PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Afqlir 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 40 mg aflibercepta*.

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6,6 mg aflibercepta u 0,165 ml otopine. To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jedne doze od 0,05 ml koja sadrži 2 mg aflibercepta.

*Fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena 1 i 2 receptora ljudskog vaskularnog endotelnog čimbenika rasta VEGF (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) spojenih na Fc dio ljudskog IgG1, a proizvodi se u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary, CHO*) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna isporučena doza od 0,05 ml sadrži 0,02 mg polisorbata 20 (E 432).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina je bistra, bezbojna do blago smećkastožuta izoosmotska otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Afqlir indiciran je u odraslih osoba za liječenje
- neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (AMD) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja funkcije vida zbog makularnog edema kao posljedice okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO)) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME) (vidjeti dio 5.1).
- oštećenja vida zbog neovaskularizacije žilnice kod kratkovidnosti (miopijski CNV) (vidjeti dio 5.1)

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Afqlir je namijenjen samo za intravitrealnu injekciju.

Lijek Afqlir smiju primjenjivati samo osposobljeni liječnici s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Vlažni AMD

Preporučena doza lijeka Afqlir je 2 mg aflibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Liječenje lijekom Afqlir počinje jednom injekcijom mjesečno u tri uzastopne doze. Razmak između doza se potom produljuje s jednog na dva mjeseca.

Nakon toga, na temelju liječničke procjene vizualnih i/ili anatomskih ishoda, razmak između doza može i nadalje ostati dva mjeseca ili se dodatno produljiti, koristeći režim doziranja „liječi i produlji“ *(engl. treat and extend*) u kojem se produljuje razmak između primjene injekcija za 2 ili 4 tjedna, kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomski ishodi. Ako se vizualni i/ili anatomski ishodi pogoršaju, razmake između doza treba skratiti sukladno tome.

Nema zahtjeva za praćenjem između injekcija. Na temelju liječničke procjene, raspored kontrolnih pregleda može biti češći od dolaska radi primjene injekcije.
Razdoblja između injekcija dulja od četiri mjeseca ili kraća od četiri tjedna nisu ispitivana (vidjeti dio 5.1).

Makularni edem kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO))

Preporučena doza lijeka Afqlir je 2 mg aflibercepta, što odgovara 0,05 ml.
Nakon prve injekcije, lijek se primjenjuje jedanput na mjesec. Interval između dvije doze ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Ako vizualni i anatomski ishodi ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, liječenje lijekom Afqlir treba prekinuti.

Liječenje se nastavlja u mjesečnim intervalima sve dok se ne postigne maksimalna oštrina vida i/ili dok nema znakova aktivnosti bolesti. Možda će biti potrebne 3 ili više uzastopne mjesečne injekcije.

Liječenje se tada može nastaviti režimom „liječi i produlji“, s postupnim produljenjem intervala liječenja kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomski ishodi; međutim podaci na temelju kojih se može zaključiti o duljini tih intervala nisu dostatni. Ako se vizualni i/ili anatomski ishodi pogoršaju, intervale liječenja treba skratiti sukladno tome.

Nadležni liječnik treba odrediti praćenje i režim liječenja na temelju pojedinačnog odgovora bolesnika.

Praćenje aktivnosti bolesti može uključivati klinički pregled, testiranje funkcionalnosti ili tehnike oslikavanja (npr. optičku koherentnu tomografiju ili fluorescentnu angiografiju).

Dijabetički makularni edem

Preporučena doza lijeka Afqlir je 2 mg aflibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Liječenje lijekom Afqlir započinje jednom injekcijom mjesečno za pet uzastopnih doza, nakon čega slijedi jedna injekcija svaka dva mjeseca.

Na temelju liječničke procjene vizualnih i/ili anatomskih ishoda, interval liječenja može se održavati na 2 mjeseca ili individualizirati, na primjer režimom „liječi i produlji“ u kojem se obično produljuju intervali liječenja u koracima od 2 tjedna kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomski ishodi. Postoje ograničeni podaci za intervale liječenja dulje od 4 mjeseca. Ako se vizualni i/ili anatomski ishodi pogoršaju, intervale liječenja treba skratiti sukladno tome. Intervali liječenja kraći od 4 tjedna između injekcija nisu ispitivani (vidjeti dio 5.1).

Raspored kontrolnih pregleda treba odrediti nadležni liječnik.

Ako vizualni i anatomski ishodi ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, liječenje lijekom Afqlir treba prekinuti.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Preporučena doza lijeka Afqlir je jedna intravitrealna injekcija 2 mg aflibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Mogu se primijeniti dodatne doze ako vidni i/ili anatomski ishodi pokazuju da je bolest i dalje prisutna. Recidive treba liječiti kao novu manifestaciju bolesti.

Raspored kontrolnih pregleda treba odrediti nadležni liječnik.

Vremenski razmak između dvije doze ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega
Nisu provedena posebna ispitivanja aflibercepta u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega.

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze aflibercepta u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici
Nisu potrebna posebna razmatranja. Iskustvo u bolesnika s DME-om starijih od 75 godina je ograničeno.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Afqlir u djece i adolescenata mlađih od 18 godina - nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene aflibercepta u pedijatrijskoj populaciji u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a.

Način primjene

Intravitrealne injekcije smije davati osposobljeni liječnik s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija, prema medicinskim standardima i važećim smjernicama. Općenito je potrebno osigurati odgovarajuću anesteziju i asepsu, uključujući topikalni mikrobicid širokog spektra (npr. povidon, jodirani primijenjen na kožu periokularno, vjeđe i površinu oka). Preporučuje se kirurška dezinfekcija ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač i sterilni okularni spekulum (ili ekvivalent).

Neposredno nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg povišenja intraokularnog tlaka. Odgovarajući nadzor može se sastojati od provjere perfuzije glave vidnog živca ili tonometrije. Sterilna oprema za paracentezu treba biti dostupna za slučaj potrebe.

Nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba uputiti da odmah prijave sve simptome koji ukazuju na endoftalmitis (npr. bol u oku, crvenilo oka, fotofobija, zamagljen vid).

Jedna napunjena štrcaljka smije se uporabiti za liječenje samo jednog oka. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije te posljedične infekcije.

Napunjena štrcaljka sadrži više od preporučene doze od 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml otopine za injekciju). Jedna napunjena štrcaljka lijeka Afqlir sadrži volumen od 0,165 ml koji se ne smije iskoristiti u cijelosti. **Suvišni volumen mora se istisnuti prije injiciranja preporučene doze** (vidjeti dio 6.6).

Injiciranje cjelokupnog volumena napunjene štrcaljke može dovesti do predoziranja. Da biste istisnuli mjehuriće zraka zajedno sa suviškom lijeka, polako potisnite klip tako da se baza kupole klipa (ne vrh kupole) poravna s oznakom doze na štrcaljki (što odgovara 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta) (vidjeti dijelove 4.9 i 6.6).

Iglu za injekciju je potrebno uvesti 3,5 do 4,0 mm posteriorno u odnosu na limbus u vitrealnu šupljinu, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan i ciljati prema središtu očne jabučice. Potom se ubrizgava volumen injekcije od 0,05 ml; za sljedeće injekcije treba odabrati drugo mjesto na bjeloočnici.

Nakon primjene injekcije, neprimijenjeni lijek mora se zbrinuti.

Za rukovanje lijekom prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar aflibercept ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Aktivna očna ili periokularna infekcija ili sumnja na takvu infekciju.
Aktivna teška intraokularna upala.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s intravitrealnim injekcijama
Intravitrealne injekcije, uključujući injekcije aflibercepta, povezane su s endoftalmitisom, intraokularnom upalom, regmatogenim odignućem mrežnice, razderotinom mrežnice i jatrogenom traumatskom kataraktom (vidjeti dio 4.8). Kod primjenjivanja lijeka Afqlir uvijek se moraju koristiti ispravne aseptičke tehnike davanja injekcije. Dodatno, bolesnike treba pratiti u tjednu nakon primanja injekcije kako bi se u slučaju infekcije omogućilo rano liječenje.
Bolesnike treba uputiti da bez odgađanja prijave sve simptome koji bi mogli ukazivati na endoftalmitis ili na bilo koji od gore navedenih događaja.

Napunjena štrcaljka sadrži više od 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml), što je preporučena doza. Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6).

Povećanje intraokularnog tlaka opaženo je unutar 60 minuta od primjene intravitrealne injekcije, uključujući injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.8). Potrebne su posebne mjere opreza u bolesnika sa slabo kontroliranim glaukomom (ne injicirajte lijek Afqlir dok je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg). Stoga je u svim slučajevima potrebno pratiti i intraokularni tlak i perfuziju glave optičkog živca i primjereno ih liječiti.

Imunogenost
Budući da se radi o terapijskom proteinu, postoji mogućnost imunogenosti lijeka Afqlir (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba dati uputu da prijave svaki znak ili simptom intraokularne upale, npr. bol, fotofobiju ili crvenilo, što mogu biti klinički znakovi koji se mogu pripisati preosjetljivosti.

Sistemski učinci
Nakon intravitrealne injekcije inhibitora VEGF-a zabilježeni su sistemski štetni događaji uključujući krvarenja izvan oka i arterijsku tromboemboliju, a teoretski postoji rizik da bi oni mogli biti povezani s inhibicijom VEGF-a. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti liječenja bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om ili miopijskim CNV-om koji su u prethodnih 6 mjeseci pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku ili infarkt miokarda. Potreban je oprez kod liječenja takvih bolesnika.

Ostalo

Kao i za ostale anti-VEGF lijekove za intravitrealnu primjenu za AMD, CRVO, BRVO, DME i miopijski CNV vrijedi sljedeće:

- Sigurnost i djelotvornost primjene aflibercepta istodobno u oba oka nije sustavno ispitana (vidjeti dio 5.1). Ako se lijek istodobno primjenjuje u oba oka, to može dovesti do povišenog sistemskog izlaganja, što može povisiti rizik od nastanka sistemskih štetnih događaja.
- Istodobna primjena ostalih anti-VEGF (vaskularni endotelni faktor rasta) lijekova
  Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni aflibercepta s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemskim ili okularnim).
- Čimbenici rizika povezani s nastankom razderotine pigmentnog epitela mrežnice nakon anti-VEGF terapije zbog vlažnog AMD-a, uključuju veliko i/ili visoko odignuće pigmentnog epitela mrežnice. Kad se započinje terapija lijekom Afqlir, potreban je oprez kod bolesnika s ovim čimbenicima rizika za nastanak razderotine pigmentnog epitela mrežnice.
- Liječenje treba obustaviti u bolesnika s regmatogenim odignućem mrežnice ili makularnim rupama 3. ili 4. stupnja.
- U slučaju pukotine mrežnice ne smije se primijeniti doza i ne smije se nastaviti s liječenjem sve dok se pukotina adekvatno ne zatvori.
- Doza se ne smije primijeniti i ne smije se nastaviti s liječenjem prije sljedećeg planiranog liječenja u slučaju:
  - slabljenja najbolje korigirane oštrine vida (BCVA) za ≥ 30 slova u usporedbi sa zadnjim nalazom oštrine vida;
  - subretinalnog krvarenja koje zahvaća sredinu foveje ili, ako je veličina krvarenja ≥ 50%, od ukupne površine lezije.
- Doza se ne smije dati unutar 28 dana prije ili nakon provedene ili planirane intraokularne operacije.
- Afqlir se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako moguća korist nadmašuje mogući rizik za plod (vidjeti dio 4.6.).
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.6).
- Iskustva u bolesnika s ishemijskim CRVO-om i BRVO-om su ograničena. U bolesnika koji pokazuju kliničke znakove ireverzibilnog ishemijskog gubitka funkcije vida liječenje se ne preporučuje.

Populacije s ograničenim podacima
Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem osoba s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I ili osoba sa šećernom bolešću i HbA1c iznad 12% ili proliferativnom dijabetičkom retinopatijom.
Aflibercept nije ispitan u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama ili u bolesnika s istovremeno prisutnim očnim stanjima kao što su odignuće mrežnice ili makularna rupa. Ne postoji ni iskustvo s liječenjem afliberceptom bolesnika sa šećernom bolešću i nekontroliranom hipertenzijom. Liječnik treba uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kod liječenja takvih bolesnika.

Kod miopijskog CNV-a nema iskustva s afliberceptom u liječenju bolesnika koji nisu azijatskog podrijetla, bolesnika koji su već bili liječeni zbog miopijskog CNV-a i bolesnika s ekstrafovealnim lezijama.

Informacije o pomoćnim tvarima
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 20 u jednoj isporučenoj dozi od 0,05 ml (50 mikrolitara) otopine. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Pitajte bolesnika ima li bilo kakve alergije za koje zna.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Dodatna primjena fotodinamske terapije (PDT) verteporfinom uz aflibercept nije ispitana pa stoga sigurnosni profil nije ustanovljen.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća
Nema podataka o primjeni aflibercepta u trudnica.
Ispitivanja na životinjama pokazala su embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Iako je sistemska izloženost nakon primjene u oko vrlo niska, Afqlir se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za plod.

Dojenje
Na temelju vrlo ograničenih podataka u ljudi, aflibercept se može izlučiti u majčino mlijeko u niskim razinama. Aflibercept je velika proteinska molekula te se očekuje da će količina lijeka koju dojenče apsorbira biti minimalna. Učinci aflibercepta na dojenu novorođenčad/dojenčad nisu poznati.

Kao mjera opreza, dojenje se ne preporučuje tijekom primjene lijeka Afqlir.

Plodnost
Rezultati ispitivanja na životinjama kod visoke sistemske izloženosti pokazuju da aflibercept može narušiti plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3). Takvi se učinci ne očekuju nakon primjene u oko, kod koje je sistemska izloženost vrlo niska.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Injekcija lijeka Afqlir malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućeg privremenog poremećaja vida povezanog s injekcijom ili pregledom oka. Bolesnici ne bi smjeli upravljati vozilima i raditi sa strojevima dok im se dovoljno ne oporavi funkcija vida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 3102 bolesnika činilo populaciju za ispitivanje sigurnosti u osam ispitivanja faze III. Od njih je 2501 bolesnik bio liječen preporučenom dozom od 2 mg.

Ozbiljne očne nuspojave u ispitivanom oku povezane s postupkom davanja injekcije pojavile su se u manje od 1 na 1900 intravitrealnih injekcija aflibercepta, a uključivale su sljepoću, endoftalmitis, odignuće mrežnice, traumatsku kataraktu, kataraktu, krvarenje u staklovinu, odignuće staklovine i povećanje intraokularnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Najčešće opažene nuspojave (u najmanje 5% bolesnika liječenih afliberceptom) bile su krvarenje spojnice (25%), retinalno krvarenje (11%), smanjena oštrina vida (11%), bol u oku (10%), katarakta (8%), povećanje intraokularnog tlaka (8%), odignuće staklovine (7%) i zamućenja u vidnom polju (7%).

Tablični popis nuspojava

Niže opisani podaci o sigurnosti primjene uključuju sve nuspojave iz osam ispitivanja faze III u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a s razumnom mogućnošću da su uzročno-posljedično povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na sljedeći način:

vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000 bolesnika), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Sve nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja zabilježene u bolesnika u ispitivanjima faze III (objedinjeni podaci iz ispitivanja faze III u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a) ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost***
Poremećaji oka	Vrlo često	smanjena vidna oštrina, krvarenje mrežnice, krvarenje spojnice, bol oka
	Često	razdeorotina pigmetnog epitela mrežnice*, odignuće pigmentnog epitela mrežnice, degeneracija mrežnice, krvarenje u staklovinu, katarakta, kortikalna katarakta, katarakta nukleusa, supkapsularna katarakta, erozija rožnice, abrazija rožnice, povišen intraokularni tlak, zamagljen vid, plutajuće čestice u staklovini, odvajanje staklovine, bol na mjestu injiciranja, osjećaj stranog tijela u očima, pojačano suzenje, edem vjeđe, krvarenja na mjestu injiciranja, točkasti keratitis, hiperemija konjuktive, očna hiperemij.
	Manje često	endoftalmitis**, odvajanje mrežnice, razderotina mrežnice, iritis, uveitis, iridocicklitis, opaciteti leće, defekt epitela rožnice, iritacija mjesta injiciranja, abnormalan osjet u oku, iritacija vjeđe, proteinska eskudacija u prednjoj očnoj sobiti (flare), edem rožnice.
	Rrijetko	sljepoća, traumatska katarakta, vitritis, hipopion
	Nepoznato	skleritis****

* Stanja za koja se zna da su povezana s vlažnim AMD-om. Opaženo samo u ispitivanjima vlažnog AMD-a.
** Endoftalmitis s pozitivnom i s negativnom kulturom
*** Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, izvješća o preosjetljivosti uključivala su osip, pruritus, urtikariju te izolirane slučajeve teških anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija.
**** Iz izvještaja nakon početka prodaje.

Opis odabranih nuspojava

U ispitivanjima faze III kod vlažnog AMD, postojala je povećana incidencija krvarenja u spojnicu u bolesnika koji su primali antitrombotičke lijekove. Ova povećana incidencija bila je slična u bolesnika liječenih ranibizumabom i onih liječenih afliberceptom.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE) su štetni događaji koji mogu biti povezani sa sistemskom VEGF inhibicijom. Postoji teoretski rizik od arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar i infarkt miokarda, a nakon intravitrealne primjene VEGF inhibitora.

Opažena je niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima s afliberceptom u bolesnika s AMD-om, DME-om, RVO-om, miopijskim CNV-om i ROP-om. U svim indikacijama nije opažena značajna razlika između skupina liječenih afliberceptom i odgovarajućih skupina liječenih komparatorom.

Kao i sa svim terapijskim proteinima, postoji mogućnost imunogenosti lijeka Afqlir.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do 4 mg u mjesečnim intervalima, a u izoliranim slučajevima došlo je do predoziranja s dozom od 8 mg.

Predoziranje većim volumenom injekcije može povećati intraokularni tlak. Stoga, u slučaju predoziranja treba pratiti intraokularni tlak te ako nadležni liječnik procijeni da je to potrebno, započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 6.6).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici / Lijekovi za liječenje neovaskularizacije ATK oznaka: S01LA05

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena 1 i 2 ljudskog VEGF receptora spojenih na Fc dio ljudskog IgG1.

Aflibercept se proizvodi u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Aflibercept djeluje kao topljivi lažni receptor koji veže VEGF-A i PlGF većim afinitetom nego njihovi prirodni receptori pa tako može inhibirati vezanje i aktivaciju ovih srodnih VEGF receptora.

Afqlir je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja
Vaskularni endotelni čimbenik rasta-A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PlGF) članovi su VEGF obitelji angiogenih čimbenika koji mogu djelovati kao jaki mitogeni i kemotaktični čimbenici i čimbenici vaskularne permeabilnosti za endotelne stanice. VEGF djeluje putem dvije receptorske tirozin kinaze: VEGFR-1 i VEGFR-2, koje se nalaze na površini endotelnih stanica. PlGF se veže samo za VEGFR-1, koji se također nalazi na površini leukocita. Pretjerana aktivacija ovih receptora koju uzrokuje VEGF-A može dovesti do patološke neovaskularizacije i pojačane vaskularne permeabilnosti. PlGF može sinergistički djelovati s VEGF-A u ovim procesima, a zna se i da potiče infiltraciju leukocitima i upalu krvnih žila.

Farmakodinamički učinci

Vlažni AMD

Značajka vlažnog AMD je patološka neovaskularizacija žilnice. Curenje krvi i tekućine iz patološke neovaskularizacije žilnice može prouzročiti zadebljanje ili edem mrežnice i/ili subretinalno/intraretinalno krvarenje, dovodeći do gubitka oštrine vida.

U bolesnika liječenih afliberceptom (jedna injekcija mjesečno tijekom tri uzastopna mjeseca, nakon čega slijedi jedna injekcija svaka 2 mjeseca), centralna debljina mrežnice [engl. *central retinal thickness*, CRT] smanjila se ubrzo nakon početka liječenja, a srednja vrijednost veličine patološke neovaskularizacije žilnice bila je smanjena, što je u skladu s rezultatima opaženima uz primjenu ranibizumaba u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca.

U ispitivanju VIEW1 opažene su srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na optičkoj koherentnoj tomografiji (OCT) (-130 mikrometara u 52. tjednu u ispitnoj skupini koja je primala aflibercept u dozi od 2 mg svaka dva mjeseca i -129 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala ranibizumab u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca). Također, u 52. tjednu ispitivanja VIEW2 opažene su srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na OCT-u (-149 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala aflibercept u dozi od 2 mg svaka dva mjeseca i -139 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala ranibizumab u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca). Smanjenje veličine patološke neovaskularizacije žilnice i smanjenje CRT-a općenito su bili održani u drugoj godini kliničkih ispitivanja.

Ispitivanje ALTAIR provedeno je u japanskih, prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om te je pokazalo slične ishode kao i VIEW ispitivanja uz primjenu 3 inicijalne injekcije aflibercepta od 2 mg, po jednu svaki mjesec, potom jedna injekcija nakon sljedeća 2 mjeseca te nastavljeno režimom doziranja „liječi i produlji“ s promjenjivim intervalima liječenja (uz 2-tjedne ili 4-tjedne prilagodbe) do intervala od najviše 16 tjedana između injekcija prema unaprijed određenim kriterijima. U 52. tjednu, srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na OCT-u bile su -134,4 mikrometara za skupinu s 2-tjednom prilagodbom i –126,1 mikrometara za skupinu s 4-tjednom prilagodbom. Udio bolesnika bez tekućine na OCT-u u 52. tjednu bio je 68,3% u skupini s 2-tjednom prilagodbom te 69,1% u skupini s 4- tjednom prilagodbom. Smanjenje CRT-a se općenito zadržalo u obje liječene skupine u drugoj godini ispitivanja ALTAIR.

Ispitivanje ARIES istraživalo je neinferiornost režima doziranja „liječi i produlji“ afliberceptom od 2 mg započetog odmah nakon primjene 3 početne injekcije jednom mjesečno i jedne dodatne injekcije nakon 2 mjeseca, a u odnosu na režim doziranja „liječi i produlji“ započet nakon godinu dana liječenja. Kod bolesnika kojima je bilo potrebno učestalije doziranje od svakih 8 tjedana barem jednom tijekom ispitivanja, CRT je ostao viši, ali je srednje smanjenje CRT vrijednosti od početka do 104. tjedna iznosilo -160,4 mikrometra, slično kao kod bolesnika liječenih svakih 8 tjedana ili u rjeđim intervalima.

Makularni edem kao posljedica CRVO i BRVO

Kod CRVO i BRVO, nastupa ishemija mrežnice što signalizira oslobađanje VEGF-a, koji destabilizira čvrste spojeve i potiče proliferaciju endotelnih stanica. Regulacija naviše VEGF-a povezana je s raspadom barijere između krvi i mrežnice, povećanom vaskularnom permeabilnošću, edemom mrežnice i komplikacijama neovaskularizacije.

U bolesnika liječenih sa šest uzastopnih mjesečnih injekcija aflibercepta od 2 mg zabilježen je dosljedan, brz i robustan morfološki odgovor (mjeren kao poboljšanje srednjeg CRT-a). U 24. tjednu smanjenje CRT-a bilo je statistički superiorno u odnosu na kontrolne skupine u sva tri ispitivanja (COPERNICUS u CRVO: -457 naspram -145 mikrometara; GALILEO u CRVO: -449 naspram -169 mikrometara; VIBRANT u BRVO: -280 naspram -128 mikrometara). To smanjenje od početne vrijednosti CRT-a zadržano je do kraja svakog ispitivanja, 100. tjedna u ispitivanju COPERNICUS, 76. tjedna u ispitivanju GALILEO te 52. tjedna u ispitivanju VIBRANT.

Dijabetički makularni edem

Dijabetički makularni edem posljedica je dijabetičke retinopatije i obilježen je povećanom vaskularnom permeabilnošću i oštećenjem kapilara mrežnice, što može dovesti do gubitka oštrine vida.

U bolesnika liječenih afliberceptom, od kojih je većina imala šećernu bolest tipa II, ubrzo je nakon početka liječenja opažen brz i robustan morfološki odgovor (vrijednosti CRT-a, DRSS-a).

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, opažena je statistički značajno veća srednja vrijednost smanjenja CRT-a u odnosu na početne vrijednosti u bolesnika liječenih afliberceptom u odnosu na kontrolnu skupinu s laserom, -192,4 mikrometra i -183,1 mikrometar u 52. tjednu u skupinama liječenima afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana, odnosno -66,2 mikrometra i -73,3 mikrometra u kontrolnim skupinama. U 100. tjednu, smanjenje je bilo održano uz vrijednost od -195,8 mikrometara odnosno -191,1 mikrometar u skupinama liječenim afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana i -85,7 mikrometara odnosno -83,9 mikrometara u kontrolnim skupinama u ispitivanjima VIVID^{DME} odnosno VISTA^{DME}.

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, procijenjeno je poboljšanje od ≥ 2 koraka u DRSS-u na unaprijed definirani način. Rezultat DRSS-a mogao se ocijeniti u 73,7% bolesnika u ispitivanju VIVID^{DME} i 98,3% bolesnika u ispitivanju VISTA^{DME}. U 52. tjednu, 27,7% odnosno 29,1% ispitanika u skupinama liječenim afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana te 7,5% odnosno 14,3% ispitanika u kontrolnim skupinama imalo je poboljšanje od ≥2 koraka u DRSS-u. U 100. tjednu, odgovarajući postotci iznosili su 32,6% odnosno 37,1% u skupinama liječenim afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana te 8,2% odnosno 15,6% u kontrolnim skupinama.

Ispitivanje VIOLET uspoređivalo je tri različita režima doziranja aflibercepta od 2 mg u liječenju DME-a nakon najmanje jedne godine liječenja u fiksnim intervalima, kada je liječenje započeto s 5 uzastopnih mjesečnih doza nakon kojih su slijedile doze svaka 2 mjeseca. U 52. i 100. tjednu ispitivanja, odnosno drugoj i trećoj godini liječenja, srednje vrijednosti promjene CRT-a bile su klinički slične u režimu doziranja „liječi i produlji“ (2T&E), u režimu liječenja po potrebi (2PRN) i u režimu doziranja 2 mg svakih 8 tjedana (2Q8), odnosno -2,1, 2,2 i -18,8 mikrometara u 52. tjednu te 2,3, -13,9 i -15,5 mikrometara u 100. tjednu.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti (engl. *myopic choroidal neovascularisation - myopic CNV*) često je uzrok gubitka vida u odraslih s patološkom kratkovidnošću. Odvija se kao mehanizam zacijeljivanja ozljede nakon rupture Bruchove membrane i predstavlja događaj koji najviše ugrožava vid kod patološke kratkovidnosti.

U bolesnika liječenih afliberceptom u ispitivanju MYRROR (jedna injekcija dana na početku terapije, a dodatne injekcije dane u slučaju trajanja ili recidiva bolesti), CRT se smanjio ubrzo nakon početka liječenja, u korist aflibercepta u 24. tjednu (-79 mikrometara za skupinu liječenu afliberceptom od 2 mg i -4 mikrometra za kontrolnu skupinu), što je zadržano kroz 48. tjedan. Dodatno, prosječna veličina CNV lezije bila je smanjena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Vlažni AMD

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom u bolesnika s vlažnim AMD-om (VIEW1 i VIEW2) s ukupno 2412 liječenih bolesnika (1817 afliberceptom) u kojih se mogla procijeniti djelotvornost. Bolesnici su bili u dobi od 49 do 99 godina, uz prosječnu dob od 76 godina. U ovim kliničkim ispitivanjima, približno 89% (1616/1817) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena afliberceptom bili su u dobi od 65 ili više godina, a približno 63% (1139/1817) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U svakom od ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1:1 u skupine koje su primale 1 od 4 sljedeća režima doziranja:

1) aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 3 početne mjesečne doze (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna (aflibercept 2Q4);
3) aflibercept primijenjen u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna (aflibercept 0,5Q4); i
4) ranibizumab primijenjen u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna (ranibizumab 0,5Q4).

U drugoj godini ispitivanja bolesnici su nastavili primati dozu koja im je bila nasumično dodijeljena na početku, ali prema prilagođenom rasporedu doziranja određenom prema vizualnim i anatomskim ishodima uz maksimalni interval doziranja od 12 tjedana definiran planom ispitivanja.

