ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vgenfli, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY i ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg afliberceptu*.

Każda ampułkostrzykawka zawiera 6,6 mg afliberceptu w 0,165 ml roztworu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,05 ml zawierającej 2 mg afliberceptu.

*Białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach DG44 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każdy 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg polisorbatu 20 (E 432).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, izoosmotyczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vgenfli jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:
- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD, ang. *Age-related Macular Degeneration*) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO, ang. *Branch Retinal Vein Occlusion* lub żyły środkowej CRVO, ang. *Central Retinal Vein Occlusion*) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV, ang. *Choroidal Neovascularisation*) wtórną do krótkowzroczności (CNV wtórna do krótkowzroczności) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Vgenfli jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego.

Produkt leczniczy Vgenfli musi być podawany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza,

doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

Wysiękowa postać AMD

Zalecana dawka produktu leczniczego Vgenfli wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Leczenie produktem Vgenfli rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do dwóch miesięcy.

Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według zasady dawkowania „treat-and-extend", w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie, na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych.
W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.
Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami dłuższych niż cztery miesiące lub krótszych niż 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

*Obrzęk plamki żółtej wtórny do niedrożności naczyń żylnych siatkówki RVO (*ang. *Retinal Vein Occlusion; jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO)*

Zalecana dawka produktu leczniczego Vgenfli wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.
Po pierwszej iniekcji, kolejne iniekcje podawane są co miesiąc. Odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt leczniczy Vgenfli należy odstawić.

Wstrzyknięcia co miesiąc kontynuuje się do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) ustąpienia wszystkich objawów aktywności procesu chorobowego. Może być potrzebne wykonanie trzech lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji.

Leczenie można wówczas kontynuować według schematu „treat-and-extend" stopniowo wydłużając odstępy między kolejnymi dawkami, przy utrzymującej się odpowiedzi w zakresie parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych; brak jest jednak wystarczających danych do określenia długości tych odstępów. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

Harmonogram wizyt kontrolnych i iniekcyjnych powinien być określony przez lekarza prowadzącego na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta.

Monitorowanie aktywności choroby może obejmować badania przeprowadzone przez lekarza, testy czynnościowe lub badania obrazowe (np. optyczną koherentną tomografię lub angiografię fluoresceinową).

Cukrzycowy obrzęk plamki żółtej

Zalecana dawka produktu leczniczego Vgenfli wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Leczenie produktem Vgenfli rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące.

W oparciu o ocenę parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych dokonaną przez lekarza, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub podlegać indywidualizacji, na przykład stosując schemat dawkowania „treat-and-extend", w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami zwiększa się zazwyczaj o 2 tygodnie, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące odstępów pomiędzy dawkami dłuższych niż 4 miesiące. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami. Nie badano odstępów pomiędzy dawkami krótszych niż 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego.

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt leczniczy Vgenfli należy odstawić.

Neowaskularyzacja podsiatkówkowa wtórna do krótkowzroczności

Zalecana dawka produktu leczniczego Vgenfli obejmuje pojedyncze wstrzyknięcie do ciała szklistego i wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Jeśli parametry wzrokowe i (lub) anatomiczne wskazują na utrzymywanie się choroby, można podać dodatkowe dawki. Nawroty należy traktować jako nowy przejaw choroby.

Harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego.

Odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek
Nie przeprowadzono specyficznych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Vgenfli u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek.

Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki afliberceptu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Brak specjalnych wymagań. Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Vgenfli u pacjentów z DME w wieku powyżej 75 lat.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vgenfli u dzieci i młodzieży. Stosowanie produktu leczniczego Vgenfli u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: wysiękowa postać AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórna do krótkowzroczności.

Sposób podawania

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania (np. powidon jodowany na skórę w okolicy oka, powieki i powierzchnię gałki ocznej). Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk oraz

użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub odpowiednika).

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub mierzeniu ciśnienia śródgałkowego. W razie potrzeby powinien być dostępny sterylny sprzęt do paracentezy.

Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

Każdą ampułkostrzykawkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Pobieranie wielu dawek z ampułkostrzykawki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia.

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu do wstrzykiwań). Ekstrahowalna objętość strzykawki to ilość, która może zostać podana ze strzykawki, ale nie należy jej podawać w całości. Każda ampułkostrzykawka produktu leczniczego Vgenfli zawiera objętość 0,165 ml i nie należy jej wykorzystywać w całości. **Nadmiar objętości musi zostać usunięty przed iniekcją zalecanej dawki** (patrz punkt 6.6).

Podanie całej objętości ampułkostrzykawki może doprowadzić do przedawkowania. Aby usunąć pęcherzyki powietrza razem z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłok tak, **aby podstawa kopulastego tłoka (nie szczyt kopułki) zrównała się z linią dawkowania na strzykawce** (co odpowiada 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu) (patrz punkty 4.9 oraz 6.6).

Igłę iniekcyjną należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5-4,0 mm za rąbkiem rogówki, unikając południka poziomego i kierując się w stronę środka gałki ocznej. Następnie podaje się objętość iniekcji 0,05 ml. Kolejne wstrzyknięcie należy podawać w inne miejsca twardówki.

Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Czynne lub podejrzewane zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy.
Czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

<u>Identyfikowalność</u>
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

<u>Reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego</u>
Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym wstrzyknięcia afliberceptu, miały związek z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, stanu zapalnego wewnątrz oka, przedarciowego odwarstwienia siatkówki, przedarcia siatkówki oraz jatrogennej zaćmy urazowej (patrz punkt 4.8). Podczas podawania afliberceptu należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Ponadto, należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ewentualnego zakażenia. Pacjentów należy poinstruować o konieczności niezwłocznego zgłaszania jakichkolwiek objawów, które mogłyby sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub którekolwiek z innych zdarzeń wymienionych powyżej.

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu). Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem (patrz punkty 4.2 oraz 6.6).

Obserwowano wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym także afliberceptu (patrz punkt 4.8). Należy zastosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać produktu leczniczego Vgenfli, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg). We wszystkich przypadkach należy w odpowiedni sposób monitorować zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego i w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie.

Immunogenność
Ponieważ Vgenfli jest produktem białkowym, może wywoływać odczyny immunologiczne (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego, tzn. ból, światłowstręt lub zaczerwienienie, gdyż mogą to być objawy świadczące o nadwrażliwości.

Działania ogólnoustrojowe
Po wstrzyknięciu doszklistkowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane, m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo–zatorowe; istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vgenfli w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV wtórną do krótkowzroczności, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu, przemijający napad niedokrwienny mózgu lub zawał mięśnia sercowego. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w okresie stosowania tego produktu leczniczego.

Inne
Podobnie jak w przypadku leczenia doszklistkowego AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności innymi preparatami anty-VEGF, w przypadku stosowania produktu leczniczego Vgenfli znajdują zastosowanie następujące informacje:

- Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia afliberceptem podawanym jednocześnie do obu oczu na poziomie ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.1). Jeśli jednocześnie wykonywane jest leczenie obu oczu, może to spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyń). Brak danych na temat jednoczesnego stosowania afliberceptu z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (ogólnoustrojowego lub miejscowego – do oka).
- Do czynników ryzyka mogących prowadzić do przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu lekami anty-VEGF wysiękowej postaci AMD należy rozległe i (lub) daleko posunięte odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie afliberceptem, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.
- Należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami plamki w stadium 3 lub 4.
- W razie pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznawiać leczenia do całkowitego wygojenia się pęknięcia.
- Podawanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:
    - pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
    - wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje ≥50% całkowitej powierzchni zmiany;
- Podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach śródgałkowych.
- Afliberceptu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie

leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszklistkowym afliberceptu (patrz punkt 4.6).

- Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z niedokrwiennym CRVO i BRVO. Leczenie nie jest zalecane u pacjentów, u których występują kliniczne objawy nieodwracalnej utraty wzroku spowodowanej niedokrwienną postacią CRVO/BRVO.

Populacje pacjentów, u których uzyskano ograniczone dane
Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu cukrzycy typu I oraz u chorych na cukrzycę ze stężeniem HbA1c przekraczającym 12% bądź z proliferacyjną retinopatią cukrzycową.
Afliberceptu nie badano u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki czy obecność otworu plamki. Nie ma także doświadczenia ze stosowaniem afliberceptu w leczeniu chorych na cukrzycę z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Opisane powyżej braki informacji powinny być brane pod uwagę przez lekarza podczas stosowania afliberceptu u tych pacjentów.

W odniesieniu do CNV wtórnej do krótkowzroczności brak jest doświadczeń ze stosowaniem afliberceptu w leczeniu pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego, pacjentów, których wcześniej poddano leczeniu CNV wtórnej do krótkowzroczności, oraz pacjentów ze zmianami pozaplamkowymi.

Ważne informacje o niektórych składnikach
Produkt leczniczy zawiera:

- mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".
- 0,003 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,01 ml lub 0,015 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy zapytać pacjenta, czy rozpoznano u niego jakiekolwiek alergie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie badano wspomagającego zastosowania terapii fotodynamicznej (PDT, ang. *photodynamic therapy*) z użyciem werteporfiny i afliberceptu, nie ustalono więc profilu bezpieczeństwa takiego leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszklistkowym afliberceptu (patrz punkt 4.4).

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania afliberceptu u kobiet w okresie ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3).

Mimo że ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu śródgałkowym jest bardzo niska, nie należy stosować afliberceptu w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią
W oparciu o bardzo ograniczone dane dotyczące ludzi, aflibercept może nieznacznie przenikać do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Aflibercept jest dużą cząsteczką białka i oczekuje się, że ilość leku wchłoniętego przez niemowlę będzie minimalna. Wpływ afliberceptu na noworodka/niemowlę karmione piersią jest nieznany.

Jako środek ostrożności nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania afliberceptu.

Płodność
Wyniki badań na zwierzętach z wysoką ekspozycją ogólnoustrojową wskazują, że aflibercept może upośledzać płodność zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (patrz punkt 5.3). Takich efektów nie spodziewa się po podaniu śródgałkowym, ze względu na bardzo niską ekspozycję ogólnoustrojową.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Wstrzyknięcie afliberceptu wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U pacjentów mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia związane z zabiegiem wstrzyknięcia lub badaniem oczu. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania prawidłowych funkcji wzrokowych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ośmiu badaniach III fazy populację objętą oceną bezpieczeństwa stanowiło łącznie 3102 pacjentów. Wśród nich, 2501 było leczonych dawką zalecaną wynoszącą 2 mg.

Ciężkie oczne działania niepożądane w badanym oku, związane z procedurą wstrzyknięcia, występowały z częstością mniejszą niż 1 na 1900 wstrzyknięć doszklistkowych afliberceptu i obejmowały one: ślepotę, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, zaćmę urazową, zaćmę, krwotok do ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego oraz wzrost ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.4).

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych afliberceptem) obejmowały: krwotok spojówkowy (25%), krwotok siatkówkowy (11%), zmniejszoną ostrość widzenia (11%), ból oka (10%), zaćmę (8%), wzrost ciśnienia śródgałkowego (8%), odłączenie ciała szklistego (7%) i męty w ciele szklistym (7%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione poniżej obejmują wszystkie działania niepożądane z ośmiu badań III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności z potencjalną możliwością związku przyczynowego z zabiegiem wstrzyknięcia leku lub produktem leczniczym.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję:

Bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

Tabela 1: Wszystkie pojawiające się w trakcie leczenia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów w badaniach III fazy (połączone w jedną pulę dane z poszczególnych badań III fazy dla następujących wskazań: wysiękowego AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności) lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość***
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zmniejszona ostrość widzenia, krwotok siatkówkowy, krwotok spojówkowy, ból oka
	Często	Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki*, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, krwotok do ciała szklistego, zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, nadżerka rogówki, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, odłączenie ciała szklistego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, punktowate zapalenie rogówki, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej
	Niezbyt często	Zapalenie wnętrza gałki ocznej**, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zmętnienia soczewki, ubytek nabłonka rogówki, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powieki, rozbłyski w komorze przedniej, obrzęk rogówki
	Rzadko	Ślepota, zaćma urazowa, zapalenie ciała szklistego, ropostek, zapalenie naczyń siatkówki
	Nieznana	Zapalenie twardówki****, okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki****

* Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD. Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących wysiękowej postaci AMD.

** Zapalenie wnętrza gałki ocznej z dodatnimi i ujemnymi posiewami.

*** W okresie po wprowadzeniu do obrotu, raporty dotyczące nadwrażliwości w tym wysypka, świąd, pokrzywka oraz pojedyncze przypadki ciężkich reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych.

**** Na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach III fazy w wysiękowej postaci AMD zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwotoku spojówkowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych ranibizumabem i afliberceptem.

Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe (ATEs, ang. *Arterial Thromboembolic Events*) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF. Po doszklistkowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru mózgu i zawału serca.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem afliberceptu, z udziałem pacjentów z AMD, DME, RVO, CNV wtórną do krótkowzroczności obserwowano niską częstotliwość występowania tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nie wykazano znaczących różnic między grupami poddanymi

leczeniu afliberceptem a grupami kontrolnymi.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności afliberceptu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 4 mg w odstępach miesięcznych, miały również miejsce pojedyncze przypadki przedawkowania w dawce 8 mg.

Przedawkowanie zwiększoną objętością wstrzyknięcia może zwiększyć ciśnienie śródgałkowe. Dlatego też w razie przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe, a jeżeli lekarz prowadzący uzna to za niezbędne, należy rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 6.6).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne,
kod ATC: S01LA05.

Vgenfli jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/.

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1.

Aflibercept jest produkowany w komórkach DG44 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF.

Mechanizm działania
Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (PlGF, ang. *Placental Growth Factor*,) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonka. VEGF działa za pośrednictwem dwóch receptorów kinaz tyrozynowych, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonka. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PlGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.

Działanie farmakodynamiczne

Wysiękowa postać AMD

Wysiękowa postać AMD charakteryzuje się patologiczną neowaskularyzacją podsiatkówkową (ang. *Choroidal Neovascularisation*, CNV). Wyciek krwi i płynu z CNV może spowodować pogrubienie lub obrzęk siatkówki i (lub) krwawienie podsiatkówkowe lub wewnątrzsiatkówkowe, co prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku.

U pacjentów leczonych afliberceptem (jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez trzy kolejne miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące), grubość centralnej części siatkówki [CRT, ang. *Central Retinal Thickness*] uległa zmniejszeniu niedługo po rozpoczęciu leczenia, a średni rozmiar CNV zmniejszył się. Podobne wyniki obserwowano podczas comiesięcznego leczenia ranibizumabem w dawce 0,5 mg.

W badaniu VIEW1, przy pomocy optycznej koherentnej tomografii (OCT, ang. *Optical Coherence Tomography*), odnotowano średnie zmniejszenie CRT (-130 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące aflibercept 2 mg i -129 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab 0,5 mg, pomiarów dokonano w tygodniu 52). Również w 52. tygodniu badania VIEW2 odnotowano średnie zmniejszenie CRT przy pomocy OCT (-149 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące aflibercept 2 mg i -139 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab w dawce 0,5 mg). Zmniejszenie wielkości CNV i zmniejszenie CRT na ogół utrzymywały się w drugim roku badań.

Badanie ALTAIR przeprowadzono wśród japońskich pacjentów z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, wykazując podobne wyniki do uzyskanych w badaniach VIEW, stosując 3 początkowe, comiesięczne iniekcje afliberceptu 2 mg, następnie jedno wstrzyknięcie po kolejnych 2 miesiącach, a potem kontynuowano leczenie stosując schemat dawkowania „treat-and-extend", w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami były zmienne (dostosowanie odstępów o 2 lub o 4 tygodnie), do maksymalnie 16 tygodni, według wcześniej określonych kryteriów. W 52. tygodniu odnotowano średnie zmniejszenie centralnej grubości siatkówki (CRT) w OCT o -134,4 i -126,1 mikrometrów odpowiednio dla grupy z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie i grupy z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Odsetek pacjentów bez obecności płynu w OCT w 52. tygodniu wynosił odpowiednio 68,3% i 69,1% w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Zmniejszenie CRT na ogół utrzymywało się w obu ramionach leczenia w drugim roku badania ALTAIR.

Badanie ARIES zaprojektowano w celu oceny równoważności schematu dawkowania „treat-and-extend" afliberceptu 2 mg, rozpoczętego bezpośrednio po podaniu 3 początkowych, comiesięcznych iniekcji i jednego dodatkowego wstrzyknięcia po 2 miesiącach, w porównaniu ze schematem dawkowania „treat-and-extend" rozpoczętym po pierwszym roku leczenia. W przypadku pacjentów wymagających częstszego dawkowania niż co 8 tygodni, przynajmniej raz w trakcie badania, CRT pozostawało wyższe, ale średnia redukcja CRT od oceny wyjściowej do 104. tygodnia wynosiła -160,4 mikrometrów, podobnie jak w przypadku pacjentów leczonych w odstępach co 8 tygodni lub rzadziej.

Obrzęk plamki żółtej wtórny do CRVO i BRVO

W przebiegu CRVO i BRVO dochodzi do niedokrwienia siatkówki, które daje sygnał do uwalniania VEGF, co z kolei destabilizuje połączenia zamykające i sprzyja proliferacji komórek śródbłonka. Zwiększenie ekspresji VEGF wiąże się z uszkodzeniem bariery krew-siatkówka, zwiększoną przepuszczalnością naczyń, obrzękiem siatkówki i powikłaniami związanymi z neowaskularyzacją.

U pacjentów leczonych afliberceptem w dawce 2 mg, którzy otrzymali 6 comiesięcznych wstrzyknięć wystąpiła stała, szybka i wyraźna odpowiedź w zakresie parametrów morfologicznych (mierzona poprawą średniej CRT). W tygodniu 24. redukcja CRT była statystycznie większa w porównaniu z grupami kontrolnymi we wszystkich trzech badaniach (COPERNICUS w CRVO: -457 w porównaniu z -145 mikrometrami; GALILEO w CRVO: -449 w porównaniu z -169 mikrometrami; VIBRANT w BRVO: -280 w porównaniu z -128 mikrometrami). Odnotowany spadek wyjściowej CRT utrzymywał się do zakończenia każdego badania – tzn. do

tygodnia 100. W badaniu COPERNICUS, do tygodnia 76. W badaniu GALILEO i do tygodnia 52. w badaniu VIBRANT.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Cukrzycowy obrzęk plamki jest konsekwencją retinopatii cukrzycowej i charakteryzuje się wzrostem przepuszczalności naczyń i uszkodzeniem naczyń włosowatych siatkówki, co może prowadzić do pogorszenia ostrości widzenia.

U pacjentów leczonych afliberceptem, z których większość była sklasyfikowana jako pacjenci z cukrzycą typu II, obserwowano szybką i utrzymującą się odpowiedź w zakresie parametrów morfologicznych (CRT, poziom DRSS).

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} stwierdzono statystycznie istotny wyższy średni spadek wartości wyjściowej CRT w 52. tygodniu badania u pacjentów leczonych afliberceptem w porównaniu do grupy kontrolnej poddawanej laseroterapii: odpowiednio o -192,4 i -183,1 mikrometra w grupach leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz o -66,2 i -73,3 mikrometra w grupach kontrolnych. W 100. tygodniu spadek utrzymywał się nadal i wynosił w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} odpowiednio -195,8 i -191,1 mikrometra w grupach leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz -85,7 i -83,9 mikrometra w grupach kontrolnych.

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} oceniano w sposób wstępnie określony ≥2-stopniową poprawę w skali DRSS. Wskaźnik DRSS był ocenialny u 73,7% pacjentów w badaniu VIVID^{DME} i u 98,3% pacjentów w badaniu VISTA^{DME}. W 52. tygodniu badania odpowiednio u 27,7% i 29,1% w grupach leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz u 7,5% i 14,3% w grupach kontrolnych wystąpiła ≥2-stopniowa poprawa DRSS. W 100. tygodniu odpowiednie odsetki wynosiły 32,6% i 37,1% w grupach leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz 8,2% i 15,6% w grupach kontrolnych.

W badaniu VIOLET porównywano trzy różne schematy dawkowania afliberceptu w dawce 2 mg w leczeniu DME, po co najmniej jednym roku leczenia ze stałymi odstępami między dawkami, w którym to roku leczenie rozpoczynano od pięciu kolejnych comiesięcznych dawek, a następnie podawano lek co 2 miesiące. W 52. tygodniu i 100. tygodniu badania, tj. w drugim i trzecim roku leczenia, średnie zmiany CRT były klinicznie podobne w grupach leczonych według schematów: „treat-and-extend" (2T&E), w zależności od potrzeby (*pro re nata*) (2PRN) oraz leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni (2Q8) i wynosiły odpowiednio -2,1, 2,2 i -18,8 mikrometra w 52. tygodniu oraz 2,3, -13,9 i -15,5 mikrometra w 100. tygodniu.

Neowaskularyzacja podsiatkówkowa wtórna do krótkowzroczności

Neowaskularyzacja podsiatkówkowa (CNV) wtórna do krótkowzroczności jest częstą przyczyną utraty wzroku u osób dorosłych z patologiczną krótkowzrocznością. Choroba rozwija się w drodze mechanizmu gojenia się ran w następstwie pęknięć błony Brucha i stanowi najbardziej zagrażający wzrokowi mechanizm w przebiegu patologicznej krótkowzroczności.

U pacjentów leczonych afliberceptem w badaniu MYRROR (jedno wstrzyknięcie podano na początku leczenia, a dodatkowe wstrzyknięcia podano w przypadku utrzymywania się choroby lub nawrotu), wartość CRT spadła krótko po rozpoczęciu leczenia, na korzyść afliberceptu w 24. tygodniu (odpowiednio -79 i -4 mikrometry w grupie leczonej afliberceptem w dawce 2 mg oraz w grupie kontrolnej) i utrzymywała się do 48. tygodnia.
Dodatkowo średni rozmiar zmian CNV uległ zmniejszeniu.

<u>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u>

Wysiękowa postać AMD

Bezpieczeństwo i skuteczność afliberceptu oceniano u pacjentów z wysiękową postacią AMD

w dwóch podwójnie maskowanych, randomizowanych badaniach wieloośrodkowych z aktywną kontrolą (VIEW1 i VIEW2), w których łącznie 2 412 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (1817 leczonych afliberceptem). Wiek pacjentów wynosił od 49 do 99 lat (średnio 76 lat). W tych badaniach klinicznych około 89% (1616/1817) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia afliberceptem było w wieku 65 lat lub starszych, a około 63% (1139/1817) było w wieku 75 lat lub starszych. W każdym badaniu pacjentów w stosunku 1:1:1:1 losowo przydzielono do 1 z 4 następujących schematów dawkowania:

1) aflibercept w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept w dawce 2 mg co 4 tygodnie (aflibercept 2Q4);
3) aflibercept w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (aflibercept 0,5Q4); oraz
4) ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (ranibizumab 0,5Q4).

W drugim roku badań pacjenci nadal otrzymywali tę samą dawkę, do której zostali początkowo zrandomizowani, ale według zmodyfikowanego schematu dawkowania, kierującego się oceną wpływu na widzenie oraz efektów anatomicznych, ze zdefiniowanym przez protokół maksymalnym odstępem dawkowania wynoszącym 12 tygodni.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów leczonych zgodnie z protokołem (ang. *Per Protocol Set*), u których utrzymano widzenie tj. utrata mniej niż 15 liter w badaniu ostrości wzroku w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W 52. tygodniu badania VIEW1, 95,1% pacjentów w grupie aflibercept 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4.
W 52. tygodniu badania VIEW2, 95,6% pacjentów w grupie aflibercept 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4. W obu badaniach leczenie afliberceptem okazało się nie gorsze i klinicznie równoważne w porównaniu do grupy ranibizumab 0,5Q4.

Szczegółowe wyniki połączonej analizy obu badań są przedstawione w tabeli 2 i na rycinie 1 poniżej.

Tabela 2: Wyniki w zakresie skuteczności w 52. tygodniu (pierwotna analiza) i w 96. tygodniu; połączone dane z badań VIEW1 i VIEW2[B)]

Kryterium skuteczności	**Aflibercept 2Q8** [E)] (aflibercept w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie) **(N = 595)**	
	52 tydzień	96 tydzień	52 tydzień	96 tydzień
Średnia liczba wstrzyknięć od punktu wyjściowego	7,6	11,2	12,3	16,5
Średnia liczba iniekcji od 52 do 96 tygodnia		4,2		4,7
Odsetek pacjentów z utratą < 15 liter względem wartości początkowej (PPS[A])	95,33%[B)]	92,42%	94,42% [B)]	91,60%
Różnica[C)] (95% CI)[D)]	0,9% (-1,7; 3,5)[F)]	0,8% (-2,3; 3,8)[F)]		
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS[A)] względem wartości początkowej	8,40	7,62	8,74	7,89
Różnica na podstawie średniej zmiany LS [A)] (liczba liter ETDRS)[C)] (95% CI)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem punktu wyjściowego	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Różnica[C)] (95% CI)[D)]	-1,5% (-6,8, 3,8)	1,8% (-3,5, 7,1)		

A) BCVA: Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA
PPS: Per Protocol Set (wg protokołu)

B) Wszystkie analizy zostały wykonane na pełnym zbiorze danych (FAS, ang. *Full Analysis Set*), metodą przeniesienia ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *Last Observation Carried Forward*) z wyjątkiem odsetka pacjentów z zachowaną ostrością wzroku w 52 tygodniu, która jest wykonana na zbiorze wg protokołu

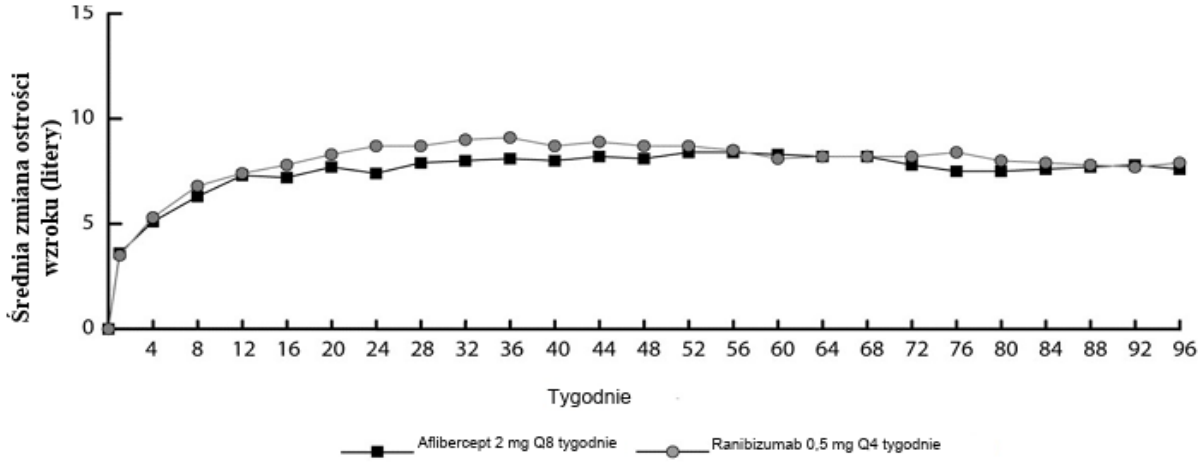
C) Różnica jest wartością w grupie afliberceptu minus wartość w grupie ranibizumabu. Wartość dodatnia oznacza przewagę afliberceptu.

D) Przedział ufności (CI, ang. *Confidence interval*) obliczony poprzez aproksymację do krzywej normalnej.

E) Po rozpoczęciu leczenia trzema dawkami podawanymi co miesiąc.

F) Przedział ufności leżący całkowicie powyżej progu -10% oznacza równoważność afliberceptu względem ranibizumabu.

Rycina 1. Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 96. tygodnia na podstawie połączonych danych pochodzących z badań VIEW1 i VIEW2



W połączonej analizie danych z VIEW1 i VIEW2 aflibercept wykazał znamienne klinicznie zmiany względem wartości początkowej we wstępnie określonym drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności na podstawie kwestionariusza funkcji wzroku National Eye Institute (NEI VFQ-25, ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*), bez klinicznie istotnych różnic w porównaniu z ranibizumabem. Wielkość tych zmian była podobna do zmian obserwowanych w publikacjach, które odpowiadały uzyskaniu 15 liter w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA, ang. *Best Corrected Visual Acuity*).

W drugim roku badań skuteczność zazwyczaj utrzymywała się do ostatniej oceny w tygodniu 96. i 2-4% pacjentów wymagało wszystkich wstrzyknięć wykonywanych co miesiąc, a jedna trzecia pacjentów wymagała co najmniej jednego wstrzyknięcia z odstępem pomiędzy dawkami wynoszącym tylko jeden miesiąc.

Spadek średniej powierzchni CNV był widoczny we wszystkich grupach dawkowania w obu badaniach.

Wyniki skuteczności we wszystkich ocenianych podgrupach (np. wiek, płeć, pochodzenie etniczne, wyjściowa ostrość wzroku, rodzaj zmiany, rozległość zmiany) w każdym badaniu oraz w połączonej analizie były zgodne z wynikami uzyskanymi w ogólnej populacji.

ALTAIR było 96-tygodniowym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem z udziałem 247 pacjentów japońskich z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, zaprojektowanym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu stosowanego w schemacie dawkowania „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami według dwóch różnych schematów (o 2 i o 4 tygodnie).

Wszyscy pacjenci otrzymywali comiesięczne dawki afliberceptu 2 mg przez 3 miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie po kolejnych 2 miesiącach. W tygodniu 16 pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup leczonych:

1) aflibercept w schemacie „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie oraz
2) aflibercept w schemacie „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie.

