

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Baiama 40 mg/ml süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

Ühes süstlis sisalduva lahuse väljatõmmatav maht on vähemalt 0,09 ml, mis vastab vähemalt 3,6 mg aflibertseptile. See tagab ühekordseks manustamiseks vajaliku koguse – 0,05 ml, mis sisaldab 2 mg aflibertsepti.

*Sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga, ning on toodetud hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Süstelahuse üks ml sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 20 (E 432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge, värvitu kuni helekollane isoosmootne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Baiama on näidustatud täiskasvanutele:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Baiama on ainult intravitreaalseks süstimiseks.

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

Annustamine

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

Baiama soovitatav annus on 2 mg aflightsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

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

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

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

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

Uuringuid 4 kuust pikemate või neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

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

Baiama soovitatav annus on 2 mg aflightsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

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

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

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

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

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

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

Diabeetiline maakula ödeem (diabetic macular oedema, DME)

Baiama soovitatav annus on 2 mg aflightsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

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

Arvestades patsiendi nägemise ja/või anotoomilisi tulemusi, võib arst otsustada jätkata Baiama süstimist 2-kuuliste vahedega või individualiseeritult, nt järk-järgult pikendatavate ravi-intervallidega, milles saavutatud nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste säilitamiseks pikendatakse süstimistevahelisi intervale tavaliselt 2-nädalaste sammudena. 4 kuust pikemate süstimisintervallide

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

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

Raviarst peab koostama kontrollvisiitide ajakava.

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (myopic choroidal neovascularization, CNV)

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

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

Raviarst peab määrama kontrollvisiitide ajakava.

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

Patsientide erirühmad

Maksa- ja/või neerukahjustus

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

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

Eakad

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

Lapsed

Baiama ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Puudub aflibertsepti asjakohane kasutus lastel märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV näidustustel.

Manustamisviis

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

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

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

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

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

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

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

Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

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

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

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

Immunogeensus

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

Süsteemsed toimed

VEGF-i inhibiitorite intravitreaalse manustamise järgselt on esinenud süsteemseid kõrvaltoimeid, sh mitteokulaarset hemorraagiat ja arteriaalset trombembooliat, ning teoreetiliselt võivad need olla seotud VEGF-i inhibeerimisega. Ravi ohutuse andmed on piiratud CRVO, BRVO, DME või müoopiast

tingitud CNV-ga patsientide kohta, kellel on viimase 6 kuu jooksul esinenud insulti või mööduvat isheemia atakki või müokardiinfarkti. Selliste patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik.

Muud

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

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

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

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

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

Teave abiainetete kohta

Ravim sisaldab 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml manustatud annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

Rasedus

Aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

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

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

Imetamine

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

Ettevaatusabinõuna ei soovitata aflibertsepti kasutamise ajal last imetada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Süstimisprotseduuriga seotud tõsiseid okulaarseid kõrvaltoimeid esines uuritavas silmas vähem kui 1-1 1900-st aflibertsepti intravitreaalsest süstest ja nende hulka kuulusid pimesus, endoftalmiit, võrkkesta irdumine, traumaatiline katarakt, katarakt, klaaskeha hemorraagia, klaaskeha irdumine ning silmasisese rõhu tõus (vt lõik 4.4).

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

** Positiivse ja negatiivse külvi endoftalmiit.

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

**** Turuletulekujärgsete teadete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib Baiama põhjustada immunogeensust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

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

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Märg AMD

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

Patsientidel, keda raviti aflibertseptiga (esimesel 3 järjestikusel kuul üks süst kuus, seejärel üks süst iga kahe kuu järel) vähenes tsentraalne võrkkesta paksus [*central retinal thickness* – CRT] varsti pärast ravi alustamist, samuti vähenes CNV-st põhjustatud keskmine lesiooni suurus sarnaselt tulemustele, mis ilmnisid 0,5 mg ranibizumabi üks kord kuus manustamisel.

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

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

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

CRVO-st ja BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

Patsientidel, keda raviti 2 mg aflibertseptiga (kuue järjestikuse igakuise süstega), täheldati järjepidevat kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (hinnati CRT väärtuse keskmist paranemist). Kõigis kolmes uuringus näitas 24. nädalal mõõdetud CRT vähenemine aflibertseptiga ravi statistilist paremust kontroll-rühmade üle (–457 mikronit vs –145 mikronit CRVO uuringus COPENICUS; –449 mikronit vs –169 mikronit CRVO uuringus GALILEO; –280 mikronit vs –128 mikronit BRVO uuringus VIBRANT).

CRT vähenemine võrrelduna algnäitajatega jätkus kuni uuringute lõpuni (100. nädalani uuringus COPENICUS, 76. nädalani uuringus GALILEO ja 52. nädalani uuringus VIBRANT).