U oba ispitivanja, primarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika liječenih prema protokolu u kojih se zadržao vid, tj. gubitak manje od 15 slova oštrine vida u 52. tjednu od početne vrijednosti.

U ispitivanju VIEW1, u 52. tjednu, 95,1% bolesnika u skupini liječenoj afliberceptom u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana zadržalo je vid u usporedbi s 94,4% bolesnika u skupini s ranibizumabom u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna. U ispitivanju VIEW2, u 52. tjednu, 95,6% bolesnika u skupini liječenoj afliberceptom u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana zadržalo je vid u usporedbi s 94,4% bolesnika u skupini liječenoj ranibizumabom u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna. U oba ispitivanja, pokazalo se da aflibercept nije inferioran i da je klinički ekvivalentan ranibizumabu u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna.

Detaljni rezultati kombinirane analize oba ispitivanja prikazani su u Tablici 2 i Slici 1 ispod.

Tablica 2: Ishodi djelotvornosti u 52. tjednu (primarna analiza) i 96. tjednu; kombinirani podaci iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2[B)]

Ishod djelotvornosti	**Aflibercept 2Q8** [E)] (aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana nakon 3 početne mjesečne doze) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg svaka 4 tjedna) **(N = 595)**	
	52. tjedan	96. tjedan	52. tjedan	96. tjedan
Srednja vrijednost broja injekcija od početka	7,6	11,2	12,3	16,5
Srednja vrijednost broja injekcija od 52. do 96. tjedna		4,2		4,7
Udio bolesnika s gubitkom od < 15 slova od početne vrijednosti (PPS[A)])	95,33%[B)]	92,42%	94,42%[B)]	91,60%
Razlika[C)] (95% CI)[D)]	0,9% (-1,7; 3,5)[F)]	0,8% (-2,3; 3,8)[F)]		
Srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS[A)] slovnog rezultata	8,40	7,62	8,74	7,89
Razlika u LS [A)] srednja vrijednost promjene (ETDRS slova)[C)] (95% CI)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Razlika[C)] (95% CI)[D)]	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

[A)] BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (engl. *Best corrected visual acuity*)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)*

LS: najmanji kvadrat (engl. *Least Square*) prosjeka dobiven iz ANCOVA modela
PPS: skup bolesnika liječen prema protokolu (engl. *Per Protocol Set*).

B) Potpuni skup podataka za analizu (engl. *Full Analysis Set*, FAS), zadnje mjerenje preneseno dalje (engl. *Last Observation Carried Forward*, LOCF) za sve analize osim udjela bolesnika s održanom oštrinom vida u 52. tjednu, što je bio skup bolesnika liječenih prema protokolu

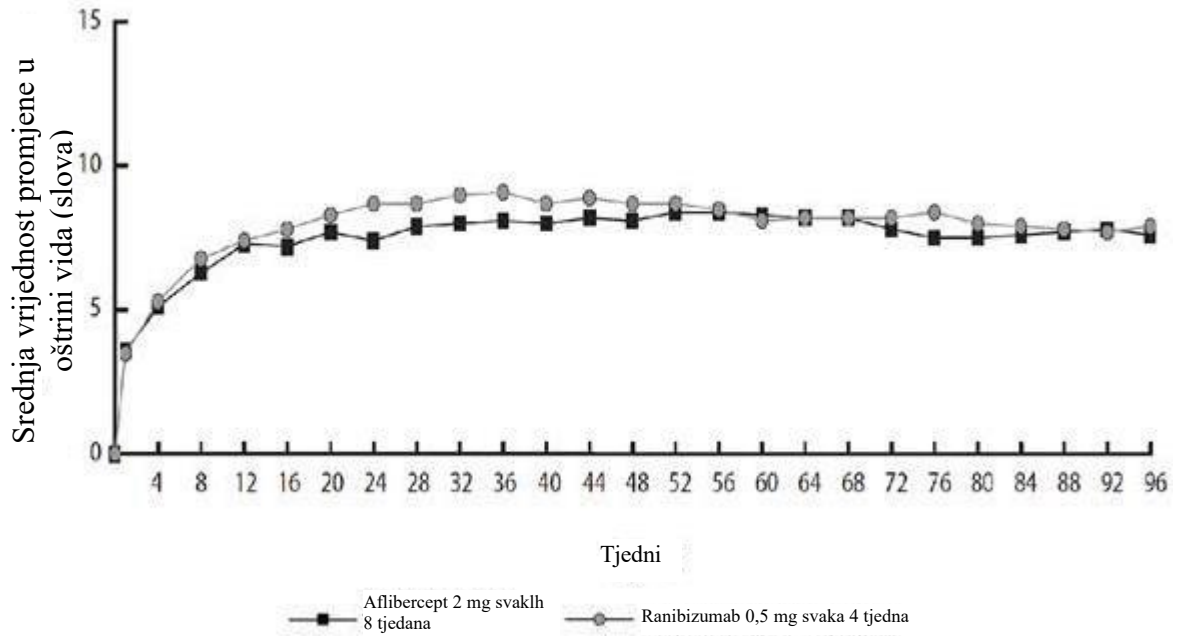
C) Razlika je vrijednost u skupini liječenoj afliberceptom minus vrijednost u skupini liječenoj ranibizumabom. Pozitivna razlika govori u prilog afliberceptu.

D) Interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) izračunat normalnom aproksimacijom.

E) Nakon početka liječenja uz tri mjesečne doze

F) Interval pouzdanosti koji je potpuno iznad -10% pokazuje da aflibercept nije inferioran ranibizumabu

Slika 1. Srednja vrijednost promjene oštrine vida od početne vrijednosti do 96. tjedna za kombinirane podatke iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2



U analizi kombiniranih podataka iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2, aflibercept je pokazao klinički značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti u unaprijed određenom sekundarnom ishodu djelotvornosti prema Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči (*engl. National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25), bez klinički značajnih razlika u odnosu na ranibizumab. Opseg tih promjena bio je sličan onome u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova kod najbolje korigirane oštrine vida (BCVA).

U drugoj godini ispitivanja, djelotvornost se općenito održavala kroz zadnju procjenu u 96. tjednu, i za 2-4% bolesnika bile su potrebne sve injekcije na mjesečnoj osnovi, dok je za trećinu bolesnika bila potrebna najmanje jedna injekcija s intervalom liječenja od samo jednog mjeseca.

Smanjenja srednje vrijednosti veličine područja patološke neovaskularizacije žilnice bila su očita u svim doznim skupinama u oba ispitivanja.

Rezultati ispitivanja djelotvornosti u svim podskupinama koje su se mogle procijeniti (npr. po dobi, spolu, rasi, početnoj oštrini vida, vrsti lezije, veličini lezije) u svakom od ispitivanja i u kombiniranoj analizi bili su u skladu s rezultatima u ukupnoj populaciji.

ALTAIR je bilo multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje u 247 japanskih, prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om koje je trajalo 96 tjedana, dizajnirano tako da se procijeni djelotvornost i sigurnost primjene aflibercepta koristeći dva različita intervala prilagodbe (2-tjedni i 4- tjedni) te „liječi i produlji“ režim doziranja.

Svi bolesnici su primili mjesečne doze aflibercepta od 2 mg tijekom 3 mjeseca, te potom jednu injekciju nakon sljedeća 2 mjeseca. U 16. tjednu, bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 u dvije liječene skupine: 1) aflibercept „liječi i produlji“ režim s 2-tjednim intervalom prilagodbe i 2) aflibercept „liječi i produlji“ režim s 4-tjednim intervalom prilagodbe. Za produljenje ili skraćenje intervala liječenja odlučilo se na temelju vizualnih i/ili anatomskih kriterija, definiranih protokolom, s intervalom liječenja od najviše 16 tjedana za obje skupine.

Primarni ishod djelotvornosti bio je srednja vrijednost promjene u BCVA u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Sekundarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika koji nisu izgubili ≥15 slova te udio bolesnika s povećanjem od najmanje 15 slova BCVA-e u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost.

U 52. tjednu, u bolesnika u skupini s „liječi i produlji“ režimom s 2-tjednim intervalom prilagodbe došlo je do povećanja srednje vrijednosti od 9,0 slova u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s 8,4 slova u skupini s 4-tjednim intervalom prilagodbe [srednja vrijednost promjena u slovima dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Udio bolesnika koji nisu izgubili ≥15 slova u dvije liječene skupine bio je sličan (96,7% u skupini s 2-tjednom te 95,9% u skupini s 4-tjednom prilagodbom). Udio bolesnika s povećanjem od ≥15 slova u 52. tjednu bio je 32,5% u skupini s 2-tjednom prilagodbom te 30,9% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Udio bolesnika koji su produljili intervale liječenja do 12 ili više tjedana bio je 42,3% u skupini s 2-tjednom prilagodbom i 49,6% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Nadalje, u skupini s 4-tjednom prilagodbom za 40,7% bolesnika intervali su produljeni na 16 tjedana. Na zadnjem pregledu do 52. tjedna, 56,8% bolesnika u skupini s 2-tjednom prilagodbom i 57,8% bolesnika u skupini s 4-tjednom prilagodbom, imali su zakazanu sljedeću injekciju u intervalima od 12 ili više tjedana.

U drugoj godini ispitivanja, djelotvornost je općenito održana do 96. tjedna, uključujući posljednju procjenu u,tom tjednu, s prosječnim poboljšanjem od 7,6 slova u odnosu na početnu vrijednost u skupini s 2-tjednim intervalom prilagodbe i 6,1 slova u skupini s 4-tjednim intervalom prilagodbe. Udio bolesnika koji su produljili svoj interval liječenja na 12 tjedana ili više bio je 56,9% u skupini s 2 tjedna prilagodbe i 60,2% u skupini s 4 tjedna prilagodbe. U posljednjem posjetu prije 96. tjedna, 64,9% bolesnika u skupini s 2-tjednim i 61,2% u skupini s 4-tjednim intervalima prilagodbe imali su planiranu sljedeću injekciju u razmaku od 12 tjedana ili nakon toga. Tijekom druge godine liječenja, bolesnici u 2-tjednom intervalu prilagodbe primili su prosječno 3,6 injekcija, a 4-tjednom intervalu prilagodbe 3,7 injekcija. Tijekom 2 godine liječenja bolesnici su primili u prosjeku 10,4 injekcija.

Okularni i sistemski sigurnosni profili bili su slični onima opaženim u pivotalnim ispitivanjima VIEW1 i VIEW2.

Ispitivanje ARIES bilo je multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom, u 269 prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om koje je trajalo 104 tjedna, dizajnirano za procjenu neinferiornosti u djelotvornosti, kao i sigurnosti režima doziranja „liječi i produlji“ započetog nakon 3 uzastopne mjesečne doze nakon čega slijedi produljenje na dvomjesečni interval liječenja u odnosu na režim doziranja „liječi i produlji“ koji se započinje nakon prve godine liječenja. Ispitivanje ARIES također je istraživalo postotak bolesnika kojima je bilo potrebno učestalije liječenje od svakih 8 tjedana na temelju odluke ispitivača. Od 269 bolesnika, 62 bolesnika su primila dozu češće barem jednom tijekom ispitivanja. Ti su bolesnici ostali u ispitivanju i primali su liječenje prema najboljoj kliničkoj prosudbi ispivača, ali ne češće od svaka 4 tjedna, a njihovi su se intervali liječenja nakon toga mogli ponovno produljiti. Prosječni interval liječenja nakon odluke o češćem liječenju bio je 6,1 tjedan. BCVA u 104. tjednu bila je niža kod bolesnika kojima je bilo potrebno intenzivnije liječenje barem jednom tijekom ispitivanja u usporedbi s bolesnicima kojima nije, a srednja vrijednost promjene u BCVA od početka do kraja ispitivanja iznosila je +2,3 ± 15,6 slova. Među bolesnicima koji su se češće liječili, 85,5% zadržalo je vid, tj. izgubilo manje od 15 slova, a 19,4% dobilo je 15 ili više slova. Sigurnosni profil u bolesnika liječenih češće od svakih 8 tjedana bio je usporediv s podacima o sigurnosti iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2.

Makularni edem kao posljedica CRVO

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebo postupkom u bolesnika s makularnim edemom kao posljedicom CRVO (COPERNICUS i GALILEO), s ukupno 358 liječenih bolesnika (217 afliberceptom) u kojih se mogla procijeniti djelotvornost. Bolesnici su bili u dobi od 22 do 89 godina, uz prosječnu dob od 64 godine. U CRVO ispitivanjima, približno 52% (112/217) bolesnika randomizirano u skupinu koja je liječena afliberceptom bilo je u dobi od 65 ili više godina, a približno 18% (38/217) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U oba su ispitivanja bolesnici randomizacijom bili podijeljeni u omjeru 3:2 u skupinu koja je primala 2 mg aflibercepta svaka 4 tjedna (2Q4) ili kontrolnu skupinu koja je primala placebo injekcije svaka 4 tjedna do ukupno 6 injekcija.

Nakon 6 uzastopnih mjesečnih injekcija, bolesnici su primili liječenje samo ako su zadovoljili unaprijed definirane kriterije za ponavljanje liječenja, osim bolesnika u kontrolnoj skupini u ispitivanju GALILEO koji su nastavili primati placebo (kontrola kontrole) do 52. tjedna. Nakon te vremenske točke, bolesnici su liječeni ako su bili zadovoljeni unaprijed definirani kriteriji.

U oba ispitivanja, primarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika s povećanjem od najmanje 15 slova kod najbolje korigirane oštrine vida (BCVA) u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću. Sekundarna varijabla djelotvornosti bila je promjena u oštrini vida u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću.

Razlika između terapijskih skupina bila je statistički značajna u korist aflibercepta u oba ispitivanja. Maksimalno poboljšanje oštrine vida postignuto je nakon 3 mjeseca s kasnijom stabilizacijom oštrine vida i CRT-a do 6. mjeseca. Statistički značajna razlika održala se do 52. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ta dva ispitivanja prikazani su u Tablici 3 i Slici 2 niže.

Tablica 3: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu, 52. tjednu i 76./100. tjednu (analiza svih podataka uz zadnje mjerenje preneseno dalje [LOCF][C]) u ispitivanjima COPERNICUS i GALILEO

Ishodi djelotvornosti	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24. tjedan		**52. tjedan**		**100. tjedan**		**24. tjedan**		**52. tjedan**		**76. tjedan**	
	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 114)	**Kontrola (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg (N = 114)**	**Kontrola[E] (N = 73)**	**Aflibercept[F] 2 mg (N = 114)**	**Kontrola[E,F] (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept[G] 2 mg (N = 103)**	**Kontrola[G] (N = 68)**
Udio bolesnika s povećanjem od ≥15 slova od početne vrijednosti	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Ponderirana razlika[A,B,E] (95% CI) p-vrijednost	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	
Srednja vrijednost promjene BCVA[C] u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS[C] slovnog rezultata (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)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti[A,C,D,E] (95% CI) p-vrijednost	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) Razlika je aflibercept od 2 mg svaka 4 tjedna minus kontrola

B) Razlika i interval pouzdanosti (CI) izračunati su pomoću Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa prilagođenog za regiju (Amerika naspram ostatka svijeta u ispitivanju COPERNICUS i Europa naspram Azija/Pacifik u ispitivanju GALILEO) i početnu BCVA kategoriju (> 20/200 i ≤ 20/200)

C) BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (engl. *Best corrected visual acuity*)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
LOCF: Zadnje mjerenje preneseno dalje (engl. *Last Observation Carried Forward*)
SD: Standardna devijacija
LS: Najmanji kvadrat (engl. *Least square*) prosjeka izveden iz ANCOVA modela

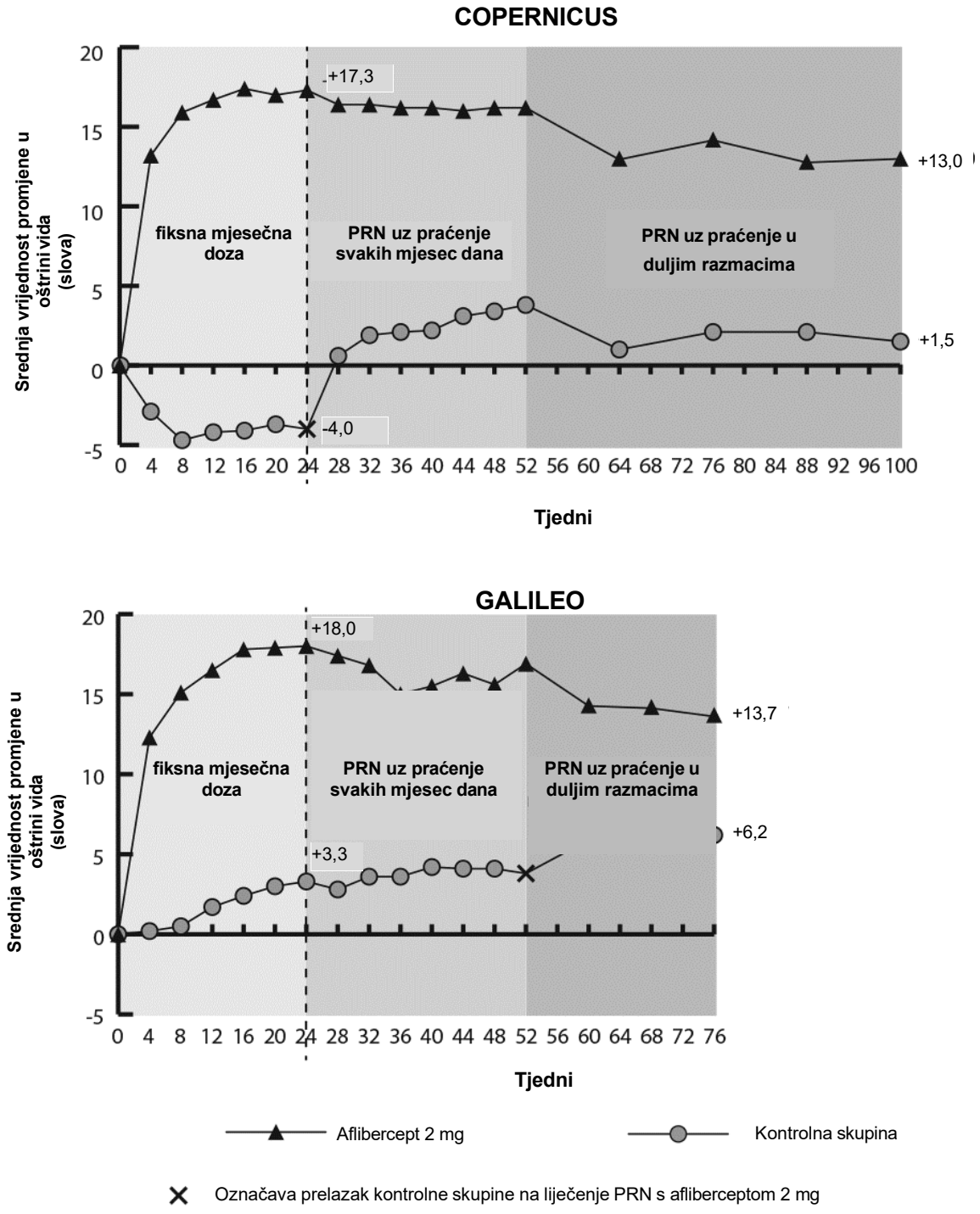
D) LS prosječne razlike i raspona pouzdanosti na temelju ANCOVA modela s čimbenicima terapijske skupine, regijom (Amerika naspram ostatka svijeta u ispitivanju COPERNICUS i Europa naspram Azija/Pacifik u ispitivanju GALILEO) i početnom BCVA kategorijom (> 20/200 i ≤ 20/200)

E) U ispitivanju COPERNICUS, bolesnici u kontrolnoj skupini mogli su primiti aflibercept prema potrebi učestalošću od čak svaka 4 tjedna u razdoblju od 24. do 52. tjedna; bolesnici su dolazili na kontrolne preglede svaka 4 tjedna.

F) U ispitivanju COPERNICUS, i kontrolna skupina i bolesnici liječeni afliberceptom od 2 mg primali su aflibercept od 2 mg na temelju potrebe učestalošću od čak svaka 4 tjedna počevši od 52. do 96. tjedna; bolesnici su dolazili na obavezne kontrolne preglede jednom kvartalno, ali su u slučaju potrebe mogli imati češće kontrolne preglede čak svaka 4 tjedna.

G) U ispitivanju GALILEO, i kontrolna skupina i bolesnici liječeni aflibercептom od 2 mg primali su aflibercept od 2 mg na temelju potrebe svakih 8 tjedana počevši od 52. do 68. tjedna; bolesnici su dolazili na obavezne kontrolne preglede svakih 8 tjedana.

Slika 2: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do 76./100. tjedna u oštrini vida po terapijskim skupinama u ispitivanju COPERNICUS i ispitivanju GALILEO (analiza svih podataka)



U ispitivanju GALILEO 86,4% ispitanika (n = 89) u skupini s afliberceptom i 79,4% ispitanika (n=54) u skupini s placebo postupkom imali su perfuziju CRVO na početku liječenja. U 24. tjednu, to je iznosilo 91,8% (n=89) u skupini s afliberceptom i 85,5% (n=47) u skupini s placebo postupkom. Ovi udjeli održani su do 76. tjedna, s 84,3% (n=75) u skupini s afliberceptom i 84,0% (n=42) u skupini s placebo postupkom.

U ispitivanju COPERNICUS 67,5% ispitanika (n = 77) u skupini s afliberceptom i 68,5% ispitanika (n=50) u skupini s placebo postupkom imali su perfuziju CRVO na početku liječenja. U 24. tjednu, to je iznosilo 87,4% (n=90) u skupini s afliberceptom i 58,6% (n=34) u skupini s placebo postupkom.

Ovi udjeli održani su do 100. tjedna, s 76,8% (n=76) u skupini s aflibercептom i 78% (n=39) u skupini s placebo postupkom. Bolesnici u skupini s placebo postupkom bili su pogodni za primanje aflibercepta od 24. tjedna.

Koristan učinak aflibercepta na funkciju vida bio je sličan u početnim podskupinama bolesnika sa i bez perfuzije. Učinci liječenja u svih procijenjenih podskupina (npr. po dobi, spolu, rasi, početnoj oštrini vida, trajanju CRVO) u svakom su ispitivanju općenito bili sukladni rezultatima ukupne populacije ispitanika.

U kombiniranoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja GALILEO i COPERNICUS, aflibercept je pokazao klinički značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti u unaprijed određenom sekundarnom ishodu učinkovitosti prema Upitniku funkcije vida Nacionalnog zavoda za oči (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25). Opseg tih promjena bio je sličan onome u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova kod najbolje korigirane oštrine vida (BCVA).

Makularni edem kao posljedica BRVO-a

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta procijenjene su u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom u bolesnika s makularnim edemom kao posljedicom BRVO-a (VIBRANT), što je uključivalo hemi-retinalnu vensku okluziju. Liječen je ukupno 181 bolesnik u kojeg je procijenjena djelotvornost (91 bolesnik liječen aflibercептom). Bolesnici su bili u dobi između 42 do 94 godine, uz srednju dob od 65 godina. U BRVO ispitivanju, približno 58% (53/91) bolesnika randomizirano na liječenje aflibercептom bilo je u dobi od 65 ili više godina, i približno 23% (21/91) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U tom ispitivanju bolesnici su nasumično u omjeru 1:1 primali ili aflibercept od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 6 početnih mjesečnih injekcija ili je na početku primijenjena laserska fotokoagulacija (kontrolna skupina s laserom). Bolesnici u kontrolnoj skupini s laserom mogli su primiti dodatnu lasersku fotokoagulaciju (zvanu „spasonosno lasersko liječenje“) s početkom u 12. tjednu, s najmanjim intervalom od 12 tjedana. Na temelju prethodno definiranih kriterija, bolesnici u skupini s laserom mogli su primiti spasonosno liječenje aflibercептom od 2 mg od 24. tjedna, primijenjeno svaka 4 tjedna tijekom 3 mjeseca, a nakon toga svakih 8 tjedana.

U ispitivanju VIBRANT primarni je ishod djelotvornosti bio udio bolesnika koji su dobili najmanje 15 slova prema BCVA mjereno u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, a skupina koja je primala aflibercept bila je superiorna prema kontrolnoj skupini liječenoj primjenom lasera.

Sekundarni ishod djelotvornosti bila je promjena u oštrini vida u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću te je bila statistički značajna u korist aflibercepta u ispitivanju VIBRANT. Poboljšanje vida bilo je brzo, s vršnim poboljšanjem u 3. mjesecu i održavanjem tog učinka do 12. mjeseca.U skupini s laserom 67 bolesnika primilo je spasonosno liječenje aflibercептom početkom 24. tjedna (aktivna kontrola/skupina s aflibercептom 2 mg), što je rezultiralo poboljšanjem oštrine vida za otprilike 5 slova od 24. do 52. tjedna.

Detaljni rezultati analize ispitivanja VIBRANT prikazani su u Tablici 4 i Slici 3 ispod.

Tablica 4: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu i 52. tjednu (analiza svih podataka uz LOCF) u ispitivanju VIBRANT

Ishodi djelotvornosti	**VIBRANT**			
	24. tjedan		**52. tjedan**	
	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 91)	**Aktivna kontrola (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana (N = 91)[D)]**	**Aktivna kontrola (laser) / Aflibercept 2 mg [E)] (N = 90)**
Udio bolesnika s povećanjem od ≥15 slova od početne vrijednosti (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Ponderirana razlika[A,B)] (%) (95% CI) p-vrijednost	26,6% (13,0; 40,1) p =0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti[A,C)] (95% CI) p-vrijednost	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p < 0,0035[F)]	

A) Razlika je aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna minus laserska kontrola

B) Razlika i 95% interval pouzdanosti (CI) izračunati su pomoću Mantel-Haenszel sheme ponderiranja prilagođenoj za regiju (Sjeverna Amerika naspram Japana) i početne BCVA kategorije (> 20/200 i ≤ 20/200)

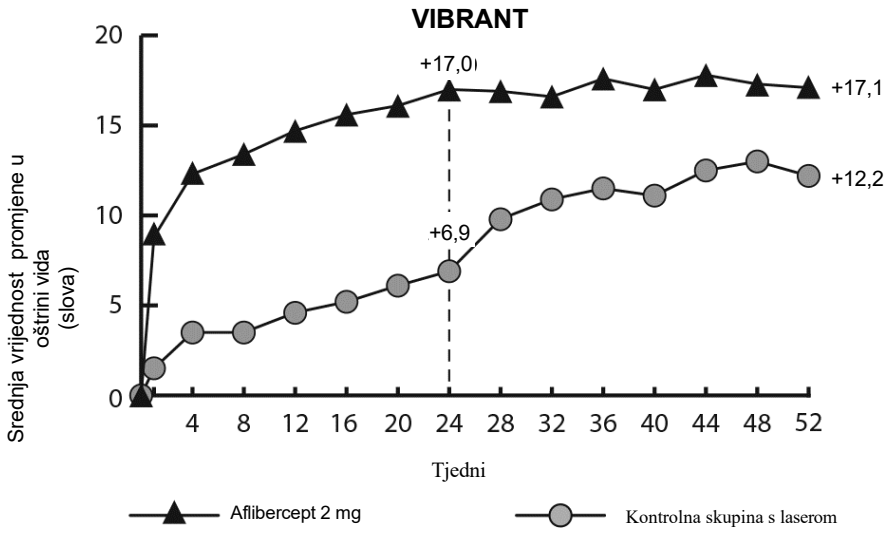
C) LS srednje vrijednosti razlike i 95% interval pouzdanosti na temelju ANCOVA modela s čimbenicima liječene skupine, početnom BCVA kategorijom (> 20/200 i ≤ 20/200) i regijom (Sjeverna Amerika naspram Japana) kao fiksnim učincima te početnom BCVA kao kovarijatom.

D) Od 24. tjedna nadalje interval liječenja u skupini liječenoj afliberceptom produljen je za sve ispitanike s 4 tjedna na 8 tjedana do 48. tjedna

E) S početkom u 24. tjednu ispitanici u skupini liječenoj laserom mogli su primiti spasonosno liječenje afliberceptom, ako su ispunili bar jedan od prethodno određenih kriterija podobnosti. Ukupno je 67 ispitanika u ovoj skupini primilo spasonosno liječenje lijekom aflibercept. Utvrđeni režim za primjenu spasonosnog liječenja afliberceptom bio je tri puta 2 mg aflibercepta svaka 4 tjedna nakon kojih su slijedile injekcije svakih 8 tjedana.