Decyzję o wydłużeniu lub skróceniu odstępu między kolejnymi dawkami podejmowano na podstawie parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych zdefiniowanych w protokole, przy czym maksymalny odstęp między dawkami wynosił 16 tygodni w przypadku obu grup.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była średnia zmiana BCVA pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 52. Drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek pacjentów z utratą ≤15 liter oraz odsetek pacjentów z poprawą BCVA o co

najmniej 15 liter pomiędzy oceną wyjściową a tygodniem 52.

W tygodniu 52 pacjenci w grupie leczonej schematem „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie zyskali średnio 9,0 liter w stosunku do oceny wyjściowej w porównaniu z 8,4 litery u osób w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie [różnica w liczbie liter obliczona metodą najmniejszych kwadratów [LS] (95% CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Odsetek pacjentów z utratą ≤ 15 liter w obu grupach leczonych był podobny (96,7% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 95,9% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie). Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter w tygodniu 52 wynosił 32,5% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 30,9% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Odsetek pacjentów, u których wydłużono odstęp między dawkami do 12 tygodni lub dłużej wynosił 42,3% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 49,6% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie.
Ponadto w grupie, w której modyfikowano odstępy między dawkami o 4 tygodnie, u 40,7% pacjentów odstęp wydłużono do 16 tygodni. Podczas ostatniej wizyty do 52 tygodnia, u 56,8% i 57,8% pacjentów - odpowiednio - w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie zaplanowano termin kolejnego wstrzyknięcia po okresie 12 tygodni lub dłuższym.

W drugim roku badania skuteczność na ogół utrzymywała się aż do ostatniej oceny w 96. tygodniu włącznie: pacjenci w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie zyskali średnio 7,6 liter w stosunku do oceny wyjściowej, a pacjenci w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie 6,1 litery. Odsetek pacjentów, u których wydłużono odstęp między dawkami do 12 tygodni lub dłużej wynosił 56,9% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 60,2% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Podczas ostatniej wizyty przed 96. tygodniem, u 64,9% i 61,2% pacjentów - odpowiednio - w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie zaplanowano termin kolejnego wstrzyknięcia po okresie 12 tygodni lub dłuższym. W drugim roku leczenia zarówno pacjenci w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie otrzymali średnio odpowiednio 3,6 i 3,7 wstrzyknięć. W ciągu 2 lat leczenia pacjenci otrzymali średnio 10,4 wstrzyknięć.

Profil bezpieczeństwa dotyczący gałki ocznej i profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego były podobne do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego w głównych badaniach VIEW1 i VIEW2.

ARIES było 104-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniem z udziałem 269 pacjentów z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, zaprojektowanym w celu oceny równoważności pod względem skuteczności, jak również bezpieczeństwa schematu dawkowania „treat-and-extend” rozpoczynanego po podaniu 3 kolejnych, dawek comiesięcznych, a następnie jednego dodatkowego wstrzyknięcia po 2 miesiącach, w porównaniu ze schematem dawkowania „treat-and-extend” rozpoczynanym po pierwszym roku leczenia.

W badaniu ARIES oceniano również odsetek pacjentów, którzy wymagali częstszego leczenia niż co 8 tygodni, w zależności od decyzji badacza. Spośród 269 pacjentów, 62 pacjentów otrzymało częstsze dawkowanie przynajmniej raz w trakcie trwania badania. Tacy pacjenci kontynuowali udział w badaniu i otrzymywali leczenie według najlepszej oceny klinicznej badacza, ale nie częściej niż co 4 tygodnie, a po tym czasie możliwe było ponowne wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami. Średni odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami leku po podjęciu decyzji o zastosowaniu częstszego leczenia wynosił 6,1 tygodnia. W 104. tygodniu wartość BCVA była niższa u pacjentów wymagających intensywniejszego leczenia przynajmniej raz w czasie trwania badania, w porównaniu z pacjentami, którzy tego nie wymagali, a średnia zmiana BCVA od oceny wyjściowej do zakończenia badania wynosiła +2,3 ± 15,6 liter. Wśród pacjentów, którzy otrzymali częstsze leczenie, u 85,5% ostrość wzroku została utrzymana, tzn. nastąpiła utrata mniej niż 15 liter, a u 19,4% nastąpiła poprawa o 15 liter lub więcej. Profil bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących leczenie częściej niż co 8 tygodni był porównywalny z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa w badaniach VIEW 1 i VIEW 2.

Obrzęk plamki żółtej wtórny do CRVO

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania afliberceptu u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej wtórnym do CRVO poddano ocenie w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie maskowanych badaniach kontrolowanych pozorowanym podawaniem produktu leczniczego (COPERNICUS i GALILEO), w których łącznie 358 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (217 leczonych afliberceptem). Wiek pacjentów wynosił od 22 do 89 lat (średnio 64 lata). W badaniach dotyczących CRVO około 52% (112/217) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia afliberceptem było w wieku 65 lat lub starszych, a około 18% (38/217) było w wieku 75 lat lub starszych. W obu badaniach pacjentów losowo przydzielono w proporcji 3:2 do grupy otrzymującej 2 mg afliberceptu podawanego co 4 tygodnie (2Q4) lub do grupy kontrolnej otrzymującej pozorowane iniekcje co 4 tygodnie, w sumie 6 iniekcji.

Po podaniu 6 kolejnych comiesięcznych iniekcji pacjenci otrzymywali leczenie tylko wtedy, gdy spełniali określone wcześniej kryteria leczenia, z wyjątkiem pacjentów z grupy kontrolnej w badaniu GALILEO, którzy nadal otrzymywali terapię pozorowaną (kontrola kontroli) aż do 52. tygodnia. Począwszy od tego punktu czasowego, wszyscy pacjenci byli leczeni, jeśli spełniali określone wcześniej kryteria.

W obu badaniach głównym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, którzy w 24. tygodniu uzyskali co najmniej 15 liter w BCVA w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Drugorzędową zmienną skuteczności była zmiana ostrości wzroku w 24. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W obu badaniach różnica pomiędzy badanymi grupami była statystycznie istotna i wskazywała na przewagę afliberceptu. Maksymalna poprawa ostrości wzroku została osiągnięta w 3. miesiącu leczenia z późniejszą stabilizacją osiągniętej ostrości wzroku i CRT, aż do 6. miesiąca.
Ta statystycznie istotna różnica utrzymywała się przez 52 tygodnie.

Szczegółowe wyniki analizy obu badań przedstawiono w tabeli 3 i na rysunku 2 poniżej.

Tabela 3: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24, 52 i 76/100 (pełen zestaw analiz z LOCF[C]) w badaniach COPERNICUS i GALILEO

Kryterium skuteczności	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	Tydzień 24		**Tydzień 52**		**Tydzień 100**		**Tydzień 24**		**Tydzień 52**		**Tydzień 76**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (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 Q4 (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Kontrola (N = 68)**	**Aflibercept[G)] 2 mg (N = 103)**	**Kontrola[G)] (N = 68)**
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Ważona różnica[A,B)] (95% CI) Wartość p	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p=0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3;42,6) p=0,0004	
Średnia zmiana BCVA [C)] mierzona przy pomocy skali liter ETDRS[C)] w porównaniu z wartościami wyjściowymi (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)
Różnica średniej LS[A,C,D)] (95% CI) Wartość p	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p=0,0070	

A) Różnica wynika z aflibercept 2 mg Q4 minus kontrola.
B) Różnicę i przedział ufności (CI) obliczono przy użyciu testu Cochrana-Mantela-Haenszela (CMH) dostosowanego do regionu (Ameryka w porównaniu z resztą świata w badaniu COPERNICUS i Europa w porównaniu z obszarem Azja/Pacyfik w badaniu GALILEO) i kategorii wartości wyjściowej BCVA (>20/200 i ≤20/200).
C) BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best-corrected visual acuity*)
ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*)

SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA

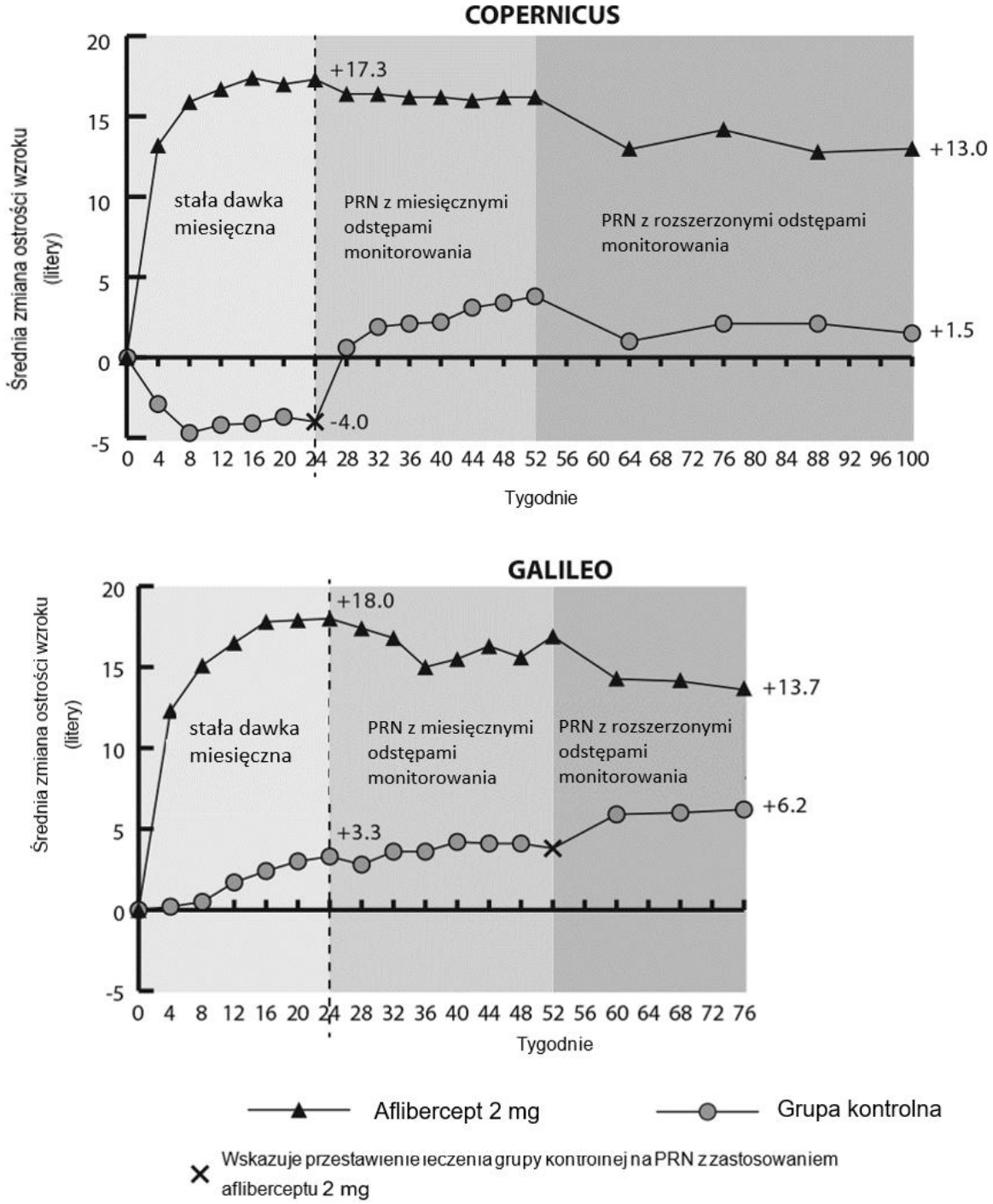
D) Średnia różnica i przedział ufności w metodzie LS na podstawie modelu ANCOVA z takimi czynnikami jak grupa leczona, region (Ameryka w porównaniu z resztą świata w badaniu COPERNICUS i Europa w porównaniu z obszarem Azja/Pacyfik w badaniu GALILEO) oraz kategoria wartości wyjściowej BCVA (>20/200 i ≤20/200)

E) W badaniu COPERNICUS, pacjenci z grupy kontrolnej mogli otrzymywać aflibercept w razie potrzeby nawet co 4 tygodnie w okresie od 24. do 52. tygodnia; pacjenci odbywali wizyty co 4 tygodnie.

F) W badaniu COPERNICUS, zarówno pacjenci z grupy kontrolnej jak i pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej aflibercept 2 mg otrzymywali aflibercept 2 mg w razie potrzeby nawet co 4 tygodnie w okresie od 52. do 96. tygodnia; pacjenci odbywali obowiązkowe wizyty co kwartał, lecz w razie konieczności mogli odbywać wizyty dodatkowe z częstotliwością nawet co 4 tygodnie.

G) W badaniu GALILEO, zarówno pacjenci z grupy kontrolnej jak i pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej aflibercept 2 mg otrzymywali aflibercept 2 mg w razie potrzeby nawet co 8 tygodni w okresie od 52. do 68. tygodnia; pacjenci odbywali obowiązkowe wizyty co 8 tygodni.

Rycina 2: Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 76/100. tygodnia w zależności od leczonej grupy w badaniach COPERNICUS i GALILEO (pełen zestaw analiz)



W badaniu GALILEO u 86,4% (n=89) pacjentów z grupy leczonej afliberceptem oraz u 79,4% (n=54) pacjentów z grupy z pozorowanym leczeniem stwierdzono CRVO z zachowaną perfuzją podczas oceny wyjściowej. W tygodniu 24. odsetek ten wynosił 91,8% (n=89) w grupie leczonej afliberceptem oraz 85,5% (n=47) w grupie z pozorowanym leczeniem. Odsetki te utrzymywały się w tygodniu 76. na poziomie 84,3% (n=75) w grupie leczonej afliberceptem oraz 84,0% (n=42) w grupie z pozorowanym leczeniem.

W badaniu COPERNICUS u 67,5% (n=77) pacjentów z grupy afliberceptem oraz u 68,5% (n=50) pacjentów z grupy z pozorowanym leczeniem stwierdzono CRVO z zachowaną perfuzją podczas oceny wyjściowej. W tygodniu 24. odsetek ten wynosił 87,4% (n=90) w grupie afliberceptem oraz

58,6% (n=34) w grupie z pozorowanym leczeniem. Odsetki te utrzymywały się w tygodniu 100. na poziomie 76,8% (n=76) w grupie leczonej afliberceptem oraz 78% (n=39) w grupie z pozorowanym leczeniem. Pacjenci w grupie pozorowanego leczenia byli uprawnieni do otrzymywania preparatu aflibercept od tygodnia 24.

Korzystny wpływ leczenia afliberceptem na wzrok był podobny w wyjściowych podgrupach pacjentów z perfuzją i bez perfuzji. Wyniki dotyczące leczenia w innych ocenianych podgrupach (np. wieku, płci, rasy, wyjściowej ostrości wzroku, czasu trwania CRVO) w każdym badaniu były ogólnie zgodne z wynikami uzyskanymi w całych populacjach.

W połączonej analizie danych z GALILEO i COPERNICUS, aflibercept wykazał klinicznie istotne zmiany w stosunku do wartości wyjściowych we wcześniej określonym drugorzędowym punkcie końcowym skuteczności, Kwestionariuszu Funkcji Wzroku Narodowego Instytutu Oka (NEI VFQ-25). Wielkość tych zmian była podobna do tej opisanej w opublikowanych badaniach i odpowiadała 15-literowej poprawie ostrości wzroku w porównaniu z początkową ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA).

Obrzęk plamki w przebiegu BRVO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania afliberceptu oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie maskowanym badaniu klinicznym (VIBRANT), z zastosowaniem grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonym z udziałem pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do BRVO (w tym z niedrożnością żyły połowy siatkówki). Łącznie 181 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (91 leczonych afliberceptem). Wiek pacjentów wynosił od 42 do 94 lat (średnio 65 lat). W badaniu dotyczącym BRVO około 58% (53/91) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia afliberceptem było w wieku 65 lat lub starszych, a około 23% (21/91) było w wieku 75 lat lub starszych. W badaniu tym pacjenci zostali losowo przydzieleni, w stosunku 1 : 1, do grupy otrzymującej aflibercept w dawce 2 mg co 8 tygodni (po podaniu pierwszych sześciu dawek w odstępach comiesięcznych) i grupy poddawanej fotokoagulacji laserowej na początku badania (grupa kontrolna poddawana laseroterapii). Począwszy od 12. tygodnia badania pacjenci w grupie kontrolnej poddawanej laseroterapii, w razie konieczności mogli być poddawani dodatkowej fotokoagulacji laserowej (określanej mianem laseroterapii ratunkowej) z minimalnym odstępem czasu 12 tygodni między kolejnymi fotokoagulacjami laserowymi. Na podstawie z góry określonych kryteriów, począwszy od 24. tygodnia badania pacjenci w grupie poddawanej laseroterapii mogli otrzymać aflibercept w dawce 2 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co 8 tygodni.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu VIBRANT był odsetek pacjentów z poprawą początkowej wartości BCVA o co najmniej 15 liter w 24. tygodniu badania.
W 24. tygodniu badania grupa leczona afliberceptem miała lepsze wyniki w zakresie głównego punktu końcowego niż grupa kontrolna poddawana laseroterapii.

Drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana ostrości wzroku w tygodniu 24. W porównaniu z oceną wyjściową, która w badaniu VIBRANT była statystycznie istotna na korzyść afliberceptu. Poprawa wzroku następowała szybko i osiągała maksymalny poziom po 3 miesiącach z utrzymywaniem się efektu do 12. miesiąca.

W grupie poddawanej laseroterapii 67 pacjentów otrzymało leczenie ratunkowe za pomocą afliberceptu począwszy od 24. tygodnia badania (grupa kontrolna poddawana leczeniu aktywnemu /aflibercept 2 mg) co skutkowało poprawą ostrości wzroku o około 5 liter w okresie od 24. do 52. tygodnia badania.

Szczegółowe wyniki analizy danych uzyskanych w badaniu VIBRANT przedstawiono w tabeli 4 i rycinie 3 poniżej.

Tabela 4: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24 i 52 (pełen zestaw analiz z LOCF) uzyskane w badaniu VIBRANT

Kryterium skuteczności	**VIBRANT**			
	Tydzień 24		**Tydzień 52**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**Aktywna kontrola (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) [D)]**	**Aktywna kontrola (laser) / Aflibercept 2 mg[E)] (N = 90)**
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Ważona różnica [A,B)] (%) (95% CI) Wartość p	26,6% (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Różnica średniej LS [A,C)] (95% CI) Wartość p	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035[F]	

A) Różnica — wynik odjęcia wartości stwierdzonych w grupie kontrolnej poddawanej laseroterapii od wartości stwierdzonych w grupie otrzymującej aflibercept 2 mg Q4

B) Różnica wraz z 95% CI wyliczone ze schematu wag Mantela-Haenszela z poprawką ze względu na region (Ameryka Północna vs Japonia) i kategorię wyjściowej wartości BCVA (> 20/200 i ≤ 20/200)

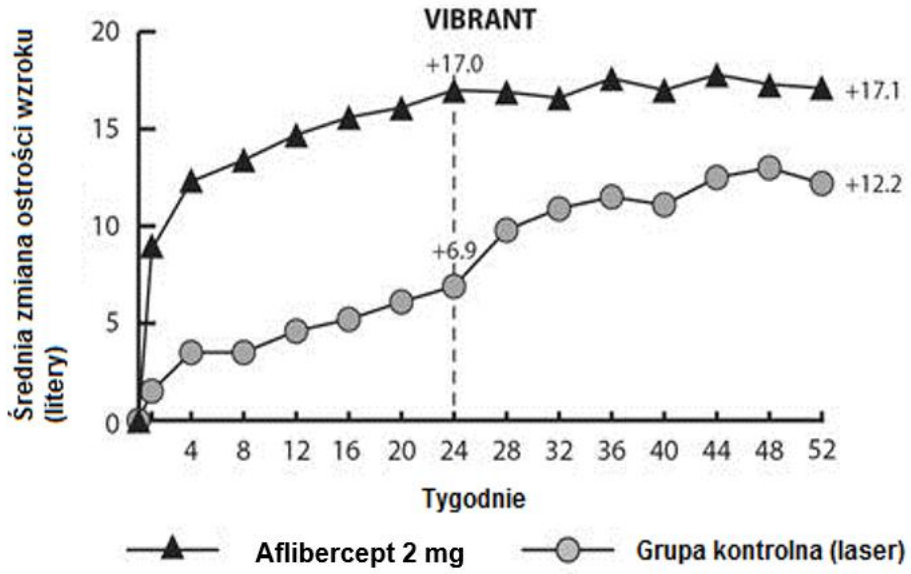
C) Różnica średniej wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) i 95% CI zostały wyliczone w oparciu o model ANCOVA, za efekty stałe przyjąwszy badaną grupę, kategorię wyjściowej wartości BCVA (> 20/200 i ≤ 20/200) i region (Ameryka Północna vs Japonia), a za współzmienną — wyjściową BCVA.

D) Począwszy od 24. tygodnia odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami u wszystkich pacjentów w grupie otrzymującej aflibercept był wydłużany z 4 do 8 tygodni, i ten schemat dawkowania stosowano do 48. tygodnia badania.

E) Począwszy od 24. tygodnia badania pacjenci w grupie poddawanej laseroterapii mogli otrzymać, w razie potrzeby, aflibercept, jeśli spełnione było co najmniej jedno kryterium określone w protokole badania do zastosowania takiego leczenia. Łącznie 67 pacjentów w tej grupie otrzymało aflibercept w ramach leczenia ratunkowego. Sztywny schemat dawkowania afliberceptu w ramach leczenia ratunkowego polegał na podaniu pierwszych 3 dawek wynoszących 2 mg w odstępach comiesięcznych i podawaniu następnych dawek w odstępach 8-tygodniowych.

F) Nominalna wartość p

Rycina 3: Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS w okresie od punktu początkowego badania do 52. tygodnia badania VIBRANT.



W punkcie początkowym odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki w grupie otrzymującej aflibercept i w grupie poddawanej laseroterapii wynosił odpowiednio 60% i 68%.
W 24. tygodniu badania proporcje były odpowiednio 80% i 67%. W grupie otrzymującej aflibercept odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki utrzymał się do 52. tygodnia badania. W grupie pacjentów poddawanych laseroterapii, którzy począwszy od 24. tygodnia badania kwalifikowali się do leczenia ratunkowego za pomocą afliberceptu, odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki wzrósł do 78% w 52. tygodniu badania.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania afliberceptu oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych (VIVID^{DME} i VISTA^{DME}) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonych z udziałem pacjentów z DME. Łącznie 862 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności, w tym 576 leczonych afliberceptem. Wiek pacjentów wynosił od 23 do 87 lat (średnio 63 lata). W badaniach dotyczących DME około 47% (268/576) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia afliberceptem było w wieku 65 lat lub starszych, a około 9% (52/576) było w wieku 75 lat lub starszych. Większość pacjentów w obu badaniach stanowili chorzy na cukrzycę typu 2.

W obu badaniach pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1 : 1 : 1 do 1 z 3 grup różniących się stosowanym leczeniem:
1) aflibercept w dawce 2 mg podawanej co 8 tygodni po początkowym podaniu 5 comiesięcznych wstrzyknięć (Aflibercept 2Q8),
2) aflibercept w dawce 2 mg podawanej co 4 tygodnie (aflibercept 2Q4),
3) grupy leczonej fotokoagulacją laserową (aktywna kontrola).

Począwszy od 24. tygodnia, pacjenci, u których ostrość wzroku uległa pogorszeniu o ustaloną w protokole badania wartość progową, kwalifikowali się do dodatkowego leczenia. Pacjenci z grup leczonych afliberceptem mogli od tego momentu być dodatkowo poddawani laseroterapii, a pacjenci z grupy kontrolnej mogli od tego momentu otrzymywać dodatkowo aflibercept.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności była w obu badaniach średnia zmiana BCVA w 52. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej i w obu grupach: aflibercept 2Q8 i aflibercept

2Q4 stwierdzono statystyczną znamienność i przewagę afliberceptu nad grupą kontrolną. Korzyść ta utrzymywała się do 100. tygodnia.

Szczegółowe wyniki uzyskane z analizy badań VIVID^{DME} i VISTA^{DME} zestawiono w tabeli 5 i rycinie 4 poniżej.

Tabela 5: Wyniki w zakresie skuteczności w 52. tygodniu i 100. tygodniu badania VIVID[DME] i badania VISTA[DME] (pełen zestaw analiz z LOCF)

Kryteria skuteczności	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52. tydzień badania			**100. tydzień badania**			**52. tydzień badania**			**100. tydzień badania**		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktywna kontrola (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktywna kontrola (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Aktywna kontrola (laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N=151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N=154)**	**Aktywna kontrola (laser) (N = 154)**
Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS[E]	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Różnica średniej LS [B,C,E] (97,5% CI)	9,1 (6,3, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Skorygowana różnica[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 Po początkowym podaniu 5 comiesięcznych dawek

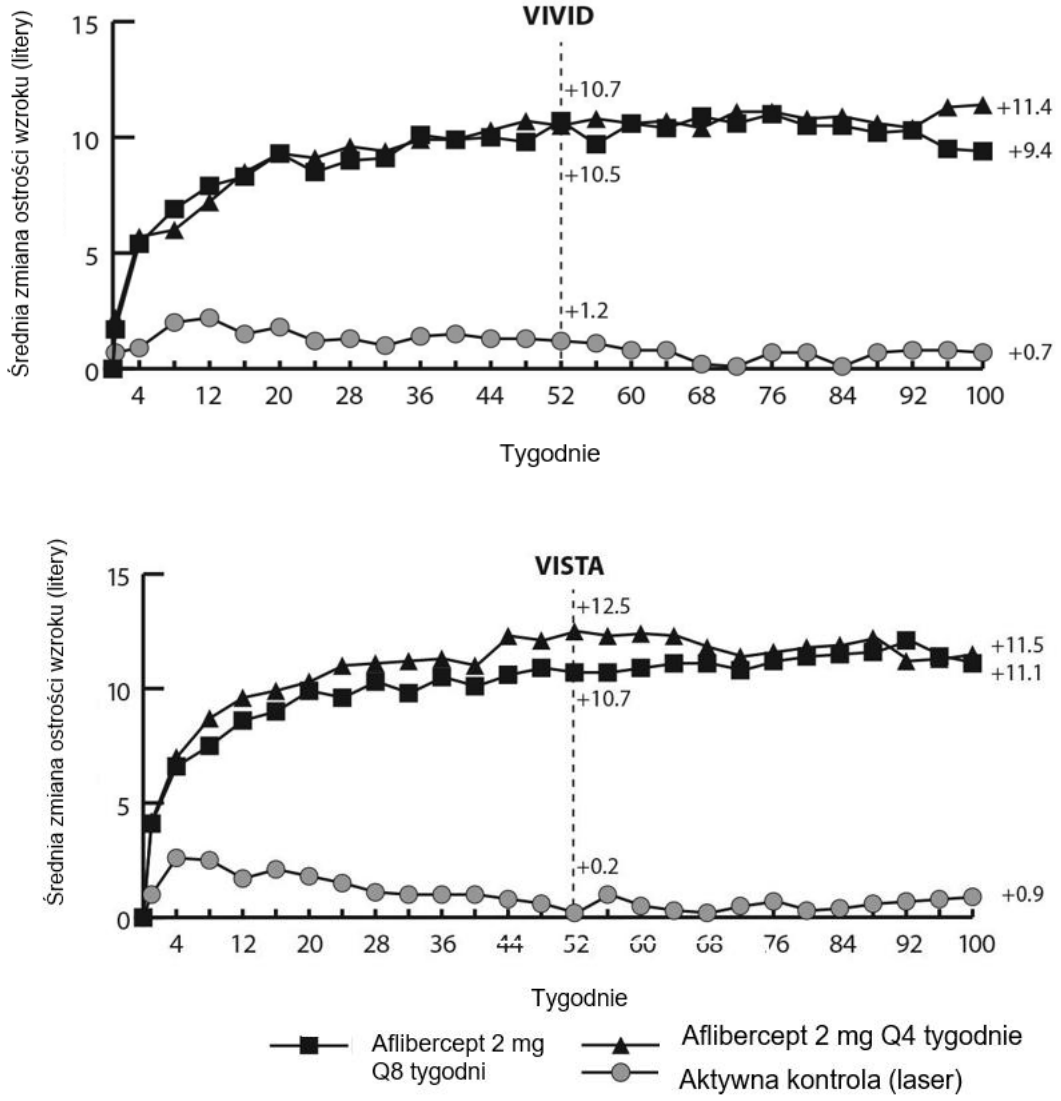
B Wartości średniej wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) oraz granice przedziałów ufności wyliczono w oparciu o model ANCOVA, przyjmując wynik pomiaru BCVA za współzmienną, a badaną grupę za czynnik. Dodatkowo jako czynnik w badaniu VIVID^{DME} uwzględniono region (Europa/Australia vs Japonia), a jako czynnik w badaniu VISTA^{DME} uwzględniono przebycie zawału mięśnia sercowego lub incydentu mózgowo-naczyniowego.

C Różnica - wyniki uzyskane w grupie leczonej afliberceptem minus wyniki uzyskane w grupie aktywnie kontrolowanej (laser)

D Różnica wraz z przedziałem ufności (CI) i poziomem istotności statystycznej testu wyliczone ze schematu wag Mantela-Haenszela z poprawką ze względu na region (Europa/Australia vs Japonia) w badaniu VIVID^{DME} i przebycie w przeszłości zawału mięśnia sercowego lub incydentu mózgowo-naczyniowego w badaniu VISTA^{DME}

E BCVA — najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*).
ETDRS — *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
LOCF — metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*)
LS — Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA
CI — przedział ufności

Rycina 4. Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS w okresie od punktu początkowego badania do 100. tygodnia badania w badaniu VIVID^{DME} i badaniu VISTA^{DME}



Efekty leczenia w podgrupach kwalifikujących się do oceny (np. w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, początkową wartość odsetka HbA1c, początkową wartość ostrości wzroku, uprzednie leczenie inhibitorami VEGF) w każdym z badań z osobna oraz w analizie danych połączonych generalnie pokrywały się z wynikami uzyskanymi w populacjach ogólnych.