Diabeetiline maakula ödeem

Diabeetiline maakula ödeem on põhjustatud diabeetilisest retinopaatiast ning sellele on iseloomulik veresoonte läbilaskvuse suurenemine ning võrkkesta kapillaaride kahjustus, mis võib viia nägemisteravuse kaotuseni. Aflibertseptiga ravitud patsientidel, kellest enamik oli klassifitseeritud kui II tüüpi diabeetikud, täheldati kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (CRT-s, diabeetilise retinopaatia raskusastmes – DRSS).

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

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

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märg AMD

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

- 1) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga kaheksa nädala järel pärast kolme algset igakuist annust (aflibertsept 2Q8);
- 2) aflibertsepti manustamine annuses 2 mg iga nelja nädala järel (aflibertsept 2Q4);

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

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

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

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

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

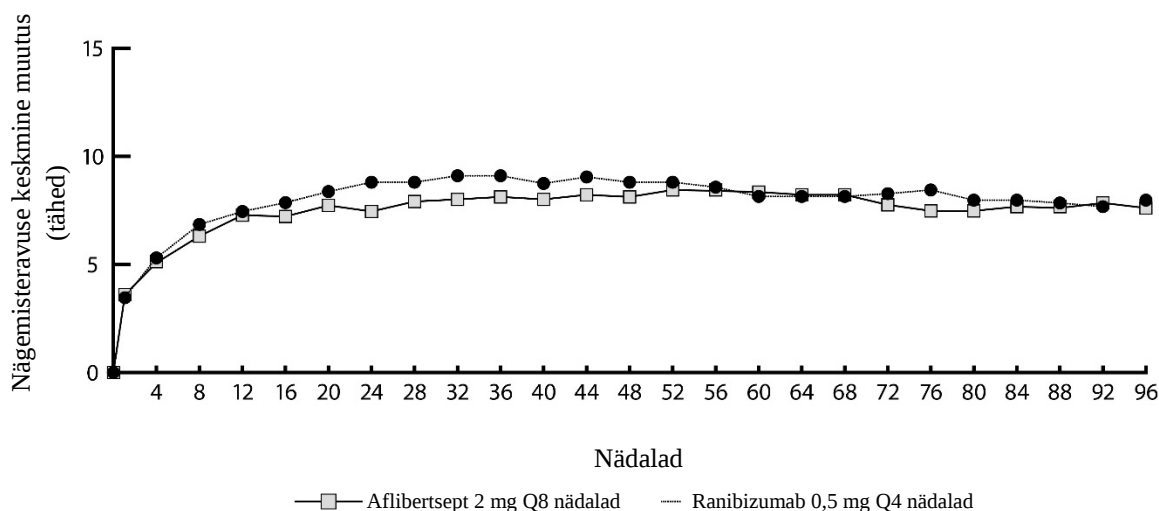
Tabel 2. Tulemusnäitajad 52. nädalal (esmane analüüs) ja 96. nädalal; koondandmed uuringutest VIEW1 ja VIEW2^{B)}

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

^{A)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus.
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.
LS: *Least square means*, vähim ruutkeskmine, saadud ANCOVA-st.
PPS: *Per Protocol Set*, protokollis nõuetele vastav rühm.

- B) Täisanalüüsi rühm (*Full Analysis Set – FAS*), viimased vaatlustulemused kanti edasi (*Last Observation Carried Forward – LOCF*) kõikides analüüsides v.a protokollis nõuetele vastavas rühmas, kus patsientide nägemisteravus säilis 52. nädalani.
- C) Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus ranibizumabi rühma väärtus. Positiivne väärtus soosib aflibertsepti.
- D) Usaldusintervall (CI).
- E) Pärast ravi alustamist kolme igakuise annusega.
- F) Usaldusintervall, mille alumine piir on väiksem kui –10% näitab aflibertsepti samaväärsust ranibizumabiga.

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



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

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

Keskmine CNV ala vähenemine ilmnemise mõlemas uuringus kõikides annuserühmades.