F) Nominalna p-vrijednost

Slika 3: Srednja vrijednost promjene BCVA od početne vrijednosti do 52. tjedna mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata u ispitivanju VIBRANT.



Na početku je udio bolesnika s perfuzijom u skupini liječenoj afliberceptom i skupini liječenoj laserom bio 60%, odnosno 68%. U 24. tjednu ti su udjeli bili 80%, odnosno 67%. U skupini liječenoj afliberceptom udio bolesnika s perfuzijom zadržan je do 52. tjedna. U skupini liječenoj laserom, u kojoj su bolesnici bili pogodni za spasonosno liječenje afliberceptom od 24. tjedna, udio bolesnika s perfuzijom porastao je do 78% do 52. tjedna.

Dijabetički makularni edem

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom u bolesnika s DME (VIVID^{DME} i VISTA^{DME}). U ukupno 862 liječena bolesnika mogla se procijeniti djelotvornost, a njih 576 liječeno je afliberceptom. Bolesnici su bili u dobi od 23 do 87 godina, uz prosječnu dob od 63 godine. U DME ispitivanjima, približno 47% (268/576) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena afliberceptom bili su u dobi od 65 godina ili više, a približno 9% (52/576) bilo je u dobi od 75 ili više godina. Većina bolesnika u oba ispitivanja imala je šećernu bolest tipa II.

U oba ispitivanja bolesnici su bili nasumično raspodijeljeni u omjeru 1:1:1 na 1 od 3 režima doziranja:
1) aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesečno (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna (aflibercept 2Q4); i
3) laserska fotokoagulacija makule (aktivna kontrola).

Počevši od 24. tjedna, bolesnici koji su zadovoljili prethodno određeni prag za gubitak vida bili su pogodni za primanje dodatnog liječenja: bolesnici u skupinama koje su primale aflibercept mogli su dobiti lasersko liječenje, a bolesnici u kontrolnoj skupini mogli su dobiti aflibercept.

U oba je ispitivanja primarni ishod djelotvornosti bio srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno u 52. tjednu i obje skupine, aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesečno i aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna, pokazale su statističku značajnost i bile su superiorne u odnosu na kontrolnu skupinu. To se poboljšanje održalo sve do 100. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME} prikazani su u Tablici 5 i Slici 4 ispod.

Tablica 5: Ishodi djelotvornosti u 52. i 100. tjednu (analiza svih podataka s LOCF) u ispitivanjima VIVID[DME] i VISTA[DME]

Ishodi djelotvornosti	VIVID[DME]						VISTA[DME]					
	52 tjedna			100 tjedana			52 tjedna			100 tjedana		
	Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana[A] (N = 135)	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 136)	Aktivna kontrola (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana[A] (N = 135)	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 136)	Aktivna kontrola (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana [A] (N = 151)	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 154)	Aktivna kontrola (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana [A] (N = 151)	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 154)	Aktivna kontrola (laser) (N = 154)
Srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS[E] slovnog rezultata	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Razlika u LS srednjoj vrijednosti[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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Prilagođena razlika [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 Nakon početka liječenja s 5 mjesečnih injekcija

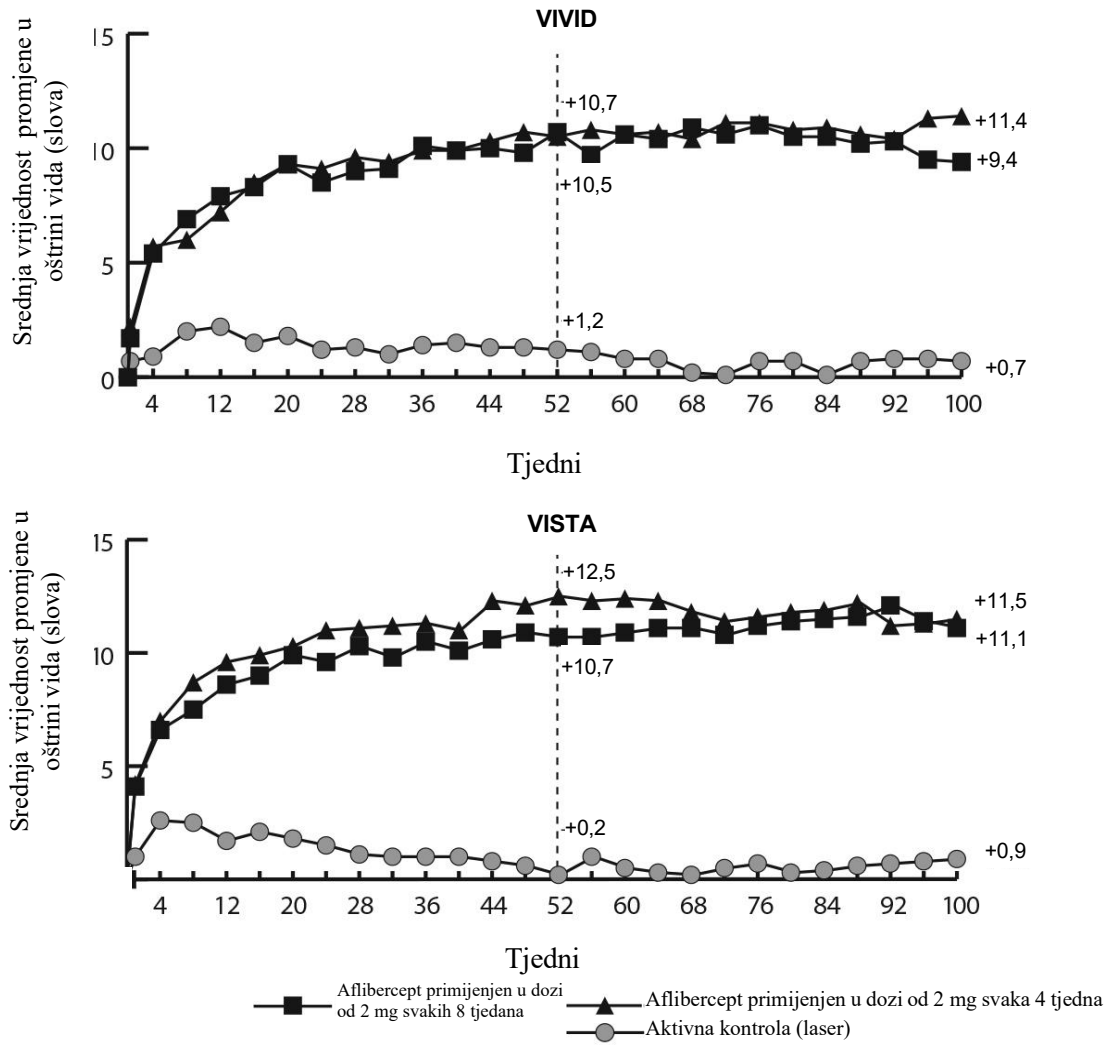
B LS srednja vrijednost i CI temelje se na modelu ANCOVA s početnim mjerenjem BCVA kao kovarijata i čimbenikom u terapijskoj skupini. Osim toga, regija (Europa/Australija naspram Japana) je bila uključena kao čimbenik u VIVID[DME], a MI i/ili CVA u povijesti bolesti kao čimbenik u VISTA[DME].

C Razlika je skupina liječena afliberceptom minus skupina s aktivnom kontrolom (laser)

D Razlika s intervalom pouzdanosti (CI) i statistički test izračunata je pomoću Mantel-Haenszel sheme ponderiranja prilagođene prema regiji (Europa/Australija naspram Japana) u VIVID[DME] i prema MI ili CVA u povijesti bolesti u VISTA[DME]

E BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (*engl. Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (*engl. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
LOCF: zadnje mjerenje preneseno dalje (*engl. Last Observation Carried Forward*)
LS: Najmanji kvadrat (*engl. Least square*) prosjeka izveden iz ANCOVA
CI: interval pouzdanosti (*engl. Confidence interval*)

Slika 4: Srednja vrijednost promjene u BCVA od početne vrijednosti mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata do 100. tjedna u ispitivanjima VIVID[DME] i VISTA[DME]



Učinci liječenja u podskupinama koje su se mogle procijeniti (npr., dob, spol, rasa, početni HbA1c, početna oštrina vida, prethodna terapija anti-VEGF-om) u svakom od ispitivanja i u kombiniranoj analizi bili su općenito sukladni rezultatima za cjelokupnu populaciju.

U ispitivanjima VIVID[DME] i VISTA[DME], 36 (9%) odnosno 197 (43%) bolesnika prethodno je primalo anti-VEGF terapiju, uz razdoblje ispiranja lijeka iz organizma od 3 mjeseca ili dulje. Učinci liječenja u podskupinama bolesnika koji su prethodno bili liječeni inhibitorom VEGF-a bili su slični onima opaženima u bolesnika koji nikad nisu primali inhibitor VEGF-a.

Bolesnici s bilateralnom bolešću bili su pogodni za primanje anti-VEGF terapije za drugo oko, ako je liječnik procijenio da je to potrebno. U ispitivanju VISTA[DME], 217 (70,7%) bolesnika liječenih afliberceptom bilateralno je primalo injekcije aflibercepta do 100. tjedna; u ispitivanju VIVID[DME], 97 (35,8%) bolesnika liječenih afliberceptom primalo je različito anti-VEGF liječenje za drugo oko.

U neovisnom usporednom ispitivanju (*DRCR.net Protocol T*) koristio se fleksibilni režim doziranja koji se temeljio na strogim OCT i vizualnim kriterijima za ponovno liječenje. U skupini koja je liječena afliberceptom (n=224) u 52. tjednu, ovaj režim liječenja rezultirao je u prosječnoj primjeni 9,2 injekcije u bolesnika, što je slično primijenjenom broju doza kada je aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesečno u

ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, dok je ukupna djelotvornost u skupini liječenoj afliberceptom u Protokolu T bila usporediva s afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesečno u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}. U Protokolu T zabilježeno je prosječno povećanje od 13,3 slova, s 42% bolesnika kojima se povećao broj vidljivih slova za najmanje 15 od početne vrijednosti. Sigurnosni ishodi pokazali su da je ukupna incidencija okularnih i neokularnih štetnih događaja (uključujući arterijske tromboembolijske događaje) bila usporediva u svim terapijskim skupinama u svakom ispitivanju te među ispitivanjima.

Ispitivanje VIOLET, 100-tjedno multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom u bolesnika s DME-om, uspoređivalo je tri različita režima doziranja afliberceptom od 2 mg u liječenju DME-a nakon najmanje jedne godine liječenja u fiksnim intervalima, kada je liječenje započeto s 5 uzastopnih mjesečnih doza nakon kojih su slijedile doze svaka 2 mjeseca. Ispitivanje je ocjenjivalo neinferiornost aflibercepta od 2 mg u režimu doziranja „liječi i produlji“ (režim 2T&E, kod kojeg su intervali injekcija zadržani na minimalno 8 tjedana i postupno povećavani na temelju kliničkih i anatomskih ishoda) te lijeka aflibercept od 2 mg doziranog prema potrebi (režim *pro re nata*, 2PRN kada su bolesnici promatrani svaka 4 tjedna i primili su injekciju kada je bilo potrebno prema kliničkim i anatomskim ishodima), u usporedbi s afliberceptom od 2 mg koji je doziran svakih 8 tjedana (režim 2Q8), u drugoj i trećoj godini liječenja.

Primarni ishod djelotvornosti (promjena u BCVA od početne do vrijednosti u 52. tjednu) bio je 0,5 ± 6,7 slova u skupini koja je liječena režimom doziranja “liječi i podulji” i 1,7 ± 6,8 slova u skupini koja je liječena režimom doziranja prema potrebi, u usporedbi s 0,4 ± 6,7 slova u skupini koja je primala lijek svakih 8 tjedana, postižući statističku neinferiornost ($p<0,0001$ za obje usporedbe; NI granica 4 slova). Promjene u BCVA od početne do vrijednosti u 100. tjednu bile su dosljedne rezultatima iz 52. tjedna: -0,1 ± 9,1 slova u skupini koja je liječena režimom “liječi i podulji” i 1,8 ± 9,0 slova u skupini koja je liječena režimom doziranja prema potrebi, a u usporedbi s 0,1 ± 7,2 slova u skupini koja je primala lijek svakih 8 tjedana. Srednji broj injekcija tijekom 100 tjedana bio je 12,3 kada se lijek primao svakih 8 tjedana, 10,0 u režimu doziranja “liječi i podulji” te 11,5 kod primjene prema potrebi.

Okularni i sistemski profili sigurnosti u sve 3 liječene skupine bili su slični onima zamijećenim u pivotalnim ispitivanjima VIVID i VISTA.

U skupini koja je liječena režimom doziranja “liječi i podulji”, produljenja i skraćivanja razdoblja između injekcija temeljila su se na procjeni ispitivača; produljenja u koracima od 2 tjedna bila su preporučena u ispitivanju.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta bile su procijenjene u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebo postupkom u liječenju bolesnika azijatskog podrijetla s miopijskim CNV-om koji prethodno nisu bili liječeni. Ukupno 121 bolesnik se liječio i bio pogodan za procjenu djelotvornosti (90 afliberceptom). Bolesnici su bili u dobi od 27 do 83 godine, uz prosječnu dob od 58 godina. U miopijskim CNV ispitivanju, približno 36% (33/91) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena afliberceptom bilo je u dobi od 65 ili više godina, a približno 10% (9/91) bilo je u dobi od 75 ili više godina.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:1 u skupinu koja je primila 2 mg aflibercepta intravitrealno ili skupinu s placebo postupkom koja je primila placebo injekcije jednom na početku ispitivanja, a potom dodatne injekcije svakog mjeseca u slučaju trajanja ili recidiva bolesti do 24. tjedna, kada je procijenjen primarni ishod. U 24. tjednu, bolesnici prvobitno randomizirani u skupinu s placebo postupkom bili su pogodni za davanje prve doze aflibercepta. Nakon toga su bolesnici u obje skupine bili pogodni za dodatne injekcije u slučaju trajanja ili recidiva bolesti.

Razlika između terapijskih skupina bila je statistički značajna u korist aflibercepta u primarnom ishodu (promjena BCVA-a) i konfirmatornom sekundarnom ishodu djelotvornosti (udio bolesnika u kojih se BCVA povećao za 15 slova) u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću. Razlika u oba ishoda održala se do 48. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ispitivanju MYRROR prikazani su u Tablici 6 i Slici 5 u nastavku.

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu (primarna analiza) i 48. tjednu ispitivanja MYRROR (potpuni skup podataka za analizu s LOCF[A)])

Ishodi djelotvornosti	**MYRROR**			
	24 tjedna		**48 tjedana**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Placebo postupak (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Placebo postupak/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Srednja vrijednost promjene BCVA[B] u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti [C, D, E)] (95% CI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Ponderirana razlika [D, F)] (95% CI)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

A) LOCF: zadnje mjerenje preneseno dalje (engl. *Last Observation Carried Forward*)

B) BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (engl. *Best corrected visual acuity*)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
SD: standardna devijacija

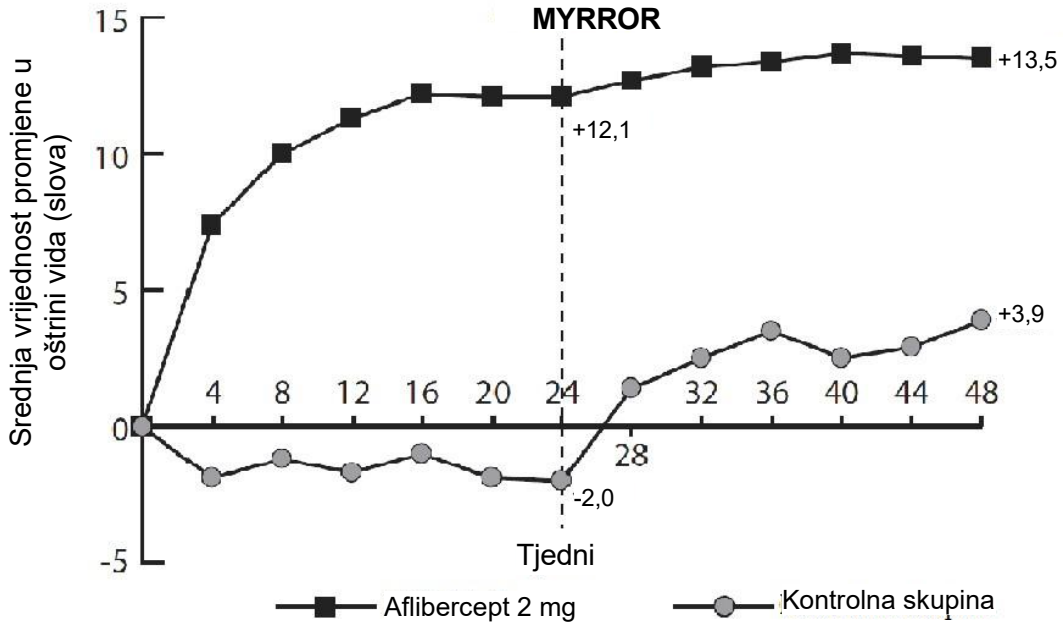
C) LS srednja vrijednost: srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Square*) iz ANCOVA modela

D) CI: Interval pouzdanosti (engl. *Confidence interval*)

E) Razlika LS srednje vrijednosti i 95% CI na temelju ANCOVA modela u kojem su terapijska skupina i zemlja (oznake zemalja) bile fiksni učinci, a početni BCVA kovarijanca.

F) Razlika i 95% CI izračunati su pomoću Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa prilagođenog za zemlju (oznaku zemlje)

Slika 5: Srednja vrijednost promjene oštrine vida od početne vrijednosti do 48. tjedna po terapijskoj skupini u ispitivanju MYRROR (potpuni skup podataka za analizu, LOCF)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži aflibercept u svim podskupinama pedijatrijske populacije za vlažni AMD, CRVO, BRVO, DME i populacijama s miopijskim CNV (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aflibercept se primjenjuje izravno u staklovinu kako bi mogla djelovati lokalno u oku.

Apsorpcija / Distribucija
Aflibercept se nakon intravitrealne primjene polako apsorbira iz oka u sistemski krvotok i u sistemskom se krvotoku pretežno nalazi kao inaktivan, stabilni kompleks s VEGF-om; međutim, samo se "slobodni aflibercept" može vezati za endogeni VEGF.

U farmakokinetičkom podispitivanju u 6 bolesnika s neovaskularnim vlažnim AMD-om i čestim uzimanjem uzoraka, najveća koncentracija slobodnog aflibercepta (sistemski C_{max}) u plazmi bila je niska i srednja vrijednost je iznosila oko 0,02 mikrograma/ml (raspon od 0 do 0,054) unutar 1 do 3 dana nakon intravitrealne injekcije 2 mg, a dva tjedna nakon primjene doze nije se mogla otkriti gotovo niti u jednog bolesnika. Aflibercept se ne nakuplja u plazmi kad se primjenjuje intravitrealno svaka 4 tjedna.

Srednje vrijednosti najveće koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi približno su 50 do 500 puta niže od koncentracije aflibercepta potrebne da inhibira biološku aktivnost sistemskog VEGF-a za 50% na životinjskim modelima, u kojih su bile opažene promjene krvnog tlaka nakon što su razine slobodnog aflibercepta u krvotoku postigle vrijednost od približno 10 mikrograma/ml i vratile se na početne vrijednosti nakon što su razine pale ispod približno 1 mikrogram/ml. Procjenjuje se da je nakon intravitrealne primjene 2 mg bolesnicima, srednja vrijednost najveće koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi više nego 100 puta niža od koncentracije aflibercepta potrebne da upola maksimalno veže sistemski VEGF (2,91 mikrograma/ml) u ispitivanju u zdravih dobrovoljaca. Stoga nije vjerojatno da će nastati sistemski farmakodinamički učinci poput promjena krvnog tlaka.

U farmakokinetičkim podispitivanjima u bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om ili miopijskim CNV-om, srednje vrijednosti C_{max} slobodnog aflibercepta u plazmi su bile slične vrijednostima raspona od 0,03 do 0,05 mikrograma/ml i individualne vrijednosti nisu prelazile 0,14 mikrograma/ml.

Nakon toga, koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi su obično unutar tjedan dana pale do vrijednosti koje su bile blizu ili niže od donje granice kvantifikacije; koncentracije koje nije moguće odrediti dostignute su prije iduće primjene nakon 4 tjedna u svih bolesnika.

Eliminacija
Budući da je aflibercept proteinsko terapijsko sredstvo, nisu provedena ispitivanja njegovog metabolizma.

Slobodni aflibercept veže VEGF s kojim stvara stabilan, inertni kompleks. Kao i drugi veliki proteini, očekuje se da će i slobodni i vezani aflibercept biti eliminiran proteolitičkim katabolizmom.

Oštećenje funkcije bubrega
Nisu provedena posebna ispitivanja aflibercepta u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetička analiza u bolesnika u ispitivanju VIEW2, od kojih je 40% imalo oštećenje funkcije bubrega (24% blago, 15% umjereno i 1% teško), pokazala je da nema razlika s obzirom na koncentracije djelatnog lijeka u plazmi nakon intravitrealne primjene svakih 4 ili 8 tjedana.

Slični su rezultati bili opaženi u bolesnika s CRVO u ispitivanju GALILEO, u bolesnika s DME u ispitivanju VIVID^{DME} i u bolesnika s miopijskim CNV u ispitivanju MYRROR.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze opaženi su učinci pri sistemskoj izloženosti koja se smatra znatno većom od najveće izloženosti ljudi nakon intravitrealne primjene u planiranoj kliničkoj dozi, čime se pokazalo da to nema važnosti u kliničkoj primjeni.

Erozije i ulceracije respiratornog epitela nosnih školjki opažene su u majmuna liječenih intravitrealno primijenjenim afliberceptom u kojih je sistemska izloženost bila veća od maksimalne izloženosti u ljudi. Sistemska izloženost na temelju C_{max} za slobodni aflibercept bila je približno 200 puta veća, a na temelju AUC-a 700 puta veća u usporedbi s odgovarajućim vrijednostima opaženim u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg. Pri najvećoj dozi kod koje nisu opažene nuspojave (NOAEL) od 0,5 mg/oko u majmuna, sistemska izloženost bila je 42 puta veća na temelju C_{max}, a na temelju AUC 56 puta veća

Nisu provedena ispitivanja mutagenosti i kancerogenosti aflibercepta.

Učinak aflibercepta na intrauterini razvoj pokazan je u ispitivanjima utjecaja na embriofetalni razvoj u skotnih ženki kunića kod intravenske (3 do 60 mg/kg) kao i supkutane (0,1 do 1 mg/kg) primjene. NOAEL za skotne ženke bila je doza od 3 mg/kg odnosno 1 mg/kg. Razvojni NOAEL nije bio utvrđen. Pri dozi od 0,1 mg/kg, sistemska izloženost na temelju C_{max} slobodnog aflibercepta bila je 17 puta, a kumulativnog AUC slobodnog aflibercepta 10 puta veća kad se usporedila s tim vrijednostima opaženima u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg.

Učinci na plodnost u mužjaka i ženki procijenjeni su u sklopu šestomjesečnog ispitivanja na majmunima koji su dobivali intravenski primijenjen aflibercept u rasponu doza od 3 do 30 mg/kg. Izostanak ili nepravilni menstrualni ciklusi povezani s promjenama razina ženskih spolnih hormona i promjene u morfologiji i pokretljivosti spermija bili su opaženi pri svim razinama doza. Na temelju C_{max} odnosno AUC slobodnog aflibercepta opaženih pri intravenskoj dozi od 3 mg/kg, sistemska izloženost bila je približno 4900 odnosno 1500 puta viša od izloženosti opažene u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg. Sve su promjene bile reverzibilne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20 (E 432)
histidin
L-histidin hidroklorid hidrat
trehaloza dihidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvoreni blister može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 30 °C do 7 dana. Nakon otvaranja blistera, postupak treba nastaviti u aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) označenoj doznom oznakom, s čepom klipa (elastomerna guma) i Luer lock nastavkom sa zatvaračem vrha (elastomerna guma). Jedna napunjena štrcaljka sadrži volumen od 0,165 ml. Veličina pakiranja je 1 napunjena štrcaljka.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

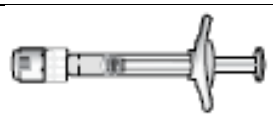
Napunjena štrcaljka je namijenjena samo za jednokratnu primjenu u jedno oko. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije.

Napunjena štrcaljka sadrži više od preporučene doze koja iznosi 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml).

Upute za uporabu napunjene štrcaljke:

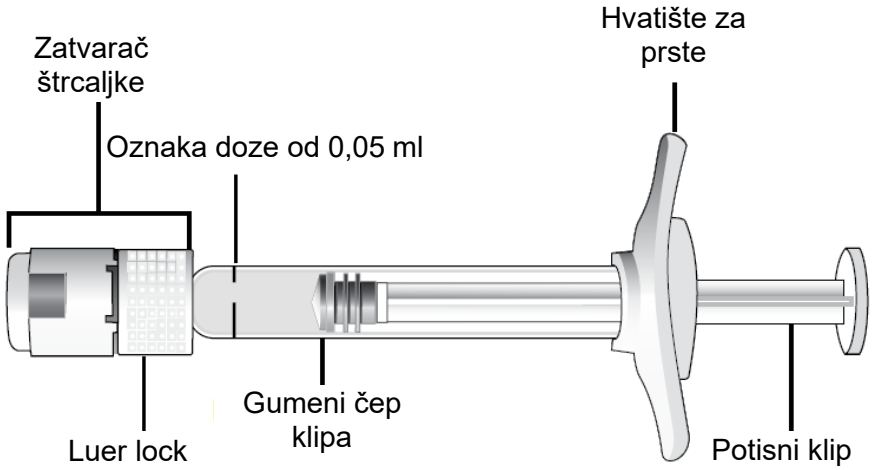
Čuvanje i pregled

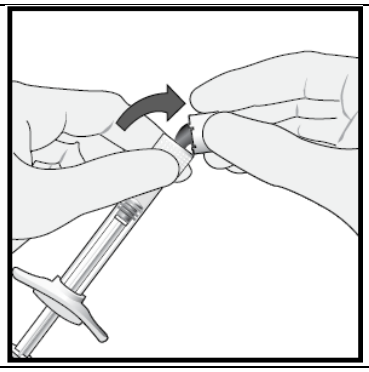
	Čuvajte Afqlir u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C; ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
	Prije uporabe neotvoreni blister lijeka Afqlir može se čuvati na temperaturi ispod 30 °C najviše 7 dana. Nakon otvaranja blistera postupak treba nastaviti u aseptičkim uvjetima.

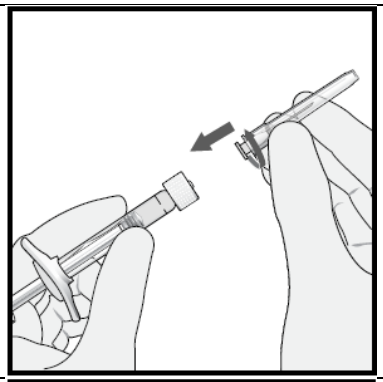
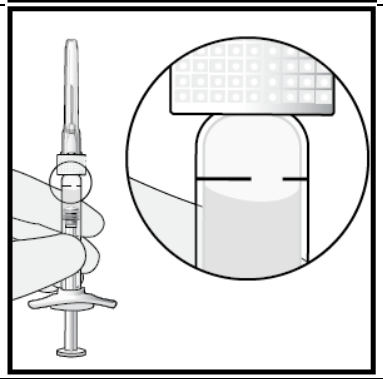
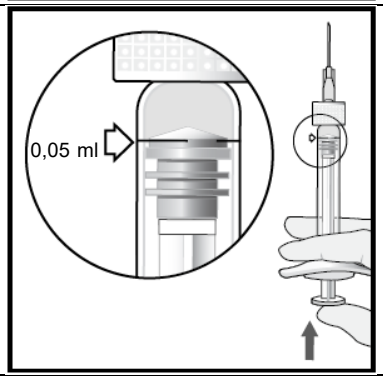
	Afqlir je bistra, bezbojna do blago smećkastožuta otopina.
	Prije uporabe otopinu je potrebno vizualno pregledati kako bi se provjerilo da nema stranih čestica, zamućenosti i/ili bilo kakve promjene boje ili bilo kakve promjene fizičkog izgleda. U slučaju da opazite bilo što od toga, bacite lijek. Nemojte upotrebljavati ako su pakiranje ili napunjena štrcaljka oštećeni ili im je istekao rok valjanosti.