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, odpowiednio, 36 (9%) i 197 (43%) pacjentów poddawanych było uprzednio leczeniu inhibitorami VEGF z co najmniej 3-miesięcznym okresem wypłukania. Efekty lecznicze w podgrupie pacjentów poddawanych leczeniu inhibitorami VEGF były podobne do stwierdzanych u pacjentów niepoddawanych leczeniu inhibitorami VEGF.

Pacjenci ze zmianami obustronnymi kwalifikowali się do leczenia za pomocą inhibitora VEGF również w drugim oku, jeśli lekarz uznał to za konieczne. W badaniu VISTADME 217 (70,7%) pacjentów poddawanych leczeniu afliberceptem otrzymywało obustronne wstrzyknięcia tego produktu leczniczego do 100. tygodnia, natomiast w badaniu VIVIDDME 97 (35,8%) pacjentów poddawanych leczeniu afliberceptem otrzymywało inny inhibitor VEGF do oka drugiego.

W niezależnym badaniu porównawczym (DRCR.net Protocol T) zastosowano elastyczny schemat dawkowania oparty na ścisłych kryteriach ponownego leczenia na podstawie OCT i wzroku. W grupie

leczonej afliberceptem (n=224) w tygodniu 52. pacjenci, którym przydzielono ten schemat leczenia, otrzymali średnio 9,2 wstrzyknięcia, co stanowi liczbę zbliżoną do liczby dawek podanych w grupie afliberceptu 2Q8 w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, podczas gdy ogólna skuteczność w grupie leczonej afliberceptem w badaniu Protocol T była porównywalna do tej w grupie afliberceptu 2Q8 w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}. W badaniu Protocol T zaobserwowano średnią poprawę o 13,3 litery, przy czym 42% pacjentów uzyskało poprawę wzroku o co najmniej 15 liter w porównaniu z oceną wyjściową. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że ogólna częstość występowania okulistycznych i nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych (w tym ATE) była porównywalna we wszystkich grupach leczenia w każdym z badań oraz pomiędzy badaniami.

W badaniu VIOLET, 100-tygodniowym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniu, prowadzonym w grupie pacjentów z DME, porównywano trzy różne schematy dawkowania produktu leczniczego aflibercept w dawce 2 mg w leczeniu DME, po co najmniej jednym roku leczenia ze stałymi odstępami między dawkami, w którym to roku leczenie rozpoczynano od pięciu kolejnych comiesięcznych dawek, a następnie podawano lek co 2 miesiące. Celem badania była ocena równoważności (non-inferiority) produktu leczniczego aflibercept w dawce 2 mg podawanego według schematu „treat-and-extend" (2T&E, w którym utrzymywano co najmniej 8- tygodniowe odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami i stopniowo wydłużano je w zależności od wyników klinicznych i anatomicznych) oraz produktu leczniczego aflibercept w dawce 2 mg podawanego w zależności od potrzeby (2PRN, w którym pacjentów obserwowano co 4 tygodnie i w razie potrzeby podawano iniekcję produktu leczniczego, w zależności od wyników klinicznych i anatomicznych), w porównaniu z produktu leczniczego aflibercept w dawce 2 mg podawanym co 8 tygodni (2Q8) w drugim i trzecim roku leczenia.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (zmiana BCVA pomiędzy oceną wyjściową i 52. tygodniem) wynosił 0,5 ± 6,7 liter w grupie 2T&E oraz 1,7 ± 6,8 liter w grupie 2PRN, w porównaniu z 0,4 ± 6,7 liter w grupie 2Q8, osiągając statystycznie co najmniej równoważność (non-inferiority) ($p<0,0001$ dla obu porównań; margines równoważności: 4 litery). Zmiany BCVA pomiędzy oceną wyjściową i 100. tygodniem były zgodne z wynikami uzyskanymi po 52. tygodniach: -0,1 ± 9,1 liter w grupie 2T&E oraz 1,8 ± 9,0 liter w grupie 2PRN, w porównaniu z 0,1 ± 7,2 liter w grupie 2Q8. Średnia liczba iniekcji podanych w okresie 100. tygodni wyniosła 12,3, 10,0 i 11,5 odpowiednio w grupach 2Q8, 2T&E i 2PRN.

Profil bezpieczeństwa okulistycznego i ogólnoustrojowego we wszystkich trzech grupach terapeutycznych był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w kluczowych badaniach VIVID i VISTA.

W grupie otrzymującej leczenie zgodnie ze schematem 2T&E, zwiększanie i zmniejszanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami było zależne od decyzji badacza; w badaniu zalecano wydłużanie odstępów o 2 tygodnie.

Neowaskularyzacja podsiatkówkowa wtórna do krótkowzroczności

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność afliberceptu poddano ocenie w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie maskowanym badaniu kontrolowanym pozorowanym podawaniem produktu leczniczego, z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów pochodzenia azjatyckiego z CNV wtórną do krótkowzroczności. Łącznie 121 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (90 leczonych afliberceptem). Wiek pacjentów wynosił od 27 do 83 lat (średnio 58 lat). W badaniu dotyczącym CNV wtórnej do krótkowzroczności około 36% (33/91) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia afliberceptem było w wieku 65 lat lub starszych, a około 10% (9/91) było w wieku 75 lat lub starszych.

Pacjentów losowo przydzielono w proporcji 3:1 do grupy otrzymującej 2 mg afliberceptu do ciała szklistego lub do grupy otrzymującej pozorowane iniekcje na początku badania z dodatkowymi wstrzyknięciami podawanymi co miesiąc w przypadku utrzymywania się lub nawrotu choroby do 24. tygodnia, w którym dokonywano oceny głównego punktu końcowego. W 24. tygodniu, pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej pozorowane iniekcje kwalifikowali się do

otrzymania pierwszej dawki afliberceptu. Następnie pacjenci w obu grupach nadal mieli możliwość otrzymywania dodatkowych iniekcji w przypadku utrzymywania się lub nawrotu choroby.

Różnica pomiędzy badanymi grupami była statystycznie istotna i wskazywała na przewagę afliberceptu w zakresie głównego punktu końcowego (zmiana BCVA) i drugorzędowego punktu końcowego potwierdzającego skuteczność (odsetek pacjentów z poprawą BCVA o 15 liter) w 24. tygodniu w odniesieniu do wartości początkowej. Różnice dotyczące obu punktów końcowych utrzymywały się do 48. tygodnia.

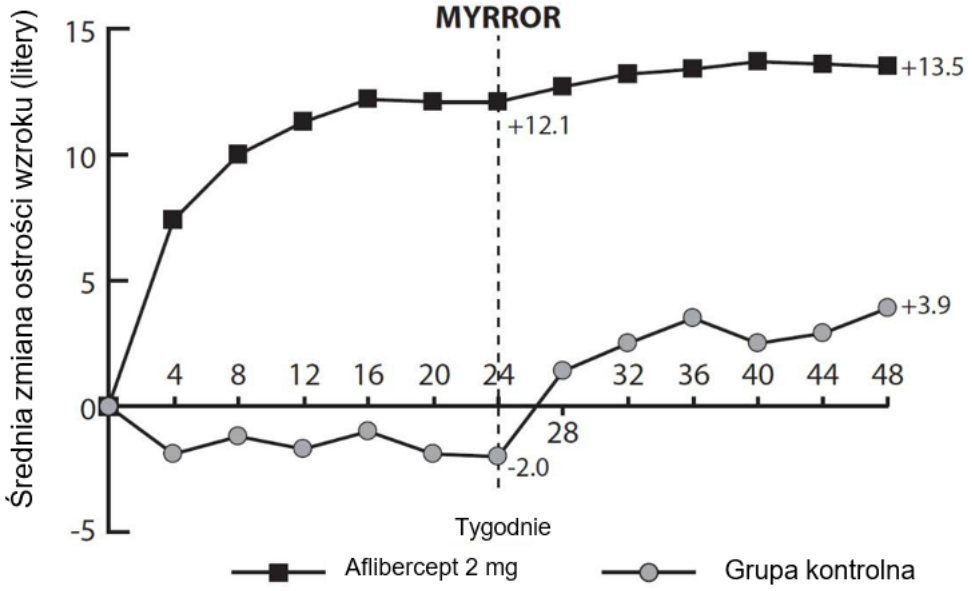
Szczegółowe wyniki analizy danych uzyskanych w badaniu MYRROR przedstawiono w tabeli 6 i rycinie 5 poniżej.

Tabela 6: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24 (pierwotna analiza) i tygodniu 48 (pełen zestaw analiz z LOCF[A)]) uzyskane w badaniu MYRROR

Kryterium skuteczności	**MYRROR**			
	24 tygodnie		**48 tygodni**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Pozorowane iniekcje (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Pozorowane iniekcje/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Średnia zmiana BCVA [B)] mierzona przy pomocy skali liter ETDRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Różnica średniej LS [C,D,E)] (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Ważona różnica [D,F)] (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*)
B) BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*) ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
C) Średnia LS: Średnie najmniejszych kwadratów w modelu ANCOVA
D) CI: przedział ufności
E) Różnica średniej LS i 95% CI na podstawie modelu ANCOVA z grupą leczoną i krajem (oznaczenia kraju) jako stałe efekty, a początkową wartością BCVA jako kowariantną
F) Różnicę i 95% CI obliczono przy użyciu testu Cochrana-Mantela-Haenszela (CMH) dostosowanego do kraju (oznaczenia kraju)

Rycina 5: Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 48. tygodnia w zależności od leczonej grupy w badaniu MYRROR (pełen zestaw analiz, LOCF)



Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego aflibercept we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wysiękowej postaci AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aflibercept jest podawany bezpośrednio do ciała szklistego, aby uzyskać odpowiedni miejscowy efekt w oku.

Wchłanianie/Dystrybucja
Aflibercept po podaniu do ciała szklistego jest wolno wchłaniany z oka do układu krążenia i występuje w krążeniu ogólnym głównie w formie nieaktywnego, stabilnego kompleksu z VEGF, natomiast tylko „wolny aflibercept" jest zdolny do wiązania endogennego VEGF.

W farmakokinetycznym badaniu cząstkowym z udziałem 6 pacjentów z neowaskularnym AMD i częstym pobieraniem próbek, maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu (ogólnoustrojowe C_{max}) było niskie, średnio około 0,02 mikrograma/ml (zakres od 0 do 0,054) w ciągu 1 do 3 dni po wstrzyknięciu 2 mg leku do ciała szklistego, a dwa tygodnie po podaniu było niewykrywalne u prawie wszystkich pacjentów. Aflibercept podawany do ciała szklistego co 4 tygodnie nie kumuluje się w osoczu.

Na modelach zwierzęcych wykazano, iż średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu jest około 50 do 500 razy niższe od stężenia afliberceptu wymaganego do hamowania aktywności biologicznej ogólnoustrojowego VEGF o 50%, zmiany ciśnienia krwi zaobserwowano po osiągnięciu stężenia około 10 mikrogramów/ml wolnego afliberceptu w krążeniu. Ciśnienie powracało do wartości wyjściowej, gdy poziom spadł poniżej około 1 mikrograma/ml. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników obserwowano, że po podaniu pacjentom do ciała szklistego 2 mg afliberceptu, średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu jest ponad 100 razy niższe niż jego stężenie wymagane do związania połowy ogólnoustrojowego VEGF (2,91 mikrograma/ml). Z tego względu występowanie ogólnoustrojowych efektów farmakodynamicznych, takich jak zmiany ciśnienia krwi, jest mało prawdopodobne.

W farmakokinetycznych badaniach uzupełniających u pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV

wtórną do krótkowzroczności średnie wartości C_{max} wolnego afliberceptu w osoczu były podobne i mieściły się w zakresie 0,03–0,05 mikrogramów/ml, a indywidualne wartości nie przekraczały 0,14 mikrogramów/ml. Następnie, zazwyczaj w ciągu tygodnia, wartości stężenia wolnego afliberceptu w osoczu obniżały się do wartości poniżej lub do granicy oznaczalności; u wszystkich pacjentów po 4 tygodniach stężenie przed podaniem kolejnej dawki było nieoznaczalne.

Eliminacja
Ponieważ aflibercept jest produktem na bazie białka, nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu.

Wolny aflibercept wiąże VEGF tworząc stabilny, nieaktywny kompleks. Podobnie jak w przypadku innych dużych białek oczekuje się, że zarówno wolny jak i związany aflibercept są usuwane poprzez katabolizm proteolityczny.

Zaburzenie czynności nerek
Nie przeprowadzono szczególnych badań z udziałem afliberceptu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Analiza właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w badaniu VIEW2, z których 40% miało zaburzenia czynności nerek (24% łagodne, 15% umiarkowane, a 1% ciężkie), nie wykazała różnic w odniesieniu do stężenia aktywnego leku po podaniu do ciała szklistego co 4 lub 8 tygodni.

Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z CRVO w badaniu GALILEO, u pacjentów z DME w badaniu $VIVID^{DME}$ i u pacjentów z CNV wtórną do krótkowzroczności w badaniu MYRROR.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nad toksycznością dawek wielokrotnych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie ogólnoustrojowe było znacznie większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi po podaniu do ciała szklistego w planowanej dawce klinicznej, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U małp otrzymujących aflibercept do ciała szklistego przy ogólnoustrojowej ekspozycji przekraczającej maksymalne dawki podawane ludziom, obserwowano nadżerki i owrzodzenia nabłonka oddechowego w małżowinach nosowych. Na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (NOAEL, ang. *No Observed Adverse Effect Level*) wynoszącym 0,5 mg/oko u małp ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept była odpowiednio 42- i 56-krotnie większa w przeliczeniu na C_{max} i AUC w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u pacjentów.

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwego działania mutagennego lub rakotwórczego afliberceptu.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonych na ciężarnych królikach wykazano, że podany dożylnie (3 do 60 mg/kg) jak również podskórnie (0,1 do 1 mg/kg) aflibercept ma wpływ na rozwój wewnątrzmaciczny. Dawki na poziomie NOAEL u samic wynosiły odpowiednio 3 mg/kg lub 1 mg/kg. Nie zidentyfikowano poziomu NOAEL w odniesieniu do rozwoju płodowego. Przy dawce 0,1 mg/kg ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept w oparciu o C_{max} i łączne AUC była odpowiednio o około 17 i 10 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po podaniu do ciała szklistego dawki 2 mg.
Wpływ na płodność samców i samic oceniano w ramach 6-miesięcznego badania na małpach, którym podawano dożylnie aflibercept w dawkach od 3 do 30 mg/kg. Na wszystkich poziomach dawek obserwowano brak występowania lub nieregularne miesiączki związane ze zmianami w poziomie hormonów płciowych żeńskich oraz zmiany w morfologii i ruchliwości plemników. Na podstawie C_{max} i AUC w odniesieniu do wolnego afliberceptu podawanego dożylnie w dawce 3 mg/kg ogólnoustrojowa ekspozycja była odpowiednio o około 4 900-krotnie i 1 500-krotnie większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi po podaniu leku do ciała szklistego w dawce 2 mg. Wszystkie

zmiany były odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy (lodowaty) 100%
Sacharoza
Sodu chlorek
Polisorbat 20 (E 432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 25°C) do 24 godzin.
Po otwarciu blistra należy zachować warunki aseptyczne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jednorazowa ampułkostrzykawka typu Luer-Lock o pojemności 1 ml (PFS; objętość napełnienia: 165 mikrolitrów roztworu) wykonana z żywicy polimeru cykloolefinowego (COP), z zatyczką wykonaną z gumy chlorobutylowej. Strzykawka jest zamknięta tłokiem wykonanym z gumy chlorobutylowej pokrytej usieciowanym silikonem.

Każdy kartonik zawiera jedną PFS o nominalnej objętości napełnienia 165 mikrolitrów roztworu do wstrzyknięć doszklistkowych.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jedna ampułkostrzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użytku, wyłącznie do jednego oka.
Pobranie wielu dawek z ampułkostrzykawki może zwiększyć ryzyko zanieczyszczenia i późniejszego zakażenia.
Nie otwierać jałowego blistra z ampułkostrzykawką poza czystym pomieszczeniem zabiegowym.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu).

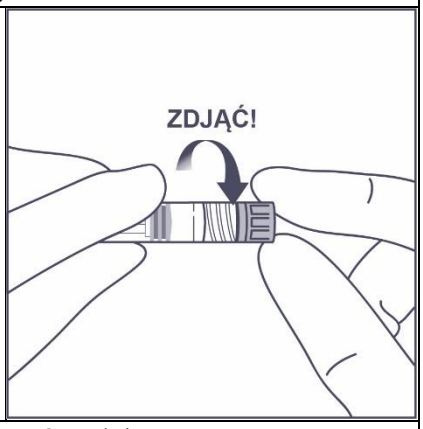
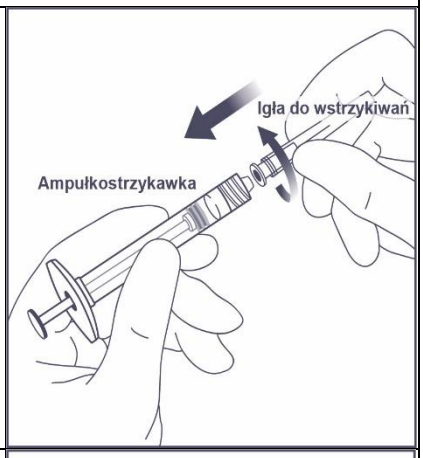
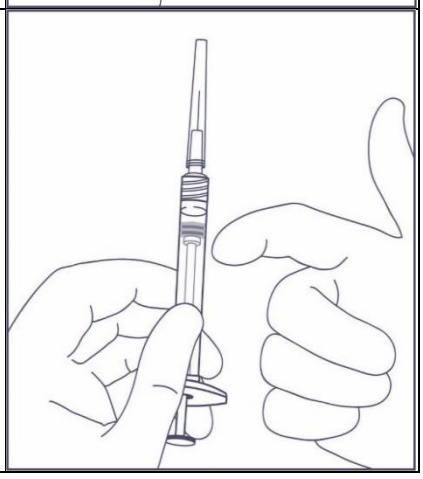
Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i (lub)

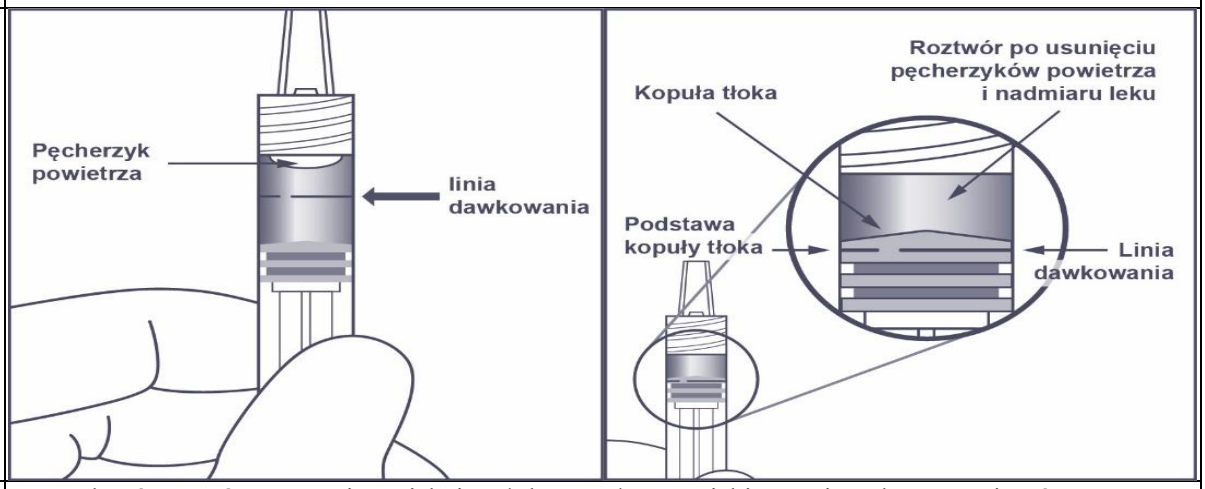
przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt leczniczy należy usunąć.

W celu wykonania wstrzyknięcia do ciała szklistego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

Instrukcja użycia ampułkostrzykawki:

Stosowanie w populacji dorosłych
W celu przygotowania ampułkostrzykawki do podania należy wykonać wszystkie poniższe kroki.

1.	Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu leczniczego Vgenfli, należy otworzyć opakowanie i wyjąć jałowy blister. Ostrożnie otworzyć blister zapewniając jałowość jego zawartości. Przechowywać strzykawkę na jałowej tacce do chwili, gdy jest się gotowym do jej złożenia.	
2.	Wyjąć strzykawkę z jałowego blistra z zastosowaniem zasad aseptyki.	
3.	Aby zdjąć nasadkę strzykawki, należy trzymać strzykawkę w jednej ręce i chwycić nasadkę kciukiem i palcem wskazującym drugiej ręki. Proszę pamiętać: należy pociągnąć nasadkę strzykawki (nie odłamywać).	
4.	Aby uniknąć utraty jałowości produktu leczniczego, nie wolno ciągnąć za tłok.	
5.	Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę do końcówki Luer-Lock strzykawki.	
6.	Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.	

7.	Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i **usunąć nadmiar produktu leczniczego powoli naciskając tłok, aż do wyrównania podstawy kopuły tłoka (nie szczytu kopułki) z linią dawkowania na strzykawce** (co odpowiada 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu). **Uwaga:** Dokładne pozycjonowanie tłoka jest bardzo ważne, ponieważ jego nieprawidłowe pozycjonowanie może prowadzić do podania dawki większej lub mniejszej niż zalecana
	
8.	Wstrzyknąć roztwór, ostrożnie wciskając tłok ze stałym naciskiem. Nie należy wywierać dodatkowego nacisku, gdy tłok osiągnie dno strzykawki. **Nie podawać żadnych pozostałości roztworu zaobserwowanych w strzykawce.**
9.	Ampułkostrzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Pozyskiwanie wielu dawek z ampułkostrzykawki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia. Niezużytą pozostałość leku lub odpady należy utylizować zgodnie z wymogami lokalnymi.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1961/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.08.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vgenfli, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 40 mg afliberceptu*.

Każda fiolka zawiera 11,12 mg afliberceptu w 0,278 ml roztworu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,05 ml, zawierającej 2 mg afliberceptu.

*Białko fuzyjne składające się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1, produkowanych w komórkach DG44 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Każdy 1 ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 0,3 mg polisorbatu 20 (E 432).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, izoosmotyczny.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Vgenfli jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu leczenia:

- neowaskularnej (wysiękowej) postaci zwyrodnienia plamki żółtej związanego z wiekiem (AMD, ang. *Age-related Macular Degeneration*) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (jej gałęzi BRVO, ang. *Branch Retinal Vein Occlusion* lub żyły środkowej CRVO, ang. *Central Retinal Vein Occlusion*); (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*) (patrz punkt 5.1),
- zaburzeń widzenia spowodowanych neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV, ang. *Choroidal Neovascularisation*) wtórną do krótkowzroczności (CNV wtórna do krótkowzroczności) (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Vgenfli jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięcia do ciała szklistego.

Produkt leczniczy Vgenfli musi być podawany wyłącznie przez wykwalifikowanego lekarza,

doświadczonego w wykonywaniu wstrzykiwań do ciała szklistego.

Dawkowanie

Wysiękowa postać AMD

Zalecana dawka produktu leczniczego Vgenfli wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Leczenie produktem Vgenfli rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach. Następnie odstęp pomiędzy dawkami wydłuża się do dwóch miesięcy.

Na podstawie oceny przez lekarza parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub może zostać bardziej wydłużony według zasady dawkowania „treat-and-extend", w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami wydłuża się o 2 lub 4 tygodnie na tyle, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych.
W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

Nie ma wymogu monitorowania pomiędzy wstrzyknięciami. Na podstawie opinii lekarza harmonogram monitorowania może być częstszy niż harmonogram wstrzyknięć.

Nie przeprowadzono badań dotyczących odstępów czasu między wstrzyknięciami dłuższych niż cztery miesiące lub krótszych niż 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

*Obrzęk plamki żółtej wtórny do niedrożności naczyń żylnych siatkówki RVO (*ang. *Retinal Vein Occlusion; jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO)*

Zalecana dawka produktu leczniczego Vgenfli wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.
Po pierwszej iniekcji, kolejne iniekcje podawane są co miesiąc. Odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt leczniczy Vgenfli należy odstawić.

Wstrzyknięcia co miesiąc kontynuuje się do uzyskania maksymalnej ostrości wzroku i (lub) ustąpienia wszystkich objawów aktywności procesu chorobowego. Może być potrzebne wykonanie trzech lub więcej kolejnych, comiesięcznych iniekcji.

Leczenie można wówczas kontynuować według schematu „treat-and-extend" stopniowo wydłużając odstępy między kolejnymi dawkami, przy utrzymującej się odpowiedzi w zakresie parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych; brak jest jednak wystarczających danych do określenia długości tych odstępów. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami.

Harmonogram wizyt kontrolnych i iniekcyjnych powinien być określony przez lekarza prowadzącego na podstawie indywidualnej reakcji pacjenta.

Monitorowanie aktywności choroby może obejmować badania przeprowadzone przez lekarza, testy czynnościowe lub badania obrazowe (np. optyczną koherentną tomografię lub angiografię fluoresceinową).

Cukrzycowy obrzęk plamki żółtej

Zalecana dawka produktu leczniczego Vgenfli wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml

roztworu.

Leczenie produktem Vgenfli rozpoczyna się od jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pięciu kolejnych dawkach, a następnie podaje się jedno wstrzyknięcie co dwa miesiące.

W oparciu o ocenę parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych dokonaną przez lekarza, odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub podlegać indywidualizacji, na przykład stosując schemat dawkowania „treat-and-extend", w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami zwiększa się zazwyczaj o 2 tygodnie, aby podtrzymać odpowiedź w zakresie parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące odstępów pomiędzy dawkami dłuższych niż 4 miesiące. W przypadku pogorszenia się parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych należy odpowiednio skrócić odstęp między kolejnymi dawkami. Nie badano odstępów pomiędzy dawkami krótszych niż 4 tygodnie (patrz punkt 5.1).

Harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego.

Jeśli z oceny parametrów wzrokowych i anatomicznych wynika, że pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia, produkt leczniczy Vgenfli należy odstawić.

Neowaskularyzacja podsiatkówkowa wtórna do krótkowzroczności

Zalecana dawka produktu leczniczego Vgenfli obejmuje pojedyncze wstrzyknięcie do ciała szklistego i wynosi 2 mg afliberceptu, co odpowiada 0,05 ml roztworu.

Jeśli parametry wzrokowe i (lub) anatomiczne wskazują na utrzymywanie się choroby, można podać dodatkowe dawki. Nawroty należy traktować jako nowy przejaw choroby.

Harmonogram monitorowania powinien być określony przez lekarza prowadzącego.

Odstęp pomiędzy dwiema dawkami nie powinien być krótszy niż 1 miesiąc.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności wątroby i (lub) nerek
Nie przeprowadzono specyficznych badań z zastosowaniem produktu leczniczego Vgenfli u pacjentów z niewydolnością wątroby i (lub) nerek.

Dostępne dane nie wskazują na konieczność dostosowywania dawki afliberceptu w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
Brak specjalnych wymagań. Istnieje ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego Vgenfli u pacjentów z DME w wieku powyżej 75 lat.

Dzieci i młodzież
Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Vgenfli u dzieci i młodzieży. Stosowanie produktu leczniczego Vgenfli u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniach: wysiękowa postać AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórna do krótkowzroczności.

Sposób podawania

Zabiegi wstrzyknięcia do ciała szklistego muszą być wykonywane przez wykwalifikowanego lekarza, doświadczonego w podawaniu iniekcji do ciała szklistego, zgodnie z medycznymi standardami i obowiązującymi wytycznymi. Należy zapewnić odpowiednie znieczulenie i jałowość, m.in. stosując miejscowo substancje bakteriobójcze o szerokim spektrum działania (np. powidon jodowany na skórę w okolicy oka, powieki i powierzchnię gałki ocznej). Zalecana jest chirurgiczna dezynfekcja rąk oraz użycie jałowych rękawiczek, jałowego obłożenia chirurgicznego i jałowej rozwórki powiek (lub

odpowiednika).

Igłę iniekcyjną należy wprowadzić do jamy ciała szklistego 3,5-4,0 mm za rąbkiem rogówki, unikając południka poziomego i kierując się w stronę środka gałki ocznej. Następnie podaje się objętość iniekcji 0,05 ml. Kolejne iniekcje należy podawać w inne miejsca twardówki.

Bezpośrednio po wstrzyknięciu do ciała szklistego pacjenci powinni być monitorowani pod kątem wzrostu ciśnienia śródgałkowego. Odpowiednie monitorowanie może polegać na kontroli ukrwienia tarczy nerwu wzrokowego lub mierzeniu ciśnienia śródgałkowego. W razie potrzeby powinien być dostępny sterylny sprzęt do paracentezy.

Po zabiegu wstrzyknięcia do ciała szklistego należy poinstruować pacjentów, aby bezzwłocznie zgłaszali wszelkie objawy sugerujące zapalenie wnętrza gałki ocznej (np. ból oka, zaczerwienienie oka, światłowstręt, niewyraźne widzenie).

Każdą fiolkę należy stosować do leczenia tylko jednego oka. Pobieranie wielu dawek z jednej fiolki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia.

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu do wstrzykiwań). Ekstrahowalna objętość fiolki to ilość, którą można pobrać z fiolki, ale nie należy jej podawać w całości. Każda fiolka produktu leczniczego Vgenfli zawiera 0,278 ml nieprzeznaczoną do wykorzystania w całości. **Nadmiar objętości musi zostać usunięty przed iniekcją zalecanej dawki** (patrz punkt 6.6).