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

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

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

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

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

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

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

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

104 nädalat kestnud mitmekeskeselises randomiseeritud avatud võrdleva raviga uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi alustati kolme igakuise süstiga, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süst, misjärel mindi üle „ravi ja pikenda“ režiimile, on efektiivsuse ja ohutuse poolest samaväärne annustamisskeemiga, kus „ravi ja pikenda“ režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Uuringusse kaasati 269 varem ravi mittesaanud märja AMD-ga patsienti. Samuti jälgiti uuringus ARIES neid patsiente, kes vajasisid uurija hinnangu alusel 8 nädalast lühemaid raviintervalle. Uuringus osalenud 269 patsiendist 62 said uuringu jooksul vähemalt ühel korral ravi 8 nädalast lühema intervalliga. Sellised patsiendid jätkasid uuringus ja said ravi uurija kliinilise hinnangu alusel, kuid mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel. Hiljem võis nende raviintervalle uuesti pikendada. Sagedama manustamise määramisel oli raviintervallide keskmine pikkus 6,1 nädalat. Patsientidel, kes vajasisid uuringu jooksul vähemalt ühel korral sagedamat manustamist, oli 104. nädalal mõõdetud BCVA madalam, võrrelduna patsientidega, kes ei vajanud sagedamat ravi. Uuringu lõpus mõõdetud BCVA keskmine muutus võrrelduna algnäitajatega oli $+2,3 \pm 15,6$ tähte. Sagedamini ravi saanutest säilitas nägemise (st kaotas vähem kui 15 tähte) 85,5% patsientidest ja 19,4% patsientidest paranes tähemärgi skoor 15 või enam tähte. 8 nädalast lühemate raviintervallidega patsientide ohutusprofiil oli sarnane uuringute VIEW1 ja VIEW2 ohutusandmetega.

CRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

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

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

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

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

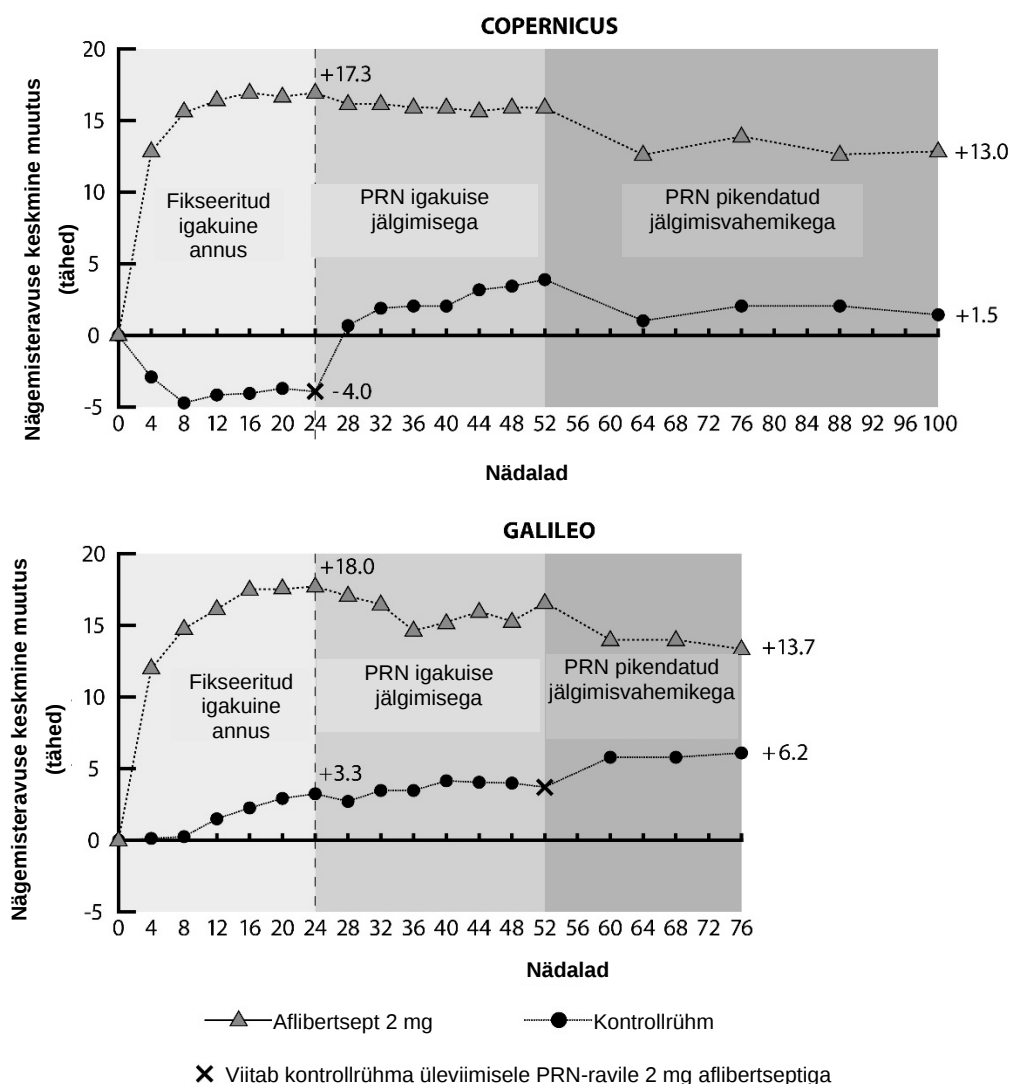
Tabel 3. Tulemusnäitajad nädalatel 24, 52 ja 76/100 (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^{C)}) uuringutes COPERNICUS ja GALILEO

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

^{A)} Erinevus on aflibertsept 2 mg Q4 miinus kontroll.