Priprema i primjena
Jedna napunjena štrcaljka smije se upotrebljavati za liječenje samo jednog oka.
Nemojte otvarati sterilnu napunjenu štrcaljku izvan prostorije za čistu primjenu.
Za intravitrealnu injekciju upotrebljava se injekcija od 30 G x 13 mm (½ inča).
Primijenite aseptičnu tehniku za izvođenje sljedećih koraka.

Opis napunjene štrcaljke



1		Kada budete spremni primijeniti Afqlir, otvorite kutiju i izvadite sterilizirani blister. Pažljivo otvorite sterilizirani blister, pazeći na sterilnost sadržaja. Štrcaljku odložite na sterilnu pliticu dok ne budete spremni sastaviti je.
2		Koristeći se aseptičnom tehnikom, izvadite štrcaljku iz steriliziranog blistera.
3		Kako biste uklonili zatvarač sa štrcaljke, držite štrcaljku jednom rukom, a palcem i kažiprstom druge ruke uhvatite zatvarač štrcaljke. Odlomite zatvarač štrcaljke (nemojte ga zakretati ili uvrtati). **Napomena:** kako biste izbjegli narušavanje sterilnosti lijeka, nemojte izvlačiti klip.

4		Koristeći se aseptičnom tehnikom, čvrsto navijte iglu za injekciju od 30 G x 13 mm (½ inča) na Luer-lock vrh štrcaljke.
5		Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, provjerite ima li mjehurića u štrcaljki. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kucnite po štrcaljki tako da se mjehurići podignu prema vrhu. Pažljivo uklonite zatvarač igle povlačenjem ravno prema gore.
6		Uklonite mjehuriće zraka i istisnite suvišak lijeka polako potiskujući klip i poravnavajući bazu kupole klipa s crnom oznakom doze na štrcaljki (što odgovara 50 mikrolitara). **Napomena:** injektirajte **odmah** nakon pripreme štrcaljke.
7		Injicirajte polako dok gumeni čep klipa ne dođe do kraja štrcaljke kako bi se isporučio volumen od 0,05 ml. **Potvrdite isporuku cijele doze** tako da provjerite je li gumeni čep klipa došao do kraja spremnika štrcaljke.
8		Napunjena štrcaljka samo je za jednokratnu uporabu. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1867/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. studenog 2024

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Afqlir 40 mg/ml otopina za injekciju u bočici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 40 mg aflibercepta*.

Jedna bočica sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,1 ml, što odgovara najmanje 4 mg aflibercepta. To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jedne doze od 0,05 ml koja sadrži 2 mg aflibercepta.

*Fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena 1 i 2 receptora ljudskog vaskularnog endotelnog čimbenika rasta VEGF (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*) spojenih na Fc dio ljudskog IgG1, a proizvodi se u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary, CHO*) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna isporučena doza od 0,05 ml sadrži 0,02 mg polisorbata 20 (E 432).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija)

Otopina je bistra, bezbojna do blago smećkastožuta izoosmotska otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Afqlir je indiciran u odraslih osoba za liječenje
- neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (AMD) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja funkcije vida zbog makularnog edema kao posljedice okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO)) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME) (vidjeti dio 5.1),
- oštećenja vida zbog neovaskularizacije žilnice kod kratkovidnosti (miopijski CNV) (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Afqlir je namijenjen samo za intravitrealnu injekciju.

Lijek Afqlir smiju primjenjivati samo osposobljeni liječnici s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija.

Doziranje

Vlažni AMD

Preporučena doza lijeka Afqlir je 2 mg aflibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Liječenje lijekom Afqlir počinje jednom injekcijom mjesečno u tri uzastopne doze. Razmak između doza se potom produljuje s jednog na dva mjeseca.

Nakon toga, na temelju liječničke procjene vizualnih i/ili anatomskih ishoda, razmak između doza može i nadalje ostati dva mjeseca ili se dodatno produljiti, koristeći režim doziranja „liječi i produlji“ *(engl. treat and extend*) u kojem se produljuje razmak između primjene injekcija za 2 ili 4 tjedna, kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomski ishodi. Ako se vizualni i/ili anatomski ishodi pogoršaju, razmake između doza treba skratiti sukladno tome.

Nema zahtjeva za praćenjem između injekcija. Na temelju liječničke procjene, raspored kontrolnih pregleda može biti češći od dolaska radi primjene injekcije.

Razdoblja između injekcija dulja od četiri mjeseca ili kraća od četiri tjedna nisu ispitivana (vidjeti dio 5.1).

Makularni edem kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili centralne retinalne vene (CRVO))

Preporučena doza lijeka Afqlir je 2 mg aflibercepta, što odgovara 0,05 ml.
Nakon prve injekcije, lijek se primjenjuje jedanput na mjesec. Interval između dvije doze ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Ako vizualni i anatomski ishodi ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, liječenje lijekom Afqlir treba prekinuti.

Liječenje se nastavlja u mjesečnim intervalima sve dok se ne postigne maksimalna oštrina vida i/ili dok nema znakova aktivnosti bolesti. Možda će biti potrebne 3 ili više uzastopne mjesečne injekcije.

Liječenje se tada može nastaviti režimom „liječi i produlji“, s postupnim produljenjem intervala liječenja kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomski ishodi; međutim podaci na temelju kojih se može zaključiti o duljini tih intervala nisu dostatni. Ako se vizualni i/ili anatomski ishodi pogoršaju, intervale liječenja treba skratiti sukladno tome.

Nadležni liječnik treba odrediti praćenje i režim liječenja na temelju pojedinačnog odgovora bolesnika.

Praćenje aktivnosti bolesti može uključivati klinički pregled, testiranje funkcionalnosti ili tehnike oslikavanja (npr. optičku koherentnu tomografiju ili fluorescentnu angiografiju).

Dijabetički makularni edem

Preporučena doza lijeka Afqlir je 2 mg aflibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Liječenje lijekom Afqlir započinje jednom injekcijom mjesečno za pet uzastopnih doza, nakon čega slijedi jedna injekcija svaka dva mjeseca.

Na temelju liječničke procjene vizualnih i/ili anatomskih ishoda, interval liječenja može se održavati na 2 mjeseca ili individualizirati, na primjer režimom „liječi i produlji“ u kojem se obično produljuju intervali liječenja u koracima od 2 tjedna kako bi se održali stabilni vizualni i/ili anatomski ishodi Postoje ograničeni podaci za intervale liječenja dulje od 4 mjeseca. Ako se vizualni i/ili anatomski ishodi pogoršaju, intervale liječenja treba skratiti sukladno tome. Intervali liječenja kraći od 4 tjedna između injekcija nisu ispitivani (vidjeti dio 5.1).

Raspored kontrolnih pregleda treba odrediti nadležni liječnik.

Ako vizualni i anatomski ishodi ukazuju da bolesnik nema koristi od nastavka liječenja, liječenje lijekom Afqlir treba prekinuti.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Preporučena doza lijeka Afqlir je jedna intravitrealna injekcija 2 mg aflibercepta, što odgovara 0,05 ml.

Mogu se primijeniti dodatne doze ako vidni i/ili anatomski ishodi pokazuju da je bolest i dalje prisutna. Recidive treba liječiti kao novu manifestaciju bolesti.

Raspored kontrolnih pregleda treba odrediti nadležni liječnik.

Vremenski razmak između dvije doze ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije jetre i/ili bubrega
Nisu provedena posebna ispitivanja aflibercepta u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i/ili bubrega.

Dostupni podaci ne ukazuju na potrebu za prilagođavanjem doze aflibercepta u ovih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici
Nisu potrebna posebna razmatranja. Iskustvo u bolesnika s DME-om starijih od 75 godina je ograničeno.

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost lijeka Afqlir u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene aflibercepta u pedijatrijskoj populaciji u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a.

Način primjene

Intravitrealne injekcije smije davati osposobljeni liječnik s iskustvom u primjeni intravitrealnih injekcija, prema medicinskim standardima i važećim smjernicama. Općenito je potrebno osigurati odgovarajuću anesteziju i asepsu, uključujući topikalni mikrobicid širokog spektra (npr. povidon, jodirani primijenjen na kožu periokularno, vjeđe i površinu oka). Preporučuje se kirurška dezinfekcija ruku, sterilne rukavice, sterilni prekrivač i sterilni okularni spekulum (ili ekvivalent).

Iglu za injekciju je potrebno uvesti 3,5 do 4,0 mm posteriorno u odnosu na limbus u vitrealnu šupljinu, pri čemu treba izbjegavati horizontalni meridijan i ciljati prema središtu očne jabučice. Potom se ubrizgava volumen injekcije od 0,05 ml; za sljedeće injekcije treba odabrati drugo mjesto na bjeloočnici.

Neposredno nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba nadzirati zbog mogućeg povišenja intraokularnog tlaka. Odgovarajući nadzor može se sastojati od provjere perfuzije glave vidnog živca ili tonometrije. Sterilna oprema za paracentezu treba biti dostupna za slučaj potrebe.

Nakon intravitrealne injekcije bolesnike treba uputiti da odmah prijave sve simptome koji ukazuju na endoftalmitis (npr. bol u oku, crvenilo oka, fotofobija, zamagljen vid).

Jedna bočica smije se uporabiti za liječenje samo jednog oka. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije te posljedične infekcije.

Bočica sadrži više od preporučene doze od 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml otopine za injekciju). Jedna bočica lijeka Afqlir sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,100 ml koji se ne smije

iskoristiti u cijelosti. **Suvišni volumen mora se istisnuti prije injiciranja preporučene doze** (vidjeti dio 6.6).

Injiciranje cjelokupnog volumena bočice može dovesti do predoziranja. Da biste istisnuli mjehuriće zraka zajedno sa suviškom lijeka, polako potisnite klip tako da se ravni rub klipa poravna s oznakom doze na štrcaljki (što odgovara 0,05 ml, tj. 2 mg aflibercepta) (vidjeti dijelove 4.9 i 6.6).

Nakon primjene injekcije, neprimijenjeni lijek mora se zbrinuti.

Za rukovanje lijekom prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar aflibercept ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. Aktivna očna ili periokularna infekcija ili sumnja na takvu infekciju.
Aktivna teška intraokularna upala.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s intravitrealnim injekcijama
Intravitrealne injekcije, uključujući injekcije lijeka aflibercept, povezane su s endoftalmitisom, intraokularnom upalom, regmatogenim odignućem mrežnice, razderotinom mrežnice i jatrogenom traumatskom kataraktom (vidjeti dio 4.8). Kod primjenjivanja lijeka Afqlir uvijek se moraju koristiti ispravne aseptičke tehnike davanja injekcije. Dodatno, bolesnike treba pratiti u tjednu nakon primanja injekcije kako bi se u slučaju infekcije omogućilo rano liječenje. Bolesnike treba uputiti da bez odgađanja prijave sve simptome koji bi mogli ukazivati na endoftalmitis ili na bilo koji od gore navedenih događaja.

Bočica sadrži više od preporučene doze od 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml). Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene (vidjeti dijelove 4.2 i 6.6). Povećanje intraokularnog tlaka opaženo je unutar 60 minuta od primjene intravitrealne injekcije, uključujući injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.8). Potrebne su posebne mjere opreza u bolesnika sa slabo kontroliranim glaukomom (ne injicirajte lijek Afqlir dok je intraokularni tlak ≥ 30 mmHg). Stoga je u svim slučajevima potrebno pratiti i intraokularni tlak i perfuziju glave optičkog živca i primjereno ih liječiti.

Imunogenost
Budući da se radi o terapijskom proteinu, postoji mogućnost imunogenosti lijeka Afqlir (vidjeti dio 4.8). Bolesnicima treba dati uputu da prijave svaki znak ili simptom intraokularne upale, npr. bol, fotofobiju ili crvenilo, što mogu biti klinički znakovi koji se mogu pripisati preosjetljivosti.

Sistemski učinci
Nakon intravitrealne injekcije inhibitora VEGF-a zabilježeni su sistemski štetni događaji uključujući krvarenja izvan oka i arterijsku tromboemboliju, a teoretski postoji rizik da bi oni mogli biti povezani s inhibicijom VEGF-a. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti liječenja bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om ili miopijskim CNV-om koji su u prethodnih 6 mjeseci pretrpjeli moždani udar ili tranzitornu ishemijsku ataku ili infarkt miokarda. Potreban je oprez kod liječenja takvih bolesnika.

Ostalo
Kao i za ostale anti-VEGF lijekove za intravitrealnu primjenu za AMD, CRVO, BRVO, DME i miopijski CNV vrijedi sljedeće:

- Sigurnost i djelotvornost primjene aflibercepta istodobno u oba oka nije sustavno ispitana (vidjeti dio 5.1). Ako se lijek istodobno primjenjuje u oba oka, to može dovesti do povišenog

sistemskog izlaganja, što može povisiti rizik od nastanka sistemskih štetnih događaja.
- Istodobna primjena ostalih anti-VEGF (vaskularni endotelni čimbenik rasta) lijekova
- Nema dostupnih podataka o istodobnoj primjeni aflibercepta s drugim anti-VEGF lijekovima (sistemskim ili okularnim).
- Čimbenici rizika povezani s nastankom razderotine pigmentnog epitela mrežnice nakon anti-VEGF terapije zbog vlažnog AMD-a, uključuju veliko i/ili visoko odignuće pigmentnog epitela mrežnice. Kad se započinje terapija lijekom Afqlir, potreban je oprez kod bolesnika s ovim čimbenicima rizika za nastanak razderotine pigmentnog epitela mrežnice.
- Liječenje treba obustaviti u bolesnika s regmatogenim odignućem mrežnice ili makularnim rupama 3. ili 4. stupnja.
- U slučaju pukotine mrežnice ne smije se primijeniti doza i ne smije se nastaviti s liječenjem sve dok se pukotina adekvatno ne zatvori.
- Doza se ne smije primijeniti i ne smije se nastaviti s liječenjem prije sljedećeg planiranog liječenja u slučaju:
  - slabljenja najbolje korigirane oštrine vida (BCVA) za ≥ 30 slova u usporedbi sa zadnjim nalazom oštrine vida;
  - subretinalnog krvarenja koje zahvaća sredinu foveje ili, ako je veličina krvarenja ≥ 50%, od ukupne površine lezije.
- Doza se ne smije dati unutar 28 dana prije ili nakon provedene ili planirane intraokularne operacije.
- Afqlir se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako moguća korist nadmašuje mogući rizik za plod (vidjeti dio 4.6.).
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.6).
- Iskustva u bolesnika s ishemijskim CRVO-om i BRVO-om su ograničena. U bolesnika koji pokazuju kliničke znakove ireverzibilnog ishemijskog gubitka funkcije vida liječenje se ne preporučuje.

Populacije s ograničenim podacima
Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem osoba s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I ili osoba sa šećernom bolešću i HbA1c iznad 12% ili proliferativnom dijabetičkom retinopatijom.
Aflibercept nije ispitan u bolesnika s aktivnim sistemskim infekcijama ili u bolesnika s istovremeno prisutnim očnim stanjima kao što su odignuće mrežnice ili makularna rupa. Ne postoji ni iskustvo s liječenjem Afqlir bolesnika sa šećernom bolešću i nekontroliranom hipertenzijom. Liječnik treba uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kod liječenja takvih bolesnika.

Kod miopijskog CNV-a nema iskustva s lijekom Afqlir u liječenju bolesnika koji nisu azijatskog podrijetla, bolesnika koji su već bili liječeni zbog miopijskog CNV-a i bolesnika s ekstrafovealnim lezijama.

Informacije o pomoćnim tvarima
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 20 u jednoj isporučenoj dozi od 0,05 ml (50 mikrolitara) otopine. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Pitajte bolesnika ima li bilo kakve alergije za koje zna.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Dodatna primjena fotodinamske terapije (PDT) verteporfinom uz aflibercept nije ispitana pa stoga sigurnosni profil nije ustanovljen.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi
Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon zadnje intravitrealne injekcije aflibercepta (vidjeti dio 4.4).

Trudnoća
Nema podataka o primjeni aflibercepta u trudnica.
Ispitivanja na životinjama pokazala su embriofetalnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Iako je sistemska izloženost nakon primjene u oko vrlo niska, Afqlir se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za plod.

Dojenje
Na temelju vrlo ograničenih podataka u ljudi, aflibercept se može izlučiti u majčino mlijeko u niskim razinama. Aflibercept je velika proteinska molekula te se očekuje da će količina lijeka koju dojenče apsorbira biti minimalna. Učinci aflibercepta na dojenu novorođenčad/dojenčad nisu poznati.

Kao mjera opreza, dojenje se ne preporučuje tijekom primjene lijeka Afqlir.

Plodnost
Rezultati ispitivanja na životinjama kod visoke sistemske izloženosti pokazuju da aflibercept može narušiti plodnost mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3). Takvi se učinci ne očekuju nakon primjene u oko, kod koje je sistemska izloženost vrlo niska.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Injekcija lijeka Afqlir malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima zbog mogućeg privremenog poremećaja vida povezanog s injekcijom ili pregledom oka. Bolesnici ne bi smjeli upravljati vozilima i raditi sa strojevima dok im se dovoljno ne oporavi funkcija vida.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupno je 3102 bolesnika činilo populaciju za ispitivanje sigurnosti u osam ispitivanja faze III. Od njih je 2501 bolesnik bio liječen preporučenom dozom od 2 mg.

Ozbiljne očne nuspojave u ispitivanom oku povezane s postupkom davanja injekcije pojavile su se u manje od 1 na 1900 intravitrealnih injekcija aflibercepta, a uključivale su sljepoću, endoftalmitis, odignuće mrežnice, traumatsku kataraktu, kataraktu, krvarenje u staklovinu, odignuće staklovine i povećanje intraokularnog tlaka (vidjeti dio 4.4).

Najčešće opažene nuspojave (u najmanje 5% bolesnika liječenih afliberceptom) bile su krvarenje spojnice (25%), retinalno krvarenje (11%), smanjena oštrina vida (11%), bol u oku (10%), katarakta (8%), povećanje intraokularnog tlaka (8%), odignuće staklovine (7%) i zamućenja u vidnom polju (7%).

Tablični popis nuspojava
Niže opisani podaci o sigurnosti primjene uključuju sve nuspojave iz osam ispitivanja faze III u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a s razumnom mogućnošću da su uzročno-posljedično povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti na sljedeći način: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000 bolesnika) , nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Sve nuspojave koje su se pojavile tijekom liječenja zabilježene u bolesnika u ispitivanjima faze III (objedinjeni podaci iz ispitivanja faze III u indikacijama vlažnog AMD-a, CRVO-a, BRVO-a, DME-a i miopijskog CNV-a) ili tijekom praćenja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost**	**Nuspojava**
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	preosjetljivost***
Poremećaji oka	Vrlo često	smanjena vidna oštrina, krvarenje mrežnice, krvarenje spojnice, bol oka
	Često	razdeorotina pigmetnog epitela mrežnice*, odignuće pigmentnog epitela mrežnice, degeneracija mrežnice, krvarenje u staklovinu, katarakta, kortikalna katarakta, katarakta nukleusa, supkapsularna katarakta, erozija rožnice, abrazija rožnice, povišen intraokularni tlak, zamagljen vid, plutajuće čestice u staklovini, odvajanje staklovine, bol na mjestu injiciranja, osjećaj stranog tijela u očima, pojačano suzenje, edem vjeđe, krvarenja na mjestu injiciranja, točkasti keratitis, hiperemija konjuktive, očna hiperemij.
	Manje često	endoftalmitis**, odvajanje mrežnice, razderotina mrežnice, iritis, uveitis, iridocicklitis, opaciteti leće, defekt epitela rožnice, iritacija mjesta injiciranja, abnormalan osjet u oku, iritacija vjeđe, proteinska eskudacija u prednjoj očnoj sobiti (flare), edem rožnice.
	Rrijetko	sljepoća, traumatska katarakta, vitritis, hipopion
	Nepoznato	skleritis****

* Stanja za koja se zna da su povezana s vlažnim AMD-om. Opaženo samo u ispitivanjima vlažnog AMD-a.
** Endoftalmitis s pozitivnom i s negativnom kulturom
*** Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet, izvješća o preosjetljivosti uključivala su osip, pruritus, urtikariju te izolirane slučajeve teških anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija
**** Iz izvještaja nakon početka prodaje.

Opis odabranih nuspojava

U ispitivanjima faze III kod vlažnog AMD, postojala je povećana incidencija konjunktivalnog krvarenja u bolesnika koji su primali antitrombotičke lijekove. Ova povećana incidencija bila je slična u bolesnika liječenih ranibizumabom i onih liječenih afliberceptom.

Arterijski tromboembolijski događaji (ATE) su štetni događaji koji mogu biti povezani sa sistemskom VEGF inhibicijom. Postoji teoretski rizik od arterijskih tromboembolijskih događaja, uključujući moždani udar i infarkt miokarda, a nakon intravitrealne primjene VEGF inhibitora.

Opažena je niska stopa incidencije arterijskih tromboembolijskih događaja u kliničkim ispitivanjima s afliberceptom u bolesnika s AMD-om, DME-om, RVO-om i miopijskim CNV-om. U svim indikacijama nije opažena značajna razlika između skupina liječenih afliberceptom i odgovarajućih skupina liječenih komparatorom.

Kao i sa svim terapijskim proteinima, postoji mogućnost imunogenosti Afqlir.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima primjenjivane su doze do 4 mg u mjesečnim intervalima, a u izoliranim slučajevima došlo je do predoziranja s dozom od 8 mg.

Predoziranje većim volumenom injekcije može povećati intraokularni tlak. Stoga, u slučaju predoziranja treba pratiti intraokularni tlak te ako nadležni liječnik procijeni da je to potrebno, započeti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 6.6).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Oftalmici / Lijekovi za liječenje neovaskularizacije ATK oznaka: S01LA05

Aflibercept je rekombinantni fuzijski protein koji se sastoji od dijelova izvanstaničnih domena 1 i 2 ljudskog VEGF receptora spojenih na Fc dio ljudskog IgG1.

Aflibercept se proizvodi u K1 stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Aflibercept djeluje kao topljivi lažni receptor koji veže VEGF-A i PlGF većim afinitetom nego njihovi prirodni receptori pa tako može inhibirati vezanje i aktivaciju ovih srodnih VEGF receptora.

Afqlir je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja
Vaskularni endotelni čimbenik rasta-A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PlGF) članovi su VEGF obitelji angiogenih čimbenika koji mogu djelovati kao jaki mitogeni i kemotaktični čimbenici i čimbenici vaskularne permeabilnosti za endotelne stanice. VEGF djeluje putem dvije receptorske tirozin kinaze: VEGFR-1 i VEGFR-2, koje se nalaze na površini endotelnih stanica. PlGF se veže samo za VEGFR-1, koji se također nalazi na površini leukocita. Pretjerana aktivacija ovih receptora koju uzrokuje VEGF-A može dovesti do patološke neovaskularizacije i pojačane vaskularne permeabilnosti. PlGF može sinergistički djelovati s VEGF-A u ovim procesima, a zna se i da potiče infiltraciju leukocitima i upalu krvnih žila.

Farmakodinamički učinci

Vlažni AMD

Značajka vlažnog AMD je patološka neovaskularizacija žilnice. Curenje krvi i tekućine iz patološke neovaskularizacije žilnice može prouzročiti zadebljanje ili edem mrežnice i/ili subretinalno/intraretinalno krvarenje, dovodeći do gubitka oštrine vida.

U bolesnika liječenih afliberceptom (jedna injekcija mjesečno tijekom tri uzastopna mjeseca, nakon čega slijedi jedna injekcija svaka 2 mjeseca), centralna debljina mrežnice [engl. *central retinal thickness*, CRT] smanjila se ubrzo nakon početka liječenja, a srednja vrijednost veličine patološke neovaskularizacije žilnice bila je smanjena, što je u skladu s rezultatima opaženima uz primjenu ranibizumaba u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca.

U ispitivanju VIEW1 opažene su srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na optičkoj koherentnoj tomografiji (OCT) (-130 mikrometara u 52. tjednu u ispitnoj skupini koja je primala aflibercept u dozi od 2 mg svaka dva mjeseca i -129 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala ranibizumab u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca). Također, u 52. tjednu ispitivanja VIEW2 opažene su srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na OCT-u (-149 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala aflibercept u dozi od 2 mg svaka dva mjeseca i -139 mikrometara u ispitnoj skupini koja je primala ranibizumab u dozi od 0,5 mg svakog mjeseca). Smanjenje veličine patološke neovaskularizacije žilnice i smanjenje CRT-a općenito su bili održani u drugoj godini kliničkih ispitivanja.

Ispitivanje ALTAIR provedeno je u japanskih prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om te je pokazalo slične ishode kao i VIEW ispitivanja uz primjenu 3 inicijalne aflibercept injekcije od 2 mg, po jednu svaki mjesec, potom jedna injekcija nakon sljedeća 2 mjeseca te nastavljeno režimom doziranja „liječi i produlji“ s promjenjivim intervalima liječenja (uz 2-tjedne ili 4-tjedne prilagodbe) do intervala od najviše 16 tjedana između injekcija prema unaprijed određenim kriterijima. U 52. tjednu, srednje vrijednosti smanjenja CRT-a na OCT-u bile su -134,4 mikrometara za skupinu s 2-tjednom prilagodbom i –126,1 mikrometara za skupinu s 4-tjednom prilagodbom. Udio bolesnika bez tekućine na OCT-u u 52. tjednu bio je 68,3% u skupini s 2-tjednom prilagodbom te 69,1% u skupini s 4- tjednom prilagodbom. Smanjenje CRT-a se općenito zadržalo u obje liječene skupine u drugoj godini ispitivanja ALTAIR.

Ispitivanje ARIES istraživalo je neinferiornost režima doziranja „liječi i produlji“ afliberceptom od 2 mg započetog odmah nakon primjene 3 početne injekcije jednom mjesečno i jedne dodatne injekcije nakon 2 mjeseca, a u odnosu na režim doziranja „liječi i produlji“ započet nakon godinu dana liječenja.
Kod bolesnika kojima je bilo potrebno učestalije doziranje od svakih 8 tjedana barem jednom tijekom ispitivanja, CRT je ostao viši, ali je srednje smanjenje CRT vrijednosti od početka do 104. tjedna iznosilo -160,4 mikrometra, slično kao kod bolesnika liječenih svakih 8 tjedana ili u rjeđim intervalima.

Makularni edem kao posljedica CRVO i BRVO

Kod CRVO i BRVO, nastupa ishemija mrežnice što signalizira oslobađanje VEGF-a, koji destabilizira čvrste spojeve i potiče proliferaciju endotelnih stanica. Regulacija naviše VEGF-a povezana je s raspadom barijere između krvi i mrežnice, povećanom vaskularnom permeabilnošću, edemom mrežnice i komplikacijama neovaskularizacije.

U bolesnika liječenih sa šest uzastopnih mjesečnih injekcija aflibercepta od 2 mg zabilježen je dosljedan, brz i robustan morfološki odgovor (mjeren kao poboljšanje srednjeg CRT-a). U 24. tjednu smanjenje CRT-a bilo je statistički superiorno u odnosu na kontrolne skupine u sva tri ispitivanja (COPERNICUS u CRVO: -457 naspram -145 mikrometara; GALILEO u CRVO: -449 naspram -169 mikrometara; VIBRANT u BRVO: -280 naspram -128 mikrometara). To smanjenje od početne vrijednosti CRT-a zadržano je do kraja svakog ispitivanja, 100. tjedna u ispitivanju COPERNICUS, 76. tjedna u ispitivanju GALILEO te 52. tjedna u ispitivanju VIBRANT.

Dijabetički makularni edem

Dijabetički makularni edem posljedica je dijabetičke retinopatije i obilježen je povećanom vaskularnom permeabilnošću i oštećenjem kapilara mrežnice, što može dovesti do gubitka oštrine vida.

U bolesnika liječenih afliberceptom, od kojih je većina imala šećernu bolest tipa II, ubrzo je nakon početka liječenja opažen brz i robustan morfološki odgovor (vrijednosti CRT-a, DRSS-a).