Podanie całej objętości fiolki może doprowadzić do przedawkowania. Aby usunąć pęcherzyki powietrza razem z nadmiarem produktu leczniczego, należy powoli naciskać tłok tak, aby płaska krawędź tłoka zrównała się z linią oznaczającą 0,05 ml na strzykawce (co odpowiada 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu) (patrz punkty 4.9 oraz 6.6).

Po wykonaniu iniekcji należy wyrzucić wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Czynne lub podejrzewane zakażenie gałki ocznej lub jej okolicy.
Czynne, ciężkie zapalenie wnętrza gałki ocznej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność
W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Reakcje związane z procedurą wstrzyknięcia do ciała szklistego
Wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym wstrzyknięcia produktu leczniczego Vgenfli, miały związek z występowaniem zapalenia wnętrza gałki ocznej, stanu zapalnego wewnątrz oka, przedarciowego odwarstwienia siatkówki, przedarcia siatkówki oraz jatrogennej zaćmy urazowej (patrz punkt 4.8). Podczas podawania produktu leczniczego Vgenfli należy zawsze stosować odpowiednie aseptyczne techniki wstrzykiwań. Ponadto, należy monitorować pacjentów przez tydzień po wstrzyknięciu, co pozwoli na wczesne rozpoczęcie leczenia ewentualnego zakażenia. Pacjenta należy poinstruować o konieczności niezwłocznego zgłaszania jakichkolwiek objawów, które mogłyby sugerować zapalenie wnętrza gałki ocznej lub którekolwiek z innych zdarzeń wymienionych powyżej.

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu).

Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem (patrz punkty 4.2 oraz 6.6).
Obserwowano wzrost ciśnienia śródgałkowego w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia do ciała szklistego, w tym także produktu leczniczego Vgenfli (patrz punkt 4.8). Należy zastosować specjalne środki ostrożności u pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną jaskrą (nie należy wstrzykiwać afliberceptu, gdy ciśnienie śródgałkowe wynosi ≥ 30 mmHg). We wszystkich przypadkach należy w odpowiedni sposób monitorować zarówno ciśnienie śródgałkowe jak i ukrwienie tarczy nerwu wzrokowego i w razie potrzeby zastosować odpowiednie postępowanie.

Immunogenność
Ponieważ Vgenfli jest produktem białkowym, może wywoływać odczyny immunologiczne (patrz punkt 4.8). Należy poinstruować pacjentów, aby zgłaszali wszelkie objawy podmiotowe i przedmiotowe zapalenia śródgałkowego, tzn. ból, światłowstręt lub zaczerwienienie, gdyż mogą to być objawy świadczące o nadwrażliwości.

Działania ogólnoustrojowe
Po wstrzyknięciu doszklistkowym inhibitorów VEGF zgłaszano ogólnoustrojowe działania niepożądane, m.in. krwotoki i zdarzenia zakrzepowo–zatorowe; istnieje teoretyczne ryzyko, że może mieć to związek z hamowaniem VEGF. Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Vgenfli w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV wtórną do krótkowzroczności, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy wystąpił udar mózgu, przemijający napad niedokrwienny mózgu lub zawał mięśnia sercowego. U tych pacjentów należy zachować ostrożność w okresie stosowania tego produktu leczniczego.

Inne
Podobnie jak w przypadku leczenia doszklistkowego AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności innymi preparatami anty-VEGF, w przypadku stosowania produktu leczniczego Vgenfli znajdują zastosowanie następujące informacje:

- Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia afliberceptem podawanym jednocześnie do obu oczu na poziomie ogólnoustrojowym (patrz punkt 5.1). Jeśli jednocześnie wykonywane jest leczenie obu oczu, może to spowodować zwiększone narażenie ogólnoustrojowe, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.
- Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyń).
  Brak danych na temat jednoczesnego stosowania afliberceptu z innymi produktami leczniczymi anty-VEGF (ogólnoustrojowego lub miejscowego - do oka).
- Do czynników ryzyka mogących prowadzić do przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki po leczeniu lekami anty-VEGF wysiękowej postaci AMD należy rozległe i (lub) daleko posunięte odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki. Rozpoczynając leczenie afliberceptem, należy zachować ostrożność u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka przedarcia nabłonka barwnikowego siatkówki.
- Należy odstąpić od leczenia pacjentów z przedarciowym odwarstwieniem siatkówki lub otworami plamki w stadium 3 lub 4.
- W razie pęknięcia siatkówki należy wstrzymać się z podaniem dawki i nie wznawiać leczenia do całkowitego wygojenia się pęknięcia.
- Podawanie leku należy wstrzymać i nie wznawiać leczenia przed kolejną wyznaczoną wizytą, jeśli wystąpi:
  - pogorszenie ostrości wzroku w najlepszej korekcji (BCVA) o ≥30 liter w porównaniu z ostatnią oceną ostrości wzroku;
  - wylew podsiatkówkowy obejmujący centrum dołka siatkówki lub jeśli wielkość wylewu obejmuje ≥50% całkowitej powierzchni zmiany;
- Podawanie leku należy wstrzymać na 28 dni przed lub po wykonanych lub planowanych operacjach śródgałkowych.
- Afliberceptu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu (patrz punkt 4.6).
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszklistkowym afliberceptu

(patrz punkt 4.6).

- Istnieje ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z niedokrwiennym CRVO i BRVO. Leczenie nie jest zalecane u pacjentów, u których występują kliniczne objawy nieodwracalnej utraty wzroku spowodowanej niedokrwienną postacią CRVO/BRVO.

Populacje pacjentów, u których uzyskano ograniczone dane
Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu pacjentów z DME w przebiegu cukrzycy typu I oraz u chorych na cukrzycę ze stężeniem HbA1c przekraczającym 12% bądź z proliferacyjną retinopatią cukrzycową.
Produktu leczniczego Vgenfli nie badano u pacjentów z aktywnymi zakażeniami ogólnoustrojowymi ani u pacjentów ze współistniejącymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki czy obecność otworu plamki. Nie ma także doświadczenia ze stosowaniem produktu leczniczego Vgenfli w leczeniu chorych na cukrzycę z niewyrównanym nadciśnieniem tętniczym. Opisane powyżej braki informacji powinny być brane pod uwagę przez lekarza podczas stosowania produktu leczniczego Vgenfli u tych pacjentów.

W odniesieniu do CNV wtórnej do krótkowzroczności brak jest doświadczeń ze stosowaniem produktu leczniczego Vgenfli w leczeniu pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego, pacjentów, których wcześniej poddano leczeniu CNV wtórnej do krótkowzroczności, oraz pacjentów ze zmianami pozaplamkowymi.

Ważne informacje o niektórych składnikach
Produkt leczniczy zawiera:

- mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".
- 0,015 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy zapytać pacjenta, czy rozpoznano u niego jakiekolwiek alergie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Nie badano wspomagającego zastosowania terapii fotodynamicznej (PDT, ang. *photodynamic therapy*) z użyciem werteporfiny i produktu leczniczego Vgenfli, nie ustalono więc profilu bezpieczeństwa takiego leczenia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym
Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez 3 miesiące po ostatnim wstrzyknięciu doszklistkowym afliberceptu (patrz punkt 4.4).

Ciąża
Brak danych dotyczących stosowania afliberceptu u kobiet w okresie ciąży.
Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na zarodek i płód (patrz punkt 5.3).

Mimo że ekspozycja ogólnoustrojowa po podaniu śródgałkowym jest bardzo niska, nie należy stosować produktu leczniczego Vgenfli w czasie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią
W oparciu o bardzo ograniczone dane dotyczące ludzi, aflibercept może nieznacznie przenikać do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Aflibercept jest dużą cząsteczką białka i oczekuje się, że ilość leku wchłoniętego przez niemowlę będzie minimalna. Wpływ afliberceptu na noworodka/niemowlę karmione piersią jest nieznany.

Jako środek ostrożności nie zaleca się karmienia piersią podczas stosowania produktu leczniczego Vgenfli.

Płodność
Wyniki badań na zwierzętach z wysoką ekspozycją ogólnoustrojową wskazują, że aflibercept może upośledzać płodność zarówno u mężczyzn jak i u kobiet (patrz punkt 5.3). Takich efektów nie spodziewa się po podaniu śródgałkowym, ze względu na bardzo niską ekspozycję ogólnoustrojową.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Wstrzyknięcie produktu leczniczego Vgenfli wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. U pacjentów mogą wystąpić przejściowe zaburzenia widzenia związane z zabiegiem wstrzyknięcia lub badaniem oczu. Pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn do czasu odzyskania prawidłowych funkcji wzrokowych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W ośmiu badaniach III fazy populację objętą oceną bezpieczeństwa stanowiło łącznie 3102 pacjentów. Wśród nich, 2501 było leczonych dawką zalecaną wynoszącą 2 mg.

Ciężkie oczne działania niepożądane w badanym oku, związane z procedurą wstrzyknięcia, występowały z częstością mniejszą niż 1 na 1900 wstrzyknięć doszklistkowych produktu leczniczego Vgenfli i obejmowały one: ślepotę, zapalenie wnętrza gałki ocznej, odwarstwienie siatkówki, zaćmę urazową, zaćmę, krwotok do ciała szklistego, odłączenie ciała szklistego oraz wzrost ciśnienia śródgałkowego (patrz punkt 4.4).

Najczęstsze działania niepożądane (występujące u co najmniej 5% pacjentów leczonych produktem Vgenfli) obejmowały: krwotok spojówkowy (25%), krwotok siatkówkowy (11%), zmniejszoną ostrość widzenia (11%), ból oka (10%), zaćmę (8%), wzrost ciśnienia śródgałkowego (8%), odłączenie ciała szklistego (7%) i męty w ciele szklistym (7%).

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione poniżej obejmują wszystkie działania niepożądane z ośmiu badań III fazy dotyczących wysiękowej postaci AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności z potencjalną możliwością związku przyczynowego z zabiegiem wstrzyknięcia leku lub produktem leczniczym.

Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania, stosując następującą konwencję:

Bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane wymieniono w kolejności od najpoważniejszych.

Tabela 1: Wszystkie pojawiające się w trakcie leczenia działania niepożądane zgłaszane u pacjentów w badaniach III fazy (połączone w jedną pulę dane z poszczególnych badań III fazy dla następujących wskazań: wysiękowego AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności) lub po wprowadzeniu produktu do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość***
Zaburzenia oka	Bardzo często	Zmniejszona ostrość widzenia, krwotok siatkówkowy, krwotok spojówkowy, ból oka
	Często	Przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki*, odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, zwyrodnienie siatkówki, krwotok do ciała szklistego, zaćma, zaćma korowa, zaćma jądrowa, zaćma podtorebkowa, nadżerka rogówki, otarcie rogówki, wzrost ciśnienia śródgałkowego, niewyraźne widzenie, męty w ciele szklistym, odłączenie ciała szklistego, ból w miejscu wstrzyknięcia, uczucie obecności ciała obcego w oku, zwiększone łzawienie, obrzęk powieki, krwawienie w miejscu wstrzyknięcia, punktowate zapalenie rogówki, przekrwienie spojówek, przekrwienie gałki ocznej
	Niezbyt często	Zapalenie wnętrza gałki ocznej**, odwarstwienie siatkówki, przedarcie siatkówki, zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, zmętnienia soczewki, ubytek nabłonka rogówki, podrażnienie w miejscu wstrzyknięcia, nieprzyjemne uczucie w oku, podrażnienie powieki, rozbłyski w komorze przedniej, obrzęk rogówki
	Rzadko	Ślepota, zaćma urazowa, zapalenie ciała szklistego, ropostek, zapalenie naczyń siatkówki
	Nieznana	Zapalenie twardówki****, okluzyjne zapalenie naczyń siatkówki****

* Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD. Obserwowane jedynie w badaniach dotyczących wysiękowej postaci AMD.

** Zapalenie wnętrza gałki ocznej z dodatnimi i ujemnymi posiewami

*** W okresie po wprowadzeniu do obrotu, raporty dotyczące nadwrażliwości w tym wysypka, świąd, pokrzywka oraz pojedyncze przypadki ciężkich reakcji anafilaktycznych/rzekomoanafilaktycznych.

**** Na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach III fazy w wysiękowej postaci AMD zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwotoku spojówkowego u pacjentów przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Zwiększona częstość występowania była porównywalna u pacjentów leczonych ranibizumabem i produktem leczniczym Vgenfli.

Tętnicze powikłania zakrzepowo-zatorowe (ATEs, ang. *Arterial Thromboembolic Events*) są działaniami niepożądanymi potencjalnie związanymi z ogólnoustrojową inhibicją VEGF. Po doszklistkowym zastosowaniu inhibitorów VEGF istnieje potencjalne ryzyko tętniczych powikłań zakrzepowo-zatorowych, w tym udaru mózgu i zawału serca.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Vgenfli, z udziałem pacjentów z AMD, DME, RVO oraz CNV wtórną do krótkowzroczności obserwowano niską częstotliwość występowania tętniczych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i nie wykazano znaczących różnic między

grupami poddanymi leczeniu afliberceptem a grupami kontrolnymi.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko immunogenności produktu leczniczego Vgenfli.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano dawki do 4 mg w odstępach miesięcznych, miały również miejsce pojedyncze przypadki przedawkowania w dawce 8 mg.

Przedawkowanie zwiększoną objętością wstrzyknięcia może zwiększyć ciśnienie śródgałkowe. Dlatego też w razie przedawkowania należy monitorować ciśnienie śródgałkowe, a jeżeli lekarz prowadzący uzna to za niezbędne, należy rozpocząć odpowiednie leczenie (patrz punkt 6.6).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki oftalmologiczne / Środki antyneowaskularyzacyjne,
kod ATC: S01LA05.

Vgenfli jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Aflibercept jest rekombinowanym białkiem fuzyjnym składającym się z fragmentów domen zewnątrzkomórkowych ludzkich receptorów VEGF 1 i 2, połączonych z fragmentem Fc ludzkiej IgG1.

Aflibercept jest produkowany w komórkach DG44 jajnika chomika chińskiego (CHO) technologią rekombinacji DNA.

Aflibercept działa jako rozpuszczalny receptor przynętowy, który wiąże VEGF-A i PlGF z większym powinowactwem niż ich naturalne receptory i w ten sposób może zahamować wiązanie i aktywację tych pokrewnych receptorów VEGF.

Mechanizm działania
Czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego-A (VEGF-A) i łożyskowy czynnik wzrostu (PlGF, ang. *Placental Growth Factor*) należą do rodziny VEGF czynników angiogennych. Mogą one działać jako silne czynniki mitogenne i chemotaktyczne oraz czynniki zwiększające przepuszczalność naczyń określonych komórek śródbłonka. VEGF działa za pośrednictwem dwóch receptorów kinaz tyrozynowych, VEGFR-1 i VEGFR-2, znajdujących się na powierzchni komórek śródbłonka. PlGF wiąże się tylko z VEGFR-1, który jest także obecny na powierzchni leukocytów. Nadmierna aktywacja tych receptorów przez VEGF-A może powodować patologiczne nowotworzenie naczyń i nadmierną przepuszczalność naczyń. W tych procesach, PlGF może współdziałać z VEGF-A i jest również znany jako promotor infiltracji leukocytów oraz stanu zapalnego naczyń krwionośnych.

Działanie farmakodynamiczne

Wysiękowa postać AMD

Wysiękowa postać AMD charakteryzuje się patologiczną neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV, ang. *Choroidal Neovascularisation*). Wyciek krwi i płynu z CNV może spowodować pogrubienie lub obrzęk siatkówki i (lub) krwawienie podsiatkówkowe lub wewnątrzsiatkówkowe, co prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku.

U pacjentów leczonych aflibercepterem (jedno wstrzyknięcie na miesiąc przez trzy kolejne miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie co 2 miesiące), grubość centralnej części siatkówki [CRT, ang. *Central Retinal Thickness*] uległa zmniejszeniu niedługo po rozpoczęciu leczenia, a średni rozmiar CNV zmniejszył się. Podobne wyniki obserwowano podczas comiesięcznego leczenia ranibizumabem w dawce 0,5 mg.

W badaniu VIEW1, przy pomocy optycznej koherentnej tomografii (OCT, ang. *Optical Coherence Tomography*), odnotowano średnie zmniejszenie CRT (-130 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące aflibercept 2 mg i -129 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab 0,5 mg, pomiarów dokonano w tygodniu 52). Również w 52. tygodniu badania VIEW2 odnotowano średnie zmniejszenie CRT przy pomocy OCT (-149 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co dwa miesiące aflibercept 2 mg i -139 mikrometrów w grupie pacjentów otrzymujących co miesiąc ranibizumab w dawce 0,5 mg). Zmniejszenie wielkości CNV i zmniejszenie CRT na ogół utrzymywały się w drugim roku badań.

Badanie ALTAIR przeprowadzono wśród japońskich pacjentów z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, wykazując podobne wyniki do uzyskanych w badaniach VIEW, stosując 3 początkowe, comiesięczne iniekcje afliberceptu 2 mg, następnie jedno wstrzyknięcie po kolejnych 2 miesiącach, a potem kontynuowano leczenie stosując schemat dawkowania „treat-and-extend", w którym odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami były zmienne (dostosowanie odstępów o 2 lub o 4 tygodnie) do maksymalnie 16 tygodni, według wcześniej określonych kryteriów. W 52. tygodniu odnotowano średnie zmniejszenie centralnej grubości siatkówki (CRT) w OCT o -134,4 i -126,1 mikrometrów odpowiednio dla grupy z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie i grupy z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Odsetek pacjentów bez obecności płynu w OCT w 52. tygodniu wynosił odpowiednio 68,3% i 69,1% w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Zmniejszenie CRT na ogół utrzymywało się w obu ramionach leczenia w drugim roku badania ALTAIR.

Badanie ARIES zaprojektowano w celu oceny równoważności schematu dawkowania „treat-and-extend" afliberceptu 2 mg, rozpoczętego bezpośrednio po podaniu 3 początkowych, comiesięcznych iniekcji i jednego dodatkowego wstrzyknięcia po 2 miesiącach, w porównaniu ze schematem dawkowania „treat-and-extend" rozpoczętym po pierwszym roku leczenia. W przypadku pacjentów wymagających częstszego dawkowania niż co 8 tygodni, przynajmniej raz w trakcie badania, CRT pozostawało wyższe, ale średnia redukcja CRT od oceny wyjściowej do 104. tygodnia wynosiła −160,4 mikrometrów, podobnie jak w przypadku pacjentów leczonych w odstępach co 8 tygodni lub rzadziej.

Obrzęk plamki żółtej wtórny do CRVO i BRVO

W przebiegu CRVO i BRVO dochodzi do niedokrwienia siatkówki, które daje sygnał do uwalniania VEGF, co z kolei destabilizuje połączenia zamykające i sprzyja proliferacji komórek śródbłonka. Zwiększenie ekspresji VEGF wiąże się z uszkodzeniem bariery krew-siatkówka, zwiększoną przepuszczalnością naczyń, obrzękiem siatkówki i powikłaniami związanymi z neowaskularyzacją.

U pacjentów leczonych afliberceptem w dawce 2 mg, którzy otrzymali 6 comiesięcznych wstrzyknięć wystąpiła stała, szybka i wyraźna odpowiedź w zakresie parametrów morfologicznych (mierzona poprawą średniej CRT). W tygodniu 24. redukcja CRT była statystycznie większa w porównaniu z grupami kontrolnymi we wszystkich trzech badaniach (COPERNICUS w CRVO: -457 w porównaniu z -145 mikrometrami; GALILEO w CRVO: -449 w porównaniu z -169 mikrometrami; VIBRANT w BRVO: -280 w porównaniu z -128 mikrometrami).

Odnotowany spadek wyjściowej CRT utrzymywał się do zakończenia każdego badania – tzn. do tygodnia 100. W badaniu COPERNICUS, do tygodnia 76. W badaniu GALILEO i do tygodnia 52. w badaniu VIBRANT.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Cukrzycowy obrzęk plamki jest konsekwencją retinopatii cukrzycowej i charakteryzuje się wzrostem przepuszczalności naczyń i uszkodzeniem naczyń włosowatych siatkówki, co może prowadzić do pogorszenia ostrości widzenia.

U pacjentów leczonych afliberceptem, z których większość była sklasyfikowana jako pacjenci z cukrzycą typu II, obserwowano szybką i utrzymującą się odpowiedź w zakresie parametrów morfologicznych (CRT, poziom DRSS).

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} stwierdzono statystycznie istotny wyższy średni spadek wartości wyjściowej CRT w 52. tygodniu badania u pacjentów leczonych afliberceptem w porównaniu do grupy kontrolnej poddawanej laseroterapii: odpowiednio o -192,4 i -183,1 mikrometra w grupach leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz o -66,2 i -73,3 mikrometra w grupach kontrolnych. W 100. tygodniu spadek utrzymywał się nadal i wynosił w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} odpowiednio -195,8 i -191,1 mikrometra w grupach leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz -85,7 i -83,9 mikrometra w grupach kontrolnych.

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME} oceniano w sposób wstępnie określony ≥2-stopniową poprawę w skali DRSS. Wskaźnik DRSS był ocenialny u 73,7% pacjentów w badaniu VIVID^{DME} i u 98,3% pacjentów w badaniu VISTA^{DME}. W 52. tygodniu badania odpowiednio u 27,7% i 29,1% w grupach leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz u 7,5% i 14,3% w grupach kontrolnych wystąpiła ≥2-stopniowa poprawa DRSS. W 100. tygodniu odpowiednie odsetki wynosiły 32,6% i 37,1% w grupach leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni oraz 8,2% i 15,6% w grupach kontrolnych.

W badaniu VIOLET porównywano trzy różne schematy dawkowania afliberceptu w dawce 2 mg w leczeniu DME, po co najmniej jednym roku leczenia ze stałymi odstępami między dawkami, w którym to roku leczenie rozpoczynano od pięciu kolejnych comiesięcznych dawek, a następnie podawano lek co 2 miesiące. W 52. tygodniu i 100. tygodniu badania, tj. w drugim i trzecim roku leczenia, średnie zmiany CRT były klinicznie podobne w grupach leczonych według schematów: „treat-and-extend" (2T&E), w zależności od potrzeby (*pro re nata*) (2PRN) oraz leczonych afliberceptem w dawce 2 mg co 8 tygodni (2Q8) i wynosiły odpowiednio -2,1, 2,2 i -18,8 mikrometra w 52. tygodniu oraz 2,3, -13,9 i -15,5 mikrometra w 100. tygodniu.

Neowaskularyzacja podsiatkówkowa wtórna do krótkowzroczności

Neowaskularyzacja podsiatkówkowa (CNV) wtórna do krótkowzroczności jest częstą przyczyną utraty wzroku u osób dorosłych z patologiczną krótkowzrocznością. Choroba rozwija się w drodze mechanizmu gojenia się ran w następstwie pęknięć błony Brucha i stanowi najbardziej zagrażający wzrokowi mechanizm w przebiegu patologicznej krótkowzroczności.

U pacjentów leczonych afliberceptem w badaniu MYRROR (jedno wstrzyknięcie podano na początku leczenia, a dodatkowe wstrzyknięcia podano w przypadku utrzymywania się choroby lub nawrotu), wartość CRT spadła krótko po rozpoczęciu leczenia, na korzyść afliberceptu w 24. tygodniu (odpowiednio -79 i -4 mikrometry w grupie leczonej afliberceptem w dawce 2 mg oraz w grupie kontrolnej) i utrzymywała się do 48. tygodnia.
Dodatkowo średni rozmiar zmian CNV uległ zmniejszeniu.

<u>Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania</u>

Wysiękowa postać AMD

Bezpieczeństwo i skuteczność afliberceptu oceniano u pacjentów z wysiękową postacią AMD w dwóch podwójnie maskowanych, randomizowanych badaniach wieloośrodkowych z aktywną kontrolą (VIEW1 i VIEW2), w których łącznie 2 412 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (1817 leczonych afliberceptem). Wiek pacjentów wynosił od 49 do 99 lat (średnio 76 lat). W tych badaniach klinicznych około 89% (1616/1817) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia afliberceptem było w wieku 65 lat lub starszych, a około 63% (1139/1817) było w wieku 75 lat lub starszych. W każdym badaniu pacjentów w stosunku 1:1:1:1 losowo przydzielono do 1 z 4 następujących schematów dawkowania:

1) aflibercept w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych (aflibercept 2Q8);
2) aflibercept w dawce 2 mg co 4 tygodnie (aflibercept 2Q4);
3) aflibercept w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (aflibercept 0,5Q4); oraz
4) ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie (ranibizumab 0,5Q4).

W drugim roku badań pacjenci nadal otrzymywali tę samą dawkę, do której zostali początkowo zrandomizowani, ale według zmodyfikowanego schematu dawkowania, kierującego się oceną wpływu na widzenie oraz efektów anatomicznych, ze zdefiniowanym przez protokół maksymalnym odstępem dawkowania wynoszącym 12 tygodni.

W obu badaniach pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów leczonych zgodnie z protokołem (ang. *Per Protocol Set*), u których utrzymano widzenie tj. utrata mniej niż 15 liter w badaniu ostrości wzroku w 52. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W 52. tygodniu badania VIEW1, 95,1% pacjentów w grupie aflibercept 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4.
W 52. tygodniu badania VIEW2, 95,6% pacjentów w grupie aflibercept 2Q8 utrzymało widzenie w porównaniu do 94,4% pacjentów w grupie ranibizumab 0,5Q4. W obu badaniach leczenie afliberceptem okazało się nie gorsze i klinicznie równoważne w porównaniu do grupy ranibizumab 0,5Q4.

Szczegółowe wyniki połączonej analizy obu badań są przedstawione w tabeli 2 i na rycinie 1 poniżej.

Tabela 2: Wyniki w zakresie skuteczności w 52. tygodniu (pierwotna analiza) i w 96. tygodniu; połączone dane z badań VIEW1 i VIEW2[B)]

Kryterium skuteczności	**Aflibercept 2Q8** [E)] (aflibercept w dawce 2 mg co 8 tygodni po 3 początkowych dawkach comiesięcznych) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab w dawce 0,5 mg co 4 tygodnie) **(N = 595)**	
	52 tydzień	96 tydzień	52 tydzień	96 tydzień
Średnia liczba wstrzyknięć od punktu wyjściowego	7,6	11,2	12,3	16,5
Średnia liczba iniekcji od 52 do 96 tygodnia		4,2		4,7
Odsetek pacjentów z utratą < 15 liter względem wartości początkowej (PPS[A])	95,33%[B)]	92,42%	94,42% [B)]	91,60%
Różnica[C)] (95% CI)[D)]	0,9% (-1,7; 3,5)[F)]	0,8% (-2,3; 3,8)[F)]		
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS[A)] względem wartości początkowej	8,40	7,62	8,74	7,89
Różnica na podstawie średniej zmiany LS [A)] (liczba liter ETDRS)[C)] (95% CI)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem punktu wyjściowego	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Różnica[C)] (95% CI)[D)]	-1,5% (-6,8, 3,8)	1,8% (-3,5, 7,1)		

A) BCVA: Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA
PPS: Per Protocol Set (wg protokołu)

B) Wszystkie analizy zostały wykonane na pełnym zbiorze danych (FAS, ang. *Full Analysis Set*), metodą przeniesienia ostatniej obserwacji (LOCF, ang. *Last Observation Carried Forward*) z wyjątkiem odsetka pacjentów z zachowaną ostrością wzroku w 52 tygodniu, która jest wykonana na zbiorze wg protokołu

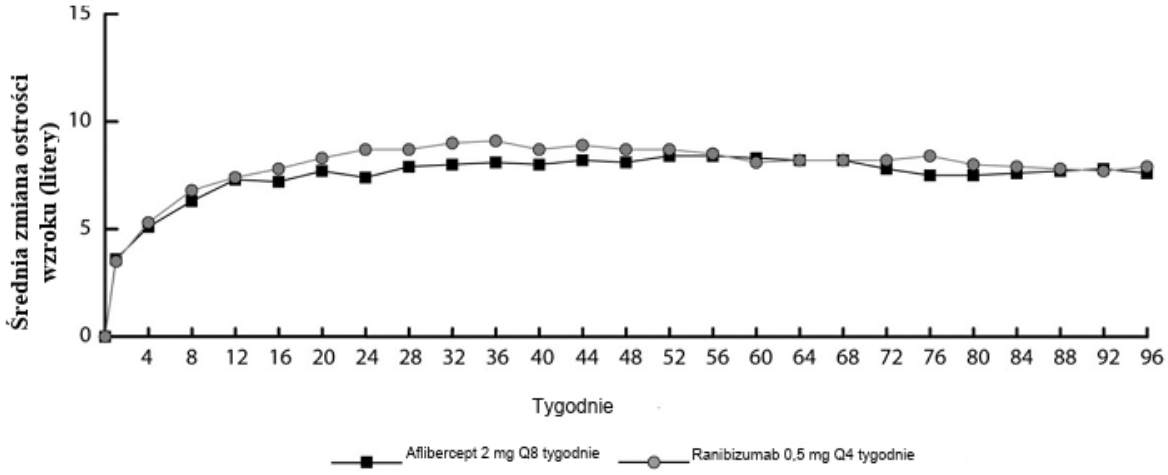
C) Różnica jest wartością w grupie afliberceptu minus wartość w grupie ranibizumabu. Wartość dodatnia oznacza przewagę leku zawierającego aflibercept.

D) Przedział ufności (CI, ang. *Confidence interval*) obliczony poprzez aproksymację do krzywej normalnej

E) Po rozpoczęciu leczenia trzema dawkami podawanymi co miesiąc.

F) Przedział ufności leżący całkowicie powyżej progu -10% oznacza równoważność aflibercept względem ranibizumabu.

