tõmbamist veenduge, et filternõela avaus on täielikult vedeliku sees. Sisu väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, veendudes, et filternõela avaus on üleni vedelikus. 
5.	Tagamaks filternõela täielikku tühjenemist, veenduge, et kolb on viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud.
6.	Eemaldage filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära. Märkus: filternõela ei tohi kasutada intravitreaalseks süstimiseks.
7.	Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake 30 G x ½-tolline süstenõel kindlalt Luer-lock adapteriga süstlaotsikule. 
8.	Hoides süstalt käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlas on mullid. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstalt, kuni mullid kogunevad üles. 

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



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