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, opažena je statistički značajno veća srednja vrijednost smanjenja CRT-a u odnosu na početne vrijednosti u bolesnika liječenih afliberceptom u odnosu na kontrolnu skupinu s laserom, -192,4 mikrometra i -183,1 mikrometar u 52. tjednu u skupinama liječenima afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana, odnosno -66,2 mikrometra i -73,3 mikrometra u kontrolnim skupinama. U 100. tjednu, smanjenje je bilo održano uz vrijednost od -195,8 mikrometara odnosno -191,1 mikrometar u skupinama liječenim afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana i -85,7 mikrometara odnosno -83,9 mikrometara u kontrolnim skupinama u ispitivanjima VIVID^{DME} odnosno VISTA^{DME}.

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, procijenjeno je poboljšanje od ≥ 2 koraka u DRSS-u na unaprijed definirani način. Rezultat DRSS-a mogao se ocijeniti u 73,7% bolesnika u ispitivanju VIVID^{DME} i 98,3% bolesnika u ispitivanju VISTA^{DME}. U 52. tjednu, 27,7% odnosno 29,1% ispitanika u skupinama liječenim afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana te 7,5% odnosno 14,3% ispitanika u kontrolnim skupinama imalo je poboljšanje od ≥2 koraka u DRSS-u. U 100. tjednu, odgovarajući postotci iznosili su 32,6% odnosno 37,1% u skupinama liječenim afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana te 8,2% odnosno 15,6% u kontrolnim skupinama.

Ispitivanje VIOLET uspoređivalo je tri različita režima doziranja aflibercepta od 2 mg u liječenju DME-a nakon najmanje jedne godine liječenja u fiksnim intervalima, kada je liječenje započeto s 5 uzastopnih mjesečnih doza nakon kojih su slijedile doze svaka 2 mjeseca. U 52. i 100. tjednu ispitivanja, odnosno drugoj i trećoj godini liječenja, srednje vrijednosti promjene CRT-a bile su klinički slične u režimu doziranja „liječi i produlji“ (2T&E), u režimu liječenja po potrebi (2PRN) i u režimu doziranja 2 mg svakih 8 tjedana (2Q8), odnosno -2,1, 2,2 i -18,8 mikrometara u 52. tjednu te 2,3, -13,9 i -15,5 mikrometara u 100. tjednu.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti (engl. *myopic choroidal neovascularisation - myopic CNV*) često je uzrok gubitka vida u odraslih s patološkom kratkovidnošću. Odvija se kao mehanizam zacijeljivanja ozljede nakon rupture Bruchove membrane i predstavlja događaj koji najviše ugrožava vid kod patološke kratkovidnosti.

U bolesnika liječenih afliberceptom u ispitivanju MYRROR (jedna injekcija dana na početku terapije, a dodatne injekcije dane u slučaju trajanja ili recidiva bolesti), CRT se smanjio ubrzo nakon početka liječenja, u korist aflibercepta u 24. tjednu (-79 mikrometara za skupinu liječenu afliberceptom od 2 mg i –4 mikrometra za kontrolnu skupinu), što je zadržano kroz 48. tjedan. Dodatno, prosječna veličina CNV lezije bila je smanjena.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Vlažni AMD

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom u bolesnika s vlažnim AMD-om (VIEW1 i VIEW2) s ukupno 2412 liječenih bolesnika (1817 afliberceptom) u kojih se mogla procijeniti djelotvornost. Bolesnici su bili u dobi od 49 do 99 godina, uz prosječnu dob od 76 godina. U ovim kliničkim ispitivanjima, približno 89% (1616/1817) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena afliberceptom bili su u dobi od 65 ili više godina, a približno 63% (1139/1817) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U svakom od ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1:1:1 u skupine koje su primale 1 od 4 sljedeća režima doziranja:

1) aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 3 početne mjesečne doze (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna (aflibercept 2Q4);
3) aflibercept primijenjen u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna (aflibercept 0,5Q4); i

4) ranibizumab primijenjen u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna (ranibizumab 0,5Q4).

U drugoj godini ispitivanja bolesnici su nastavili primati dozu koja im je bila nasumično dodijeljena na početku, ali prema prilagođenom rasporedu doziranja određenom prema vizualnim i anatomskim ishodima uz maksimalni interval doziranja od 12 tjedana definiran planom ispitivanja.

U oba ispitivanja, primarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika liječenih prema protokolu u kojih se zadržao vid, tj. gubitak manje od 15 slova oštrine vida u 52. tjednu od početne vrijednosti.

U ispitivanju VIEW1, u 52. tjednu, 95,1% bolesnika u skupini liječenoj aflibercептom u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana zadržalo je vid u usporedbi s 94,4% bolesnika u skupini s ranibizumabom u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna. U ispitivanju VIEW2, u 52. tjednu, 95,6% bolesnika u skupini liječenoj aflibercептom u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana zadržalo je vid u usporedbi s 94,4% bolesnika u skupini liječenoj ranibizumabom u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna. U oba ispitivanja, pokazalo se da aflibercept nije inferioran i da je klinički ekvivalentan ranibizumabu u dozi od 0,5 mg svaka 4 tjedna.

Detaljni rezultati kombinirane analize oba ispitivanja prikazani su u Tablici 2 i Slici 1 ispod.

Tablica 2: Ishodi djelotvornosti u 52. tjednu (primarna analiza) i 96. tjednu; kombinirani podaci iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2[B)]

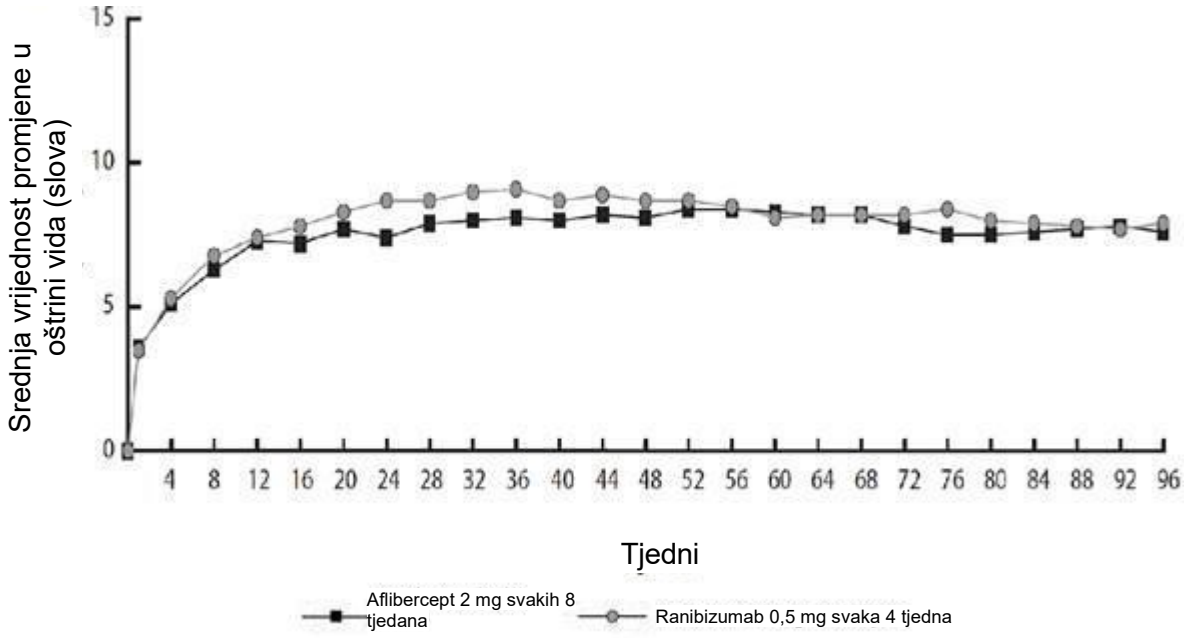
Ishod djelotvornosti	**Aflibercept 2Q8 E)** (aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana nakon 3 početne mjesečne doze) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg svaka 4 tjedna) **(N = 595)**	
	52. tjedan	96. tjedan	52. tjedan	96. tjedan
Srednja vrijednost broja injekcija od početka	7,6	11,2	12,3	16,5
Srednja vrijednost broja injekcija od 52. do 96. tjedna		4,2		4,7
Udio bolesnika s gubitkom od < 15 slova od početne vrijednosti (PPS[A)])	95,33%[B)]	92,42%	94,42%[B)]	91,60%
Razlika[C)] (95% CI)[D)]	0,9% (-1,7; 3,5)[F)]	0,8% (-2,3; 3,8)[F)]		
Srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS[A)] slovnog rezultata	8,40	7,62	8,74	7,89
Razlika u LS[A)] srednja vrijednost promjene (ETDRS slova)[C)] (95% CI)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Razlika[C)] (95% CI)[D)]	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (engl. *Best corrected visual acuity*)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)*
LS: najmanji kvadrat (engl. *Least Square*) prosjeka dobiven iz ANCOVA modela
PPS: skup bolesnika liječen prema protokolu (engl. *Per Protocol Set*).

B) Potpuni skup podataka za analizu (engl. *Full Analysis Set*, FAS), zadnje mjerenje preneseno dalje (engl. *Last Observation Carried Forward*, LOCF) za sve analize osim udjela bolesnika s održanom oštrinom vida u 52. tjednu, što je bio skup bolesnika liječenih prema protokolu

C) Razlika je vrijednost u skupini liječenoj afliberceptom minus vrijednost u skupini liječenoj ranibizumabom. Pozitivna razlika govori u prilog afliberceptu.
D) Interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*, CI) izračunat normalnom aproksimacijom.
E) Nakon početka liječenja uz tri mjesečne doze
F) Interval pouzdanosti koji je potpuno iznad -10% pokazuje da aflibercept nije inferioran ranibizumabu

Slika 1.Srednja vrijednost promjene oštrine vida od početne vrijednosti do 96. tjedna za kombinirane podatke iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2



U analizi kombiniranih podataka iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2, aflibercept je pokazao klinički značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti u unaprijed određenom sekundarnom ishodu djelotvornosti prema Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25), bez klinički značajnih razlika u odnosu na ranibizumab. Opseg tih promjena bio je sličan onome u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova kod najbolje korigirane oštrine vida (BCVA).

U drugoj godini ispitivanja, djelotvornost se općenito održavala kroz zadnju procjenu u 96. tjednu, i za 2-4% bolesnika bile su potrebne sve injekcije na mjesečnoj osnovi, dok je za trećinu bolesnika bila potrebna najmanje jedna injekcija s intervalom liječenja od samo jednog mjeseca.

Smanjenja srednje vrijednosti veličine područja patološke neovaskularizacije žilnice bila su očita u svim doznim skupinama u oba ispitivanja.

Rezultati ispitivanja djelotvornosti u svim podskupinama koje su se mogle procijeniti (npr. po dobi, spolu, rasi, početnoj oštrini vida, vrsti lezije, veličini lezije) u svakom od ispitivanja i u kombiniranoj analizi bili su u skladu s rezultatima u ukupnoj populaciji.

ALTAIR je bilo multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje u 247 japanskih, prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om koje je trajalo 96 tjedana, dizajnirano tako da se procijeni djelotvornost i sigurnost primjene aflibercepta koristeći dva različita intervala prilagodbe (2-tjedni i 4- tjedni) te „liječi i produlji“ režim doziranja.

Svi bolesnici su primili mjesečne doze aflibercepta od 2 mg tijekom 3 mjeseca, te potom jednu injekciju nakon sljedeća 2 mjeseca. U 16. tjednu, bolesnici su randomizirani u omjeru 1:1 u dvije liječene skupine: 1) aflibercept „liječi i produlji“ režim s 2-tjednim intervalom prilagodbe i 2) aflibercept „liječi i produlji“ režim s 4-tjednim intervalom prilagodbe. Za produljenje ili skraćenje

intervala liječenja odlučilo se na temelju vizualnih i/ili anatomskih kriterija, definiranih protokolom, s intervalom liječenja od najviše 16 tjedana za obje skupine.

Primarni ishod djelotvornosti bio je srednja vrijednost promjene u BCVA-i u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost. Sekundarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika koji nisu izgubili ≥15 slova te udio bolesnika s povećanjem od najmanje 15 slova BCVA-e u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost.

U 52. tjednu, u bolesnika u skupini s „liječi i produlji“ režimom s 2-tjednim intervalom prilagodbe došlo je do povećanja srednje vrijednosti od 9,0 slova u odnosu na početne vrijednosti, u usporedbi s 8,4 slova u skupini s 4-tjednim intervalom prilagodbe [srednja vrijednost promjena u slovima dobivena metodom najmanjih kvadrata (95% CI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Udio bolesnika koji nisu izgubili ≥15 slova u dvije liječene skupine bio je sličan (96,7% u skupini s 2-tjednom te 95,9% u skupini s 4-tjednom prilagodbom). Udio bolesnika s povećanjem od ≥15 slova u 52. tjednu bio je 32,5% u skupini s 2-tjednom prilagodbom te 30,9% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Udio bolesnika koji su produljili intervale liječenja do 12 ili više tjedana bio je 42,3% u skupini s 2-tjednom prilagodbom i 49,6% u skupini s 4-tjednom prilagodbom. Nadalje, u skupini s 4-tjednom prilagodbom za 40,7% bolesnika intervali su produljeni na 16 tjedana. Na zadnjem pregledu do 52. tjedna, 56,8% bolesnika u skupini s 2-tjednom prilagodbom i 57,8% bolesnika u skupini s 4-tjednom prilagodbom, imali su zakazanu sljedeću injekciju u intervalima od 12 ili više tjedana.

U drugoj godini ispitivanja, djelotvornost je općenito održana do 96. tjedna, uključujući posljednju procjenu u tom tjednu, s prosječnim poboljšanjem od 7,6 slova u odnosu na početnu vrijednost u skupini s 2-tjednim intervalom prilagodbe i 6,1 slova u skupini s 4-tjednim intervalom prilagodbe. Udio bolesnika koji su produljili svoj interval liječenja na 12 tjedana ili više bio je 56,9% u skupini s 2 tjedna prilagodbe i 60,2% u skupini s 4 tjedna prilagodbe. U posljednjem posjetu prije 96. tjedna, 64,9% bolesnika u skupini s 2-tjednim i 61,2% u skupini s 4-tjednim intervalima prilagodbe imali su planiranu sljedeću injekciju u razmaku od 12 tjedana ili nakon toga. Tijekom druge godine liječenja, bolesnici u 2-tjednom intervalu prilagodbe primili su prosječno 3,6 injekcija, a 4-tjednom intervalu prilagodbe 3,7 injekcija. Tijekom 2 godine liječenja bolesnici su primili u prosjeku 10,4 injekcija.

Okularni i sistemski sigurnosni profili bili su slični onima opaženim u pivotalnim ispitivanjima VIEW1 i VIEW2.

Ispitivanje ARIES bilo je multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom, u 269 prethodno neliječenih bolesnika s vlažnim AMD-om koje je trajalo 104 tjedna, dizajnirano za procjenu neinferiornosti u djelotvornosti, kao i sigurnosti režima doziranja „liječi i produlji“ započetog nakon 3 uzastopne mjesečne doze nakon čega slijedi produljenje na dvomjesečni interval liječenja u odnosu na režim doziranja „liječi i produlji“ koji se započinje nakon prve godine liječenja. Ispitivanje ARIES također je istraživalo postotak bolesnika kojima je bilo potrebno učestalije liječenje od svakih 8 tjedana na temelju odluke ispitivača. Od 269 bolesnika, 62 bolesnika su primila dozu češće barem jednom tijekom ispitivanja. Ti su bolesnici ostali u ispitivanju i primali su liječenje prema najboljoj kliničkoj prosudbi ispivača, ali ne češće od svaka 4 tjedna, a njihovi su se intervali liječenja nakon toga mogli ponovno produljiti. Prosječni interval liječenja nakon odluke o češćem liječenju bio je 6,1 tjedan. BCVA u 104. tjednu bila je niža kod bolesnika kojima je bilo potrebno intenzivnije liječenje barem jednom tijekom ispitivanja u usporedbi s bolesnicima kojima nije, a srednja vrijednost promjene u BCVA od početka do kraja ispitivanja iznosila je +2,3 ± 15,6 slova. Među bolesnicima koji su se češće liječili, 85,5% zadržalo je vid, tj. izgubilo manje od 15 slova, a 19,4% dobilo je 15 ili više slova. Sigurnosni profil u bolesnika liječenih češće od svakih 8 tjedana bio je usporediv s podacima o sigurnosti iz ispitivanja VIEW1 i VIEW2.

Makularni edem kao posljedica CRVO

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja kontrolirana placebo postupkom u bolesnika s makularnim edemom kao posljedicom CRVO (COPERNICUS i GALILEO), s ukupno 358 liječenih bolesnika

(217 aflibercept) u kojih se mogla procijeniti djelotvornost. Bolesnici su bili u dobi od 22 do 89 godina, uz prosječnu dob od 64 godine. U CRVO ispitivanjima, približno 52% (112/217) bolesnika randomizirano u skupinu koja je liječena aflibercept bilo je u dobi od 65 ili više godina, a približno 18% (38/217) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U oba su ispitivanja bolesnici randomizacijom bili podijeljeni u omjeru 3:2 u skupinu koja je primala 2 mg aflibercepta svaka 4 tjedna (2Q4) ili kontrolnu skupinu koja je primala placebo injekcije svaka 4 tjedna do ukupno 6 injekcija.

Nakon 6 uzastopnih mjesečnih injekcija, bolesnici su primili liječenje samo ako su zadovoljili unaprijed definirane kriterije za ponavljanje liječenja, osim bolesnika u kontrolnoj skupini u ispitivanju GALILEO koji su nastavili primati placebo (kontrola kontrole) do 52. tjedna. Nakon te vremenske točke, bolesnici su liječeni ako su bili zadovoljeni unaprijed definirani kriteriji.

U oba ispitivanja, primarni ishod djelotvornosti bio je udio bolesnika s povećanjem od najmanje 15 slova kod najbolje korigirane oštrine vida (BCVA) u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću. Sekundarna varijabla djelotvornosti bila je promjena u oštrini vida u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću.

Razlika između terapijskih skupina bila je statistički značajna u korist aflibercepta u oba ispitivanja. Maksimalno poboljšanje oštrine vida postignuto je nakon 3 mjeseca s kasnijom stabilizacijom oštrine vida i CRT-a do 6. mjeseca. Statistički značajna razlika održala se do 52. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ta dva ispitivanja prikazani su u Tablici 3 i Slici 2 niže.

Tablica 3: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu, 52. tjednu i 76./100. tjednu (analiza svih podataka uz zadnje mjerenje preneseno dalje [LOCF][C)]) u ispitivanjima COPERNICUS i GALILEO

Ishodi djelotvornosti	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24. tjedan		**52. tjedan**		**100. tjedan**		**24. tjedan**		**52. tjedan**		**76. tjedan**	
	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 114)	**Kontrola (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg (N = 114)**	**Kontrola[E)] (N = 73)**	**Aflibercept[F)] 2 mg (N = 114)**	**Kontrola[E,F)] (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept[G)] 2 mg (N = 103)**	**Kontrola[G)] (N = 68)**
Udio bolesnika s povećanjem od ≥15 slova od početne vrijednosti	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Ponderirana razlika[A,B,E)] (95% CI) p-vrijednost	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	
Srednja vrijednost promjene BCVA[C)] u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS[C)] slovnog rezultata (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)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti[A,C,D,E)] (95% CI) p-vrijednost	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) Razlika je aflibercept od 2 mg svaka 4 tjedna minus kontrola

B) Razlika i interval pouzdanosti (CI) izračunati su pomoću Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa prilagođenog za regiju (Amerika naspram ostatka svijeta u ispitivanju COPERNICUS i Europa naspram Azija/Pacifik u ispitivanju GALILEO) i početnu BCVA kategoriju (> 20/200 i ≤ 20/200)

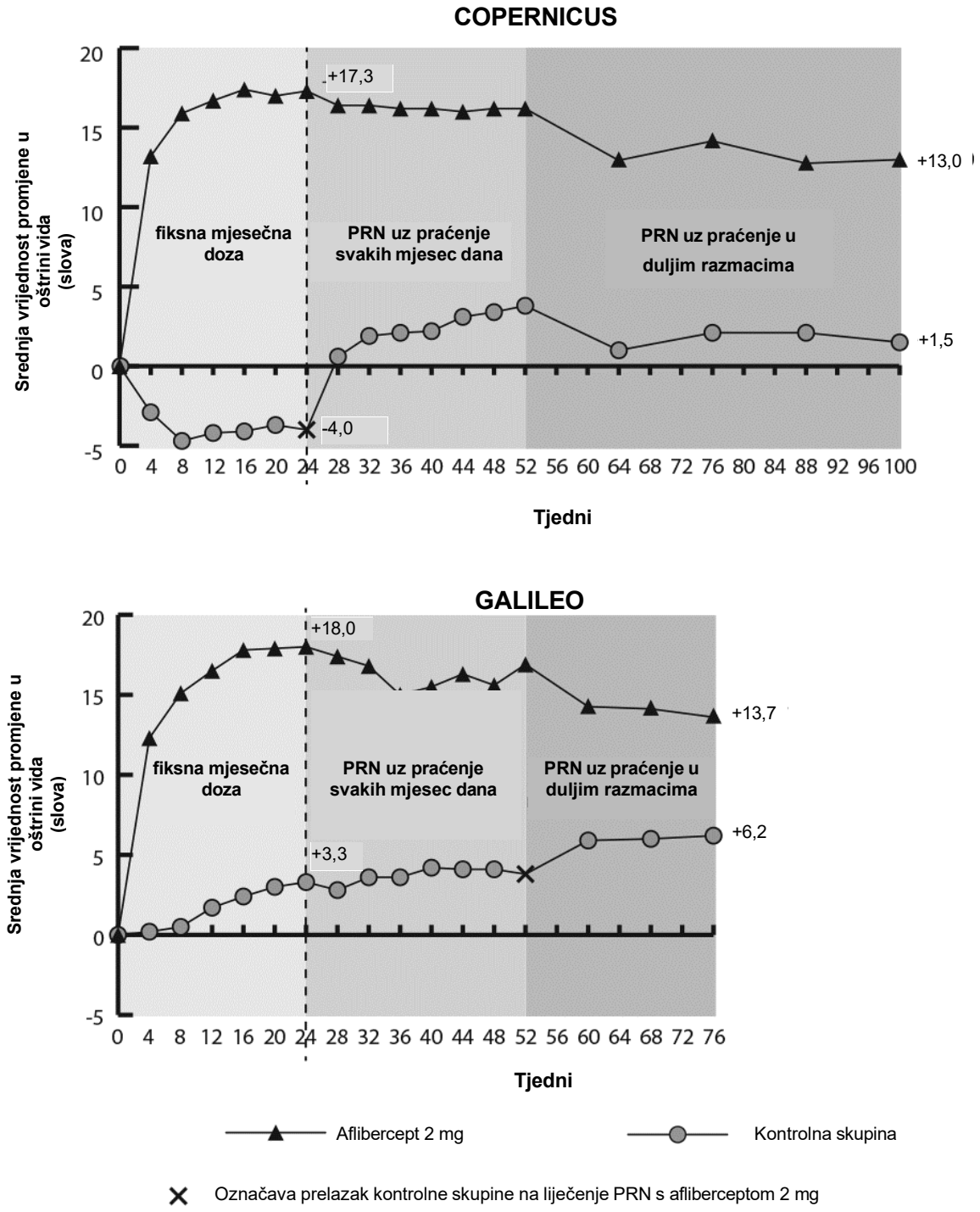
C) BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (engl. *Best corrected visual acuity*)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
LOCF: Zadnje mjerenje preneseno dalje (engl. *Last Observation Carried Forward*)
SD: Standardna devijacija
LS: Najmanji kvadrat (engl. *Least square*) prosjeka izveden iz ANCOVA modela

D) LS prosječne razlike i raspona pouzdanosti na temelju ANCOVA modela s čimbenicima terapijske skupine, regijom (Amerika naspram ostatka svijeta u ispitivanju COPERNICUS i Europa naspram Azija/Pacifik u ispitivanju GALILEO) i početnom BCVA kategorijom (> 20/200 i ≤ 20/200)

E) U ispitivanju COPERNICUS, bolesnici u kontrolnoj skupini mogli su primiti aflibercept prema potrebi učestalošću od čak svaka 4 tjedna u razdoblju od 24. do 52. tjedna; bolesnici su dolazili na kontrolne preglede svaka 4 tjedna.

F) U ispitivanju COPERNICUS, i kontrolna skupina i bolesnici liječeni afliberceptom od 2 mg primali su aflibercept od 2 mg na temelju potrebe učestalošću od čak svaka 4 tjedna počevši od 52. do 96. tjedna; bolesnici su dolazili na obavezne kontrolne preglede jednom kvartalno, ali su u slučaju potrebe mogli imati češće kontrolne preglede čak svaka 4 tjedna.

Slika 2: Srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do 76./100. tjedna u oštrini vida po terapijskim skupinama u ispitivanju COPERNICUS i ispitivanju GALILEO (analiza svih podataka)



U ispitivanju GALILEO 86,4% ispitanika (n = 89) u skupini s afliberceptom i 79,4% ispitanika (n=54) u skupini s placebo postupkom imali su perfuziju CRVO na početku liječenja. U 24. tjednu, to je iznosilo 91,8% (n=89) u skupini s afliberceptom i 85,5% (n=47) u skupini s placebo postupkom. Ovi udjeli održani su do 76. tjedna, s 84,3% (n=75) u skupini s afliberceptom i 84,0% (n=42) u skupini s placebo postupkom.

U ispitivanju COPERNICUS 67,5% ispitanika (n = 77) u skupini s afliberceptom i 68,5% ispitanika (n=50) u skupini s placebo postupkom imali su perfuziju CRVO na početku liječenja. U 24. tjednu, to je iznosilo 87,4% (n=90) u skupini s afliberceptom i 58,6% (n=34) u skupini s placebo postupkom. Ovi udjeli održani su do 100. tjedna, s 76,8% (n=76) u skupini s afliberceptom i 78% (n=39) u skupini s placebo postupkom. Bolesnici u skupini s placebo postupkom bili su pogodni za primanje aflibercepta od 24. tjedna.

Koristan učinak aflibercepta na funkciju vida bio je sličan u početnim podskupinama bolesnika sa i bez perfuzije. Učinci liječenja u svih procijenjenih podskupina (npr. po dobi, spolu, rasi, početnoj oštrini vida, trajanju CRVO) u svakom su ispitivanju općenito bili sukladni rezultatima ukupne populacije ispitanika.

U kombiniranoj analizi podataka iz kliničkih ispitivanja GALILEO i COPERNICUS, aflibercept je pokazao klinički značajne promjene u odnosu na početne vrijednosti u unaprijed određenom sekundarnom ishodu učinkovitosti prema Upitniku za ocjenu funkcije vida Nacionalnog instituta za oči (engl. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* – NEI VFQ-25). Opseg tih promjena bio je sličan onome u objavljenim ispitivanjima, a odgovarao je povećanju za 15 slova kod najbolje korigirane oštrine vida (BCVA).

Makularni edem kao posljedica BRVO-a

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta procijenjene su u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom u bolesnika s makularnim edemom kao posljedicom BRVO-a (VIBRANT), što je uključivalo hemi-retinalnu vensku okluziju. Liječen je ukupno 181 bolesnik u kojeg je procijenjena djelotvornost (91 bolesnik liječen afliberceptom). Bolesnici su bili u dobi između 42 do 94 godine, uz srednju dob od 65 godina. U BRVO ispitivanju, približno 58% (53/91) bolesnika randomizirano na liječenje afliberceptom bilo je u dobi od 65 ili više godina, i približno 23% (21/91) bilo je u dobi od 75 ili više godina. U tom ispitivanju bolesnici su nasumično u omjeru 1:1 primali ili aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana nakon 6 početnih mjesečnih injekcija ili je na početku primijenjena laserska fotokoagulacija (kontrolna skupina s laserom). Bolesnici u kontrolnoj skupini s laserom mogli su primiti dodatnu lasersku fotokoagulaciju (zvanu „spasonosno lasersko liječenje“) s početkom u 12. tjednu, s najmanjim intervalom od 12 tjedana. Na temelju prethodno definiranih kriterija, bolesnici u skupini s laserom mogli su primiti spasonosno liječenje afliberceptom 2 mg od 24. tjedna, primijenjeno svaka 4 tjedna tijekom 3 mjeseca, a nakon toga svakih 8 tjedana.