Rycina 1. Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 96. tygodnia na podstawie połączonych danych pochodzących z badań VIEW1 i VIEW2



W połączonej analizie danych z VIEW1 i VIEW2 aflibercept wykazał znamienne klinicznie zmiany względem wartości początkowej we wstępnie określonym drugorzędowym punkcie końcowym dotyczącym skuteczności na podstawie kwestionariusza funkcji wzroku National Eye Institute (NEI VFQ-25, ang. *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*), bez klinicznie istotnych różnic w porównaniu z ranibizumabem. Wielkość tych zmian była podobna do zmian obserwowanych w publikacjach, które odpowiadały uzyskaniu 15 liter w zakresie najlepszej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA, ang. *Best Corrected Visual Acuity*).

W drugim roku badań skuteczność zazwyczaj utrzymywała się do ostatniej oceny w tygodniu 96., i 2-4% pacjentów wymagało wszystkich wstrzyknięć wykonywanych co miesiąc, a jedna trzecia pacjentów wymagała co najmniej jednego wstrzyknięcia z odstępem pomiędzy dawkami wynoszącym tylko jeden miesiąc.

Spadek średniej powierzchni CNV był widoczny we wszystkich grupach dawkowania w obu badaniach.

Wyniki skuteczności we wszystkich ocenianych podgrupach (np. wiek, płeć, pochodzenie etniczne, wyjściowa ostrość wzroku, rodzaj zmiany, rozległość zmiany) w każdym badaniu oraz w połączonej analizie były zgodne z wynikami uzyskanymi w ogólnej populacji.

ALTAIR było 96-tygodniowym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym badaniem z udziałem 247 pacjentów japońskich z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, zaprojektowanym w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa afliberceptu stosowanego w schemacie dawkowania „treat-and-extend" z modyfikacją odstępów między dawkami według dwóch różnych schematów (o 2 i o 4 tygodnie).

Wszyscy pacjenci otrzymywali comiesięczne dawki afliberceptu 2 mg przez 3 miesiące, a następnie jedno wstrzyknięcie po kolejnych 2 miesiącach. W tygodniu 16 pacjenci zostali poddani randomizacji w stosunku 1:1 do dwóch grup leczonych: 1) aflibercept w schemacie „treat-and-extend" z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie oraz 2) aflibercept w schemacie „treat-and-extend" z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie. Decyzję o wydłużeniu lub skróceniu odstępu między kolejnymi dawkami podejmowano na podstawie parametrów wzrokowych i (lub) anatomicznych zdefiniowanych w protokole, przy czym maksymalny odstęp między dawkami wynosił 16 tygodni w przypadku obu grup.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była średnia zmiana BCVA pomiędzy oceną wyjściową i tygodniem 52. Drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek pacjentów z utratą ≤15 liter oraz odsetek pacjentów z poprawą BCVA o co najmniej 15 liter pomiędzy oceną wyjściową a tygodniem 52.

W tygodniu 52 pacjenci w grupie leczonej schematem „treat-and-extend” z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie zyskali średnio 9,0 liter w stosunku do oceny wyjściowej w porównaniu z 8,4 litery u osób w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie [różnica w liczbie liter obliczona metodą najmniejszych kwadratów [LS] (95% CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Odsetek pacjentów z utratą ≤ 15 liter w obu grupach leczonych był podobny (96,7% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 95,9% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie). Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter w tygodniu 52 wynosił 32,5% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 30,9% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Odsetek pacjentów, u których wydłużono odstęp między dawkami do 12 tygodni lub dłużej wynosił 42,3% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 49,6% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Ponadto w grupie, w której modyfikowano odstępy między dawkami o 4 tygodnie, u 40,7% pacjentów odstęp wydłużono do 16 tygodni. Podczas ostatniej wizyty do 52 tygodnia, u 56,8% i 57,8% pacjentów - odpowiednio - w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie zaplanowano termin kolejnego wstrzyknięcia po okresie 12 tygodni lub dłuższym.

W drugim roku badania skuteczność na ogół utrzymywała się aż do ostatniej oceny w 96. tygodniu włącznie: pacjenci w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 2 tygodnie zyskali średnio 7,6 liter w stosunku do oceny wyjściowej, a pacjenci w grupie z modyfikacją odstępów między dawkami o 4 tygodnie 6,1 litery. Odsetek pacjentów, u których wydłużono odstęp między dawkami do 12 tygodni lub dłużej wynosił 56,9% w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i 60,2% w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie. Podczas ostatniej wizyty przed 96. tygodniem, u 64,9% i 61,2% pacjentów - odpowiednio - w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie zaplanowano termin kolejnego wstrzyknięcia po okresie 12 tygodni lub dłuższym. W drugim roku leczenia zarówno pacjenci w grupie z modyfikacją o 2 tygodnie i w grupie z modyfikacją o 4 tygodnie otrzymali średnio odpowiednio 3,6 i 3,7 wstrzyknięć. W ciągu 2 lat leczenia pacjenci otrzymali średnio 10,4 wstrzyknięć.

Profil bezpieczeństwa dotyczący gałki ocznej i profil bezpieczeństwa ogólnoustrojowego były podobne do profilu bezpieczeństwa zaobserwowanego w głównych badaniach VIEW1 i VIEW2.

ARIES było 104-tygodniowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniem z udziałem 269 pacjentów z wcześniej nieleczoną wysiękową postacią AMD, zaprojektowanym w celu oceny równoważności pod względem skuteczności, jak również bezpieczeństwa schematu dawkowania „treat-and-extend” rozpoczynanego po podaniu 3 kolejnych, dawek comiesięcznych, a następnie jednego dodatkowego wstrzyknięcia po 2 miesiącach, w porównaniu ze schematem dawkowania „treat-and-extend” rozpoczynanym po pierwszym roku leczenia.

W badaniu ARIES oceniano również odsetek pacjentów, którzy wymagali częstszego leczenia niż co 8 tygodni, w zależności od decyzji badacza. Spośród 269 pacjentów, 62 pacjentów otrzymało częstsze dawkowanie przynajmniej raz w trakcie trwania badania. Tacy pacjenci kontynuowali udział w badaniu i otrzymywali leczenie według najlepszej oceny klinicznej badacza, ale nie częściej niż co 4 tygodnie, a po tym czasie możliwe było ponowne wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami. Średni odstęp pomiędzy kolejnymi podaniami leku po podjęciu decyzji o zastosowaniu częstszego leczenia wynosił 6,1 tygodnia. W 104. tygodniu wartość BCVA była niższa u pacjentów wymagających intensywniejszego leczenia przynajmniej raz w czasie trwania badania, w porównaniu z pacjentami, którzy tego nie wymagali, a średnia zmiana BCVA od oceny wyjściowej do zakończenia badania wynosiła +2,3 ± 15,6 liter. Wśród pacjentów, którzy otrzymali częstsze leczenie, u 85,5% ostrość wzroku została utrzymana, tzn. nastąpiła utrata mniej niż 15 liter, a u 19,4% nastąpiła poprawa o 15 liter lub więcej. Profil bezpieczeństwa u pacjentów otrzymujących leczenie częściej niż co 8 tygodni był porównywalny z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa w badaniach VIEW 1 i VIEW 2.

Obrzęk plamki żółtej wtórny do CRVO

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania afliberceptu u pacjentów z obrzękiem plamki żółtej wtórnym

do CRVO poddano ocenie w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych, podwójnie maskowanych badaniach kontrolowanych pozorowanym podawaniem produktu leczniczego (COPERNICUS i GALILEO), w których łącznie 358 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (217 leczonych afliberceptem). Wiek pacjentów wynosił od 22 do 89 lat (średnio 64 lata). W badaniach dotyczących CRVO około 52% (112/217) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia afliberceptem było w wieku 65 lat lub starszych, a około 18% (38/217) było w wieku 75 lat lub starszych. W obu badaniach pacjentów losowo przydzielono w proporcji 3:2 do grupy otrzymującej 2 mg afliberceptu podawanego co 4 tygodnie (2Q4) lub do grupy kontrolnej otrzymującej pozorowane iniekcje co 4 tygodnie, w sumie 6 iniekcji.

Po podaniu 6 kolejnych comiesięcznych iniekcji pacjenci otrzymywali leczenie tylko wtedy, gdy spełniali określone wcześniej kryteria leczenia, z wyjątkiem pacjentów z grupy kontrolnej w badaniu GALILEO, którzy nadal otrzymywali terapię pozorowaną (kontrola kontroli) aż do 52. tygodnia. Począwszy od tego punktu czasowego, wszyscy pacjenci byli leczeni, jeśli spełniali określone wcześniej kryteria.

W obu badaniach głównym punktem końcowym oceny skuteczności był odsetek pacjentów, którzy w 24. tygodniu uzyskali co najmniej 15 liter w BCVA w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Drugorzędową zmienną skuteczności była zmiana ostrości wzroku w 24. tygodniu w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

W obu badaniach różnica pomiędzy badanymi grupami była statystycznie istotna i wskazywała na przewagę afliberceptu. Maksymalna poprawa ostrości wzroku została osiągnięta w 3. miesiącu leczenia z późniejszą stabilizacją osiągniętej ostrości wzroku i CRT, aż do 6. miesiąca. Ta statystycznie istotna różnica utrzymywała się przez 52 tygodnie.

Szczegółowe wyniki analizy obu badań przedstawiono w tabeli 3 i na rysunku 2 poniżej.

Tabela 3: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24, 52 i 76/100 (pełen zestaw analiz z LOCF[C]) w badaniach COPERNICUS i GALILEO

Kryterium skuteczności	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	Tydzień 24		**Tydzień 52**		**Tydzień 100**		**Tydzień 24**		**Tydzień 52**		**Tydzień 76**	
	Aflibercept 2 mg Q4 **(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 Q4** **(N = 103)**	**Kontrola** **(N = 68)**	**Aflibercept 2 mg** **(N = 103)**	**Kontrola** **(N = 68)**	**Aflibercept** G) **2 mg** **(N = 103)**	**Kontrola** G) **(N = 68)**
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Ważona różnica[A,B)] (95% CI) Wartość p	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8; 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1; 40,3) p=0,0003		38,3% (24,4; 52,1) p < 0,0001		27,9% (13,0; 42,7) p = 0,0004		28,0% (13,3; 42,6) p=0,0004	
Średnia zmiana BCVA C) mierzona przy pomocy skali liter ETDRS[C)] w porównaniu z wartościami wyjściowymi (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)
Różnica średniej LS[A,C,D)] (95% CI) Wartość p	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1) p=0,0070	

A) Różnica wynika z aflibercept 2 mg Q4 minus kontrola.

B) Różnicę i przedział ufności (CI) obliczono przy użyciu testu Cochrana-Mantela-Haenszela (CMH) dostosowanego do regionu (Ameryka w porównaniu z resztą świata w badaniu COPERNICUS i Europa w porównaniu z obszarem Azja/Pacyfik w badaniu GALILEO) i kategorii wartości wyjściowej BCVA (>20/200 i ≤20/200).

C) BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best-corrected visual acuity*)
ETDRS: Badanie Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*)
SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
LS: Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA

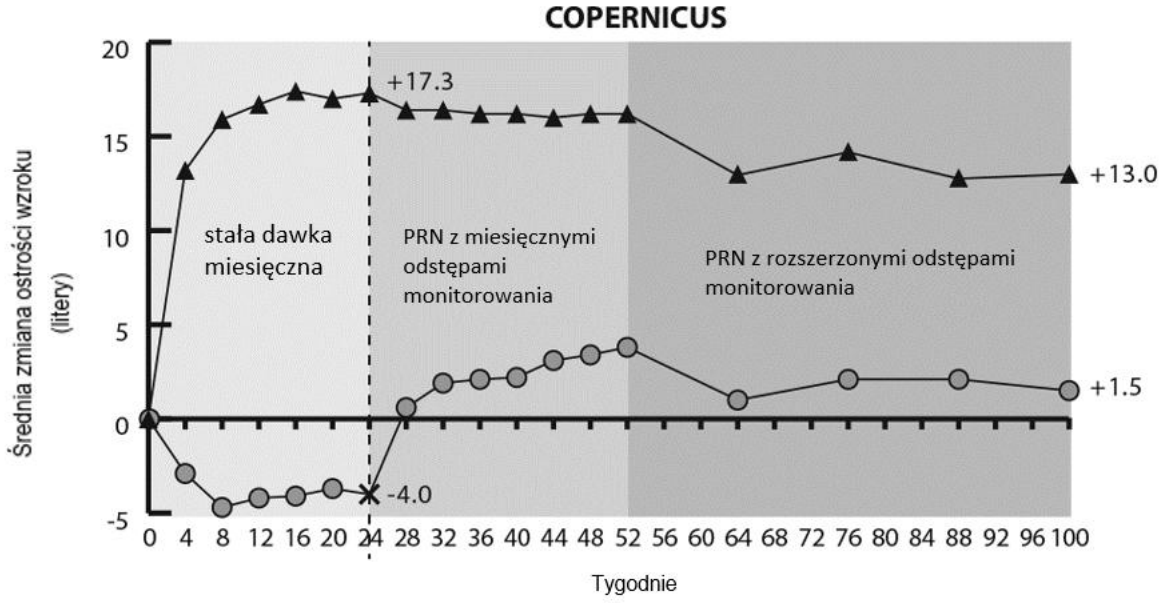
D) Średnia różnica i przedział ufności w metodzie LS na podstawie modelu ANCOVA z takimi czynnikami jak grupa leczona, region (Ameryka w porównaniu z resztą świata w badaniu COPERNICUS i Europa w porównaniu z obszarem Azja/Pacyfik w badaniu GALILEO) oraz kategoria wartości wyjściowej BCVA (>20/200 i ≤20/200)

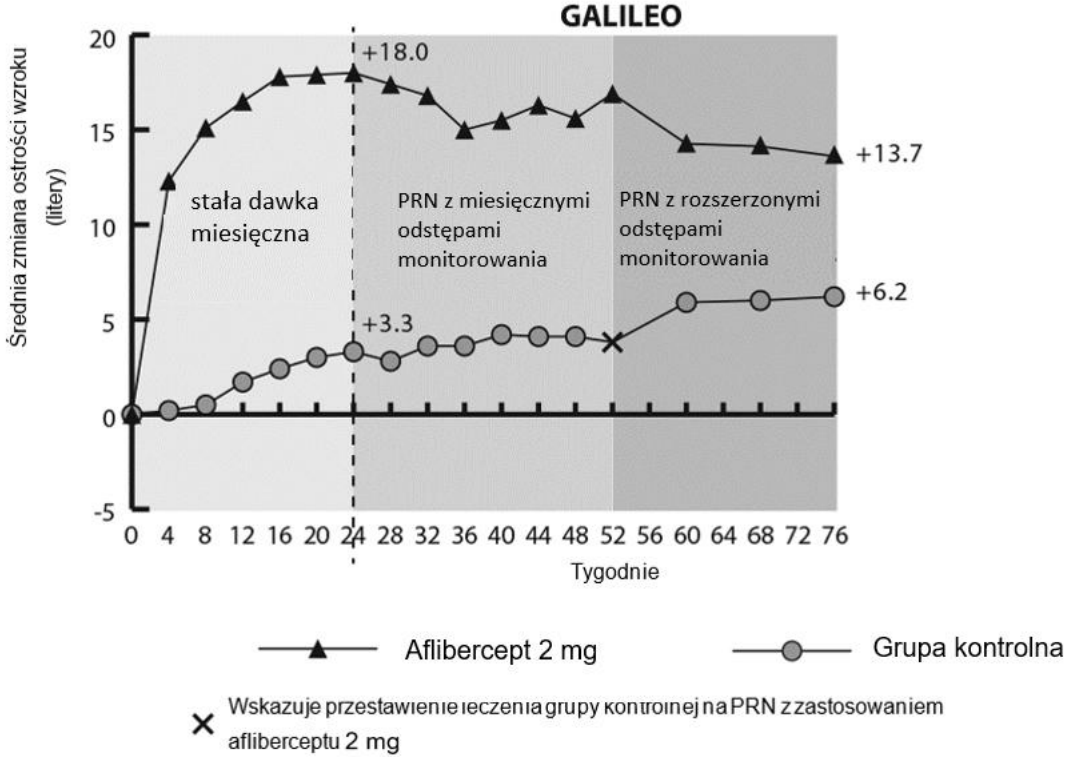
E) W badaniu COPERNICUS, pacjenci z grupy kontrolnej mogli otrzymywać produkt z afliberceptem w razie potrzeby nawet co 4 tygodnie w okresie od 24. do 52. tygodnia; pacjenci odbywali wizyty co 4 tygodnie.

F) W badaniu COPERNICUS, zarówno pacjenci z grupy kontrolnej jak i pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej aflibercept 2 mg otrzymywali aflibercept 2 mg w razie potrzeby nawet co 4 tygodnie w okresie od 52. do 96. tygodnia; pacjenci odbywali obowiązkowe wizyty co kwartał, lecz w razie konieczności mogli odbywać wizyty dodatkowe z częstotliwością nawet co 4 tygodnie.

G) W badaniu GALILEO, zarówno pacjenci z grupy kontrolnej jak i pacjenci przydzieleni do grupy otrzymującej aflibercept 2 mg otrzymywali aflibercept 2 mg w razie potrzeby nawet co 8 tygodni w okresie od 52. do 68. tygodnia; pacjenci odbywali obowiązkowe wizyty co 8 tygodni.

Rycina 2: Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 76/100. tygodnia w zależności od leczonej grupy w badaniach COPERNICUS i GALILEO (pełen zestaw analiz)





W badaniu GALILEO u 86,4% (n=89) pacjentów z grupy leczonej afliberceptem oraz u 79,4% (n=54) pacjentów z grupy z pozorowanym leczeniem stwierdzono CRVO z zachowaną perfuzją podczas oceny wyjściowej. W tygodniu 24. odsetek ten wynosił 91,8% (n=89) w grupie leczonej afliberceptem oraz 85,5% (n=47) w grupie z pozorowanym leczeniem. Odsetki te utrzymywały się w tygodniu 76. na poziomie 84,3% (n=75) w grupie leczonej afliberceptem oraz 84,0% (n=42) w grupie z pozorowanym leczeniem.

W badaniu COPERNICUS u 67,5% (n=77) pacjentów z grupy leczonej afliberceptem oraz u 68,5% (n=50) pacjentów z grupy z pozorowanym leczeniem stwierdzono CRVO z zachowaną perfuzją podczas oceny wyjściowej. W tygodniu 24. odsetek ten wynosił 87,4% (n=90) w grupie leczonej afliberceptem oraz 58,6% (n=34) w grupie z pozorowanym leczeniem. Odsetki te utrzymywały się

w tygodniu 100. na poziomie 76,8% (n=76) w grupie leczonej aflibercept oraz 78% (n=39) w grupie z pozorowanym leczeniem. Pacjenci w grupie pozorowanego leczenia byli uprawnieni do otrzymywania aflibercept od tygodnia 24.

Korzystny wpływ leczenia aflibercept na wzrok był podobny w wyjściowych podgrupach pacjentów z perfuzją i bez perfuzji. Wyniki dotyczące leczenia w innych ocenianych podgrupach (np. wieku, płci, rasy, wyjściowej ostrości wzroku, czasu trwania CRVO) w każdym badaniu były ogólnie zgodne z wynikami uzyskanymi w całych populacjach.

W połączonej analizie danych z GALILEO i COPERNICUS, aflibercept wykazał klinicznie istotne zmiany w stosunku do wartości wyjściowych we wcześniej określonym drugorzędowym punkcie końcowym skuteczności, Kwestionariuszu Funkcji Wzroku Narodowego Instytutu Oka (NEI VFQ-25). Wielkość tych zmian była podobna do tej opisanej w opublikowanych badaniach i odpowiadała 15-literowej poprawie ostrości wzroku w porównaniu z początkową ostrością wzroku w najlepszej korekcji (BCVA).

Obrzęk plamki w przebiegu BRVO

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania aflibercept oceniano w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie maskowanym badaniu klinicznym (VIBRANT), z zastosowaniem grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonym z udziałem pacjentów z obrzękiem plamki wtórnym do BRVO (w tym z niedrożnością żyły połowy siatkówki). Łącznie 181 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (91 leczonych aflibercept). Wiek pacjentów wynosił od 42 do 94 lat (średnio 65 lat). W badaniu dotyczącym BRVO około 58% (53/91) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia aflibercept było w wieku 65 lat lub starszych, a około 23% (21/91) było w wieku 75 lat lub starszych. W badaniu tym pacjenci zostali losowo przydzieleni, w stosunku 1 : 1, do grupy otrzymującej aflibercept w dawce 2 mg co 8 tygodni (po podaniu pierwszych sześciu dawek w odstępach comiesięcznych) i grupy poddawanej fotokoagulacji laserowej na początku badania (grupa kontrolna poddawana laseroterapii). Począwszy od 12. tygodnia badania pacjenci w grupie kontrolnej poddawanej laseroterapii, w razie konieczności mogli być poddawani dodatkowej fotokoagulacji laserowej (określanej mianem laseroterapii ratunkowej) z minimalnym odstępem czasu 12 tygodni między kolejnymi fotokoagulacjami laserowymi. Na podstawie z góry określonych kryteriów, począwszy od 24. tygodnia badania pacjenci w grupie poddawanej laseroterapii mogli otrzymać aflibercept w dawce 2 mg co 4 tygodnie przez 3 miesiące, a następnie co 8 tygodni.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności w badaniu VIBRANT był odsetek pacjentów z poprawą początkowej wartości BCVA o co najmniej 15 liter w 24. tygodniu badania.
W 24. tygodniu badania grupa leczona aflibercept miała lepsze wyniki w zakresie głównego punktu końcowego niż grupa kontrolna poddawana laseroterapii.

Drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności była zmiana ostrości wzroku w tygodniu 24. W porównaniu z oceną wyjściową, która w badaniu VIBRANT była statystycznie istotna na korzyść aflibercept. Poprawa wzroku następowała szybko i osiągała maksymalny poziom po 3 miesiącach z utrzymywaniem się efektu do 12. miesiąca.

W grupie poddawanej laseroterapii 67 pacjentów otrzymało leczenie ratunkowe za pomocą aflibercept począwszy od 24. tygodnia badania (grupa kontrolna poddawana leczeniu aktywnemu / aflibercept 2 mg) co skutkowało poprawą ostrości wzroku o około 5 liter w okresie od 24. do 52. tygodnia badania.

Szczegółowe wyniki analizy danych uzyskanych w badaniu VIBRANT przedstawiono w tabeli 4 i rycinie 3 poniżej.

Tabela 4: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24 i 52 (pełen zestaw analiz z LOCF) uzyskane w badaniu VIBRANT

Kryterium skuteczności	**VIBRANT**			
	Tydzień 24		**Tydzień 52**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**Aktywna kontrola (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) [D)]**	**Aktywna kontrola (laser)/ Aflibercept 2 mg[E)] (N = 90)**
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Ważona różnica [A,B)] (%) (95% CI) Wartość p	26,6% (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Średnia zmiana BCVA mierzona przy pomocy skali liter ETDRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Różnica średniej LS [A,C)] (95% CI) Wartość p	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035[F]	

A) Różnica — wynik odjęcia wartości stwierdzonych w grupie kontrolnej poddawanej laseroterapii od wartości stwierdzonych w grupie otrzymującej aflibercept 2 mg Q4

B) Różnica wraz z 95% CI wyliczone ze schematu wag Mantela-Haenszela z poprawką ze względu na region (Ameryka Północna vs Japonia) i kategorię wyjściowej wartości BCVA (> 20/200 i ≤ 20/200)

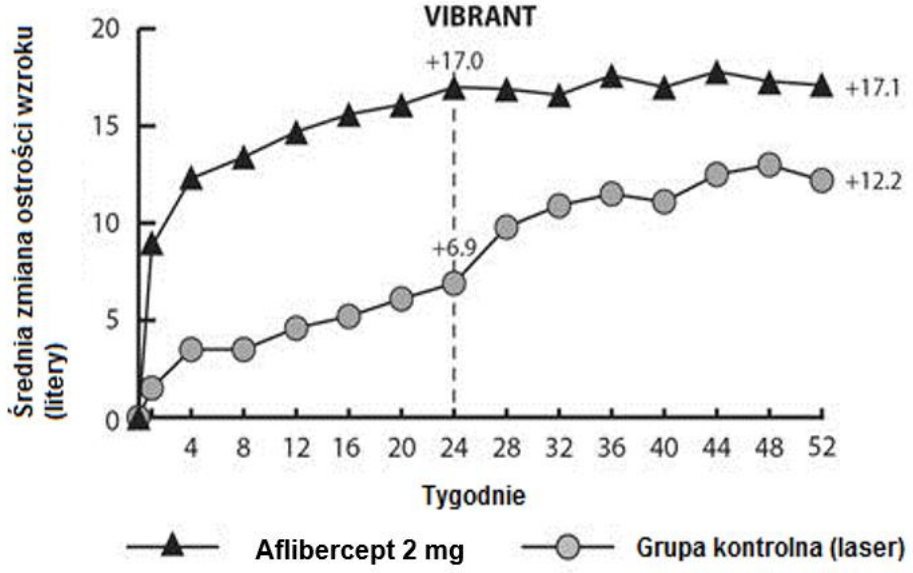
C) Różnica średniej wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) i 95% CI zostały wyliczone w oparciu o model ANCOVA, za efekty stałe przyjąwszy badaną grupę, kategorię wyjściowej wartości BCVA (> 20/200 i ≤ 20/200) i region (Ameryka Północna vs Japonia), a za współzmienną — wyjściową BCVA.

D) Począwszy od 24. tygodnia odstęp pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami u wszystkich pacjentów w grupie otrzymującej aflibercept był wydłużany z 4 do 8 tygodni, i ten schemat dawkowania stosowano do 48. tygodnia badania.

E) Począwszy od 24. tygodnia badania pacjenci w grupie poddawanej laseroterapii mogli otrzymać, w razie potrzeby, aflibercept, jeśli spełnione było co najmniej jedno kryterium określone w protokole badania do zastosowania takiego leczenia. Łącznie 67 pacjentów w tej grupie otrzymało aflibercept w ramach leczenia ratunkowego. Sztywny schemat dawkowania afliberceptu w ramach leczenia ratunkowego polegał na podaniu pierwszych 3 dawek wynoszących 2 mg w odstępach comiesięcznych i podawaniu następnych dawek w odstępach 8-tygodniowych.

F) Nominalna wartość p

Rycina 3: Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS w okresie od punktu początkowego badania do 52. tygodnia badania VIBRANT.



W punkcie początkowym odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki w grupie otrzymującej aflibercept i w grupie poddawanej laseroterapii wynosił odpowiednio 60% i 68%.
W 24. tygodniu badania proporcje były odpowiednio 80% i 67%. W grupie otrzymującej aflibercept odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki utrzymał się do 52. tygodnia badania. W grupie pacjentów poddawanych laseroterapii, którzy począwszy od 24. tygodnia badania kwalifikowali się do leczenia ratunkowego za pomocą afliberceptu, odsetek pacjentów z perfuzją siatkówki wzrósł do 78% w 52. tygodniu badania.

Cukrzycowy obrzęk plamki

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność działania afliberceptu oceniano w dwóch randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych (VIVID^{DME} i VISTA^{DME}) z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupy kontrolnej poddawanej aktywnemu leczeniu, prowadzonych z udziałem pacjentów z DME. Łącznie 862 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności, w tym 576 leczonych afliberceptem. Wiek pacjentów wynosił od 23 do 87 lat (średnio 63 lata). W badaniach dotyczących DME około 47% (268/576) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia afliberceptem było w wieku 65 lat lub starszych, a około 9% (52/576) było w wieku 75 lat lub starszych. Większość pacjentów w obu badaniach stanowili chorzy na cukrzycę typu 2.

W obu badaniach pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1 : 1 : 1 do 1 z 3 grup różniących się stosowanym leczeniem:
1) aflibercept w dawce 2 mg podawanej co 8 tygodni po początkowym podaniu 5 comiesięcznych wstrzyknięć (Aflibercept 2Q8),
2) aflibercept w dawce 2 mg podawanej co 4 tygodnie (Aflibercept 2Q4),
3) grupy leczonej fotokoagulacją laserową (aktywna kontrola).

Począwszy od 24. tygodnia, pacjenci, u których ostrość wzroku uległa pogorszeniu o ustaloną w protokole badania wartość progową, kwalifikowali się do dodatkowego leczenia. Pacjenci z grup leczonych afliberceptem mogli od tego momentu być dodatkowo poddawani laseroterapii, a pacjenci z grupy kontrolnej mogli od tego momentu otrzymywać dodatkowo aflibercept.

Głównym punktem końcowym oceny skuteczności była w obu badaniach średnia zmiana BCVA w 52. tygodniu w porównaniu do wartości wyjściowej i w obu grupach: Aflibercept 2Q8 i Aflibercept 2Q4 stwierdzono statystyczną znamienność i przewagę afliberceptu nad grupą kontrolną. Korzyść ta utrzymywała się do 100. tygodnia.

Szczegółowe wyniki uzyskane z analizy badań VIVID^{DME} i VISTA^{DME} zestawiono w tabeli 5 i rycinie 4 poniżej.