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

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



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

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

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

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

võrra.

BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

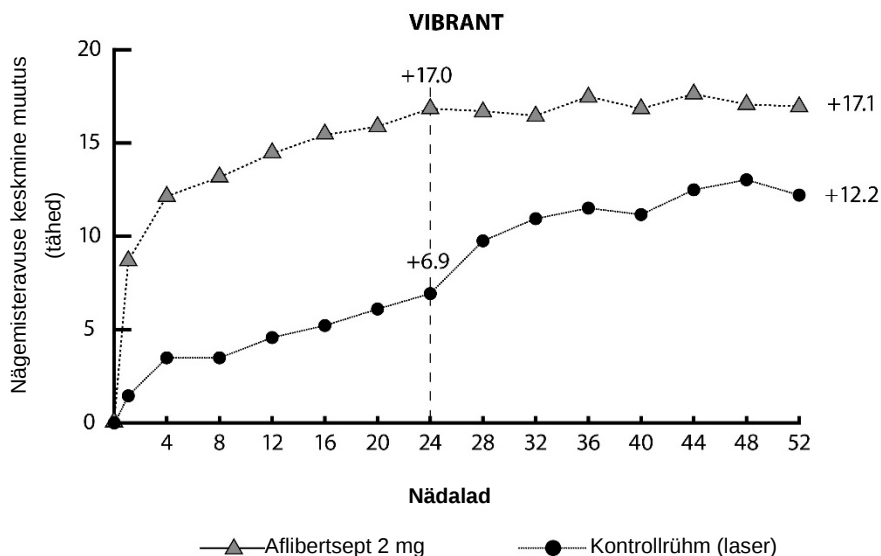
C) Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (95% CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus arvestatakse fikseeritud teguritena ravirühma, ravieelse BCVA kategooriat ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$) ja piirkonda (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ning ühismuutujana ravieelse BCVA-d.

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

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

F) Nominaalne p-väärtus.

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



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

Diabeetiline maakula ödeem

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

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

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

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

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

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

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

Tulemusnäitaja d	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. nädal			100. nädal			52. nädal			100. nädal		
	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdle v ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)
Keskmine muutus BCVA-s mõõdetuna ETDRS-i ^E tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes _{B,C,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	

Tulemusnäitajad	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. nädal			100. nädal			52. nädal			100. nädal		
	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdle v ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Kohandatud erinevus ^{D,C,E} (97,5% CI)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

^A Pärast ravi alustamist viie igakuise süstiga.

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

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

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

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

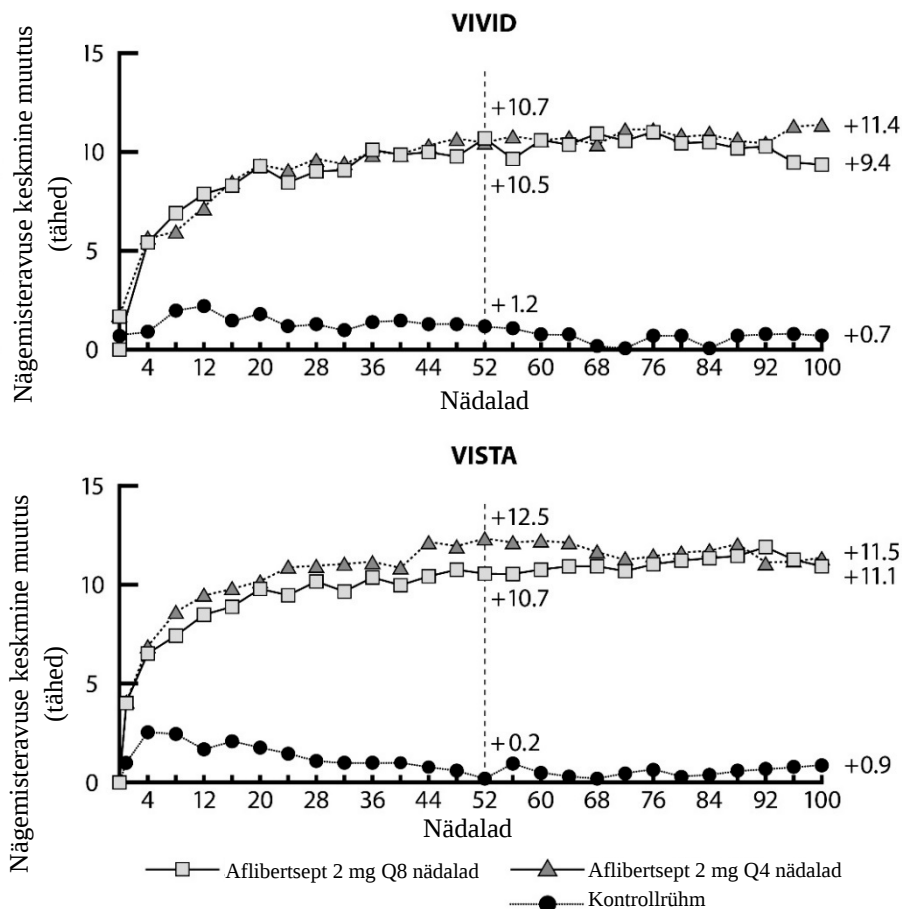
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.

LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantavad vastavale nädalale.

LS: *Least square*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

CI: *Confidence Intervall*, usaldusintervall.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SD: *Standard Deviation*, standardhälve.

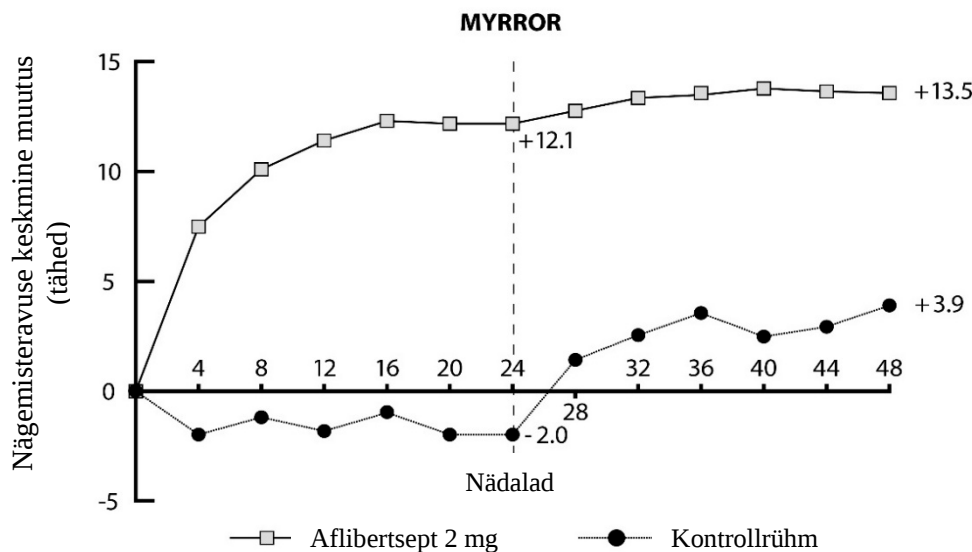
^{C)} LS mean: *Least Square mean*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

^{D)} CI: *Confidence Interval*, usaldusintervall.

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

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

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



Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aflibertsepti manustatakse silmas paiksete toimete avaldumiseks otse klaaskehasse.

Imendumine / jaotumine

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

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

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

Farmakokineetika alamuuringutes CRVO, BRVO, DME või müoopiast tingitud CNV-ga patsientidel oli vaba aflibertsepti keskmine C_{max} sarnane (vahemik 0,03...0,05 mikrogrammi/ml), individuaalsed

näitajad ei ületanud 0,14 mikrogrammi/ml. Seejärel langesid vaba aflibertsepti plasmatasemed, jäädes ühe nädala jooksul allapoole avastamispiiri või selle lähedale. Kõigil patsientidel ei olnud aflibertsepti kontsentratsioonid enne järgmist manustamist (4 nädala möödudes) enam määratavad.

Eritumine

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

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

Neerukahjustus

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

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Inimesel saavutatavat maksimaalset kontsentratsiooni ületavate süsteemsete ekspositsioonide juures plasmas täheldati aflibertseptiga intravitrealset ravitud ahvide hingamisteede epiteeli erosiooni ja haavandumist ninakarbikutes. Vaba aflibertsepti C_{max} -i ja AUC põhjal oli süsteemne ekspositsioon plasmas vastavalt ligikaudu 200 ja 700 korda suurem, võrrelduna vastavate näitajatega, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitrealset manustamist. Annuse juures, mille puhul ei täheldatud kõrvaltoimeid (NOAEL) – 0,5 mg/silma – ahvidele manustamisel oli süsteemne ekspositsioon plasmas C_{max} -i ja AUC põhjal vastavalt 42 ja 56 korda kõrgem.

Aflibertsepti võimaliku mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20 (E 432)
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat (pH reguleerimiseks)
Histidiin (pH reguleerimiseks)
Naatriumkloriid
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

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

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahus on annustamisjoonega märgistatud süstlis (tsükliline olefiinpolümeer), millel on kolvistopper (klorobutüülkummi) ja Luer-lukk adapter süstlikorgiga (klorobutüülkummi). Ühes süstlis sisalduva lahuse väljutatav maht on vähemalt 0,09 ml. Pakendis on 1 süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

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

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

Intravitreaalseks süstimiseks tuleb kasutada süstenõela suurusega 30 G x ½ tolli.
Pakend ei sisalda seda meditsiiniseadet.