U ispitivanju VIBRANT primarni je ishod djelotvornosti bio udio bolesnika koji su dobili najmanje 15 slova prema BCVA mjereno u 24. tjednu u odnosu na početnu vrijednost, a skupina koja je primala aflibercept bila je superiorna prema kontrolnoj skupini.

Sekundarni ishod djelotvornosti bila je promjena u oštrini vida u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću te je bila statistički značajna u korist aflibercepta u ispitivanju VIBRANT. Poboljšanje vida bilo je brzo, s vršnim poboljšanjem u 3. mjesecu i održavanjem tog učinka do 12. mjeseca.

U skupini s laserom 67 bolesnika primilo je spasonosno liječenje afliberceptom početkom 24. tjedna (aktivna kontrola/skupina s afliberceptom 2 mg), što je rezultiralo poboljšanjem oštrine vida za otprilike 5 slova od 24. do 52. tjedna.

Detaljni rezultati analize ispitivanja VIBRANT prikazani su u Tablici 4 i Slici 3 ispod.

Tablica 4: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu i 52. tjednu (analiza svih podataka uz LOCF) u ispitivanju VIBRANT

Ishodi djelotvornosti	**VIBRANT**			
	24. tjedan		**52. tjedan**	
	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 91)	**Aktivna kontrola (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana (N = 91)[D)]**	**Aktivna kontrola (laser) / Aflibercept 2 mg [E)] (N = 90)**
Udio bolesnika s povećanjem od ≥15 slova od početne vrijednosti (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Ponderirana razlika[A,B)] (%) (95% CI) p-vrijednost	26,6% (13,0; 40,1) p =0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti[A,C)] (95% CI) p-vrijednost	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p < 0,0035[F)]	

A) Razlika je aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna minus laserska kontrola

B) Razlika i 95% interval pouzdanosti (CI) izračunati su pomoću Mantel-Haenszel sheme ponderiranja prilagođenoj za regiju (Sjeverna Amerika naspram Japana) i početne BCVA kategorije (> 20/200 i ≤ 20/200)

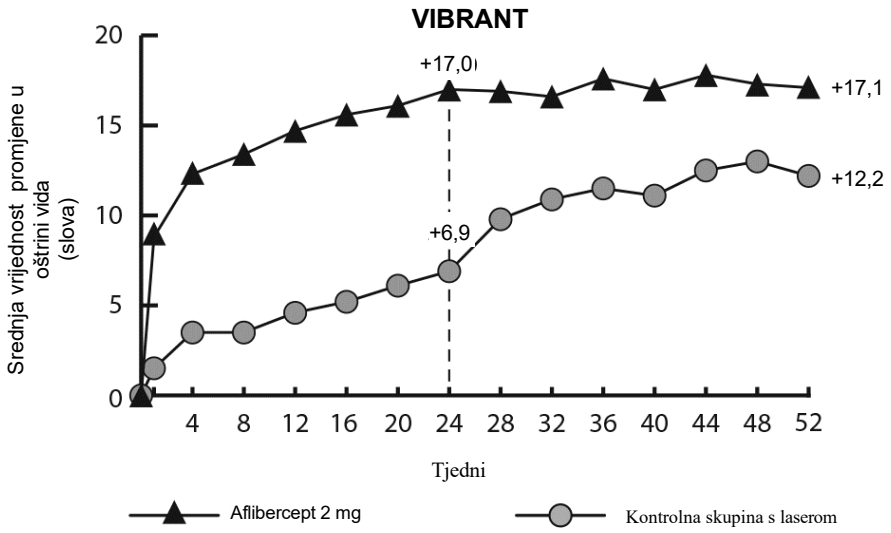
C) LS srednje vrijednosti razlike i 95% interval pouzdanosti na temelju ANCOVA modela s čimbenicima liječene skupine, početnom BCVA kategorijom (> 20/200 i ≤ 20/200) i regijom (Sjeverna Amerika naspram Japana) kao fiksnim učincima te početnom BCVA kao kovarijatom.

D) Od 24. tjedna nadalje interval liječenja u skupini liječenoj afliberceptom produljen je za sve ispitanike s 4 tjedna na 8 tjedana do 48. tjedna

E) S početkom u 24. tjednu ispitanici u skupini liječenoj laserom mogli su primiti spasonosno liječenje afliberceptom, ako su ispunili bar jedan od prethodno određenih kriterija podobnosti. Ukupno je 67 ispitanika u ovoj skupini primilo spasonosno liječenje lijekom aflibercept. Utvrđeni režim za primjenu spasonosnog liječenja afliberceptom bio je tri puta 2 mg aflibercepta svaka 4 tjedna nakon kojih su slijedile injekcije svakih 8 tjedana.

F) Nominalna p-vrijednost

Slika 3: Srednja vrijednost promjene BCVA od početne vrijednosti do 52. tjedna mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata u ispitivanju VIBRANT.



Na početku je udio bolesnika s perfuzijom u skupini liječenoj afliberceptom i skupini liječenoj laserom bio 60%, odnosno 68%. U 24. tjednu ti su udjeli bili 80%, odnosno 67%. U skupini liječenoj afliberceptom udio bolesnika s perfuzijom zadržan je do 52. tjedna. U skupini liječenoj laserom, u kojoj su bolesnici bili pogodni za spasonosno liječenje afliberceptom od 24. tjedna, udio bolesnika s perfuzijom porastao je do 78% do 52. tjedna.

Dijabetički makularni edem

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta bile su procijenjene u dva randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa ispitivanja s aktivnom kontrolom u bolesnika s DME (VIVID^{DME} i VISTA^{DME}). U ukupno 862 liječena bolesnika mogla se procijeniti djelotvornost, a njih 576 liječeno je afliberceptom Bolesnici su bili u dobi od 23 do 87 godina, uz prosječnu dob od 63 godine. U DME ispitivanjima, približno 47% (268/576) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena afliberceptom bili su u dobi od 65 godina ili više, a približno 9% (52/576) bilo je u dobi od 75 ili više godina. Većina bolesnika u oba ispitivanja imala je šećernu bolest tipa II.
U oba ispitivanja bolesnici su bili nasumično raspodijeljeni u omjeru 1:1:1 na 1 od 3 režima doziranja:

1) aflibercept primijenjenu dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesečno (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna (aflibercept 2Q4); i
3) laserska fotokoagulacija makule (aktivna kontrola).

Počevši od 24. tjedna, bolesnici koji su zadovoljili prethodno određeni prag za gubitak vida bili su pogodni za primanje dodatnog liječenja: bolesnici u skupinama koje su primale aflibercept mogli su dobiti lasersko liječenje, a bolesnici u kontrolnoj skupini mogli su dobiti aflibercept.

U oba je ispitivanja primarni ishod djelotvornosti bio srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno u 52. tjednu i obje skupine, aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesečno i aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svaka 4 tjedna, pokazale su statističku značajnost i bile su superiorne u odnosu na kontrolnu skupinu. To se poboljšanje održalo sve do 100. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME} prikazani su u Tablici 5 i Slici 4 ispod.

Tablica 5: Ishodi djelotvornosti u 52. i 100. tjednu (analiza svih podataka s LOCF) u ispitivanjima VIVID[DME] i VISTA[DME]

Ishodi djelotvornosti	VIVID[DME]						VISTA[DME]					
	52 tjedna			100 tjedana			52 tjedna			100 tjedana		
	Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana[A] (N = 135)	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 136)	Aktivna kontrola (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana[A] (N = 135)	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 136)	Aktivna kontrola (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana [A] (N = 151)	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 154)	Aktivna kontrola (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg svakih 8 tjedana [A] (N = 151)	Aflibercept 2 mg svaka 4 tjedna (N = 154)	Aktivna kontrola (laser) (N = 154)
Srednja vrijednost promjene BCVA u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS[E] slovnog rezultata	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Razlika u LS srednjoj vrijednosti[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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Prilagođena razlika [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 Nakon početka liječenja s 5 mjesečnih injekcija

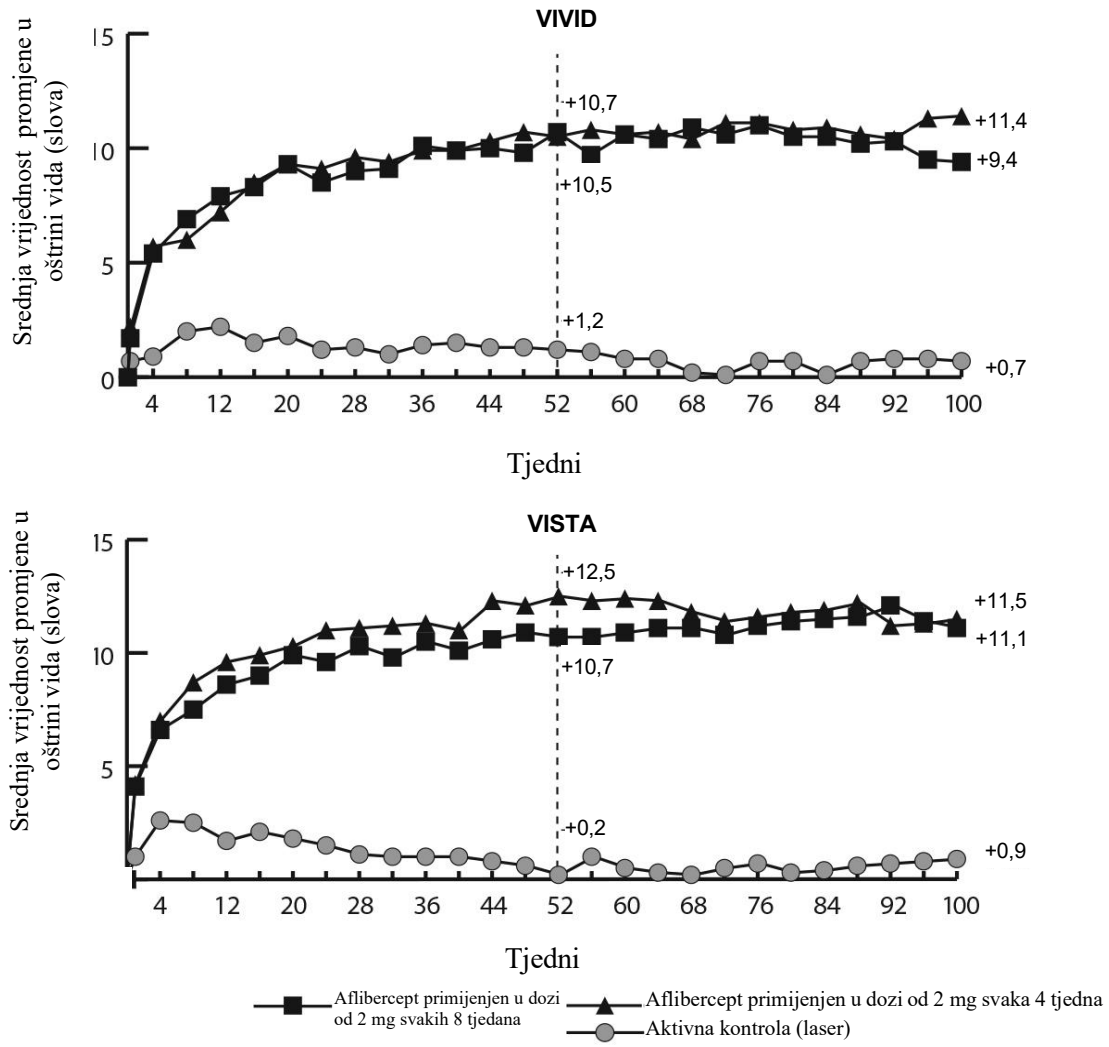
B LS srednja vrijednost i CI temelje se na modelu ANCOVA s početnim mjerenjem BCVA kao kovarijata i čimbenikom u terapijskoj skupini. Osim toga, regija (Europa/Australija naspram Japana) je bila uključena kao čimbenik u VIVID[DME], a MI i/ili CVA u povijesti bolesti kao čimbenik u VISTA[DME].

C Razlika je skupina liječena aflibercептom minus skupina s aktivnom kontrolom (laser)

D Razlika s intervalom pouzdanosti (CI) i statistički test izračunata je pomoću Mantel-Haenszel sheme ponderiranja prilagođene prema regiji (Europa/Australija naspram Japana) u VIVID[DME] i prema MI ili CVA u povijesti bolesti u VISTA[DME]

E BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (*engl. Best Corrected Visual Acuity*)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (*engl. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
LOCF: zadnje mjerenje preneseno dalje (*engl. Last Observation Carried Forward*)
LS: Najmanji kvadrat (*engl. Least square*) prosjeka izveden iz ANCOVA
CI: interval pouzdanosti (*engl. Confidence interval*)

Slika 4: Srednja vrijednost promjene u BCVA od početne vrijednosti mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata do 100. tjedna u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}



Učinci liječenja u podskupinama koje su se mogle procijeniti (npr., dob, spol, rasa, početni HbA1c, početna oštrina vida, prethodna terapija anti-VEGF-om) u svakom od ispitivanja i u kombiniranoj analizi bili su općenito sukladni rezultatima za cjelokupnu populaciju.

U ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, 36 (9%) odnosno 197 (43%) bolesnika prethodno je primalo anti-VEGF terapiju, uz razdoblje ispiranja lijeka iz organizma od 3 mjeseca ili dulje. Učinci liječenja u podskupinama bolesnika koji su prethodno bili liječeni inhibitorom VEGF-a bili su slični onima opaženima u bolesnika koji nikad nisu primali inhibitor VEGF-a.

Bolesnici s bilateralnom bolešću bili su pogodni za primanje anti-VEGF terapije za drugo oko, ako je liječnik procijenio da je to potrebno. U ispitivanju VISTA^{DME}, 217 (70,7%) bolesnika liječenih afliberceptom bilateralno je primalo injekcije aflibercepta do 100. tjedna; u ispitivanju VIVID^{DME}, 97 (35,8%) bolesnika liječenih afliberceptom primalo je različito anti-VEGF liječenje za drugo oko.
U neovisnom usporednom ispitivanju (*DRCR.net Protocol T*) koristio se fleksibilni režim doziranja koji se temeljio na strogim OCT i vizualnim kriterijima za ponovno liječenje. U skupini koja je liječena afliberceptom (n=224) u 52. tjednu, ovaj režim liječenja rezultirao je u prosječnoj primjeni 9,2 injekcije u bolesnika, što je slično primijenjenom broju doza kada je aflibercept primijenjen u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesečno u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, dok je ukupna djelotvornost u skupini liječenoj afliberceptom u

Protokolu T bila usporediva s afliberceptom primijenjenim u dozi od 2 mg svakih 8 tjedana nakon 5 početnih injekcija jedanput mjesečno u ispitivanjima VIVID^{DME} i VISTA^{DME}. U Protokolu T zabilježeno je prosječno povećanje od 13,3 slova, s 42% bolesnika kojima se povećao broj vidljivih slova za najmanje 15 od početne vrijednosti. Sigurnosni ishodi pokazali su da je ukupna incidencija okularnih i neokularnih štetnih događaja (uključujući arterijske tromboembolijske događaje) bila usporediva u svim terapijskim skupinama u svakom ispitivanju te među ispitivanjima.

Ispitivanje VIOLET, 100-tjedno multicentrično, randomizirano, otvoreno ispitivanje s aktivnom kontrolom u bolesnika s DME-om, uspoređivalo je tri različita režima doziranja afliberceptom od 2 mg u liječenju DME-a nakon najmanje jedne godine liječenja u fiksnim intervalima, kada je liječenje započeto s 5 uzastopnih mjesečnih doza nakon kojih su slijedile doze svaka 2 mjeseca. Ispitivanje je ocjenjivalo neinferiornost aflibercepta od 2 mg u režimu doziranja „liječi i produlji“ (režim 2T&E, kod kojeg su intervali injekcija zadržani na minimalno 8 tjedana i postupno povećavani na temelju kliničkih i anatomskih ishoda) te aflibercepta od 2 mg doziranog prema potrebi (režim *pro re nata*, 2PRN kada su bolesnici promatrani svaka 4 tjedna i primili su injekciju kada je bilo potrebno prema kliničkim i anatomskim ishodima), u usporedbi s afliberceptom od 2 mg koji je doziran svakih 8 tjedana (režim 2Q8), u drugoj i trećoj godini liječenja.

Primarni ishod djelotvornosti (promjena u BCVA od početne do vrijednosti u 52. tjednu) bio je 0,5 ± 6,7 slova u skupini koja je liječena režimom doziranja “liječi i podulji” i 1,7 ± 6,8 slova u skupini koja je liječena režimom doziranja prema potrebi, u usporedbi s 0,4 ± 6,7 slova u skupini koja je primala lijek svakih 8 tjedana, postižući statističku neinferiornost ($p<0,0001$ za obje usporedbe; NI granica 4 slova). Promjene u BCVA od početne do vrijednosti u 100. tjednu bile su dosljedne rezultatima iz 52. tjedna: -0,1 ± 9,1 slova u skupini koja je liječena režimom “liječi i podulji” i 1,8 ± 9,0 slova u skupini koja je liječena režimom doziranja prema potrebi, a u usporedbi s 0,1 ± 7,2 slova u skupini koja je primala lijek svakih 8 tjedana. Srednji broj injekcija tijekom 100 tjedana bio je 12,3 kada se lijek primao svakih 8 tjedana, 10,0 u režimu doziranja “liječi i podulji” te 11,5 kod primjene prema potrebi.

Okularni i sistemski profili sigurnosti u sve 3 liječene skupine bili su slični onima zamijećenim u pivotalnim ispitivanjima VIVID i VISTA.

U skupini koja je liječena režimom doziranja “liječi i podulji”, produljenja i skraćivanja razdoblja između injekcija temeljila su se na procjeni ispitivača; produljenja od 2 tjedna bila su preporučena u ispitivanju.

Neovaskularizacija žilnice kod kratkovidnosti

Sigurnost i djelotvornost aflibercepta bile su procijenjene u randomiziranom, multicentričnom, dvostruko slijepom ispitivanju kontroliranom placebo postupkom u liječenju bolesnika azijatskog podrijetla s miopijskim CNV-om koji prethodno nisu bili liječeni. Ukupno 121 bolesnik se liječio i bio pogodan za procjenu djelotvornosti (90 afliberceptom). Bolesnici su bili u dobi od 27 do 83 godine, uz prosječnu dob od 58 godina. U miopijskim CNV ispitivanju, približno 36% (33/91) bolesnika randomiziranih u skupinu koja je liječena afliberceptom bilo je u dobi od 65 ili više godina, a približno 10% (9/91) bilo je u dobi od 75 ili više godina.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:1 u skupinu koja je primila 2 mg aflibercepta intravitrealno ili skupinu s placebo postupkom koja je primila placebo injekcije jednom na početku ispitivanja, a potom dodatne injekcije svakog mjeseca u slučaju trajanja ili recidiva bolesti do 24. tjedna, kada je procijenjen primarni ishod. U 24. tjednu, bolesnici prvobitno randomizirani u skupinu s placebo postupkom bili su pogodni za davanje prve doze aflibercepta. Nakon toga su bolesnici u obje skupine bili pogodni za dodatne injekcije u slučaju trajanja ili recidiva bolesti.

Razlika između terapijskih skupina bila je statistički značajna u korist aflibercepta u primarnom ishodu (promjena BCVA-a) i konfirmatornom sekundarnom ishodu djelotvornosti (udio bolesnika u kojih se BCVA povećao za 15 slova) u 24. tjednu u usporedbi s početnom vrijednošću. Razlika u oba ishoda održala se do 48. tjedna.

Detaljni rezultati analize u ispitivanju MYRROR prikazani su u Tablici 6 i Slici 5 u nastavku.

Tablica 6: Ishodi djelotvornosti u 24. tjednu (primarna analiza) i 48. tjednu ispitivanja MYRROR (potpuni skup podataka za analizu s LOCF[A)])

Ishodi djelotvornosti	**MYRROR**			
	24 tjedna		**48 tjedana**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Placebo postupak (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Placebo postupak/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Srednja vrijednost promjene BCVA[B] u odnosu na početnu vrijednost mjereno pomoću ETDRS slovnog rezultata (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Razlika u LS srednjoj vrijednosti [C, D, E)] (95% CI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Udio bolesnika s povećanjem od ≥ 15 slova od početne vrijednosti	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Ponderirana razlika [D, F)] (95% CI)	29,2% (14,4, 44,0)		21,0% (1,9, 40,1)	

A) LOCF: zadnje mjerenje preneseno dalje (engl. *Last Observation Carried Forward*)

B) BCVA: najbolje korigirana oštrina vida (engl. *Best corrected visual acuity*)
ETDRS: Ispitivanje ranog liječenja dijabetičke retinopatije (engl. *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
SD: standardna devijacija

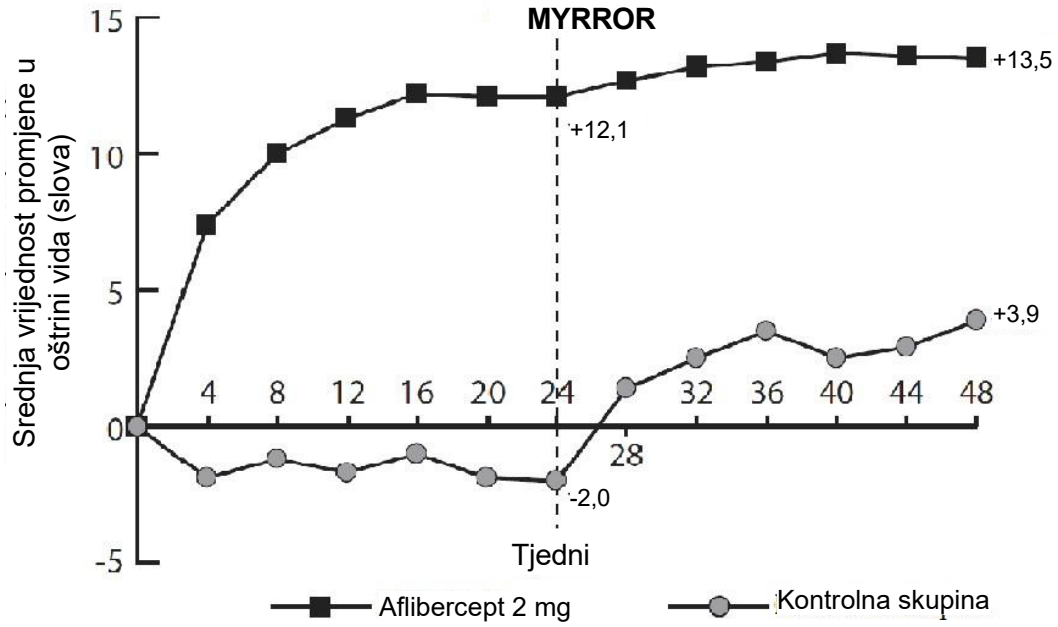
C) LS srednja vrijednost: srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata (engl. *Least Square*) iz ANCOVA modela

D) CI: Interval pouzdanosti (engl. *Confidence interval*)

E) Razlika LS srednje vrijednosti i 95% CI na temelju ANCOVA modela u kojem su terapijska skupina i zemlja (oznake zemalja) bile fiksni učinci, a početni BCVA kovarijanca.

F) Razlika i 95% CI izračunati su pomoću Cochran-Mantel-Haenszelovog (CMH) testa prilagođenog za zemlju (oznaku zemlje)

Slika 5: Srednja vrijednost promjene oštrine vida od početne vrijednosti do 48. tjedna po terapijskoj skupini u ispitivanju MYRROR (potpuni skup podataka za analizu, LOCF)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja referentnog lijeka koji sadrži aflibercept u svim podskupinama pedijatrijske populacije za vlažni AMD, CRVO, BRVO, DME i populacijama s miopijskim CNV (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Aflibercept se primjenjuje izravno u staklovinu kako bi mogla djelovati lokalno u oku.

Apsorpcija / Distribucija
Aflibercept se nakon intravitrealne primjene polako apsorbira iz oka u sistemski krvotok i u sistemskom se krvotoku pretežno nalazi kao inaktivan, stabilni kompleks s VEGF-om; međutim, samo se "slobodni aflibercept" može vezati za endogeni VEGF.

U farmakokinetičkom podispitivanju u 6 bolesnika s neovaskularnim vlažnim AMD-om i čestim uzimanjem uzoraka, najveća koncentracija slobodnog aflibercepta (sistemski C_{max}) u plazmi bila je niska i srednja vrijednost je iznosila oko 0,02 mikrograma/ml (raspon od 0 do 0,054) unutar 1 do 3 dana nakon intravitrealne injekcije 2 mg, a dva tjedna nakon primjene doze nije se mogla otkriti gotovo niti u jednog bolesnika. Aflibercept se ne nakuplja u plazmi kad se primjenjuje intravitrealno svaka 4 tjedna.

Srednje vrijednosti najveće koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi približno su 50 do 500 puta niže od koncentracije aflibercepta potrebne da inhibira biološku aktivnost sistemskog VEGF-a za 50% na životinjskim modelima, u kojih su bile opažene promjene krvnog tlaka nakon što su razine slobodnog aflibercepta u krvotoku postigle vrijednost od približno 10 mikrograma/ml i vratile se na početne vrijednosti nakon što su razine pale ispod približno 1 mikrogram/ml. Procjenjuje se da je nakon intravitrealne primjene 2 mg bolesnicima, srednja vrijednost najveće koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi više nego 100 puta niža od koncentracije aflibercepta potrebne da upola maksimalno veže sistemski VEGF (2,91 mikrograma/ml) u ispitivanju u zdravih dobrovoljaca. Stoga nije vjerojatno da će nastati sistemski farmakodinamički učinci poput promjena krvnog tlaka.

U farmakokinetičkim podispitivanjima u bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om ili miopijskim CNV-om, srednje vrijednosti C_{max} slobodnog aflibercepta u plazmi su bile slične vrijednostima raspona od 0,03 do 0,05 mikrograma/ml i individualne vrijednosti nisu prelazile 0,14 mikrograma/ml. Nakon toga, koncentracije slobodnog aflibercepta u plazmi su obično unutar tjedan dana pale do vrijednosti koje su bile blizu ili niže od donje granice kvantifikacije; koncentracije koje nije moguće odrediti dostignute su prije iduće primjene nakon 4 tjedna u svih bolesnika.

Eliminacija
Budući da je aflibercept proteinsko terapijsko sredstvo, nisu provedena ispitivanja njegovog metabolizma.

Slobodni aflibercept veže VEGF s kojim stvara stabilan, inertni kompleks. Kao i drugi veliki proteini, očekuje se da će i slobodni i vezani aflibercept biti eliminiran proteolitičkim katabolizmom.

Oštećenje funkcije bubrega
Nisu provedena posebna ispitivanja aflibercepta u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

Farmakokinetička analiza u bolesnika u ispitivanju VIEW2, od kojih je 40% imalo oštećenje funkcije bubrega (24% blago, 15% umjereno i 1% teško), pokazala je da nema razlika s obzirom na koncentracije djelatnog lijeka u plazmi nakon intravitrealne primjene svakih 4 ili 8 tjedana.

Slični su rezultati bili opaženi u bolesnika s CRVO u ispitivanju GALILEO, u bolesnika s DME u ispitivanju VIVID^{DME} i u bolesnika s miopijskim CNV u ispitivanju MYRROR.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U nekliničkim ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze opaženi su učinci pri sistemskoj izloženosti koja se smatra znatno većom od najveće izloženosti ljudi nakon intravitrealne primjene u planiranoj kliničkoj dozi, čime se pokazalo da to nema važnosti u kliničkoj primjeni.

Erozije i ulceracije respiratornog epitela nosnih školjki opažene su u majmuna liječenih intravitrealno primijenjenim afliberceptom u kojih je sistemska izloženost bila veća od maksimalne izloženosti u ljudi. Sistemska izloženost na temelju C_{max}-a za slobodni aflibercept bila je približno 200 puta veća, a na temelju AUC-a 700 puta veća u usporedbi s odgovarajućim vrijednostima opaženim u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg. Pri najvećoj dozi kod koje nisu opažene nuspojave (NOAEL) od 0,5 mg/oko u majmuna, sistemska izloženost . na temelju C_{max}-a bila je 42 puta veća, a na temelju AUC-a 56 puta veća.
Nisu provedena ispitivanja mutagenosti i kancerogenosti aflibercepta.