Tabela 5: Wyniki w zakresie skuteczności w 52. tygodniu i 100. tygodniu badania VIVID[DME] i badania VISTA[DME] (pełen zestaw analiz z LOCF)

Kryteria skuteczności	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52. tydzień badania			**100. tydzień badania**			**52. tydzień badania**			**100. tydzień badania**		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktywna kontrola (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**Aktywna kontrola (laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**Aktywna kontrola (laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N=151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N=154)**	**Aktywna kontrola (laser) (N = 154)**
Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS[E]	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Różnica średniej LS [B,C,E] (97,5% CI)	9,1 (6,3, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Skorygowana różnica[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 Po początkowym podaniu 5 comiesięcznych dawek

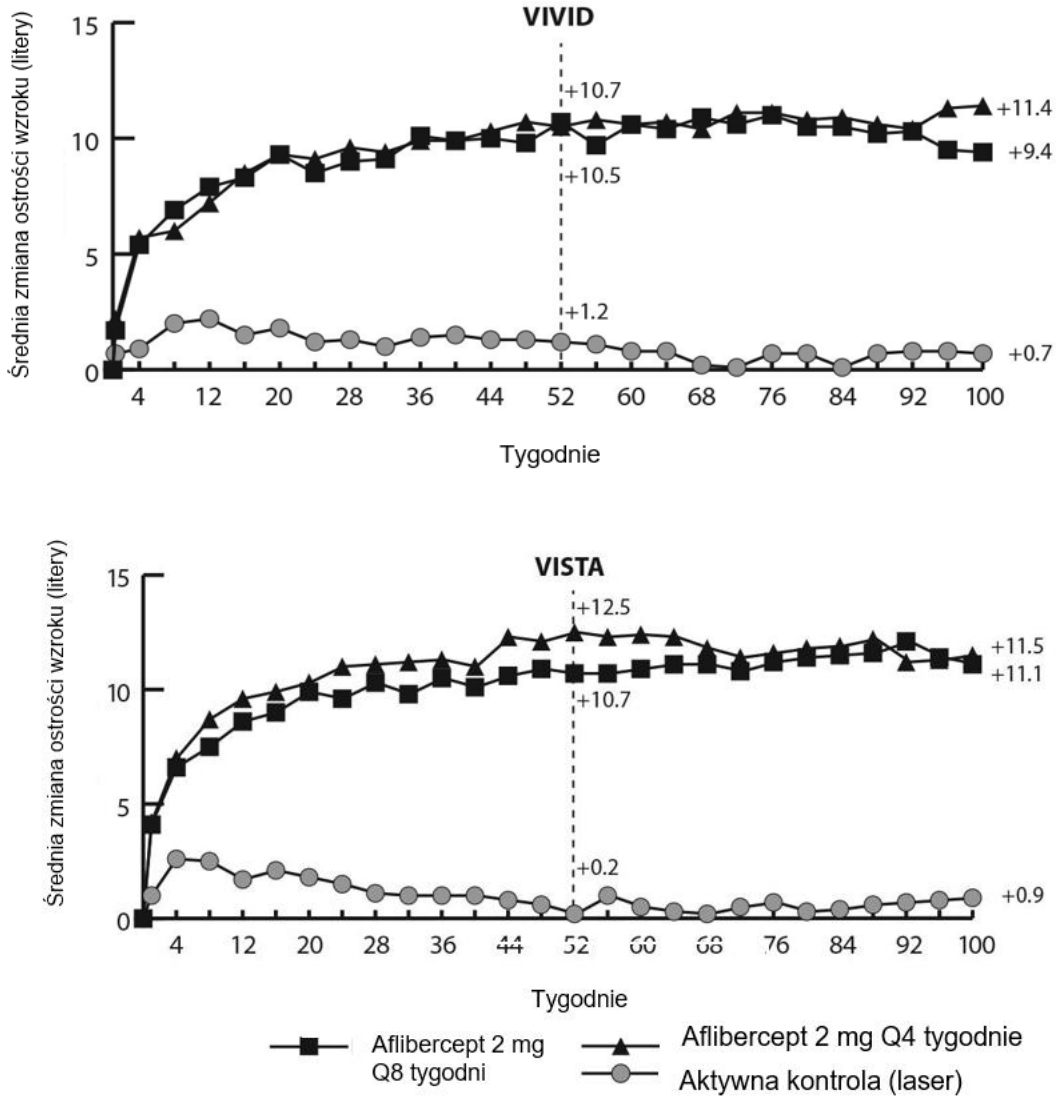
B Wartości średniej wyliczonej metodą najmniejszych kwadratów (LS) oraz granice przedziałów ufności wyliczono w oparciu o model ANCOVA, przyjmując wynik pomiaru BCVA za współzmienną, a badaną grupę za czynnik. Dodatkowo jako czynnik w badaniu VIVID^{DME} uwzględniono region (Europa/Australia vs Japonia), a jako czynnik w badaniu VISTA^{DME} uwzględniono przebycie zawału mięśnia sercowego lub incydentu mózgowonaczyniowego.

C Różnica - wyniki uzyskane w grupie leczonej afliberceptem minus wyniki uzyskane w grupie aktywnie kontrolowanej (laser)

D Różnica wraz z przedziałem ufności (CI) i poziomem istotności statystycznej testu wyliczone ze schematu wag Mantela-Haenszela z poprawką ze względu na region (Europa/Australia vs Japonia) w badaniu VIVID^{DME} i przebycie w przeszłości zawału mięśnia sercowego lub incydentu mózgowonaczyniowego w badaniu VISTA^{DME}

E BCVA — najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*).
ETDRS — *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
LOCF — metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *last observation carried forward*)
LS — Średnie najmniejszych kwadratów w teście ANCOVA
CI — przedział ufności

Rycina 4. Średnia zmiana wartości BCVA w stosunku do wartości wyjściowych wyrażona wskaźnikiem liczby liter na tablicy ETDRS w okresie od punktu początkowego badania do 100. tygodnia badania w badaniu VIVID^{DME} i badaniu VISTA^{DME}



Efekty leczenia w podgrupach kwalifikujących się do oceny (np. w podgrupach wyróżnionych ze względu na wiek, płeć, rasę, początkową wartość odsetka HbA1c, początkową wartość ostrości wzroku, uprzednie leczenie inhibitorami VEGF) w każdym z badań z osobna oraz w analizie danych połączonych generalnie pokrywały się z wynikami uzyskanymi w populacjach ogólnych.

W badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, odpowiednio, 36 (9%) i 197 (43%) pacjentów poddawanych było uprzednio leczeniu inhibitorami VEGF z co najmniej 3-miesięcznym okresem wypłukania. Efekty lecznicze w podgrupie pacjentów poddawanych leczeniu inhibitorami VEGF były podobne do stwierdzanych u pacjentów niepoddawanych leczeniu inhibitorami VEGF.

Pacjenci ze zmianami obustronnymi kwalifikowali się do leczenia za pomocą inhibitora VEGF również w drugim oku, jeśli lekarz uznał to za konieczne. W badaniu VISTA^{DME} 217 (70,7%) pacjentów poddawanych leczeniu afliberceptem otrzymywało obustronne wstrzyknięcia tego produktu leczniczego do 100. tygodnia, natomiast w badaniu VIVID^{DME} 97 (35,8%) pacjentów poddawanych leczeniu afliberceptem otrzymywało inny inhibitor VEGF do oka drugiego.

W niezależnym badaniu porównawczym (DRCR.net Protocol T) zastosowano elastyczny schemat dawkowania oparty na ścisłych kryteriach ponownego leczenia na podstawie OCT wzroku. W grupie leczonej afliberceptem (n=224) w tygodniu 52. pacjenci, którym przydzielono ten schemat leczenia,

otrzymali średnio 9,2 wstrzyknięcia, co stanowi liczbę zbliżoną do liczby dawek podanych w grupie preparatu aflibercept 2Q8 w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}, podczas gdy ogólna skuteczność w grupie leczonej afliberceptem w badaniu Protocol T była porównywalna do tej w grupie afliberceptu 2Q8 w badaniach VIVID^{DME} i VISTA^{DME}. W badaniu Protocol T zaobserwowano średnią poprawę o 13,3 litery, przy czym 42% pacjentów uzyskało poprawę wzroku o co najmniej 15 liter w porównaniu z oceną wyjściową. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa wykazały, że ogólna częstość występowania okulistycznych i nieokulistycznych zdarzeń niepożądanych (w tym ATE) była porównywalna we wszystkich grupach leczenia w każdym z badań oraz pomiędzy badaniami.

W badaniu VIOLET, 100-tygodniowym wieloośrodkowym, randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniu, prowadzonym w grupie pacjentów z DME, porównywano trzy różne schematy dawkowania afliberceptu w dawce 2 mg w leczeniu DME, po co najmniej jednym roku leczenia ze stałymi odstępami między dawkami, w którym to roku leczenie rozpoczynano od pięciu kolejnych comiesięcznych dawek, a następnie podawano lek co 2 miesiące. Celem badania była ocena równoważności (non-inferiority) afliberceptu w dawce 2 m g podawanego według schematu „treat-and-extend" (2T&E, w którym utrzymywano co najmniej 8- tygodniowe odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami i stopniowo wydłużano je w zależności od wyników klinicznych i anatomicznych) oraz afliberceptu w dawce 2 mg podawanego w zależności od potrzeby (2PRN, w którym pacjentów obserwowano co 4 tygodnie i w razie potrzeby podawano iniekcję produktu leczniczego, w zależności od wyników klinicznych i anatomicznych), w porównaniu z afliberceptem w dawce 2 mg podawanym co 8 tygodni (2Q8) w drugim i trzecim roku leczenia.

Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności (zmiana BCVA pomiędzy oceną wyjściową i 52. tygodniem) wynosił 0,5 ± 6,7 liter w grupie 2T&E oraz 1,7 ± 6,8 liter w grupie 2PRN, w porównaniu z 0,4 ± 6,7 liter w grupie 2Q8, osiągając statystycznie co najmniej równoważność (non-inferiority) ($p<0,0001$ dla obu porównań; margines równoważności: 4 litery). Zmiany BCVA pomiędzy oceną wyjściową i 100. tygodniem były zgodne z wynikami uzyskanymi po 52. tygodniach: -0,1 ± 9,1 liter w grupie 2T&E oraz 1,8 ± 9,0 liter w grupie 2PRN, w porównaniu z 0,1 ± 7,2 liter w grupie 2Q8. Średnia liczba iniekcji podanych w okresie 100. tygodni wyniosła 12,3, 10,0 i 11,5 odpowiednio w grupach 2Q8, 2T&E i 2PRN.

Profil bezpieczeństwa okulistycznego i ogólnoustrojowego we wszystkich trzech grupach terapeutycznych był podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w kluczowych badaniach VIVID i VISTA.

W grupie otrzymującej leczenie zgodnie ze schematem 2T&E, zwiększanie i zmniejszanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami było zależne od decyzji badacza; w badaniu zalecano wydłużanie odstępów o 2 tygodnie.

Neowaskularyzacja podsiatkówkowa wtórna do krótkowzroczności

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność afliberceptu poddano ocenie w randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie maskowanym badaniu kontrolowanym pozorowanym podawaniem produktu leczniczego, z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów pochodzenia azjatyckiego z CNV wtórną do krótkowzroczności. Łącznie 121 pacjentów otrzymało leczenie i spełniło kryteria oceny skuteczności (90 leczonych afliberceptem). Wiek pacjentów wynosił od 27 do 83 lat (średnio 58 lat). W badaniu dotyczącym CNV wtórnej do krótkowzroczności około 36% (33/91) pacjentów zrandomizowanych do grupy leczenia afliberceptem było w wieku 65 lat lub starszych, a około 10% (9/91) było w wieku 75 lat lub starszych.

Pacjentów losowo przydzielono w proporcji 3:1 do grupy otrzymującej 2 mg afliberceptu do ciała szklistego lub do grupy otrzymującej pozorowane iniekcje na początku badania z dodatkowymi wstrzyknięciami podawanymi co miesiąc w przypadku utrzymywania się lub nawrotu choroby do 24. tygodnia, w którym dokonywano oceny głównego punktu końcowego. W 24. tygodniu, pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej pozorowane iniekcje kwalifikowali się do otrzymania pierwszej dawki afliberceptu. Następnie pacjenci w obu grupach nadal mieli możliwość otrzymywania dodatkowych iniekcji w przypadku utrzymywania się lub nawrotu choroby.

Różnica pomiędzy badanymi grupami była statystycznie istotna i wskazywała na przewagę afliberceptu w zakresie głównego punktu końcowego (zmiana BCVA) i drugorzędowego punktu końcowego potwierdzającego skuteczność (odsetek pacjentów z poprawą BCVA o 15 liter) w 24. tygodniu w odniesieniu do wartości początkowej. Różnice dotyczące obu punktów końcowych utrzymywały się do 48. tygodnia.

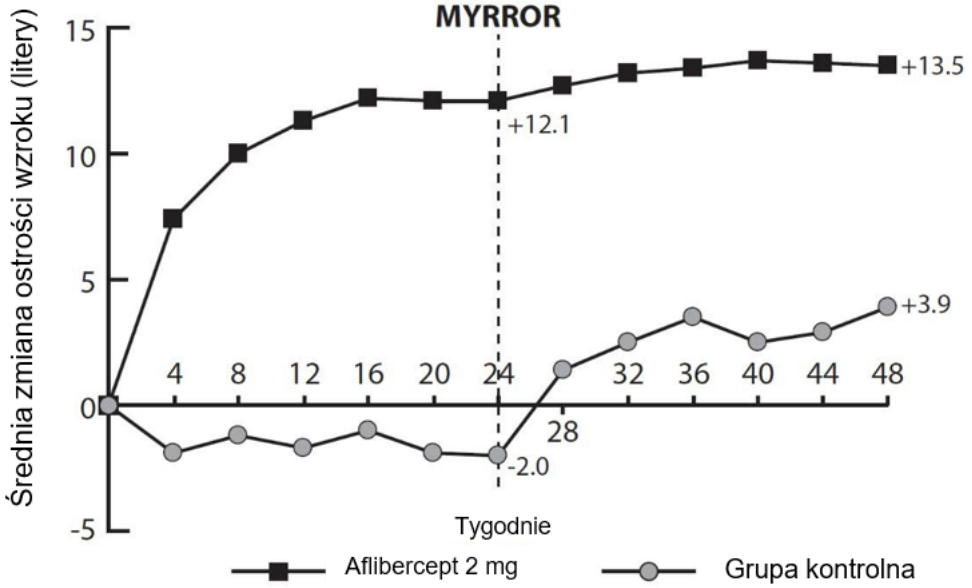
Szczegółowe wyniki analizy danych uzyskanych w badaniu MYRROR przedstawiono w tabeli 6 i rycinie 5 poniżej.

Tabela 6: Wyniki w zakresie skuteczności w tygodniu 24 (pierwotna analiza) i tygodniu 48 (pełen zestaw analiz z LOCF[A)]) uzyskane w badaniu MYRROR

Kryterium skuteczności	**MYRROR**			
	24 tygodnie		**48 tygodni**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Pozorowane iniekcje (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Pozorowane iniekcje / Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Średnia zmiana BCVA [B)] mierzona przy pomocy skali liter ETDRS w porównaniu z wartościami wyjściowymi (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Różnica średniej LS [C,D,E)] (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Odsetek pacjentów z poprawą o ≥15 liter względem wartości wyjściowych	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Ważona różnica [D,F)] (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: metoda przeniesienia ostatniej obserwacji (ang. *Last Observation Carried Forward*)
B) BCVA: najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. *best corrected visual acuity*) ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
SD: odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
C) Średnia LS: Średnie najmniejszych kwadratów w modelu ANCOVA
D) CI: przedział ufności
E) Różnica średniej LS i 95% CI na podstawie modelu ANCOVA z grupą leczoną i krajem (oznaczenia kraju) jako stałe efekty, a początkową wartością BCVA jako kowariantną
F) Różnicę i 95% CI obliczono przy użyciu testu Cochrana-Mantela-Haenszela (CMH) dostosowanego do kraju (oznaczenia kraju)

Rycina 5: Średnia zmiana ostrości wzroku względem wartości początkowej do 48. tygodnia w zależności od leczonej grupy w badaniu MYRROR (pełen zestaw analiz, LOCF)



Dzieci i młodzież
Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego aflibercept we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w wysiękowej postaci AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórnej do krótkowzroczności (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Aflibercept jest podawany bezpośrednio do ciała szklistego, aby uzyskać odpowiedni miejscowy efekt w oku.

Wchłanianie/Dystrybucja
Aflibercept po podaniu do ciała szklistego jest wolno wchłaniany z oka do układu krążenia i występuje w krążeniu ogólnym głównie w formie nieaktywnego, stabilnego kompleksu z VEGF, natomiast tylko „wolny aflibercept" jest zdolny do wiązania endogennego VEGF.

W farmakokinetycznym badaniu cząstkowym z udziałem 6 pacjentów z neowaskularnym AMD i częstym pobieraniem próbek, maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu (ogólnoustrojowe C_{max}) było niskie, średnio około 0,02 mikrograma/ml (zakres od 0 do 0,054) w ciągu 1 do 3 dni po wstrzyknięciu 2 mg leku do ciała szklistego, a dwa tygodnie po podaniu było niewykrywalne u prawie wszystkich pacjentów. Aflibercept podawany do ciała szklistego co 4 tygodnie nie kumuluje się w osoczu.

Na modelach zwierzęcych wykazano, iż średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu jest około 50 do 500 razy niższe od stężenia afliberceptu wymaganego do hamowania aktywności biologicznej ogólnoustrojowego VEGF o 50%, zmiany ciśnienia krwi zaobserwowano po osiągnięciu stężenia około 10 mikrogramów/ml wolnego afliberceptu w krążeniu. Ciśnienie powracało do wartości wyjściowej, gdy poziom spadł poniżej około 1 mikrograma/ml. W badaniu z udziałem zdrowych ochotników obserwowano, że po podaniu pacjentom do ciała szklistego 2 mg afliberceptu, średnie maksymalne stężenie wolnego afliberceptu w osoczu jest ponad 100 razy niższe niż jego stężenie wymagane do związania połowy ogólnoustrojowego VEGF (2,91 mikrograma/ml). Z tego względu występowanie ogólnoustrojowych efektów farmakodynamicznych, takich jak zmiany ciśnienia krwi, jest mało prawdopodobne.

W farmakokinetycznych badaniach uzupełniających u pacjentów z CRVO, BRVO, DME lub CNV

wtórną do krótkowzroczności średnie wartości C_{max} wolnego afliberceptu w osoczu były podobne i mieściły się w zakresie 0,03–0,05 mikrogramów/ml, a indywidualne wartości nie przekraczały 0,14 mikrogramów/ml. Następnie, zazwyczaj w ciągu tygodnia, wartości stężenia wolnego afliberceptu w osoczu obniżały się do wartości poniżej lub do granicy oznaczalności; u wszystkich pacjentów po 4 tygodniach stężenie przed podaniem kolejnej dawki było nieoznaczalne.

Eliminacja
Ponieważ aflibercept jest produktem na bazie białka, nie przeprowadzono badań dotyczących metabolizmu.

Wolny aflibercept wiąże VEGF tworząc stabilny, nieaktywny kompleks. Podobnie jak w przypadku innych dużych białek oczekuje się, że zarówno wolny jak i związany aflibercept są usuwane poprzez katabolizm proteolityczny.

Zaburzenie czynności nerek
Nie przeprowadzono szczególnych badań z udziałem afliberceptu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Analiza właściwości farmakokinetycznych u pacjentów w badaniu VIEW2, z których 40% miało zaburzenia czynności nerek (24% łagodne, 15% umiarkowane, a 1% ciężkie), nie wykazała różnic w odniesieniu do stężenia aktywnego leku po podaniu do ciała szklistego co 4 lub 8 tygodni.

Podobne wyniki zaobserwowano u pacjentów z CRVO w badaniu GALILEO, u pacjentów z DME w badaniu $VIVID^{DME}$ i u pacjentów z CNV wtórną do krótkowzroczności w badaniu MYRROR.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych nad toksycznością dawek wielokrotnych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie ogólnoustrojowe było znacznie większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi po podaniu do ciała szklistego w planowanej dawce klinicznej, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

U małp otrzymujących aflibercept do ciała szklistego przy ogólnoustrojowej ekspozycji przekraczającej maksymalne dawki podawane ludziom, obserwowano nadżerki i owrzodzenia nabłonka oddechowego w małżowinach nosowych. Ekspozycja ogólnoustrojowa w przeliczeniu na wolny aflibercept oparta na C_{max} i AUC była, odpowiednio o około 200 i 700 razy krotnie wyższa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po wstrzyknięciu leku do ciała szklistego w dawce 2 mg. Na poziomie niewywołującym dających się zaobserwować szkodliwych skutków (NOAEL, ang. *No Observed Adverse Effect Level*) wynoszącym 0,5 mg/oko u małp ekspozycja ogólnoustrojowa była odpowiednio 42- i 56-krotnie większa w przeliczeniu na C_{max} i AUC.

Nie przeprowadzono badań dotyczących możliwego działania mutagennego lub rakotwórczego afliberceptu.

W badaniach dotyczących rozwoju zarodka i płodu przeprowadzonych na ciężarnych królikach wykazano, że podany dożylnie (3 do 60 mg/kg) jak również podskórnie (0,1 do 1 mg/kg) aflibercept ma wpływ na rozwój wewnątrzmaciczny. Dawki na poziomie NOAEL u samic wynosiły odpowiednio 3 mg/kg lub 1 mg/kg. Nie zidentyfikowano poziomu NOAEL w odniesieniu do rozwoju płodowego. Przy dawce 0,1 mg/kg ekspozycja ogólnoustrojowa na wolny aflibercept w oparciu o C_{max} i łączne AUC była odpowiednio o około 17 i 10 razy większa w porównaniu z odpowiednimi wartościami obserwowanymi u ludzi po podaniu do ciała szklistego dawki 2 mg.

Wpływ na płodność samców i samic oceniano w ramach 6-miesięcznego badania na małpach, którym podawano dożylnie aflibercept w dawkach od 3 do 30 mg/kg. Na wszystkich poziomach dawek obserwowano brak występowania lub nieregularne miesiączki związane ze zmianami w poziomie hormonów płciowych żeńskich oraz zmiany w morfologii i ruchliwości plemników. Na podstawie C_{max}

i AUC w odniesieniu do wolnego afliberceptu podawanego dożylnie w dawce 3 mg/kg ogólnoustrojowa ekspozycja była odpowiednio o około 4 900-krotnie i 1 500-krotnie większa niż ekspozycja obserwowana u ludzi po podaniu leku do ciała szklistego w dawce 2 mg. Wszystkie zmiany były odwracalne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu octan trójwodny
Kwas octowy (lodowaty) 100%
Sacharoza
Sodu chlorek
Polisorbat 20 (E 432)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką (poniżej 25°C) do 24 godzin.
Po otwarciu fiolki należy zachować warunki aseptyczne.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każdy kartonik zawiera fiolkę wykonaną ze szkła typu I o nominalnej objętość napełnienia 278 mikrolitrów roztworu do wstrzyknięć doszklistkowych z elastomerowym korkiem gumowym i aluminiową nasadką oraz igłę z filtrem 18 G. Każda fiolka dostarcza użyteczną ilość do podania pojedynczej dawki 50 mikrolitrów zawierającej 2 mg afliberceptu.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę + 1 igłę z filtrem.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Jedna fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku, wyłącznie do jednego oka.

Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu). Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem.

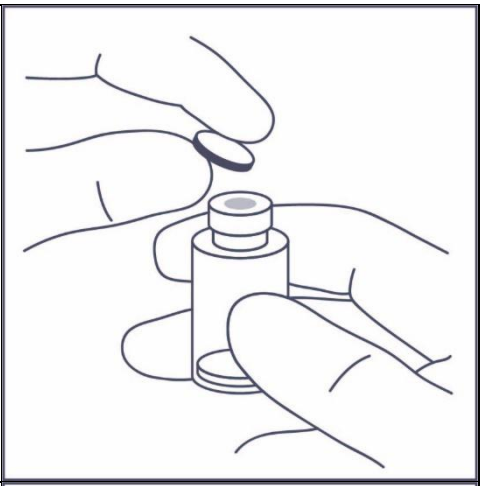
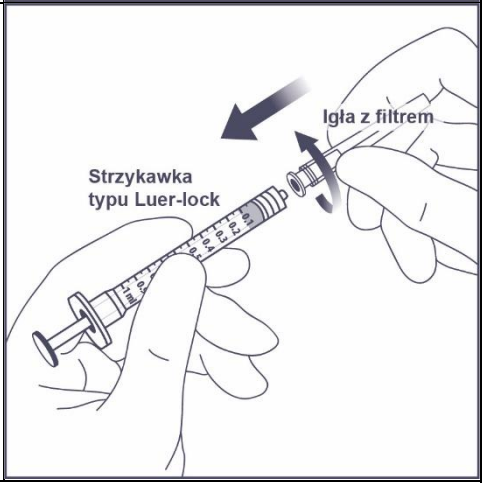
Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i (lub) przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt leczniczy należy usunąć.

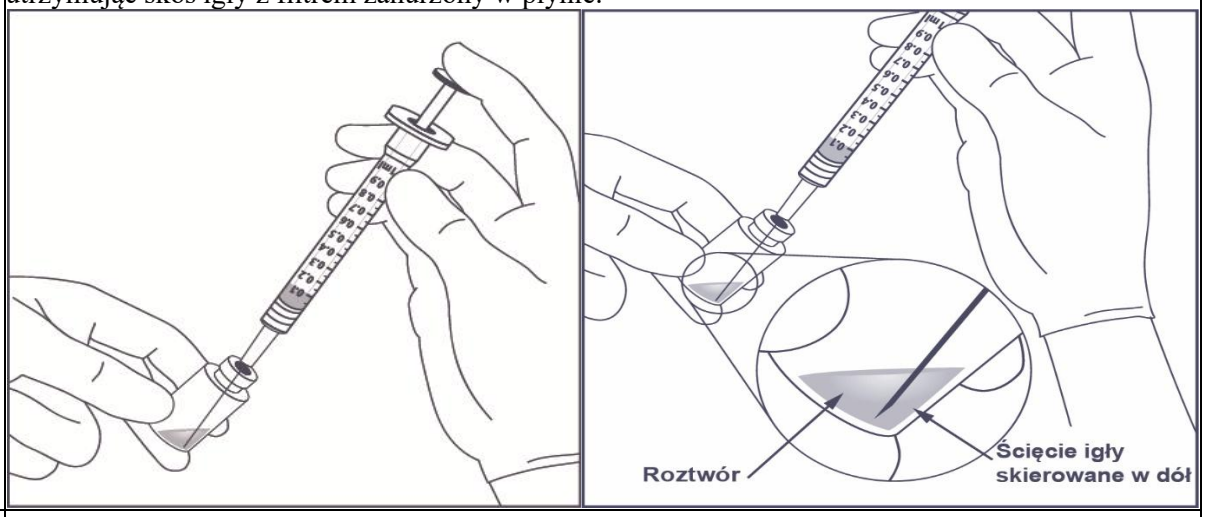
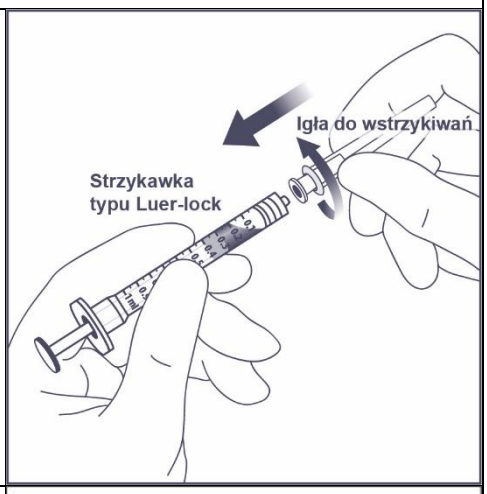
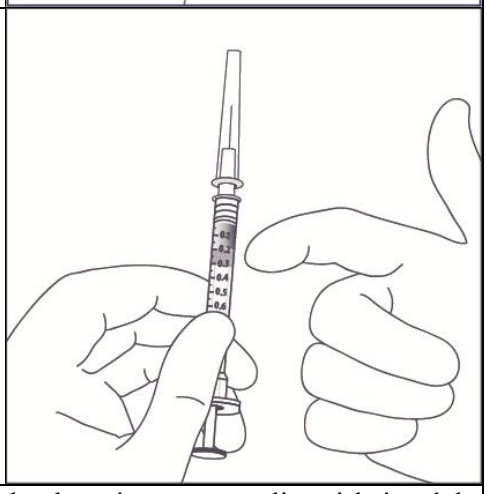
<u>Igła z filtrem:</u>
Tępa igła z filtrem (do pobierania), nie jest przeznaczona do wstrzykiwania przez skórę.

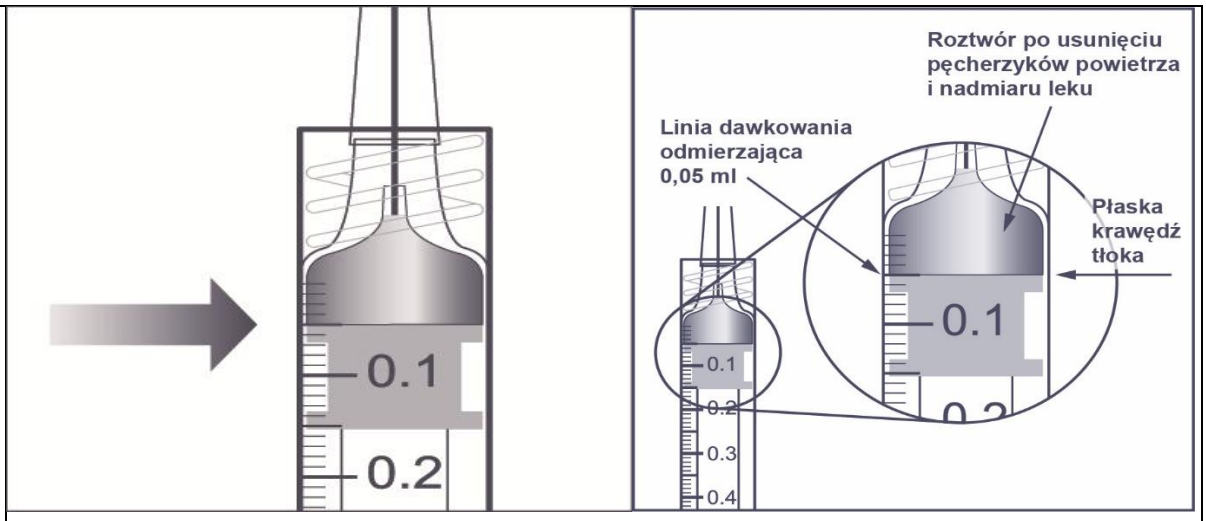
Nie należy sterylizować tępej igły z filtrem (do pobierania) w autoklawie.
Igła z filtrem jest niepirogenna. Nie należy jej używać, jeżeli opakowanie jednostkowe jest uszkodzone.
Zużytą Tępą Igłę z Filtrem (do pobierania) należy wyrzucić do zatwierdzonego pojemnika na odpady ostre.
Uwaga: Ponowne użycie igły z filtrem może prowadzić do zakażenia lub innego schorzenia i (lub) urazu.