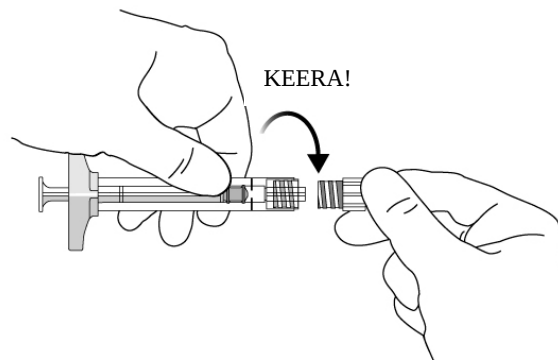
Süstli kasutusjuhend

Süstli ettevalmistamisel manustamiseks täiskasvanutele järgige kõiki allpool toodud toiminguid.

1. Kui olete Baiama manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Tõmmake blister ettevaatlikult lahti, tagades selle sisu steriilsuse. Hoidke süstlit kokkupanekuni steriilsel alusel.

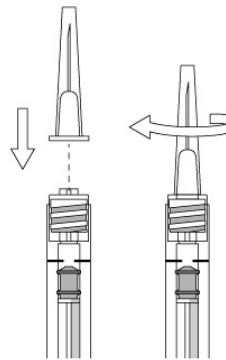
2. Kasutades aseptilisi töövõtteid, võtke süstel steriilsest blistrist välja.

3. Süstli korgi eemaldamiseks hoidke süstlit ühes käes ja võtke teise käe pöidla ja nimetissõrmega süstli korgist kinni. Pidage meeles: süstli kork tuleb pealt maha keerata (mitte tõmmata).

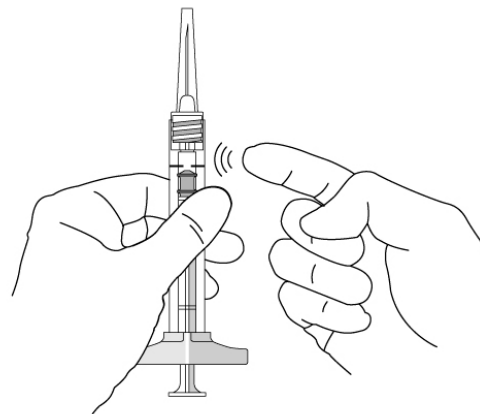


4. Märkus: et ravimi steriilsust mitte ohustada, ei ole kolvivarras kummist punnkorgi külge kinnitatud.

5. Kasutades aseptilisi töövõtteid keerake süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsakule.

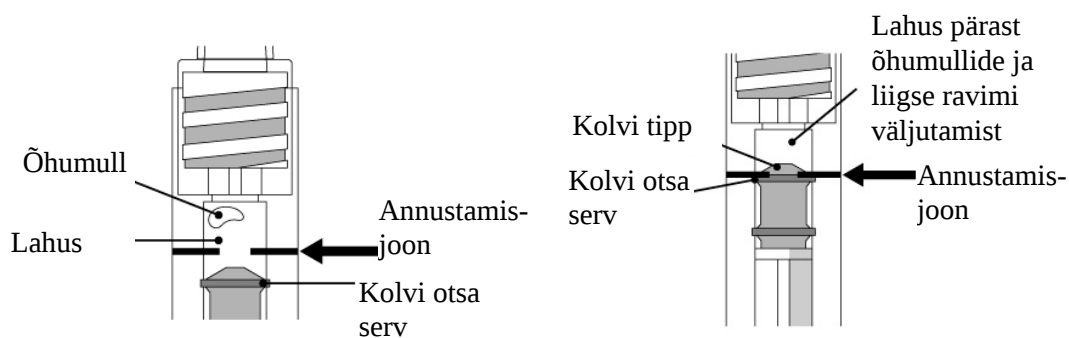


6. Hoides süstlit käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlis on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstlit, kuni mullid kogunevad üles.



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

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



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

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1887/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13. jaanuar 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

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

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Baiama 40 mg/ml süstelahus viaalis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

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

*Sulandvalk, mis koosneb inimese VEGF-i (vaskulaarne endoteeli kasvufaktor) retseptorite 1 ja 2 ekstratsellulaarsetest domeenidest, mis on liidetud inimese IgG1 Fc-osaga, ning on toodetud hiina hamstri munasarja K1 liini rakkudel rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Süstelahuse üks ml sisaldab 0,3 mg polüsorbaat 20 (E 432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus (süstevedelik)

Selge, värvitu kuni helekollane isoosmootne lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Baiama on näidustatud täiskasvanutele:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Baiama on ainult intravitreaalseks süstimiseks.