Učinak aflibercepta na intrauterini razvoj pokazan je u ispitivanjima utjecaja na embriofetalni razvoj u skotnih ženki kunića kod intravenske (3 do 60 mg/kg) kao i supkutane (0,1 do 1 mg/kg) primjene. NOAEL za skotne ženke bila je doza od 3 mg/kg odnosno 1 mg/kg. Razvojni NOAEL nije bio utvrđen. Pri dozi od 0,1 mg/kg, sistemska izloženost na temelju C_{max} slobodnog aflibercepta bila je 17 puta, a kumulativnog AUC slobodnog aflibercepta 10 puta veća kad se usporedila s tim vrijednostima opaženima u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg.

Učinci na plodnost u mužjaka i ženki procijenjeni su u sklopu šestomjesečnog ispitivanja na majmunima koji su dobivali intravenski primijenjen aflibercept u rasponu doza od 3 do 30 mg/kg. Izostanak ili nepravilni menstrualni ciklusi povezani s promjenama razina ženskih spolnih hormona i promjene u morfologiji i pokretljivosti spermija bili su opaženi pri svim razinama doza. Na temelju C_{max} odnosno AUC slobodnog aflibercepta opaženih pri intravenskoj dozi od 3 mg/kg, sistemska izloženost bila je približno 4900 odnosno 1500 puta viša od izloženosti opažene u ljudi nakon intravitrealne doze od 2 mg. Sve su promjene bile reverzibilne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

polisorbat 20 (E432)
histidin
L-histidin hidroklorid hidrat
trehaloza dihidrat
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
voda za injekciju

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).
Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Neotvorena bočica može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 30 °C do 7 dana. Nakon otvaranja bočice, postupak treba nastaviti u aseptičkim uvjetima.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Otopina u bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomerna guma) i jedna filtar-igla od 18 G. Jedna bočica sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,100 ml. Veličina pakiranja je 1 bočica + 1 filtar-igla.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu u jedno oko. Bočica sadrži više od preporučene doze od 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml). Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene.

Upute za uporabu bočice:

Čuvanje i pregled

	Čuvajte Afqlir u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C; ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
	Prije uporabe neotvorena bočica lijeka Afqlir može se čuvati na temperaturi ispod 30 °C najviše 7 dana. Nakon otvaranja bočice nastavite u aseptičkim uvjetima.
	Afqlir je bistra, bezbojna do blago smećkastožuta otopina.

	Prije uporabe Afqlir je potrebno vizualno pregledati kako bi se provjerilo da nema stranih čestica, zamućenosti i/ili bilo kakve promjene boje ili bilo kakve promjene fizičkog izgleda. U slučaju da opazite bilo što od toga, bacite Afqlir. Nemojte upotrebljavati ako su pakiranje, bočica ili drugi medicinski proizvodi oštećeni ili im je istekao rok valjanosti.

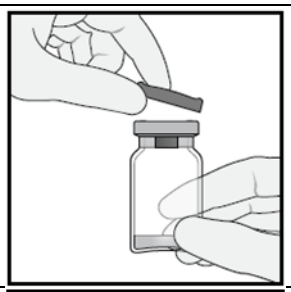
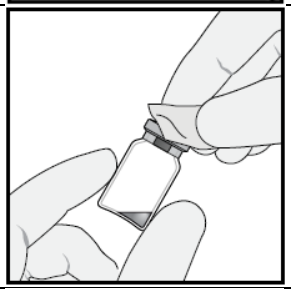
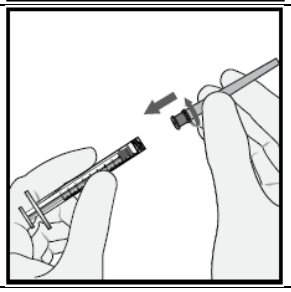
Priprema i primjena

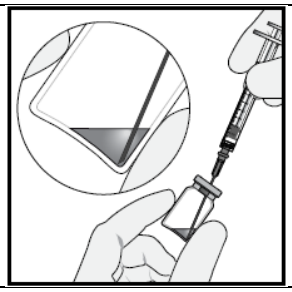
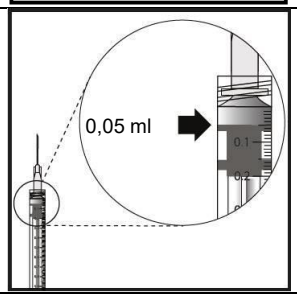
Jedna bočica smije se upotrebljavati za liječenje samo jednog oka.

Za pripremu i intravitrealnu injekciju potrebni su sljedeći medicinski proizvodi za jednokratnu uporabu:
- tupa filtar igla od 5 µm (18 G x 40 mm ($1^1/_2$ inč), sterilna, isporučuje se s bočicom
- štrcaljka od 1 ml s oznakom doze od 0,05 ml, sterilna
- igla za injekcije od 30 G x 13 mm (½ inča), sterilna.

Primijenite aseptičnu tehniku za izvođenje sljedećih koraka za pripremu.

Postupak injektiranja

1		Uklonite zaštitni plastični zatvarač s bočice.
2		Očistite vrh bočice alkoholnom maramicom.
3		Spojite 5-mikrometarsku filtar iglu od 18 G x 40 mm ($1^1/_2$ inč) na Luer-lock sterilnu štrcaljku.
4		Potisnite filtar-iglu kroz središte čepa bočice sve dok cijela ne bude u bočici, tako da joj vrh dodiruje dno ili rub dna bočice.

5		Koristeći se aseptičnom tehnikom, izvucite sav sadržaj iz bočice lijeka Afqlir u štrcaljku, držeći bočicu u uspravnom položaju i **blago nagnutu, da se olakša izvlačenje cijelog sadržaja.** Kako biste spriječili uvlačenje zraka, pazite da kosi vrh filtar-igle bude uronjen u tekućinu. Nastavite naginjati bočicu tijekom izvlačenja tekućine, držeći kosi vršak filtar-igle uronjen u tekućinu.
6		Pazite da dovoljno izvučete klip dok praznite bočicu, kako biste potpuno ispraznili filtar-iglu.
7		Izvucite filtar-iglu i zbrinite je na ispravan način. **Napomena**: filtar-igla **ne** upotrebljava se za intravitrealnu injekciju
8		Čvrsto navijte iglu za injekciju od 30 G x 13 mm (½ inča) na Luer-lock vrh štrcaljke. Pažljivo uklonite zatvarač igle povlačenjem ravno prema gore.
9		Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kuckajte po štrcaljki dok se mjehurići ne podignu prema vrhu.
10		Uklonite mjehuriće zraka i istisnite suvišak lijeka **polako** potiskujući klip, tako da se vrh klipa poravna s oznakom doze od **0,05 ml** na štrcaljki. **Napomena:** injektiranje **odmah** nakon pripreme.
11		Injicirajte polako dok gumeni čep klipa ne dođe do kraja štrcaljke kako bi se isporučio volumen od 0,05 ml. **Potvrdite isporuku cijele doze** tako da provjerite je li gumeni čep klipa došao do kraja spremnika štrcaljke.
12		Bočica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu. Ekstrakcija višekratnih doza iz jednokratne bočice može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1867/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 13. studenog 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC,
Business unit Mengeš
Kolodvorska cesta 27
1234 Mengeš
Slovenija

Boehringer Ingelheim Fremont Inc.
6701 Kaiser Drive Fremont
California 94555
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Novartis ManufacturingRijksweg 14
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja

za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s ažuriranjem RMP-a, dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

Farmakovigilancijski sustav

Nositelj odobrenja mora osigurati da je farmakovigilancijski sustav prikazan u Modulu 1.8.1. odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ustrojen i funkcionalan prije i za vrijeme dok je lijek na tržištu.

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja složio se da će dostaviti edukacijski materijal za područje EU za lijek Afqlir. Prije stavljanja lijeka u promet te tijekom životnog ciklusa lijeka u svakoj zemlji članici, nositelj odobrenja će dogovoriti konačni edukacijski materijal s nadležnim tijelom u pojedinoj zemlji.

Nositelj odobrenja jamči da će, nakon rasprave i dogovora s nadležnim tijelom u pojedinoj zemlji članici u kojoj se Afqlir stavlja u promet, oftalmološke klinike u kojima se očekuje primjena lijeka Afqlir dobiti nadopunjeni paket s informacijama za liječnike koji će sadržavati sljedeće elemente:

- Informacije za liječnike
- Video prikaz postupka primjene intravitrealne injekcije
- Piktogram postupka primjene intravitrealne injekcije
- Paket informacija za bolesnike

Informacije za liječnike u edukacijskom materijalu sadržavaju sljedeće ključne elemente:

- Tehnike primjene intravitrealne injekcije, uključujući primjenu 30 G igle i kut primjene injekcije
- Napunjena štrcaljka i bočica samo su za jednokratnu primjenu
- Potrebu da se istisne suvišan volumen lijeka iz štrcaljke prije injiciranja lijeka Afqlir kako bi se izbjeglo predoziranje
- Nadziranje bolesnika nakon intravitrealne injekcije, uključujući praćenje oštrine vida i povišenja intraokularnog tlaka nakon injekcije
- Ključni znakovi i simptomi nuspojava povezanih s intravitrealnim injekcijama uključujući endoftalmitis, intraokularnu upalu, povišen intraokularni tlak, razderotina pigmentnog epitela mrežnice i katarakta
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju, a trudnice ne smiju koristiti lijek Afqlir

Paket informacija za bolesnike u edukacijskom materijalu uključuje vodič s informacijama za bolesnike i njegovu audio-verziju. Vodič s informacijama za bolesnike sadrži sljedeće ključne elemente:

- Uputu o lijeku
- Koje bolesnike treba liječiti lijekom Afqlir
- Kako se pripremiti za liječenje lijekom Afqlir
- Koraci nakon liječenja lijekom Afqlir
- Ključni znakovi i simptomi ozbiljnih nuspojava uključujući endoftalmitis, intraokularnu upalu, povišen intraokularni tlak, razderotina pigmentnog epitela mrežnice i traumatska katarakta
- Kada potražiti hitnu liječničku pomoć njihovog liječnika
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju i trudnice ne smiju koristiti lijek Afqlir

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA

Afqlir 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
aflibercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6,6 mg aflibercepta u 0,165 ml otopine (40 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 20 (E 432), histidin, L-histidin hidroklorid hidrat, trehaloza dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 napunjena štrcaljka sadrži 0,165 ml.
Jedna doza od 2 mg/0,05 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravitrealna primjena
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Sterilni blister otvorite samo u čistoj sobi za primjenu.
Suvišan volumen treba istisnuti prije davanja injekcije.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1867/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

OSNOVNI PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP
FOLIJA BLISTERA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA

Afqlir 40 mg/ml injekcija
aflibercept
intravitrealna primjena

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

0,165 ml

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA
Napunjena štrcaljka

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Afqlir 40 mg/ml injekcija
aflibercept
intravitrealna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,165 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA
Bočica

1. NAZIV LIJEKA

Afqlir 40 mg/ml otopina za injekciju u bočici
aflibercept

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži najmanje 4 mg aflibercepta u 0,1 ml otopine (40 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: polisorbat 20 (E 432), histidin, L-histidin hidroklorid hidrat, trehaloza dihidrat, natrijev hidroksid, kloridna kiselina, voda za injekciju.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

1 bočica od najmanje 0,1 ml, filtar igla od 18 G
Jedna doza od 2 mg/0,05 ml

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Intravitrealna primjena
Samo za jednokratnu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Suvišan volumen treba istisnuti prije davanja injekcije.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1867/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA
Bočica

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Afqlir 40 mg/ml injekcija
aflibercept
intravitrealna primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Raspoloživi volumen od najmanje 0,1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Afqlir 40 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
aflibercept

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Afqlir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Afqlir
3. Kako ćete primati lijek Afqlir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Afqlir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Afqlir i za što se koristi

Afqlir je otopina koja se ubrizgava u oko zbog liječenja stanja oka u odraslih koja se zovu
- neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (vlažni AMD),
- oštećena funkcija vida zbog makularnog edema kao posljedice okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili okluzija centralne retinalne vene (CRVO)),
- oštećena funkcija vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME),
- oštećena funkcija vida zbog neovaskularizacije žilnice kod kratkovidnosti (miopijski CNV).

Aflibercept, djelatna tvar u lijeku Afqlir, blokira aktivnost skupine čimbenika koji se zovu vaskularni endotelni čimbenik rasta A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PlGF).

U bolesnika s vlažnim AMD-om i miopijskim CNV-om, ovi čimbenici, kad su prisutni u suvišku, uključeni su u abnormalno stvaranje novih krvnih žila u oku. Te nove krvne žile propusne su za sastavne dijelove krvi koji ulaze u oko i eventualno oštećenje očnog tkiva zaduženog za vid.

U bolesnika s CRVO-om dolazi do začepljenja glavne krvne žile koja odvodi krv iz mrežnice. Kao odgovor na to povisuju se razine VEGF-a uzrokujući prodor tekućine u mrežnicu i stoga oticanje makule (dio mrežnice odgovoran za jasan vid), zbog čega se to zove makularni edem. Kada makula otekne zbog tekućine, centralni vid postane zamagljen.

U bolesnika s BRVO-om, jedan ili više ogranaka glavne krvne žile koja odvodi krv iz mrežnice je blokiran. Kao odgovor tome razine VEGF-a su povišene, što uzrokuje curenje tekućine u mrežnicu te posljedično makularni edem.

Dijabetički makularni edem je otok mrežnice koji nastaje u bolesnika sa šećernom bolešću zbog istjecanja tekućine iz krvnih žila u makulu. Makula je dio mrežnice zadužen za vid potreban za uočavanje detalja. Kad je makula otečena zbog tekućine, centralni vid postaje zamućen.

Pokazalo se da lijek Afqlir zaustavlja rast novih abnormalnih krvnih žila u oku, koje često propuštaju tekućinu ili krv. Lijek Afqlir može pridonijeti stabilizaciji i, u mnogim slučajevima, poboljšanju vida kod gubitka vida povezanog s vlažnim AMD-om, CRVO-om, BRVO-om, DME-om i miopijskim CNV-om.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Afqlir

Nećete primiti lijek Afqlir
- ako ste **alergični** na aflibercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate aktivnu infekciju ili se sumnja na infekciju oka ili oko oka (okularna ili periokularna infekcija)
- ako imate tešku upalu oka (na koju ukazuju bol ili crvenilo)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego Vam primijeni lijek Afqlir:
- ako imate glaukom.
- ako ste ikad imali bljeskove svjetla ili vidjeli "mušice" i ako su se njihov broj i veličina naglo povećali.
- ako ste operirali oko u prethodna četiri tjedna ili se planira operacija na oku u sljedeća četiri tjedna.
- ako imate težak oblik CRVO-a ili BRVO-a (ishemijski CRVO ili BRVO) liječenje lijekom Afqlir se ne preporučuje.

Nadalje, važno je da znate da:
- sigurnost i djelotvornost aflibercepta kad se primjenjuje u oba oka istovremeno nisu ispitane te, ako se primjenjuje na ovaj način, može doći do povišenog rizika od nastanka nuspojava.
- injekcija lijeka Afqlir može uzrokovati povišenje očnog tlaka (intraokularni tlak) u nekih bolesnika unutar 60 minuta od primjene injekcije. Liječnik će Vas zbog toga nadzirati nakon svake injekcije.
- ako razvijete infekciju ili upalu unutar oka (endoftalmitis) ili druge komplikacije, možete osjećati bol u oku ili pojačanu nelagodu, pogoršanje crvenila oka, zamagljen ili oslabljen vid i pojačanu osjetljivost na svjetlost. Važno je da Vam dijagnosticiraju sve simptome i počnu ih čim prije liječiti.
- liječnik će provjeriti jesu li kod Vas prisutni drugi čimbenici rizika koji mogu povećati mogućnost za nastanak razderotine ili odignuća jednog od slojeva stražnje strane oka (odignuće mrežnice ili razderotina mrežnice i odignuće pigmentnog epitela mrežnice ili razderotina pigmentnog epitela mrežnice), jer se u tom slučaju Afqlir mora davati s oprezom.
- Afqlir se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete.
- žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tri mjeseca nakon zadnje injekcije lijeka Afqlir.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži lijek Afqlir, povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugruščima (arterijski tromboembolijski događaji) što može dovesti do srčanog udara ili moždanog udara. Postoji teoretski rizik od takvih događaja nakon primjene injekcije lijeka Afqlir u oko. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti primjene kod liječenja bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om i miopijskim CNV-om koji su imali moždani udar ili mini-moždani udar (tranzitornu ishemijsku ataku) ili srčani udar u prethodnih 6 mjeseci. Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, lijek Afqlir davat će Vam se s oprezom.

Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem
- bolesnika s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I
- osoba sa šećernom bolešću s vrlo visokim prosječnim vrijednostima šećera u krvi (HbA1c veći od 12%).
- osoba sa šećernom bolešću koje imaju očnu bolest uzrokovanu šećernom bolešću, koja se zove proliferativna dijabetička retinopatija.

Nema iskustva s liječenjem
- bolesnika s akutnim infekcijama.
- bolesnika s drugim očnim stanjima kao što su odignuće mrežnice ili rupa u makuli.
- dijabetičara s nekontroliranim visokim krvnim tlakom
- bolesnika s miopijskim CNV-om koji nisu azijatskog podrijetla.
- bolesnika prethodno liječenih zbog miopijskog CNV-a.
- bolesnika s oštećenjem izvan središnjeg dijela makule (ekstrafovealne lezije) zbog miopijskog CNV-a.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, liječnik će uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kad će Vas liječiti lijekom Afqlir.

Djeca i adolescenti
Primjena lijeka Afqlir u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitana jer se vlažni AMD, CRVO, BRVO, DME i miopijski CNV pojavluje uglavnom u odraslih. Stoga uporaba u toj dobnoj skupini nije relavantna.

Drugi lijekovi i Afqlir
Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzimati bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tri mjeseca nakon zadnje injekcije lijeka Afqlir.
- Nema iskustava s primjenom aflibercepta u trudnica. Afqlir se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete. Ako ste trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije liječenja lijekom Afqlir
- Male količine lijeka Afqlir mogu proći u majčino mlijeko. Učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad nisu poznati. Lijek Afqlir se ne preporučuje tijekom dojenja. Ako dojite, razgovarajte sa svojim liječnikom prije liječenja lijekom Afqlir.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nakon injekcije lijeka Afqlir možete osjetiti neke privremene poremećaje vida. Nemojte upravljati vozilima niti strojevima dok ti poremećaji traju.

Sastojci lijeka Afqlir
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 20 u jednoj isporučenoj dozi od 0,05 ml (50 mikrolitara) otopine. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate bilo kakve alergije za koje znate.

3. Kako ćete primati lijek Afqlir

Liječnik s iskustvom u davanju injekcija u oko ubrizgat će Vam lijek Afqlir u oko u aseptičkim (čistim i sterilnim) uvjetima.

Preporučena doza je 2 mg aflibercepta (0,05 ml).
Afqlir se primjenjuje kao injekcija u oko (intravitrealna injekcija).

Prije davanja injekcije liječnik će uporabiti dezinfekcijsko sredstvo za ispiranje oka kako bi Vam pažljivo očistio oko radi sprječavanja infekcije. Liječnik će Vam također dati lokalnu anesteziju kako bi se smanjila ili uklonila bol koju možete osjetiti pri davanju injekcije.

Vlažni AMD

Bolesnici s vlažnim AMD-om dobivat će jednu injekciju mjesečno tijekom tri uzastopna mjeseca, a zatim sljedeću injekciju nakon dva mjeseca.

Vaš će liječnik tada odlučiti može li se razmak između injekcija zadržati na svaka dva mjeseca ili se može postepeno produljivati za 2 ili 4 tjedna, ako Vam je stanje postalo stabilno.

Ako Vam se stanje pogorša, intervali između injekcija mogu se smanjiti.

Nema potrebe da posjećujete liječnika između injekcija, osim ako ćete imati neke tegobe ili će Vam liječnik savjetovati drugačije.

Makularni edem kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene ili okluzija centralne retinalne vene)

Vaš liječnik odredit će najprikladniji raspored liječenja za Vas. Liječenje ćete započeti serijom injekcija lijeka Afqlir svaki mjesec.

Interval između dvije injekcije ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Afqlir ako nemate dobrobiti od nastavka liječenja.

Vaše liječenje će se nastaviti mjesečnim injekcijama sve dok Vaše stanje ne bude stabilno. Možda će biti potrebne 3 ili više mjesečnih injekcija.

Liječnik će pratiti Vaš odgovor na liječenje te može nastaviti Vaše liječenje postepenim produljenjem intervala između injekcija kako bi se održalo stabilno stanje. Ako se Vaše stanje počne pogoršavati u duljim intervalima liječenja, liječnik će skratiti intervale sukladno tome.

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje Vaš liječnik će odlučiti o rasporedu kontrolnih pregleda i liječenju.

Dijabetički makularni edem (DME)
Bolesnike s DME-om liječit će se jednom injekcijom mjesečno tijekom prvih pet uzastopnih doza, nakon čega će dobivati jednu injekciju svaka dva mjeseca.

Vremenski razmak između doza može se održavati na primjeni svaka 2 mjeseca ili prilagoditi Vašem stanju, ovisno o nalazima na liječničkom pregledu. Vaš će liječnik odlučiti kakav će biti raspored kontrolnih pregleda.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Afqlir ukoliko je siguran da nemate dobrobiti od nastavka liječenja.

Miopijski CNV
Bolesnici s miopijskim CNV-om liječit će se jednom injekcijom. Dodatne injekcije ćete primiti samo ako Vaš liječnik na pregledu pronađe da Vam se stanje nije poboljšalo.

Interval između dvije injekcije ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Ako Vam se bolest povuče, a zatim ponovno vrati, liječnik može ponovno započeti s liječenjem.

Liječnik će odlučiti kakav će biti raspored kontrolnih pregleda.

Detaljne upute za primjenu nalaze se na kraju ove upute pod naslovom „Upute za uporabu napunjene štrcaljke”.

Ako propustite primiti dozu lijeka Afqlir
Dogovorite novi posjet liječniku zbog pregleda i injekcije.

Ako prestanete primati lijek Afqlir
Potražite savjet liječnika prije prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Postoji mogućnost nastanka **alergijskih reakcija** (preosjetljivosti). **One mogu biti ozbiljne i zahtijevati da se odmah obratite liječniku.**

Kod primjene aflibercepta mogu nastati neke nuspojave koje zahvaćaju oko, a nastaju uslijed postupka davanja injekcije. Neke od tih nuspojava mogu biti **ozbiljne** i uključuju **sljepoću**, **ozbiljnu infekciju ili upalu unutar oka** (endoftalmitis), **odignuće, razderotinu ili krvarenje sloja osjetljivog na svjetlo na stražnjoj strani oka** (odignuće ili razderotinu mrežnice), **zamućenje leće** (mrenu), **krvarenje u oku** (krvarenje u staklovinu), **odvajanje tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice** (odignuće staklovine) i **povećanje tlaka unutar oka**, pogledajte dio 2. Ove ozbiljne nuspojave koje zahvaćaju oko javile su se u manje od 1 na svakih 1900 injekcija u kliničkim ispitivanjima.

Ako primjetite iznenadno pogoršanje vida ili pojačanje boli i crvenila u oku nakon injekcije, **odmah se obratite liječniku.**

Popis zabilježenih nuspojava
Sljedeći popis sadrži nuspojave zabilježene kao moguće povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom. Nemojte se zabrinuti, jer Vi možda nećete razviti niti jednu. Uvijek obavijestite svog liječnika o svakoj sumnji na nuspojavu.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- pogoršanje vida
- krvarenje u stražnjem dijelu oka (krvarenje mrežnice)
- krvlju podliveno oko zbog krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka
- bol u oku

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- odignuće ili razderotina jednog od slojeva stražnjeg dijela oka, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“ koji ponekad napreduju do gubitka vida (razderotina*/ odignuće pigmentnog epitela mrežnice, odignuće / razderotina mrežnice)
  *stanja za koja se zna da su povezana s vlažnim AMD-om; opaženo samo u bolesnika s vlažnim AMD-om.
- degeneracija mrežnice (što uzrokuje poremećen vid)
- krvarenje u oko (krvarenje u staklovinu)
- određeni oblici zamućenja leće (mrena)
- oštećenje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice)
- povišenje očnog tlaka
- pokretne točke u vidnom polju („mušice“)
- odvajanje tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice (odvajanje staklovine, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“)
- osjećaj da imate nešto u oku
- pojačano stvaranje suza
- oticanje vjeđe

- krvarenje na mjestu primjene injekcije
- crvenilo oka

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- alergijske reakcije (preosjetljivost)**
  ** Zabilježene su alergijske reakcije poput osipa, svrbeža (pruritusa), koprivnjače (urtikarije) i nekoliko slučajeva teških alergijskih (anafilaktičkih/anafilaktoidnih) reakcija.
- ozbiljna upala ili infekcija u oku (endoftalmitis)
- upala šarenice ili drugih dijelova oka (iritis, uveitis, iridociklitis, upalna eksudacija u prednjoj očnoj komori)
- abnormalan osjećaj u oku
- nadraženost vjeđe
- oticanje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- sljepoća
- zamućenje leće zbog ozljede (traumatska mrena)
- upala tvari nalik na gel unutar oka
- gnoj u oku

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- zapaljenje bjeloočnice praćeno crvenilom i boli (skleritis)

U kliničkim je ispitivanjima incidencija krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka (krvarenje u spojnicu) bila povišena u bolesnika s vlažnim AMD-om koji su uzimali lijekove za razrjeđivanje krvi. Ta povećana incidencija bila je usporediva u bolesnika liječenih ranibizumabom i onih liječenih afliberceptom.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži Afqlir, povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugruščima (arterijski tromboembolijski događaji), što može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Postoji teoretski rizik od takvih događaja nakon injekcije lijeka Afqlir u oko.

Kao i sa svim terapijskim proteinima, i s lijekom Afqlir postoji mogućnost imunološke reakcije (stvaranja protutijela).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Afqlir
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Neotvoreni blister može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 30 °C do 7 dana.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Afqlir sadrži
- Djelatna tvar je: aflibercept. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 6,6 mg aflibercepta u 0,165 ml otopine. To osigurava iskoristivu količinu za primjenu jedne doze od 0,05 ml koja sadrži 2 mg aflibercepta.
- Drugi sastojci su: polisorbat 20 (E 432), histidin, L-histidin hidroklorid hidrat, trehaloza dihidrat, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije.
  Više informacija za „Sastojci lijeka Afqlir" dostupno je u 2. odjeljku.

Kako Afqlir izgleda i sadržaj pakiranja
Afqlir je otopina za injekciju (injekcija) u napunjenoj štrcaljki (staklo tipa I) označenoj s linijom doziranja, sa čepom klipa (elastomerna guma) i nastavkom Luer lock sa zatvaračem vrha (elastomerna guma). Otopina je prozirna, bezbojna do blago smećkastožuta. Veličina pakiranja je 1 napunjena štrcaljka.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Proizvođač

Novartis ManufacturingRijksweg 14
Puurs-Sint-Amands, 2870
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d**.**
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

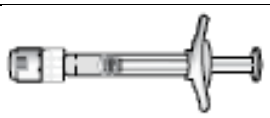
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Napunjena štrcaljka sadrži više od preporučene doze od 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml). Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene.