W celu wykonania wstrzyknięcia do ciała szklistego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

Instrukcja użycia fiolki:

1.	Zdjąć plastikowe wieczko i zdezynfekować zewnętrzną stronę gumowego korka fiolki.	
2.	Dołączyć dostarczoną w pudełku igłę 18 G z 5-mikrometrowym filtrem do 1-mililitrowej jałowej strzykawki z połączeniem Luer-Lock.	
3.	Wkłuć igłę z filtrem przez środkową część korka fiolki, aż do jej całkowitego wsunięcia, tak aby igła dotknęła dna fiolki lub dolnej krawędzi fiolki.	

4.	Zachowując zasady aseptyki, pobrać całą zawartość produktu leczniczego Vgenfli z fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, lekko przechyloną w celu ułatwienia całkowitego pobrania zawartości. Aby zapobiec wprowadzeniu powietrza należy upewnić się, że skos igły z filtrem jest zanurzony w płynie. Sukcesywnie nachylać fiolkę w trakcie pobierania płynu utrzymując skos igły z filtrem zanurzony w płynie. 
5.	Podczas opróżniania fiolki należy wystarczająco odciągnąć trzon tłoka, aby zupełnie opróżnić igłę z filtrem.
6.	Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić zgodnie z przepisami. Uwaga: do wstrzyknięcia do ciała szklistego nie stosować igły z filtrem.
7.	Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę 30 G x ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki. 
8.	Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki. 
9.	Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, powoli naciskając tłok, tak aby płaska krawędź końcówki tłoka była zrównana z linią na strzykawce oznaczającą 0,05 ml.

	
10.	Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Pozyskiwanie wielu dawek z jednej fiolki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia. Niezużytą pozostałość produktu leczniczego lub odpady należy utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1961/002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU i DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.08.2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA i STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI i WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO i SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA i STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu

leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zgodził się dostarczać materiały edukacyjne dla produktu leczniczego Vgenfli przeznaczone dla krajów Unii Europejskiej. Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu i podczas cyklu życia produktu, w każdym państwie członkowskim, podmiot odpowiedzialny uzgodni ostateczną wersję materiałów edukacyjnych z właściwym organem krajowym.
Podmiot odpowiedzialny zapewni, aby, po rozmowach i uzgodnieniach z właściwym organem krajowym w każdym z państw członkowskich, w których produkt leczniczy Vgenfli znajduje się w obrocie, ośrodki okulistyczne, o których wiadomo, że produkt leczniczy Vgenfli będzie stosowany, otrzymały zaktualizowany pakiet informacji dla lekarza zawierający:

- Informację dla lekarza
- Zapis wideo zabiegu wstrzyknięcia doszklistkowego
- Piktogram (schemat) zabiegu wstrzyknięcia doszklistkowego
- Zestaw informacji dla pacjentów.

Informacja dla lekarza w materiałach edukacyjnych zawiera następujące elementy kluczowe:

- Techniki wstrzyknięcia doszklistkowego, w tym użycie igły 30 G i kąt wstrzyknięcia
- Potwierdzenie, że wstępnie napełniona strzykawka i fiolka są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku
- Konieczność usunięcia nadmiaru produktu ze strzykawki przed wstrzyknięciem produktu leczniczego Vgenfli w celu uniknięcia przedawkowania
- Monitorowanie pacjentów po wstrzyknięciu doszklistkowym, w tym monitorowanie ostrości wzroku i wzrostu ciśnienia śródgałkowego po wstrzyknięciu
- Informacje na temat najważniejszych objawów podmiotowych i przedmiotowych zdarzeń niepożądanych związanych ze wstrzyknięciem doszklistkowym, do których zalicza się zapalenie wnętrza gałki ocznej, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zaćmę
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Kobiety w czasie ciąży nie powinny stosować produktu leczniczego Vgenfli.

Pakiet informacyjny dla pacjenta zawiera broszurę informacyjną dla pacjenta i jej wersję audio.
Broszura informacyjna dla pacjenta zawiera następujące elementy kluczowe:

- Ulotka informacyjna dla pacjenta
- Kto może być leczony produktem leczniczym Vgenfli
- Czynności związane z przygotowaniem do leczenia produktem leczniczym Vgenfli
- Dalsze postępowanie po zastosowaniu produktu leczniczego Vgenfli
- Informacje na temat najważniejszych objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkich zdarzeń niepożądanych, do których zalicza się zapalenie wnętrza gałki ocznej, zwiększenie ciśnienia śródgałkowego, przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki oraz zaćmę
- Okoliczności, w których konieczna jest pilna konsultacja medyczna
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji. Kobiety w czasie ciąży nie powinny stosować produktu leczniczego Vgenfli.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
KARTONIK
AMPUŁKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vgenfli, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

afliberceptt

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 6,6 mg afliberceptu w 0,165 ml roztworu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu octan trójwodny, kwas octowy (lodowaty) 100%, sacharoza, sodu chlorek, polisorbat 20 (E 432), woda do wstrzykiwań. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 ampułkostrzykawka zawiera 6,6 mg w 0,165 ml roztworu (40 mg/ml).

numer GTIN:

Zapewnia jedną pojedynczą dawkę 2 mg/0,05 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego
Do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Otwierać jałowy blister tylko w czystym pomieszczeniu zabiegowym.
Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM i NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Skrót EXP oznacza termin ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką, w temperaturze poniżej 25°C, do 24 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polska

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1961/001

13. NUMER SERII

Lot
Skrót Lot oznacza numer serii.

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA FOLII BLISTRA

BLISTER NA AMPUŁKOSTRZYKAWKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vgenfli, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań
aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ampułkostrzykawka zawiera 6,6 mg afliberceptu w 0,165 ml roztworu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułkostrzykawka zawiera 6,6 mg w 0,165 ml roztworu (40 mg/ml).

numer GTIN:

Zapewnia jedną pojedynczą dawkę 2 mg/0,05 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego
Do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Otwierać jałowy blister tylko w czystym pomieszczeniu zabiegowym.
Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM i NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony

przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polska

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1961/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA
AMPUŁKOSTRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vgenfli, 40 mg/ml, iniekcja
aflibercept

Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,165 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO
FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Vgenfli, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

aflibercept

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 fiolka zawiera 11,12 mg afliberceptu w 0,278 ml roztworu (40 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu octan trójwodny, kwas octowy (lodowaty) 100%, sacharoza, sodu chlorek, polisorbat 20 (E 432), woda do wstrzykiwań. Więcej informacji znajduje się w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka zawiera 11,12 mg afliberceptu w 0,278 ml roztworu (40 mg/ml).

numer GTIN:

Igła z filtrem 18 G

Zapewnia jedną pojedynczą dawkę 2 mg/0,05 ml.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie do ciała szklistego
Do jednorazowego użytku.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Przed wykonaniem iniekcji usunąć nadmiar leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM i NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP
Skrót EXP oznacza termin ważności.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką, w temperaturze poniżej 25°C, do 24 godzin.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polska

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1961/002

13. NUMER SERII

Lot
Skrót Lot oznacza numer serii.

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA
FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Vgenfli, 40 mg/ml, iniekcja
aflibercept

Podanie do ciała szklistego

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

11,12 mg/0,278 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vgenfli, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

aflibercept

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vgenfli i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Vgenfli
3. Jak stosować lek Vgenfli
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vgenfli
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vgenfli i w jakim celu się go stosuje

Lek Vgenfli jest roztworem wstrzykiwanym do oka stosowanym w celu leczenia u osób dorosłych chorób oczu zwanych:
- neowaskularnym (wysiękowym) zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem (nAMD , ang. *Age- related Macular Degeneration*,) (wysiękowa (neowaskularna) postać AMD),
- obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) (gałęzi BRVO (ang. *Branch Retinal Vein Occlusion*) lub żyły środkowej CRVO (ang. *Central Retinal Vein Occlusion),*
- cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*),
- neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV, ang. *Choroidal Neovascularisation*) wtórną do krótkowzroczności.

Aflibercept jako substancja czynna leku Vgenfli blokuje aktywność grupy czynników znanych jako czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego A (VEGF-A, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor* A) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (PlGF, ang. Placental Growth Factor).

U pacjentów z wysiękową postacią AMD i CNV wtórną do krótkowzroczności czynniki te obecne w nadmiarze wywołują nieprawidłowe powstawanie nowych naczyń krwionośnych w oku. Te nowe naczynia krwionośne mogą powodować wyciek składników krwi do oka i ewentualne uszkodzenie tkanek oka odpowiedzialnych za widzenie.

U pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) występuje blokada w głównym naczyniu krwionośnym, które transportuje krew z siatkówki. W odpowiedzi następuje podwyższenie poziomu VEGF, powodując wyciek płynu do siatkówki, a tym samym opuchnięcie plamki żółtej (plamka to środkowa część siatkówki odpowiedzialna za precyzyjne widzenie), które nazywane jest obrzękiem plamki żółtej. Kiedy dochodzi do obrzęku plamki żółtej (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

U pacjentów z BRVO dochodzi do blokady jednej lub kilku gałęzi głównego naczynia krwionośnego odprowadzającego krew z siatkówki. W odpowiedzi następuje podwyższenie poziomu VEGF, powodując wysięk płynu do siatkówki, a tym samym obrzęk plamki żółtej.

Cukrzycowy obrzęk plamki to obrzęk siatkówki spowodowany wyciekiem płynu z naczyń krwionośnych w obrębie plamki, występujący u pacjentów z cukrzycą. Plamka żółta to część siatkówki, która jest odpowiedzialna za prawidłowe widzenie. Kiedy dochodzi do obrzęku plamki żółtej (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

Wykazano, że lek Vgenfli zatrzymuje wzrost nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych w oku, z których często wycieka płyn lub które krwawią. Lek Vgenfli może pomóc w stabilizacji utraty widzenia związanej z wysiękową postacią AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórną do krótkowzroczności, a w wielu przypadkach może ją zahamować.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Vgenfli

Pacjent nie otrzyma leku Vgenfli
- jeśli ma **uczulenie** na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- tujeśli ma czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia gałki ocznej lub jej okolicy (zakażenie śródgałkowe lub okołogałkowe);
- jeśli ma ciężki stan zapalny oka (odznaczający się bólem lub zaczerwienieniem).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Vgenfli należy porozmawiać z lekarzem
- jeśli pacjent ma jaskrę;
- jeśli u pacjenta występowały błyski światła lub męty w przeszłości i nastąpił nagły wzrost wielkości i ilości mętów;
- jeśli w ciągu ostatnich lub najbliższych czterech tygodni została przeprowadzona lub jest planowana operacja na oku;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka postać CRVO lub BRVO (niedokrwienne CRVO lub BRVO) leczenie lekiem Vgenfli nie jest zalecane.

Inne informacje ważne dla pacjenta
- nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia lekiem Vgenfli podawanym jednocześnie do obu oczu, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych;
- u niektórych pacjentów wstrzyknięcie leku Vgenfli może spowodować wzrost ciśnienia w gałce ocznej (śródgałkowego) w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz będzie to monitorować po każdym wstrzyknięciu.
- jeśli u pacjenta doszło do zakażenia lub zapalenia wewnątrz oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej) lub innych powikłań, może temu towarzyszyć ból oka lub nasilone dolegliwości, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne lub pogorszone widzenie i zwiększona wrażliwość na światło. Ważne jest, aby jak najszybciej zdiagnozować i leczyć jakiekolwiek objawy.
- lekarz sprawdzi, czy u pacjenta występują inne czynniki ryzyka, które mogą zwiększać prawdopodobieństwo przedarcia lub oderwania jednej z warstw tylnej części oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki, odwarstwienie lub przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki), przy których lek Vgenfli będzie stosowany z zachowaniem ostrożności;
- leku Vgenfli nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka;
- kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Vgenfli.

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Vgenfli, wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Vgenfli do oka.
Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME i CNV wtórną do krótkowzroczności, którzy mieli udar lub mini udar (przejściowy atak niedokrwienny) lub zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Jeśli którykolwiek z wymienionych incydentów odnosi się do pacjenta, lek Vgenfli będzie stosowany z zachowaniem ostrożności.

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu:
- pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I;
- diabetyków z bardzo wysokimi średnimi wartościami stężeń cukru we krwi (HbA1c ponad 12%);
- diabetyków z cukrzycową retinopatią proliferacyjną - chorobą oczu występującą w przebiegu cukrzycy.

Nie ma doświadczenia w leczeniu:
- pacjentów z ostrymi zakażeniami;
- pacjentów z innymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce żółtej;
- diabetyków z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym;
- pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego z CNV wtórną do krótkowzroczności;
- pacjentów wcześniej leczonych na CNV wtórną do krótkowzroczności;
- pacjentów z uszkodzeniem w obszarze poza środkową częścią plamki żółtej (zmiany pozaplamkowe) z CNV wtórną do krótkowzroczności.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, lekarz weźmie to pod uwagę podczas leczenia lekiem Vgenfli.

Dzieci i młodzież
Stosowanie leku Vgenfli u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało zbadane.

Vgenfli a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Vgenfli.
- Brak doświadczenia w stosowaniu leku Vgenfli u kobiet w ciąży. Leku Vgenfli nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Vgenfli.
- Niewielka ilość leku Vgenfli przenika do mleka kobiecego. Wpływ na noworodki/niemowlęta karmione piersią jest nieznany. Nie zaleca się stosowania leku Vgenfli podczas karmienia piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Po wstrzyknięciu leku Vgenfli mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki objawy te nie ustąpią.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Vgenfli
Lek zawiera:
- mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
- 0,015 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml.

Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Vgenfli

Lekarz doświadczony w podawaniu wstrzyknięć do oka, wstrzyknie lek Vgenfli do oka w aseptycznych (czystych i sterylnych) warunkach.

Zalecana dawka to 2 mg afliberceptu (0,05 ml).
Lek Vgenfli jest podawany w postaci iniekcji do oka (wstrzyknięcia do ciała szklistego).

W celu odkażenia oka pacjenta, aby zapobiec infekcji, lekarz przed wstrzyknięciem użyje środka dezynfekującego do płukania oczu. W celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może wystąpić podczas wstrzyknięcia, lekarz poda również środek miejscowo znieczulający.

Wysiękowa postać AMD
Pacjenci z wysiękową postacią AMD są leczeni poprzez podanie jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie kolejnego wstrzyknięcia po upływie dwóch miesięcy.

Następnie lekarz zdecyduje, czy można utrzymać odstęp między kolejnymi wstrzyknięciami wynoszący dwa miesiące, czy też można go stopniowo wydłużać o 2 lub 4 tygodnie, jeśli stan pacjenta będzie stabilny. W przypadku pogorszenia stanu pacjenta odstępy między wstrzyknięciami mogą zostać skrócone.

Wizyty u lekarza pomiędzy iniekcjami nie są konieczne, jeżeli nie występują żadne problemy, chyba że lekarz zalecił inaczej.

Obrzęk plamki żółtej wtórny do RVO (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO)
Lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia. Leczenie rozpocznie się serią comiesięcznych wstrzyknięć leku Vgenfli.

Przerwa pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinna być krótsza niż jeden miesiąc.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Vgenfli, jeśli pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia.

Iniekcje będą kontynuowane w comiesięcznych odstępach, aż lekarz uzna, że stan pacjenta pozostaje stabilny. Mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje.

Lekarz będzie monitorował odpowiedź pacjenta i może kontynuować leczenie, stopniowo wydłużając odstęp między kolejnymi wstrzyknięciami, aż do uzyskania stabilizacji stanu pacjenta. Jeśli podczas otrzymywania leku w wydłużonych odstępach stan pacjenta pogorszy się, wówczas lekarz odpowiednio skraca odstęp między kolejnymi dawkami.

W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie lekarz ustala harmonogram wizyt kontrolnych i harmonogram wstrzyknięć.

Cukrzycowy obrzęk plamki żółtej (ang. diabetic macular oedema, DME)
Pacjenci z DME są leczeni poprzez podanie jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pierwszych pięciu kolejnych dawkach, a następnie jednego wstrzyknięcia co dwa miesiące.

Odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub być dostosowany do stanu zdrowia w zależności od wyniku badania przeprowadzonego przez lekarza. Lekarz określi harmonogram przyszłych wizyt.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Vgenfli, jeśli pacjent nie odnosi korzyści

z kontynuowania leczenia.

CNV wtórna do krótkowzroczności
Pacjenci z CNV wtórną do krótkowzroczności są leczeni jednym wstrzyknięciem. Kolejne wstrzyknięcia będą podane tylko wtedy, jeśli na podstawie badań lekarz stwierdzi, że stan choroby nie uległ poprawie.

Przerwa pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinna być krótsza niż jeden miesiąc.

Jeśli choroba ustąpiła i znów powróciła, lekarz może ponownie rozpocząć leczenie.

Lekarz określi harmonogram przyszłych wizyt.

Szczegółowa instrukcja użycia znajduje się na końcu ulotki w punkcie „Jak przygotować i podawać lek Vgenfli".

Pominięcie otrzymania dawki leku Vgenfli
Należy umówić nowy termin na badanie i iniekcję.

Przerwanie leczenia lekiem Vgenfli
Należy skonsultować się z lekarzem przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić uogólnione **reakcje alergiczne** (nadwrażliwość). **Mogą one być poważne i wymagać natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem.**

Przy podawaniu leku Vgenfli mogą wystąpić pewne działania niepożądane, dotyczące oczu, które są związane z procedurą wstrzyknięcia. Niektóre z nich mogą być **poważne i** obejmować **ślepotę, ciężkie zakażenie lub zapalenie wnętrza oka** (zapalenie wnętrza gałki ocznej), **oderwanie, przedarcie lub krwawienie światłoczułej warstwy w tylnej części oka** (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki), **zmętnienie soczewki** (zaćma), **krwawienie w oku** (krwotok do ciała szklistego), **odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka** (odwarstwienie ciała szklistego) oraz **wzrost ciśnienia wewnątrz oka,** patrz punkt 2. Te poważne działania niepożądane dotyczące oczu wystąpiły w badaniach klinicznych rzadziej niż 1 na 1900 iniekcji.

Jeśli po wstrzyknięciu wystąpi nagłe pogorszenie wzroku lub nasilenie bólu i zaczerwienienia oka **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem**.

Wykaz działań niepożądanych
Poniżej przedstawiono wykaz zgłaszanych działań niepożądanych, które mogą być związane z procedurą wstrzykiwania lub z lekiem. Nie należy się niepokoić, ponieważ może nie wystąpić żadne z nich. Wszelkie podejrzewane działania niepożądane należy zawsze omówić z lekarzem.

Bardzo często (występują częściej niż u 1 na 10 osób):
- pogorszenie wzroku
- krwawienie w tylnej części oka (krwotok siatkówkowy)
- przekrwienie oka spowodowane krwawieniem z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka
- ból oka

Często (występują nie częściej niż u 1 na 10 osób):
- odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw w tylnej części oka objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym czasami prowadzącymi do pogorszenia widzenia (przedarcie*/odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie/przedarcie siatkówki)
    - *Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD; obserwowane tylko u pacjentów z wysiękową postacią AMD.
- zwyrodnienie siatkówki (powodujące zaburzenia wzroku)
- krwawienie w oku (krwotok do ciała szklistego)
- pewne formy zmętnienia soczewki (zaćma)
- uraz przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)
- wzrost ciśnienia w oku
- widzenie ruchomych kropek (męty w ciele szklistym)
- odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka (odwarstwienie ciała szklistego objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym)
- uczucie obecności czegoś w oku
- zwiększone wytwarzanie łez
- spuchnięcie powieki
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- zaczerwienienie oka

Niezbyt często (występują nie częściej niż u 1 na 100 osób):
- uogólnione reakcje alergiczne (nadwrażliwość) **
    - **Zgłaszano reakcje alergiczne, takie jak wysypka, swędzenie (świąd), pokrzywka, a także kilka przypadków ciężkiej alergii (reakcje anafilaktyczne /rzekomoanafilaktyczne).
- ciężkie zapalenie lub zakażenie wnętrza oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej)
- zapalenie tęczówki lub innych części oka (zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, rozbłyski w komorze przedniej)
- zaburzenia czucia w oku
- podrażnienie powieki
- obrzęk przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)

Rzadko (występują nie częściej niż u 1 na 1000 osób):
- ślepota
- zmętnienie soczewki z powodu urazu (zaćma urazowa)
- zapalenie substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka
- wysięk ropny w przedniej komorze oka

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- zapalenie białej części oka z towarzyszącym zaczerwienieniem i bólem (zapalenie twardówki)
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego (zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością)

W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwawienia z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka (krwotoku spojówkowego) u pacjentów z nAMD przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Ta zwiększona częstość występowania była porównywalna zarówno u pacjentów leczonych ranibizumabem, jak i u tych, którzy byli leczeni lekiem Vgenfli.

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Vgenfli, wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji afliberceptu do oka.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko reakcji immunologicznych (tworzenie przeciwciał) przeciwko afliberceptowi.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vgenfli

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP (termin ważności). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką (poniżej 25°C) do 24 godzin.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vgenfli
- Substancją czynną leku jest aflibercept. Każda ampułkostrzykawka zawiera 6,6 mg afliberceptu w 0,165 ml roztworu. Taka objętość jest wystarczająca do podania pojedynczej dawki o objętości 0,05 ml, zawierającej 2 mg afliberceptu
- Pozostałe składniki to: sodu octan trójwodny, kwas octowy (lodowaty) 100%, sacharoza, sodu chlorek, polisorbat 20 (E 432), woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 2. „Vgenfli zawiera".

Jak wygląda lek Vgenfli i co zawiera opakowanie
Lek Vgenfli ma postać roztworu do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w ampułkostrzykawce. Roztwór jest bezbarwny do jasnożółtego.

Jednorazowa ampułkostrzykawka typu Luer-Lock o pojemności 1 ml (PFS; objętość napełnienia: 165 mikrolitrów roztworu) wykonana z żywicy polimeru cykloolefinowego (COP), z zatyczką wykonaną z gumy chlorobutylowej. Strzykawka jest zamknięta tłokiem wykonanym z gumy chlorobutylowej pokrytej usieciowanym silikonem.

Każdy kartonik zawiera jedną PFS o nominalnej objętości napełnienia 165 mikrolitrów roztworu do wstrzyknięć doszklistkowych.

Opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

Podmiot odpowiedzialny
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
tel. + 48 22 364 61 01

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

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

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

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

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

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

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

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

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

Nederland
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Norge
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

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

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

Portugal
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

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

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

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

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

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

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

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

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

Sverige
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego: Jak przygotować i podawać lek Vgenfli

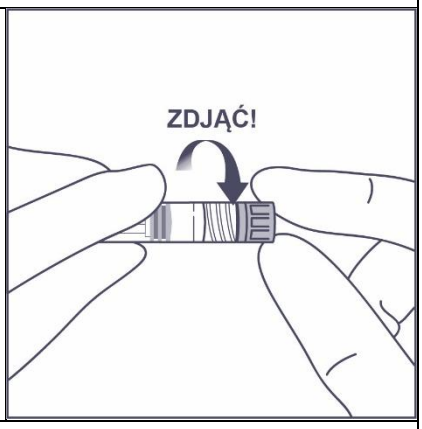
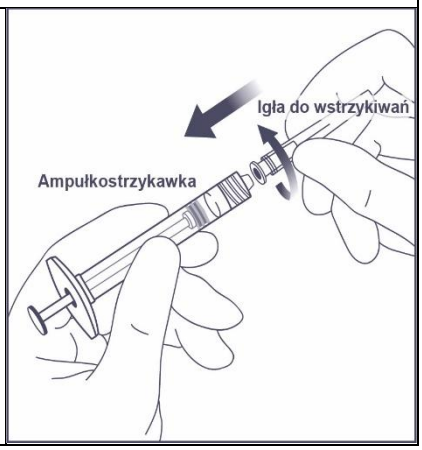
Ampułkostrzykawka jest przeznaczona wyłącznie **do leczenia jednego oka**.
Nie otwierać jałowego blistra z ampułkostrzykawką poza czystym pomieszczeniem zabiegowym.

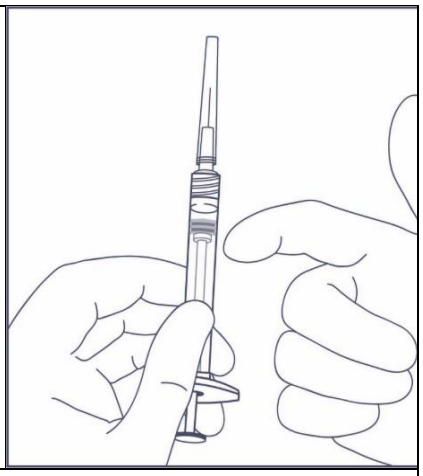
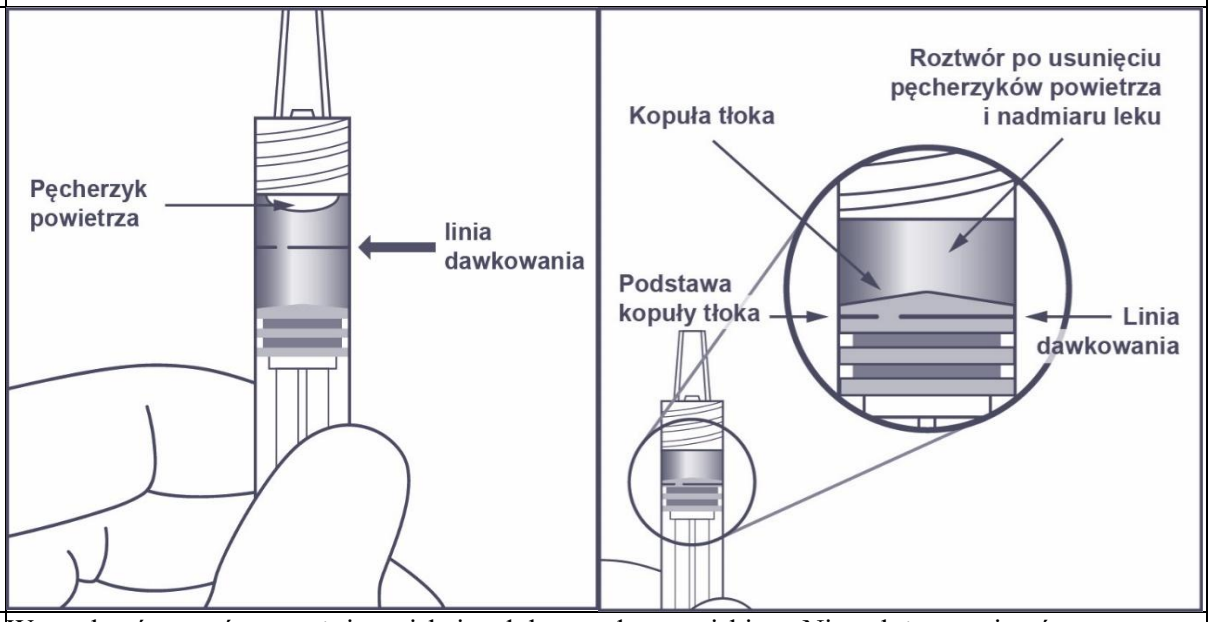
Ampułkostrzykawka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu). Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem.

Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych substancji obcych i (lub) przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt należy usunąć.

Nieotwarty blister można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 25°C) do 24 godzin. Po otwarciu blistra należy zachować warunki aseptyczne. Do podawania doszklistkowego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

Instrukcje użycia ampułkostrzykawki:

1.	Gdy wszystko jest przygotowane do podania produktu leczniczego Vgenfli, należy otworzyć opakowanie i wyjąć jałowy blister. Ostrożnie otworzyć blister zapewniając jałowość jego zawartości. Przechowywać strzykawkę na jałowej tacce do chwili, gdy jest się gotowym do jej złożenia.	
2.	Wyjąć strzykawkę z jałowego blistra z zastosowaniem zasad aseptyki.	
3.	Aby zdjąć nasadkę strzykawki, należy trzymać strzykawkę w jednej ręce i chwycić nasadkę kciukiem i palcem wskazującym drugiej ręki. Proszę pamiętać: należy zdjąć nasadkę strzykawki (nie odłamywać).	
4.	Aby uniknąć utraty jałowości produktu, nie wolno ciągnąć za tłok.	
5.	Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę do końcówki Luer-Lock strzykawki.	

6.	Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki.	
7.	Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i **usunąć nadmiar produktu leczniczego powoli naciskając tłok, aż do wyrównania podstawy kopuły tłoka (nie szczytu kopułki) z linią dawkowania na strzykawce** (co odpowiada 0,05 ml, tj. 2 mg afliberceptu). **Uwaga:** Dokładne pozycjonowanie tłoka jest bardzo ważne, ponieważ jego nieprawidłowe pozycjonowanie może prowadzić do podania dawki większej lub mniejszej niż zalecana	
		
8.	Wstrzyknąć roztwór, ostrożnie wciskając tłok ze stałym naciskiem. Nie należy wywierać dodatkowego nacisku, gdy tłok osiągnie dno strzykawki. **Nie podawać żadnych pozostałości roztworu zaobserwowanych w strzykawce.**	
9.	Ampułkostrzykawka jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Pozyskiwanie wielu dawek z ampułkostrzykawki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia. Niezużytą pozostałość leku lub odpady należy utylizować zgodnie z wymogami lokalnymi.	