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

Annustamine

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

Baiama soovitatav annus on 2 mg aflightsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

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

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

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

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

Uuringuid 4 kuust pikemate või neljast nädalast lühemate süstimisintervallidega ei ole läbi viidud (vt lõik 5.1).

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

Baiama soovitatav annus on 2 mg aflightsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

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

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

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

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

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

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

Diabeetiline maakula ödeem (diabetic macular oedema, DME)

Baiama soovitatav annus on 2 mg aflightsepti, mis vastab 0,05 ml lahusele.

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

Arvestades patsiendi nägemise ja/või anotoomilisi tulemusi, võib arst otsustada jätkata Baiama süstimist 2-kuuliste vahedega või individualiseeritult, nt järk-järgult pikendatavate ravi-intervallidega, milles saavutatud nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste säilitamiseks pikendatakse süstimistevahelisi intervalle tavaliselt 2-nädalaste sammudena. 4 kuust pikemate süstimisintervallide kohta on andmeid piiratud. Nägemise ja/või anotoomiliste tulemuste halvenemise korral tuleb ravi-intervalli lühendada.

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

Raviarst peab koostama kontrollvisiitide ajakava.

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon (myopic choroidal neovascularization, CNV)

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

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

Raviarst peab määrama kontrollvisiitide ajakava.

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

Patsientide erirühmad

Maksa- ja/või neerukahjustus

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

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

Eakad

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

Lapsed

Baiama ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Puudub aflibertsepti asjakohane kasutus lastel märja AMD, CRVO, BRVO, DME ja müoopiast tingitud CNV näidustustel.

Manustamisviis

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

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

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

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

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

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

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

Pärast süstimist tuleb kasutamata jäänud ravim ära visata.

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

4.3 Vastunäidustused

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Intravitreaalse süstimisega seotud reaktsioonid

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

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

Immunogeensus

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

Süsteemsed toimed

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

Muud

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

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

Patsientide rühmad, kelle kohta on andmeid piiratud hulgal

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

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

Teave abiainetega kohta

Ravim sisaldab 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml manustatud annuses, mis vastab 0,3 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

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

Rasedus

Aflibertsepti kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

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

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

Imetamine

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

Ettevaatusabinõuna ei soovitata aflibertsepti kasutamise ajal last imetada.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Süstimisprotseduuriga seotud tõsiseid okulaarseid kõrvaltoimeid esines uuritavas silmas vähem kui 1-l 1900-st aflibertsepti intravitreaalsest süstest ja nende hulka kuulusid pimesus, endoftalmiit, võrkkesta irdumine, traumaatiline katarakt, katarakt, klaaskeha hemorraagia, klaaskeha irdumine ning silmasisese rõhu tõus (vt lõik 4.4).

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, kasutades järgmist klassifikatsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

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

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

** Positiivse ja negatiivse külvida endoftalmiit.

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

**** Turuletulekujärgsete teadete põhjal.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

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

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

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

Nagu kõik terapeutilised valgud, võib Baiama põhjustada immunogeensust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

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

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

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Märg AMD

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

Patsientidel, keda raviti aflibertseptiga (esimesel 3 järjestikusel kuul üks süst kuus, seejärel üks süst iga kahe kuu järel) vähenes tsentraalne võrkkesta paksus [*central retinal thickness* – CRT] varsti pärast ravi alustamist, samuti vähenes CNV-st põhjustatud keskmine lesiooni suurus sarnaselt tulemustele, mis ilmnesid 0,5 mg ranibizumabi üks kord kuus manustamisel.

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

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

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

CRVO-st ja BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

Patsientidel, keda raviti 2 mg aflibertseptiga (kuue järjestikuse igakuise süstega), täheldati järjepidevat kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (hinnati CRT väärtuse keskmist paranemist). Kõigis kolmes uuringus näitas 24. nädalal mõõdetud CRT vähenemine aflibertseptiga ravi statistilist paremust kontroll-rühmade üle (-457 mikronit vs -145 mikronit CRVO uuringus COPERNICUS; -449 mikronit vs -169 mikronit CRVO uuringus GALILEO; -280 mikronit vs -128 mikronit BRVO uuringus VIBRANT).

CRT vähenemine võrrelduna algnäitajatega jätkus kuni uuringute lõpuni (100. nädalani uuringus COPERNICUS, 76. nädalani uuringus GALILEO ja 52. nädalani uuringus VIBRANT).