Upute za uporabu napunjene štrcaljke:

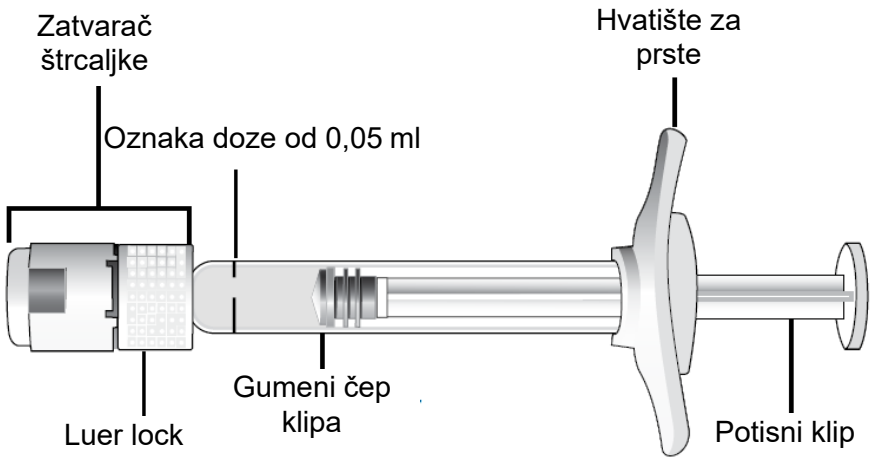
Čuvanje i pregled

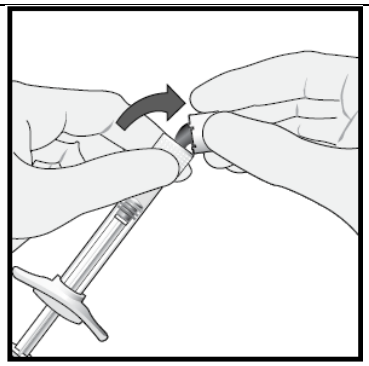
	Čuvajte Afqlir u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C; ne zamrzavati. Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
	Prije uporabe neotvoreni blister lijeka Afqlir može se čuvati na temperaturi ispod 30 °C najviše 7 dana. Nakon otvaranja blistera nastavite u aseptičkim uvjetima.

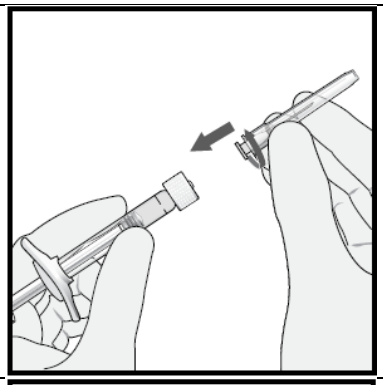
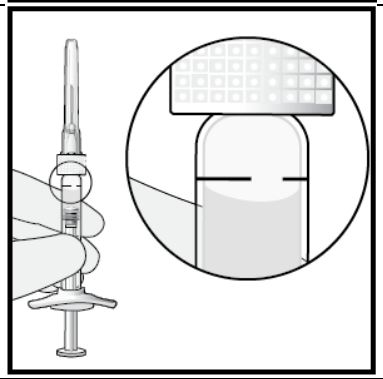
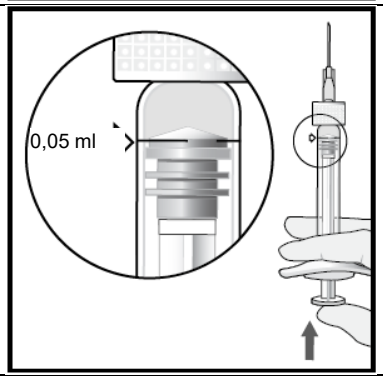
	Afqlir je bistra, bezbojna do smećkastožuta otopina.
	Prije uporabe otopinu je potrebno vizualno pregledati kako bi se provjerilo da nema stranih čestica, zamućenosti i/ili bilo kakve promjene boje ili bilo kakve promjene fizičkog izgleda. U slučaju da opazite bilo što od toga, bacite lijek. Nemojte upotrebljavati ako su pakiranje ili napunjena štrcaljka oštećeni ili im je istekao rok valjanosti.

Priprema i primjena
Jedna napunjena štrcaljka smije se upotrebljavati za liječenje samo jednog oka.
Nemojte otvarati sterilnu napunjenu štrcaljku izvan prostorije za čistu primjenu.
Za intravitrealnu injekciju upotrebljava se injekcija od 30 G x 13 mm (½ inča).
Primijenite aseptičnu tehniku za izvođenje sljedećih koraka.

Opis napunjene štrcaljke



1		Kada budete spremni primijeniti Afqlir, otvorite kutiju i izvadite sterilizirani blister. Pažljivo otvorite sterilizirani blister, pazeći na sterilnost sadržaja. Štrcaljku odložite na sterilnu pliticu dok ne budete spremni sastaviti je.
2		Koristeći se aseptičnom tehnikom, izvadite štrcaljku iz steriliziranog blistera.
3		Kako biste uklonili zatvarač sa štrcaljke, držite štrcaljku jednom rukom, a palcem i kažiprstom druge ruke uhvatite zatvarač štrcaljke. Odlomite zatvarač štrcaljke (nemojte ga zakretati ili uvrtati). **Napomena:** kako biste izbjegli narušavanje sterilnosti lijeka, nemojte izvlačiti klip.

4		Koristeći se aseptičnom tehnikom, čvrsto navijte iglu za injekciju od 30 G x 13 mm (½ inča) na Luer-lock vrh štrcaljke.
5		Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, provjerite ima li mjehurića u štrcaljki. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kucnite po štrcaljki tako da se mjehurići podignu prema vrhu. Pažljivo uklonite zatvarač igle povlačenjem ravno prema gore.
6		Uklonite mjehuriće zraka i istisnite suvišak lijeka polako potiskujući klip i poravnavajući bazu kupole klipa s crnom oznakom doze na štrcaljki (što odgovara 50 mikrolitara). **Napomena:** injektirajte **odmah** nakon pripreme štrcaljke.
7		Injicirajte polako dok gumeni čep klipa ne dođe do kraja štrcaljke kako bi se isporučio volumen od 0,05 ml. **Potvrdite isporuku cijele doze** tako da provjerite je li gumeni čep klipa došao do kraja spremnika štrcaljke.
8		Napunjena štrcaljka samo je za jednokratnu uporabu. Ekstrakcija višekratnih doza iz napunjene štrcaljke može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Afqlir 40 mg/ml otopina za injekciju u bočici
aflibercept

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Afqlir i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Afqlir
3. Kako ćete primati lijek Afqlir
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Afqlir
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Afqlir i za što se koristi

Afqlir je otopina koja se ubrizgava u oko zbog liječenja stanja oka u odraslih koja se zovu

- neovaskularna (vlažna) senilna makularna degeneracija (vlažni AMD),
- oštećena funkcija vida zbog makularnog edema kao posljedice okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene (BRVO) ili okluzija centralne retinalne vene (CRVO)),
- oštećena funkcija vida zbog dijabetičkog makularnog edema (DME),
- oštećena funkcija vida zbog neovaskularizacije žilnice kod kratkovidnosti (miopijski CNV).

Aflibercept, djelatna tvar u lijeku Afqlir, blokira aktivnost skupine čimbenika koji se zovu vaskularni endotelni čimbenik rasta A (VEGF-A) i placentni čimbenik rasta (PlGF).

U bolesnika s vlažnim AMD-om i miopijskim CNV-om, ovi čimbenici, kad su prisutni u suvišku, uključeni su u abnormalno stvaranje novih krvnih žila u oku. Te nove krvne žile propusne su za sastavne dijelove krvi koji ulaze u oko i eventualno oštećenje očnog tkiva zaduženog za vid.

U bolesnika s CRVO-om dolazi do začepljenja glavne krvne žile koja odvodi krv iz mrežnice. Kao odgovor na to povisuju se razine VEGF-a uzrokujući prodor tekućine u mrežnicu i stoga oticanje makule (dio mrežnice odgovoran za jasan vid), zbog čega se to zove makularni edem. Kada makula otekne zbog tekućine, centralni vid postane zamagljen.

U bolesnika s BRVO-om, jedan ili više ogranaka glavne krvne žile koja odvodi krv iz mrežnice je blokiran. Kao odgovor tome razine VEGF-a su povišene, što uzrokuje curenje tekućine u mrežnicu te posljedično makularni edem.

Dijabetički makularni edem je otok mrežnice koji nastaje u bolesnika sa šećernom bolešću zbog istjecanja tekućine iz krvnih žila u makulu. Makula je dio mrežnice zadužen za vid potreban za uočavanje detalja. Kad je makula otečena zbog tekućine, centralni vid postaje zamućen.

Pokazalo se da lijek Afqlir zaustavlja rast novih abnormalnih krvnih žila oka, koje često propuštaju tekućinu ili krv. Lijek Afqlir može pridonijeti stabilizaciji i, u mnogim slučajevima, poboljšanju vida kod gubitka vida povezanog s vlažnim AMD-om, CRVO-om, BRVO-om, DME-om i miopijskim CNV-om.

2. Što morate znati prije nego počnete primati lijek Afqlir

Nećete primiti lijek Afqlir:
- ako ste alergični na aflibercept ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate aktivnu infekciju ili se sumnja na infekciju u oku ili oko oka (okularna ili periokularna infekcija)
- ako imate tešku upalu oka (na koju ukazuju bol ili crvenilo)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego Vam daju lijek Afqlir:

- ako imate glaukom.
- ako ste ikad imali bljeskove svjetla ili vidjeli “mušice” i ako su se njihov broj i veličina naglo povećali.
- ako ste operirali oko u prethodna četiri tjedna ili se planira operacija na oku u sljedeća četiri tjedna.
- ako imate težak oblik CRVO-a ili BRVO-a (ishemijski CRVO ili BRVO) liječenje lijekom Afqlir se ne preporučuje.

Nadalje, važno je da znate da

- sigurnost i djelotvornost aflibercepta kad se primjenjuje u oba oka istovremeno nisu ispitane te, ako se primjenjuje na ovaj način, može doći do povišenog rizika od nastanka nuspojava.
- injekcija lijeka Afqlir može uzrokovati povišenje očnog tlaka (intraokularni tlak) u nekih bolesnika unutar 60 minuta od primjene injekcije. Liječnik će Vas zbog toga nadzirati nakon svake injekcije.
- ako razvijete infekciju ili upalu unutar oka (endoftalmitis) ili druge komplikacije, možete osjećati bol u oku ili pojačanu nelagodu, pogoršanje crvenila oka, zamagljen ili oslabljen vid i pojačanu osjetljivost na svjetlost. Važno je da Vam dijagnosticiraju sve simptome i počnu ih čim prije liječiti.
- liječnik će provjeriti jesu li kod Vas prisutni drugi čimbenici rizika koji mogu povećati mogućnost za nastanak razderotine ili odignuća jednog od slojeva stražnje strane oka (odignuće mrežnice ili razderotina mrežnice i odignuće pigmentnog epitela mrežnice ili razderotina pigmentnog epitela mrežnice), jer se u tom slučaju aAfqlir mora davati s oprezom.
- Afqlir se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete.
- žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tri mjeseca nakon zadnje injekcije lijeka Afqlir.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži lijek Afqlir povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugrušcima (arterijski tromboembolijski događaji) što može dovesti do srčanog udara ili moždanog udara. Postoji teorijski rizik od takvih događaja nakon primjene injekcije lijeka Afqlir u oko. Postoje ograničeni podaci o sigurnosti primjene kod liječenja bolesnika s CRVO-om, BRVO-om, DME-om i miopijskim CNV-om koji su imali moždani udar ili mini-moždani udar (tranzitornu ishemijsku ataku) ili srčani udar u prethodnih 6 mjeseci. Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, lijek Afqlir davat će Vam se s oprezom.

Postoji samo ograničeno iskustvo s liječenjem:
- bolesnika s DME-om zbog šećerne bolesti tipa I.
- osoba sa šećernom bolešću s vrlo visokim prosječnim vrijednostima šećera u krvi (HbA1c veći od 12%).
- osoba sa šećernom bolešću koje imaju očnu bolest uzrokovanu šećernom bolešću, koja se zove proliferativna dijabetička retinopatija.

Nema iskustva s liječenjem:
- bolesnika s akutnim infekcijama.
- bolesnika s drugim očnim stanjima kao što su odignuće mrežnice ili rupa u makuli.
- dijabetičara s nekontroliranim visokim krvnim tlakom.
- bolesnika s miopijskim CNV-om koji nisu azijatskog podrijetla.
- bolesnika prethodno liječenih zbog miopijskog CNV-a.
- bolesnika s oštećenjem izvan središnjeg dijela makule (ekstrafovealne lezije) zbog miopijskog CNV-a.

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas, liječnik će uzeti u obzir ovaj nedostatak informacija kad će Vas liječiti lijekom Afqlir.

Djeca i adolescenti
Primjena lijeka Afqlir u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nije ispitana, zato što vlažni AMD, CRVO, BRVO, DME i miopijski CNV nastaju uglavnom u odraslih osoba. Stoga, primjena lijeka Afqlir u ovoj dobnoj skupini nije relevantna.

Drugi lijekovi i Afqlir
Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali ili biste mogli uzimati bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje
- Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje tri mjeseca nakon zadnje injekcije lijeka Afqlir.
- Nema iskustava s primjenom aflibercepta u trudnica. Afqlir se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je moguća korist veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete. Ako ste trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije liječenja lijekom Afqlir.
- Male količine lijeka Afqlir mogu proći u majčino mlijeko. Učinci na dojenu novorođenčad/dojenčad nisu poznati. Lijek Afqlir se ne preporučuje tijekom dojenja. Ako dojite, razgovarajte sa svojim liječnikom prije liječenja lijekom Afqlir.

Upravljanje vozilima i strojevima
Nakon injekcije lijeka Afqlir možete osjetiti neke privremene poremećaje vida. Nemojte upravljati vozilima niti strojevima dok ti poremećaji traju.

Sastojci lijeka Afqlir
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 20 u jednoj isporučenoj dozi od 0,05 ml (50 mikrolitara) otopine. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate bilo kakve alergije za koje znate.

3. Kako ćete primati lijek Afqlir

Liječnik s iskustvom u davanju injekcija u oko ubrizgat će Vam lijek Afqlir u oko u aseptičkim (čistim i sterilnim) uvjetima.

Preporučena doza je 2 mg aflibercepta (0,05 ml).
Afqlir se primjenjuje kao injekcija u oko (intravitrealna injekcija).

Prije davanja injekcije, liječnik će uporabiti dezinfekcijsko sredstvo za ispiranje oka kako bi Vam pažljivo očistio oko radi sprječavanja infekcije. Liječnik će Vam također dati lokalnu anesteziju kako bi se smanjila ili uklonila bol koju možete osjetiti pri davanju injekcije.

Vlažni AMD

Bolesnici s vlažnim AMD-om dobivat će jednu injekciju mjesečno tijekom tri uzastopna mjeseca, a zatim sljedeću injekciju nakon dva mjeseca.

Vaš će liječnik tada odlučiti može li se razmak između injekcija zadržati na svaka dva mjeseca ili se može postepeno produljivati za 2 ili 4 tjedna, ako Vam je stanje postalo stabilno.

Ako Vam se stanje pogorša, intervali između injekcija mogu se smanjiti.

Nema potrebe da posjećujete liječnika između injekcija, osim ako ćete imati neke tegobe ili će Vam liječnik savjetovati drugačije.

Makularni edem kao posljedica okluzije retinalne vene (okluzija ogranka retinalne vene ili okluzija centralne retinalne vene)

Vaš liječnik odredit će najprikladniji raspored liječenja za Vas. Liječenje ćete započeti serijom injekcija lijeka Afqlir svaki mjesec.

Interval između dviju injekcija ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Afqlir ako nemate koristi od nastavka liječenja.

Vaše liječenje će se nastaviti mjesečnim injekcijama sve dok Vaše stanje ne bude stabilno. Možda će biti potrebne 3 ili više mjesečnih injekcija.

Liječnik će pratiti Vaš odgovor na liječenje te može nastaviti Vaše liječenje postepenim produljenjem intervala između injekcija kako bi se održalo stabilno stanje. Ako se Vaše stanje počne pogoršavati u duljim intervalima liječenja, liječnik će skratiti intervale sukladno tome.

Ovisno o Vašem odgovoru na liječenje Vaš liječnik će odlučiti o rasporedu kontrolnih pregleda i liječenju.

Dijabetički makularni edem (DME)

Bolesnike s DME-om liječit će se jednom injekcijom mjesečno tijekom prvih pet uzastopnih doza, nakon čega će dobivati jednu injekciju svaka dva mjeseca.

Vremenski razmak između doza može se održavati na primjeni svaka 2 mjeseca ili prilagoditi Vašem stanju, ovisno o nalazima na liječničkom pregledu. Vaš će liječnik odlučiti kakav će biti raspored kontrolnih pregleda.

Vaš liječnik može odlučiti prekinuti liječenje lijekom Afqlir ako je siguran da nemate koristi od nastavka liječenja.

Miopijski CNV

Bolesnici s miopijskim CNV-om liječit će se jednom injekcijom. Dodatne injekcije ćete primiti samo ako Vaš liječnik na pregledu utvrdi da Vam se stanje nije poboljšalo.

Interval između dviju injekcija ne smije biti kraći od jednog mjeseca.

Ako Vam se bolest povuče, a zatim ponovno vrati, liječnik može ponovno započeti s liječenjem.

Liječnik će odlučiti kakav će biti raspored kontrolnih pregleda.

Ako propustite primiti dozu lijeka Afqlir
Dogovorite novi posjet liječniku zbog pregleda i injekcije.

Ako prestanete primati lijek Afqlir
Potražite savjet liječnika prije prestanka liječenja.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Postoji mogućnost nastanka **alergijskih reakcija** (preosjetljivosti). **One mogu biti ozbiljne i zahtijevati da se odmah obratite liječniku.**

Kod primjene lijeka Afqlir mogu nastati neke nuspojave koje zahvaćaju oko, a nastaju uslijed postupka davanja injekcije. Neke od tih nuspojava mogu biti **ozbiljne** i uključuju **sljepoću**, **ozbiljnu infekciju ili upalu unutar oka** (endoftalmitis), **odignuće, razderotinu ili krvarenje sloja osjetljivog na svjetlo na stražnjoj strani oka** (odignuće ili razderotinu mrežnice), **zamućenje leće** (mrenu), **krvarenje u oku** (krvarenje u staklovinu), **odvajanje tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice** (odignuće staklovine) i **povećanje tlaka unutar oka**, vidjeti dio 2. Ove ozbiljne nuspojave koje zahvaćaju oko javile su se u manje od 1 na svakih 1900 injekcija u kliničkim ispitivanjima.

Ako primjetite iznenadno pogoršanje vida ili pojačanje boli i crvenila u oku nakon injekcije, **odmah se obratite liječniku.**

Popis zabilježenih nuspojava
Sljedeći popis sadrži nuspojave zabilježene kao moguće povezane s postupkom davanja injekcije ili lijekom. Nemojte se zabrinuti, jer Vi možda nećete razviti niti jednu. Uvijek obavijestite svog liječnika o svakoj sumnji na nuspojavu.

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):
- pogoršanje vida
- krvarenje u stražnjem dijelu oka (retinalno krvarenje)
- krvlju podliveno oko zbog krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka
- bol u oku

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- odignuće ili razderotina jednog od slojeva stražnjeg dijela oka, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“ koji ponekad napreduju do gubitka vida (razderotina */ odignuće pigmentnog epitela mrežnice, odignuće / razderotina mrežnice)
- degeneracija mrežnice (što uzrokuje poremećen vid)
- krvarenje u oko (krvarenje u staklovinu)
- određeni oblici zamućenja leće (mrena)
- oštećenje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice)
- povišenje očnog tlaka
- pokretne točke u vidnom polju (”mušice”)
- odvajanje tvari nalik na gel unutar oka od mrežnice (odvajanje staklovine, što rezultira bljeskovima svjetla s „mušicama“)
- osjećaj da imate nešto u oku
- pojačano stvaranje suza
- oticanje vjeđe

- krvarenje na mjestu primjene injekcije
- crvenilo oka

* stanja za koja se zna da su povezana s vlažnim AMD-om; opaženo samo u bolesnika s vlažnim AMD-om.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- alergijske reakcije (preosjetljivost)**
- ozbiljna upala ili infekcija u oku (endoftalmitis)
- upala šarenice ili drugih dijelova oka (iritis, uveitis, iridociklitis, upalna eksudacija u prednjoj očnoj komori)
- abnormalan osjećaj u oku
- nadraženost vjeđe
- oticanje prednjeg sloja očne jabučice (rožnice)

** Zabilježene su alergijske reakcije poput osipa, svrbeža (pruritusa), koprivnjače (urtikarije) i nekoliko slučajeva teških alergijskih (anafilaktičkih/anafilaktoidnih) reakcija.

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- sljepoća
- zamućenje leće zbog ozljede (traumatska mrena)
- upala tvari nalik na gel unutar oka
- gnoj u oku

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- zapaljenje bjeloočnice praćeno crvenilom i boli (skleritis)

U kliničkim je ispitivanjima incidencija krvarenja iz malih krvnih žila u vanjskim slojevima oka (krvarenje u spojnicu) bila povišena u bolesnika s vlažnim AMD-om koji su uzimali lijekove za razrjeđivanje krvi. Ta povećana incidencija bila je usporediva u bolesnika liječenih ranibizumabom i onih liječenih aflibercept om.

Postoji mogućnost da je sistemska primjena inhibitora VEGF-a, tvari koje su slične onima koje sadrži Afqlir, povezana s rizikom od začepljenja krvnih žila krvnim ugruščima (arterijski tromboembolijski događaji), što može dovesti do srčanog ili moždanog udara. Postoji teorijski rizik od takvih događaja nakon injekcije lijeka Afqlir u oko.

Kao i sa svim terapijskim proteinima, i s lijekom Afqlir postoji mogućnost imunološke reakcije (stvaranja protutijela).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Afqlir

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati.
- Neotvorena bočica može se čuvati van hladnjaka na temperaturi ispod 30°C do 7 dana.
- Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika
- kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Afqlir sadrži
- Djelatna tvar je: aflibercept. Jedna bočica sadrži raspoloživi volumen od najmanje 0,1 ml, što odgovara najmanje 4 mg aflibercepta. To osigurava iskoristivu količinu za isporuku jedne doze od 0,05 ml koja sadrži 2 mg aflibercepta.
- Drugi sastojci su: polisorbat 20 (E 432), histidin, L-histidin hidroklorid hidrat, trehaloza dihidrat, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekciju.
  Više informacija za „Sastojci lijeka Afqlir" dostupno je u 2. odjeljku.

Kako Afqlir izgleda i sadržaj pakiranja
Afqlir je otopina za injekciju (injekcija) u bočici (staklo tipa I) s čepom (elastomerna guma) i filtar igla od 18 G. Otopina je bistra, bezbojna do blago smećkastožuta. Veličina pakiranja je 1 bočica + 1 filtar-igla.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Proizvođač
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf./Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España
Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska
Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija
Sandoz farmacevtska družba d.d**.**
Tel: +386 1 580 21 11

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Bočica sadrži više od preporučene doze od 2 mg aflibercepta (što odgovara 0,05 ml). Suvišni volumen mora se istisnuti prije primjene.

Upute za uporabu bočice:

Čuvanje i pregled

	Čuvajte Afqlir u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C; ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

	Prije uporabe neotvorena bočica lijeka Afqlir može se čuvati na temperaturi ispod 30 °C najviše 7 dana. Nakon otvaranja bočice nastavite u aseptičkim uvjetima.
	Afqlir je bistra, bezbojna do blago smećkastožuta otopina.
	Prije uporabe Afqlir je potrebno vizualno pregledati kako bi se provjerilo da nema stranih čestica, zamućenosti i/ili bilo kakve promjene boje ili bilo kakve promjene fizičkog izgleda. U slučaju da opazite bilo što od toga, bacite Afqlir. Nemojte upotrebljavati ako su pakiranje, bočica ili drugi medicinski proizvodi oštećeni ili im je istekao rok valjanosti.

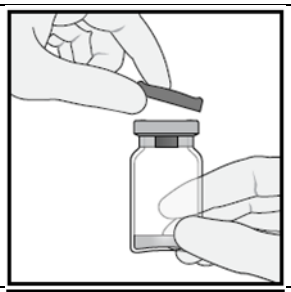
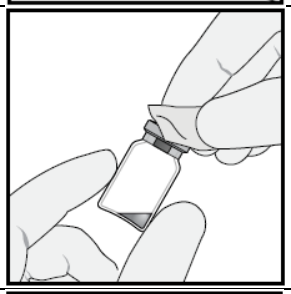
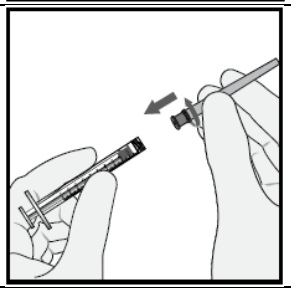
Priprema i primjena

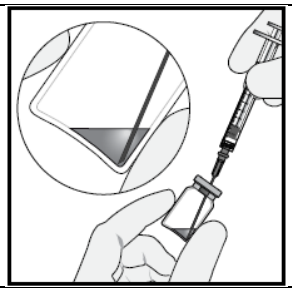
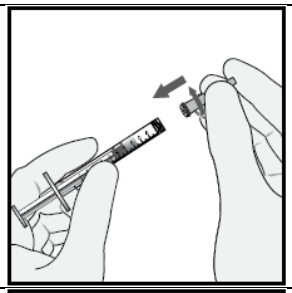
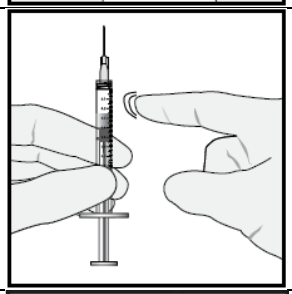
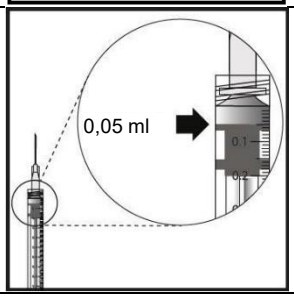
Jedna bočica smije se upotrebljavati za liječenje samo jednog oka.

Za pripremu i intravitrealnu injekciju potrebni su sljedeći medicinski proizvodi za jednokratnu uporabu:
- tupa filtar igla od 5 µm (18 G x 40 mm ($1^1/_2$ inč), sterilna, isporučuje se s bočicom
- štrcaljka od 1 ml s oznakom doze od 0,05 ml, sterilna
- igla za injekcije od 30 G x 13 mm (½ inča), sterilna.

Primijenite aseptičnu tehniku za izvođenje sljedećih koraka za pripremu.

Postupak injektiranja

1		Uklonite zaštitni plastični zatvarač s bočice.
2		Očistite vrh bočice alkoholnom maramicom.
3		Spojite 5-mikrometarsku filtar iglu od 18 G x 40 mm ($1^1/_2$ inč) na Luer-lock sterilnu štrcaljku.

4		Potisnite filtar-iglu kroz središte čepa bočice sve dok cijela ne bude u bočici, tako da joj vrh dodiruje dno ili rub dna bočice.
5		Koristeći se aseptičnom tehnikom, izvucite sav sadržaj iz bočice lijeka Afqlir u štrcaljku, držeći bočicu u uspravnom položaju i **blago nagnutu, da se olakša izvlačenje cijelog sadržaja.** Kako biste spriječili uvlačenje zraka, pazite da kosi vrh filtar-igle bude uronjen u tekućinu. Nastavite naginjati bočicu tijekom izvlačenja tekućine, držeći kosi vršak filtar-igle uronjen u tekućinu.
6		Pazite da dovoljno izvučete klip dok praznite bočicu, kako biste potpuno ispraznili filtar-iglu.
7		Izvucite filtar-iglu i zbrinite je na ispravan način. **Napomena**: filtar-igla **ne** upotrebljava se za intravitrealnu injekciju
8		Čvrsto navijte iglu za injekciju od 30 G x 13 mm (½ inča) na Luer-lock vrh štrcaljke. Pažljivo uklonite zatvarač igle povlačenjem ravno prema gore.
9		Držeći štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore, provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako su prisutni mjehurići, nježno prstom kuckajte po štrcaljki dok se mjehurići ne podignu prema vrhu.
10		Uklonite mjehuriće zraka i istisnite suvišak lijeka **polako** potiskujući klip, tako da se vrh klipa poravna s oznakom doze od **0,05 ml** na štrcaljki. **Napomena:** injektiranje **odmah** nakon pripreme.
11		Injicirajte polako dok gumeni čep klipa ne dođe do kraja štrcaljke kako bi se isporučio volumen od 0,05 ml. **Potvrdite isporuku cijele doze** tako da provjerite je li gumeni čep klipa došao do kraja spremnika štrcaljke.
12		Bočica je namijenjena samo za jednokratnu primjenu. Ekstrakcija višekratnih doza iz jednokratne bočice može povećati rizik od kontaminacije i posljedične infekcije. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.