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vgenfli, 40 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce

aflibercept

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vgenfli i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Vgenfli
3. Jak stosować lek Vgenfli
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vgenfli
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vgenfli i w jakim celu się go stosuje

Lek Vgenfli jest roztworem wstrzykiwanym do oka stosowanym w celu leczenia u osób dorosłych chorób oczu zwanych:

- neowaskularnym (wysiękowym) zwyrodnieniem plamki żółtej związanym z wiekiem (nAMD, ang. *Age- related Macular Degeneration*) (wysiękowa (neowaskularna) postać AMD),
- obrzękiem plamki żółtej wtórnym do niedrożności naczyń żylnych siatkówki (RVO) (gałęzi BRVO (ang. *Branch Retinal Vein Occlusion*) lub żyły środkowej CRVO (ang. *Central Retinal Vein Occlusion),*
- cukrzycowym obrzękiem plamki żółtej (DME, ang. *Diabetic Macular Oedema*),
- neowaskularyzacją podsiatkówkową (CNV, ang. *Choroidal Neovascularisation*) wtórną do krótkowzroczności.

Aflibercept jako substancja czynna leku Vgenfli blokuje aktywność grupy czynników znanych jako czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego A (VEGF-A, ang. *Vascular Endothelial Growth Factor* A) oraz łożyskowy czynnik wzrostu (PlGF, ang. Placental Growth Factor).

U pacjentów z wysiękową postacią AMD i CNV wtórną do krótkowzroczności czynniki te obecne w nadmiarze wywołują nieprawidłowe powstawanie nowych naczyń krwionośnych w oku. Te nowe naczynia krwionośne mogą powodować wyciek składników krwi do oka i ewentualne uszkodzenie tkanek oka odpowiedzialnych za widzenie.

U pacjentów z niedrożnością żyły środkowej siatkówki (CRVO) występuje blokada w głównym naczyniu krwionośnym, które transportuje krew z siatkówki. W odpowiedzi następuje podwyższenie poziomu VEGF, powodując wyciek płynu do siatkówki, a tym samym opuchnięcie plamki żółtej (plamka to środkowa część siatkówki odpowiedzialna za precyzyjne widzenie), które nazywane jest obrzękiem plamki żółtej. Kiedy dochodzi do obrzęku plamki żółtej (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

U pacjentów z BRVO dochodzi do blokady jednej lub kilku gałęzi głównego naczynia krwionośnego odprowadzającego krew z siatkówki. W odpowiedzi następuje podwyższenie poziomu VEGF, powodując wysięk płynu do siatkówki, a tym samym obrzęk plamki żółtej.

Cukrzycowy obrzęk plamki to obrzęk siatkówki spowodowany wyciekiem płynu z naczyń krwionośnych w obrębie plamki, występujący u pacjentów z cukrzycą. Plamka żółta to część siatkówki, która jest odpowiedzialna za prawidłowe widzenie. Kiedy dochodzi do obrzęku plamki żółtej (czyli pojawienia się płynu), widzenie centralne staje się nieostre.

Wykazano, że lek Vgenfli zatrzymuje wzrost nowych nieprawidłowych naczyń krwionośnych w oku, z których często wycieka płyn lub które krwawią. Lek Vgenfli może pomóc w stabilizacji utraty widzenia związanej z wysiękową postacią AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórną do krótkowzroczności, a w wielu przypadkach może ją zahamować.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem leku Vgenfli

Pacjent nie otrzyma leku Vgenfli:
- jeśli ma uczulenie na aflibercept lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli ma czynne zakażenie lub podejrzenie zakażenia gałki ocznej lub jej okolicy (zakażenie śródgałkowe lub okołogałkowe);
- jeśli ma ciężki stan zapalny oka (odznaczający się bólem lub zaczerwienieniem).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Vgenfli należy porozmawiać z lekarzem:

- jeśli pacjent ma jaskrę;
- jeśli u pacjenta występowały błyski światła lub męty w przeszłości i nastąpił nagły wzrost wielkości i ilości mętów;
- jeśli w ciągu ostatnich lub najbliższych czterech tygodni została przeprowadzona lub jest planowana operacja na oku;
- jeśli u pacjenta występuje ciężka postać CRVO lub BRVO (niedokrwienne CRVO lub BRVO) leczenie lekiem Vgenfli nie jest zalecane.

Inne informacje ważne dla pacjenta:

- nie badano bezpieczeństwa i skuteczności leczenia lekiem Vgenfli podawanym jednocześnie do obu oczu, co może zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych;
- u niektórych pacjentów wstrzyknięcie leku Vgenfli może spowodować wzrost ciśnienia w gałce ocznej (śródgałkowego) w ciągu 60 minut od wstrzyknięcia. Lekarz będzie to monitorować po każdym wstrzyknięciu.
- jeśli u pacjenta doszło do zakażenia lub zapalenia wewnątrz oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej) lub innych powikłań, może temu towarzyszyć ból oka lub nasilone dolegliwości, nasilone zaczerwienienie oka, niewyraźne lub pogorszone widzenie i zwiększona wrażliwość na światło. Ważne jest, aby jak najszybciej zdiagnozować i leczyć jakiekolwiek objawy.
- lekarz sprawdzi, czy u pacjenta występują inne czynniki ryzyka, które mogą zwiększać;
- prawdopodobieństwo przedarcia lub oderwania jednej z warstw tylnej części oka (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki, odwarstwienie lub przedarcie nabłonka barwnikowego siatkówki), przy których lek Vgenfli będzie stosowany z zachowaniem ostrożności;
- leku Vgenfli nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka;
- kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Vgenfli.

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Vgenfli,

wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu. Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Vgenfli do oka. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa w leczeniu pacjentów z CRVO, BRVO, DME i CNV wtórną do krótkowzroczności, którzy mieli udar lub mini udar (przejściowy atak niedokrwienny) lub zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Jeśli którykolwiek z wymienionych incydentów odnosi się do pacjenta, lek Vgenfli będzie stosowany z zachowaniem ostrożności.

Istnieje jedynie ograniczone doświadczenie w leczeniu:
- pacjentów z DME spowodowanym cukrzycą typu I.
- diabetyków z bardzo wysokimi średnimi wartościami stężeń cukru we krwi (HbA1c ponad 12%).
- diabetyków z cukrzycową retinopatią proliferacyjną - chorobą oczu występującą w przebiegu cukrzycy.

Nie ma doświadczenia w leczeniu:
- pacjentów z ostrymi zakażeniami;
- pacjentów z innymi chorobami oczu, takimi jak odwarstwienie siatkówki lub otwór w plamce żółtej;
- diabetyków z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym;
- pacjentów pochodzenia nieazjatyckiego z CNV wtórną do krótkowzroczności;
- pacjentów wcześniej leczonych na CNV wtórną do krótkowzroczności;
- pacjentów z uszkodzeniem w obszarze poza środkową częścią plamki żółtej (zmiany pozaplamkowe) z CNV wtórną do krótkowzroczności.

Jeżeli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, lekarz weźmie to pod uwagę podczas leczenia lekiem Vgenfli.

Dzieci i młodzież
Stosowanie leku Vgenfli u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało zbadane, ponieważ wysiękowa postać AMD, CRVO, BRVO, DME i CNV wtórna do krótkowzroczności występują głównie u dorosłych. Lek Vgenfli nie ma zastosowania w tej grupie wiekowej.

Vgenfli a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią
- Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i co najmniej przez trzy miesiące po ostatnim wstrzyknięciu leku Vgenfli.
- Brak doświadczenia w stosowaniu leku Vgenfli u kobiet w ciąży. Leku Vgenfli nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub gdy planuje zajście w ciążę, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Vgenfli.
- Niewielka ilość leku Vgenfli przenika do mleka kobiecego. Wpływ na noworodki/niemowlęta karmione piersią jest nieznany. Nie zaleca się stosowania leku Vgenfli podczas karmienia piersią. Jeśli pacjentka karmi piersią, powinna omówić to z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Po wstrzyknięciu leku Vgenfli mogą wystąpić przemijające zaburzenia widzenia. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, dopóki objawy te nie ustąpią.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Vgenfli
Lek zawiera:
- mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawkowania, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

- 0,015 mg polisorbatu 20 w każdej dawce 0,05 ml, co odpowiada stężeniu 0,3 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak otrzymuje się lek Vgenfli

Lekarz doświadczony w podawaniu wstrzyknięć do oka, wstrzyknie lek Vgenfli do oka w aseptycznych (czystych i sterylnych) warunkach.

Zalecana dawka to 2 mg afliberceptu (0,05 ml).
Lek Vgenfli jest podawany w postaci iniekcji do oka (wstrzyknięcia do ciała szklistego).

W celu odkażenia oka pacjenta, aby zapobiec infekcji, lekarz przed wstrzyknięciem użyje środka dezynfekującego do płukania oczu. W celu zmniejszenia lub uniknięcia bólu, który może wystąpić podczas wstrzyknięcia, lekarz poda również środek miejscowo znieczulający.

Wysiękowa postać AMD

Pacjenci z wysiękową postacią AMD są leczeni poprzez podanie jednego wstrzyknięcia na miesiąc w trzech kolejnych dawkach, a następnie kolejnego wstrzyknięcia po upływie dwóch miesięcy.

Następnie lekarz zdecyduje, czy można utrzymać odstęp między kolejnymi wstrzyknięciami wynoszący dwa miesiące, czy też można go stopniowo wydłużać o 2 lub 4 tygodnie, jeśli stan pacjenta będzie stabilny. W przypadku pogorszenia stanu pacjenta odstępy między wstrzyknięciami mogą zostać skrócone.

Wizyty u lekarza pomiędzy iniekcjami nie są konieczne, jeżeli nie występują żadne problemy, chyba że lekarz zalecił inaczej.

Obrzęk plamki żółtej wtórny do RVO (jej gałęzi BRVO lub żyły środkowej CRVO)

Lekarz ustali najbardziej odpowiedni schemat leczenia. Leczenie rozpocznie się serią comiesięcznych wstrzyknięć leku Vgenfli.

Przerwa pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinna być krótsza niż jeden miesiąc.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia lekiem Vgenfli, jeśli pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia.

Iniekcje będą kontynuowane w comiesięcznych odstępach, aż lekarz uzna, że stan pacjenta pozostaje stabilny. Mogą być potrzebne trzy lub więcej kolejne, comiesięczne iniekcje.

Lekarz będzie monitorował odpowiedź pacjenta i może kontynuować leczenie, stopniowo wydłużając odstęp między kolejnymi wstrzyknięciami, aż do uzyskania stabilizacji stanu pacjenta. Jeśli podczas otrzymywania leku w wydłużonych odstępach stan pacjenta pogorszy się, wówczas lekarz odpowiednio skraca odstęp między kolejnymi dawkami.

W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie lekarz ustala harmonogram wizyt kontrolnych i harmonogram wstrzyknięć.

Cukrzycowy obrzęk plamki żółtej (ang. diabetic macular oedema, DME)

Pacjenci z DME są leczeni poprzez podanie jednego wstrzyknięcia na miesiąc w pierwszych pięciu kolejnych dawkach, a następnie jednego wstrzyknięcia co dwa miesiące.

Odstęp pomiędzy dawkami może pozostać dwumiesięczny lub być dostosowany do stanu zdrowia

w zależności od wyniku badania przeprowadzonego przez lekarza. Lekarz określi harmonogram przyszłych wizyt.

Lekarz może podjąć decyzję o przerwaniu leczenia afliberceptem, jeśli pacjent nie odnosi korzyści z kontynuowania leczenia.

CNV wtórna do krótkowzroczności

Pacjenci z CNV wtórną do krótkowzroczności są leczeni jednym wstrzyknięciem. Kolejne wstrzyknięcia będą podane tylko wtedy, jeśli na podstawie badań lekarz stwierdzi, że stan choroby nie uległ poprawie.

Przerwa pomiędzy dwoma wstrzyknięciami nie powinna być krótsza niż jeden miesiąc.

Jeśli choroba ustąpiła i znów powróciła, lekarz może ponownie rozpocząć leczenie.

Lekarz określi harmonogram przyszłych wizyt.

Pominięcie otrzymania dawki leku Vgenfli
Należy umówić nowy termin na badanie i iniekcję.

Przerwanie leczenia lekiem Vgenfli
Należy skonsultować się z lekarzem przed przerwaniem leczenia.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić uogólnione **reakcje alergiczne** (nadwrażliwość). **Mogą one być poważne i wymagać natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem.**

Przy podawaniu leku Vgenfli mogą wystąpić pewne działania niepożądane, dotyczące oczu, które są związane z procedurą wstrzyknięcia. Niektóre z nich mogą być **poważne i** obejmować **ślepotę, ciężkie zakażenie lub zapalenie wnętrza oka** (zapalenie wnętrza gałki ocznej), **oderwanie, przedarcie lub krwawienie światłoczułej warstwy w tylnej części oka** (odwarstwienie lub przedarcie siatkówki), **zmętnienie soczewki** (zaćma), **krwawienie w oku** (krwotok do ciała szklistego), **odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka** (odwarstwienie ciała szklistego) oraz **wzrost ciśnienia wewnątrz oka,** patrz punkt 2. Te poważne działania niepożądane dotyczące oczu wystąpiły w badaniach klinicznych rzadziej niż 1 na 1900 iniekcji.

Jeśli po wstrzyknięciu wystąpi nagłe pogorszenie wzroku lub nasilenie bólu i zaczerwienienia oka **należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.**

Wykaz działań niepożądanych
Poniżej przedstawiono wykaz zgłaszanych działań niepożądanych, które mogą być związane z procedurą wstrzykiwania lub z lekiem. Nie należy się niepokoić, ponieważ może nie wystąpić żadne z nich. Wszelkie podejrzewane działania niepożądane należy zawsze omówić z lekarzem.

Bardzo często *(występują częściej niż u 1 na 10 osób):*
- pogorszenie wzroku
- krwawienie w tylnej części oka (krwotok siatkówkowy)
- przekrwienie oka spowodowane krwawieniem z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych

warstwach oka
- ból oka

Często *(występują nie częściej niż u 1 na 10 osób):*
- odwarstwienie lub przedarcie jednej z warstw w tylnej części oka objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym czasami prowadzącymi do pogorszenia widzenia (przedarcie*/odwarstwienie nabłonka barwnikowego siatkówki, odwarstwienie/przedarcie siatkówki)
- zwyrodnienie siatkówki (powodujące zaburzenia wzroku)
- krwawienie w oku (krwotok do ciała szklistego)
- pewne formy zmętnienia soczewki (zaćma)
- uraz przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)
- wzrost ciśnienia w oku
- widzenie ruchomych kropek (męty w ciele szklistym)
- odłączenie się od siatkówki substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka (odwarstwienie ciała szklistego objawiające się błyskami światła oraz mętami w ciele szklistym)
- uczucie obecności czegoś w oku
- zwiększone wytwarzanie łez
- spuchnięcie powieki
- krwawienie w miejscu wstrzyknięcia
- zaczerwienienie oka

*) Schorzenia, o których wiadomo, że są związane z wysiękową postacią AMD; obserwowane tylko u pacjentów z wysiękową postacią AMD.

Niezbyt często *(występują nie częściej niż u 1 na 100 osób):*
- uogólnione reakcje alergiczne (nadwrażliwość) **
- ciężkie zapalenie lub zakażenie wnętrza oka (zapalenie wnętrza gałki ocznej)
- zapalenie tęczówki lub innych części oka (zapalenie tęczówki, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, rozbłyski w komorze przedniej)
- zaburzenia czucia w oku
- podrażnienie powieki
- obrzęk przedniej warstwy gałki ocznej (rogówki)

** Zgłaszano reakcje alergiczne, takie jak wysypka, swędzenie (świąd), pokrzywka, a także kilka przypadków ciężkiej alergii (reakcje anafilaktyczne /rzekomoanafilaktyczne).

Rzadko *(mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):*
- ślepota
- zmętnienie soczewki z powodu urazu (zaćma urazowa)
- zapalenie substancji przypominającej żel, znajdującej się wewnątrz oka
- wysięk ropny w przedniej komorze oka
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka (zapalenie naczyń siatkówki

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- zapalenie białej części oka z towarzyszącym zaczerwienieniem i bólem (zapalenie twardówki)
- niedrożność naczyń krwionośnych w tylnej części oka, zwykle w obecności stanu zapalnego (zapalenie naczyń siatkówki z niedrożnością)

W badaniach klinicznych zaobserwowano zwiększenie częstości występowania krwawienia z małych naczyń krwionośnych w zewnętrznych warstwach oka (krwotoku spojówkowego) u pacjentów z nAMD przyjmujących leki przeciwzakrzepowe. Ta zwiększona częstość występowania była porównywalna zarówno u pacjentów leczonych ranibizumabem, jak i u tych, którzy byli leczeni lekiem Vgenfli.

Ogólnoustrojowe stosowanie inhibitorów VEGF, substancji podobnych do zawartych w leku Vgenfli, wiąże się z potencjalnym ryzykiem tworzenia się zakrzepów blokujących naczynia krwionośne (tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe), które mogą prowadzić do zawału serca lub udaru mózgu.

Istnieje teoretyczne ryzyko wystąpienia takiego epizodu po iniekcji leku Vgenfli do oka.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje ryzyko reakcji immunologicznych (tworzenie przeciwciał) przeciwko lekowi Vgenfli.

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w załączniku V.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku**.**

5. Jak przechowywać lek Vgenfli

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i etykiecie po: EXP (termin ważności). Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać.
- Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką (poniżej 25°C) do 24 godzin.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vgenfli
- Substancją czynną leku jest aflibercept. Każdy kartonik zawiera fiolkę wykonaną ze szkła typu I, wypełnioną nominalną objętością 0,278 ml roztworu do iniekcji doszklistkowych, z elastomerowym korkiem gumowym i aluminiowym kapslem, oraz igłę filtracyjną 18 G. Każda fiolka umożliwia podanie dawki 2 mg afliberceptu w 0,05 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: sodu octan trójwodny, kwas octowy (lodowaty) 100%, sacharoza, sodu chlorek, polisorbat 20 (E 432), woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w punkcie 2. „Vgenfli zawiera".

Jak wygląda lek Vgenfli i co zawiera opakowanie
Lek Vgenfli ma postać roztworu do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań) w fiolce. Roztwór jest bezbarwny lub jasnożółty.
Opakowanie zawiera 1 fiolkę + 1 igłę z filtrem.

Podmiot odpowiedzialny
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
tel. + 48 22 364 61 01

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

Hiszpania

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

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

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

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

Ελλάδα
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nederland
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Norge
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

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

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

Portugal
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

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

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

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

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

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

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

Sverige
Mdbiologics LTD Ireland
Tel: +44 77 535 797 82

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

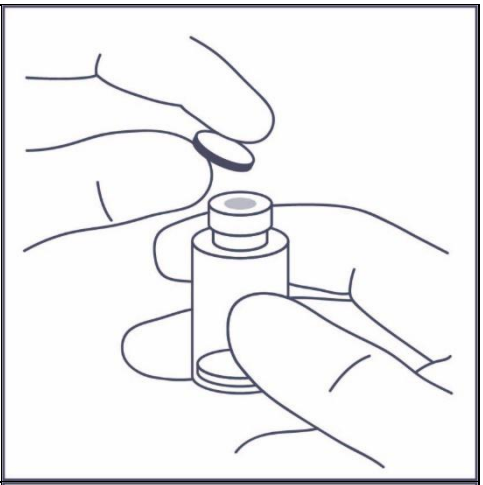
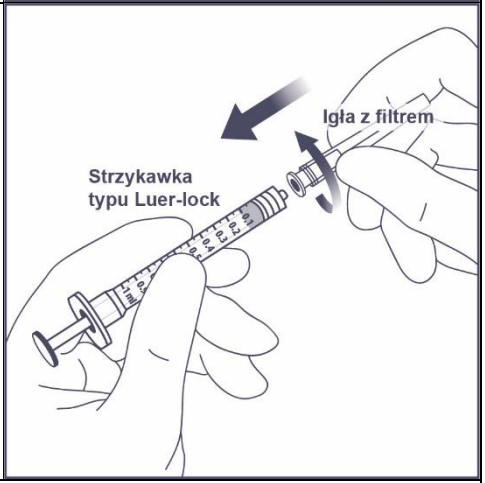
Fiolka jest przeznaczona wyłącznie **do leczenia jednego oka.**

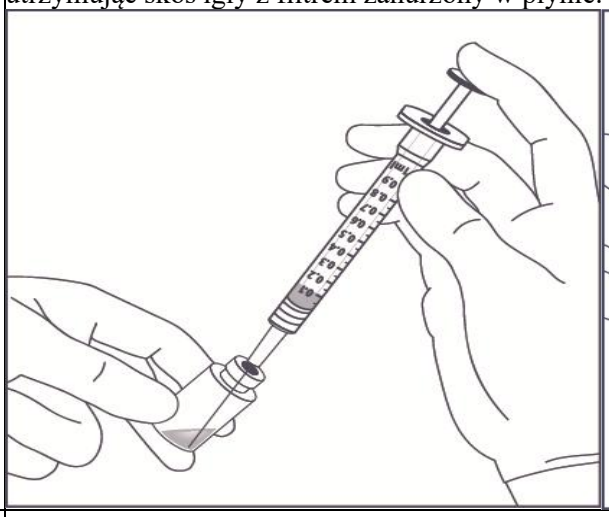
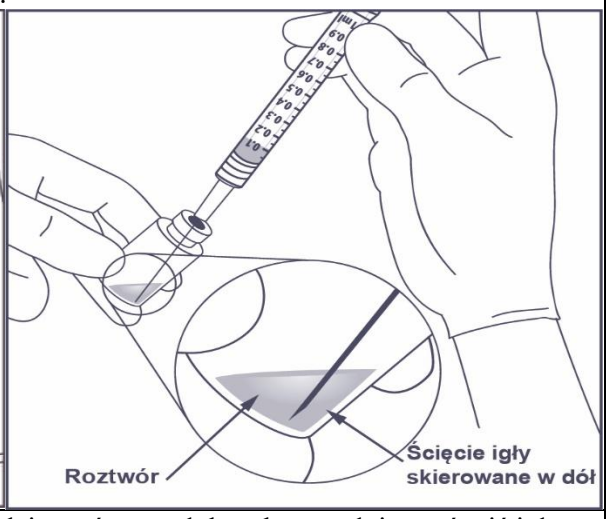
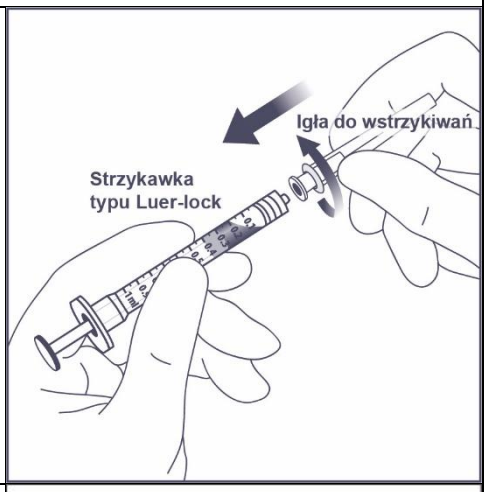
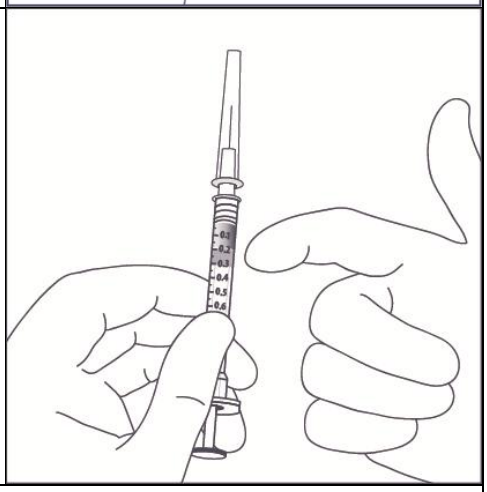
Fiolka zawiera ilość większą niż zalecana dawka 2 mg afliberceptu (odpowiadająca 0,05 ml roztworu). Nadmiar objętości należy usunąć przed podaniem.

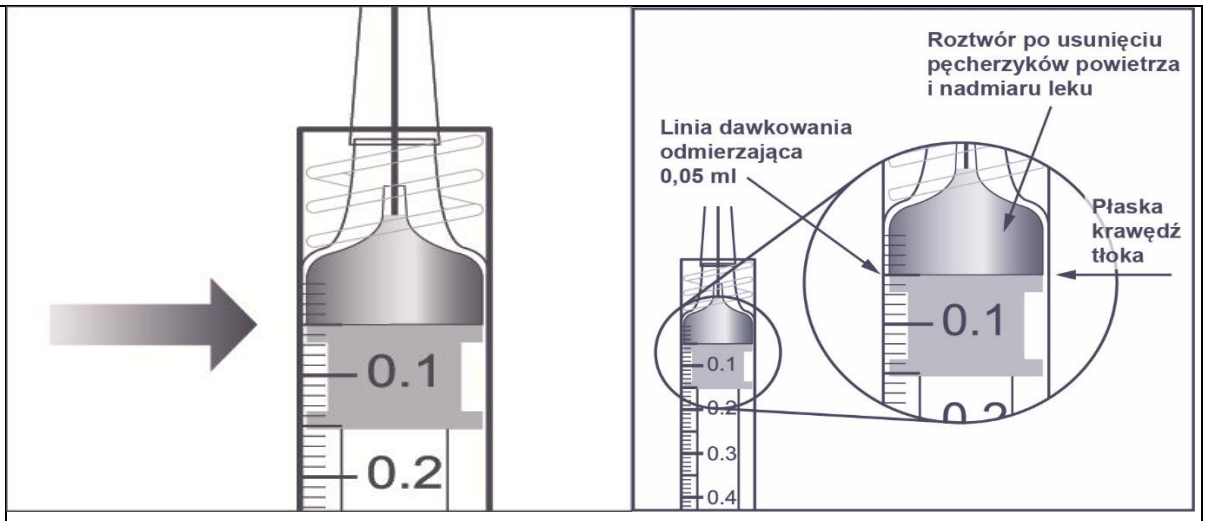
Przed podaniem roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem stałych cząstek obcych i (lub) przebarwień bądź też zmian wyglądu fizycznego. W przypadku wystąpienia jednego z wyżej wymienionych, produkt należy usunąć.

Nieotwartą fiolkę można przechowywać poza lodówką (w temperaturze poniżej 25°C) do 24 godzin.
Po otwarciu fiolki należy zachować warunki aseptyczne.
Do podawania doszklistkowego należy używać igły iniekcyjnej 30 G x ½ cala.

Instrukcja użycia fiolki:

1.	Zdjąć plastikowe wieczko i zdezynfekować zewnętrzną stronę gumowego korka fiolki.	
2.	Dołączyć dostarczoną w pudełku igłę 18 G z 5-mikrometrowym filtrem do 1-mililitrowej jałowej strzykawki z połączeniem Luer-Lock.	
3.	Wkłuć igłę z filtrem przez środkową część korka fiolki, aż do jej całkowitego wsunięcia, tak aby igła dotknęła dna fiolki lub dolnej krawędzi fiolki.	

4.	Zachowując zasady aseptyki, pobrać całą zawartość produktu leczniczego Vgenfli z fiolki do strzykawki, trzymając fiolkę w pozycji pionowej, lekko przechyloną w celu ułatwienia całkowitego pobrania zawartości. Aby zapobiec wprowadzeniu powietrza należy upewnić się, że skos igły z filtrem jest zanurzony w płynie. Sukcesywnie nachylać fiolkę w trakcie pobierania płynu utrzymując skos igły z filtrem zanurzony w płynie.  
5.	Podczas opróżniania fiolki należy wystarczająco odciągnąć trzon tłoka, aby zupełnie opróżnić igłę z filtrem.
6.	Usunąć igłę z filtrem i wyrzucić zgodnie z przepisami. Uwaga: do wstrzyknięcia do ciała szklistego nie stosować igły z filtrem.
7.	Zachowując zasady aseptyki, mocno przykręcić igłę 30 G x ½ cala do końcówki Luer-Lock strzykawki. 
8.	Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną w górę, sprawdzić obecność pęcherzyków powietrza w strzykawce. Jeśli są pęcherzyki powietrza, delikatnie postukać w strzykawkę palcem, aby zebrały się w górnej części strzykawki. 
9.	Wyeliminować wszystkie pęcherzyki i usunąć nadmiar produktu leczniczego, powoli naciskając tłok, tak aby płaska krawędź końcówki tłoka była zrównana z linią na strzykawce oznaczającą 0,05 ml

	
10.	Fiolka jest przeznaczona do jednorazowego użytku. Pozyskiwanie wielu dawek z jednej fiolki może zwiększać ryzyko zanieczyszczenia, a następnie zakażenia. Niezużytą pozostałość produktu leczniczego lub odpady należy utylizować zgodnie z lokalnymi wymogami.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących aflibercepu (wskazanie(-a) okulistyczne)) wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne dane dotyczące zapalenia naczyń siatkówki z okluzją lub bez niej, pochodzące z badań klinicznych, literatury, spontanicznych zgłoszeń oraz uwzględniając mechanizm działania, PRAC stoi na stanowisku, że istnieje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowego pomiędzy aflibercepem i zapaleniem naczyń siatkówki z okluzją lub bez niej.

PRAC uznał, że informacje o produkcie dla produktów zawierających aflibercept (we wszystkich postaciach farmaceutycznych) powinny zostać odpowiednio zmienione.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących aflibercepu (wskazanie(-a) okulistyczne)) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną aflibercept (wskazanie(-a) okulistyczne) pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.