Diabeetiline maakula ödeem

Diabeetiline maakula ödeem on põhjustatud diabeetilisest retinopaatiast ning sellele on iseloomulik veresoonte läbilaskvuse suurenemine ning võrkkesta kapillaaride kahjustus, mis võib viia nägemisteravuse kaotuseni. Aflibertseptiga ravitud patsientidel, kellest enamik oli klassifitseeritud kui II tüüpi diabeetikud, täheldati kiiret ja tugevat morfoloogilist vastust (CRT-s, diabeetilise retinopaatia raskusastmes – DRSS).

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

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

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Märg AMD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

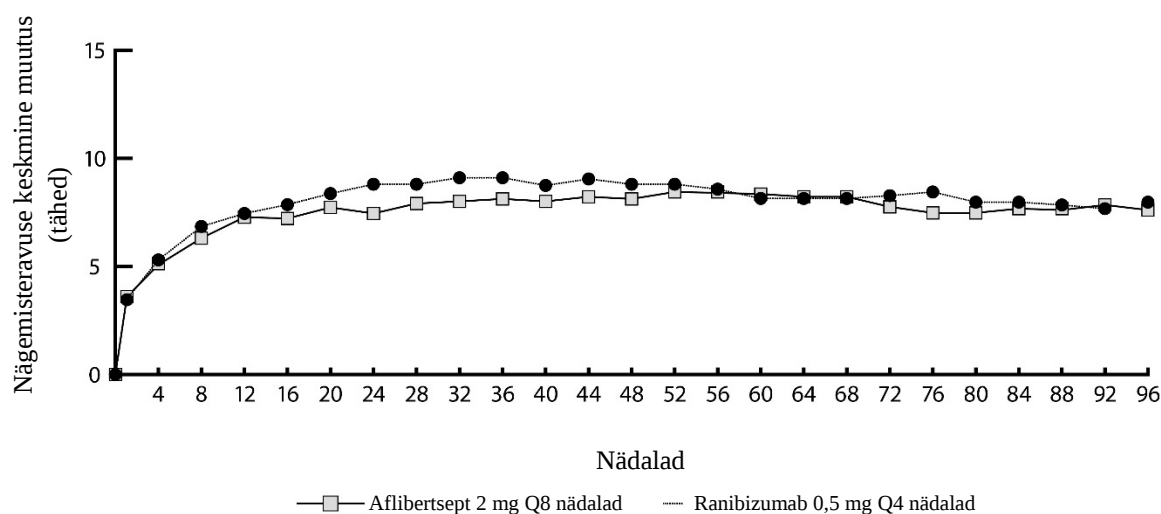
^{C)} Erinevus on aflibertsepti rühma väärtus miinus ranibizumabi rühma väärtus. Positiivne väärtus soosib aflibertsepti.

^{D)} Usaldusintervall (CI).

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

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

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



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

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

Keskmise CNV ala vähenemine ilmnese mõlemas uuringus kõikides annuserühmades.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

104 nädalat kestnud mitmekeskeselises randomiseeritud avatud võrdleva raviga uuringus ARIES võrreldi, kas annustamisskeem, milles ravi alustati kolme igakuise süstiga, millele kahe kuu pärast järgnes veel üks süst, misjärel mindi üle „ravi ja pikenda“ režiimile, on efektiivsuse ja ohutuse poolest samaväärne annustamisskeemiga, kus „ravi ja pikenda“ režiimile mindi üle pärast üheaastast ravi. Uuringusse kaasati 269 varem ravi mittesaanud märja AMD-ga patsienti. Samuti jälgiti uuringus ARIES neid patsiente, kes vajasisid uurija hinnangu alusel 8 nädalast lühemaid raviintervalle. Uuringus osalenud 269 patsiendist 62 said uuringu jooksul vähemalt ühel korral ravi 8 nädalast lühema intervalliga. Sellised patsiendid jätkasid uuringus ja said ravi uurija kliinilise hinnangu alusel, kuid mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel. Hiljem võis nende raviintervalle uuesti pikendada. Sagedama manustamise määramisel oli raviintervallide keskmine pikkus 6,1 nädalat. Patsientidel, kes vajasisid uuringu jooksul vähemalt ühel korral sagedamat manustamist, oli 104. nädalal mõõdetud BCVA madalam, võrrelduna patsientidega, kes ei vajanud sagedamat ravi. Uuringu lõpus mõõdetud BCVA keskmine muutus võrrelduna algnäitajatega oli $+2,3 \pm 15,6$ tähte. Sagedamini ravi saanutest säilitas nägemise (st kaotas vähem kui 15 tähte) 85,5% patsientidest ja 19,4% patsientidest paranes tähemärgi skoor 15 või enam tähte. 8 nädalast lühemate raviintervallidega patsientide ohutusprofiil oli sarnane uuringute VIEW1 ja VIEW2 ohutusandmetega.

CRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

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

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

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

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

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

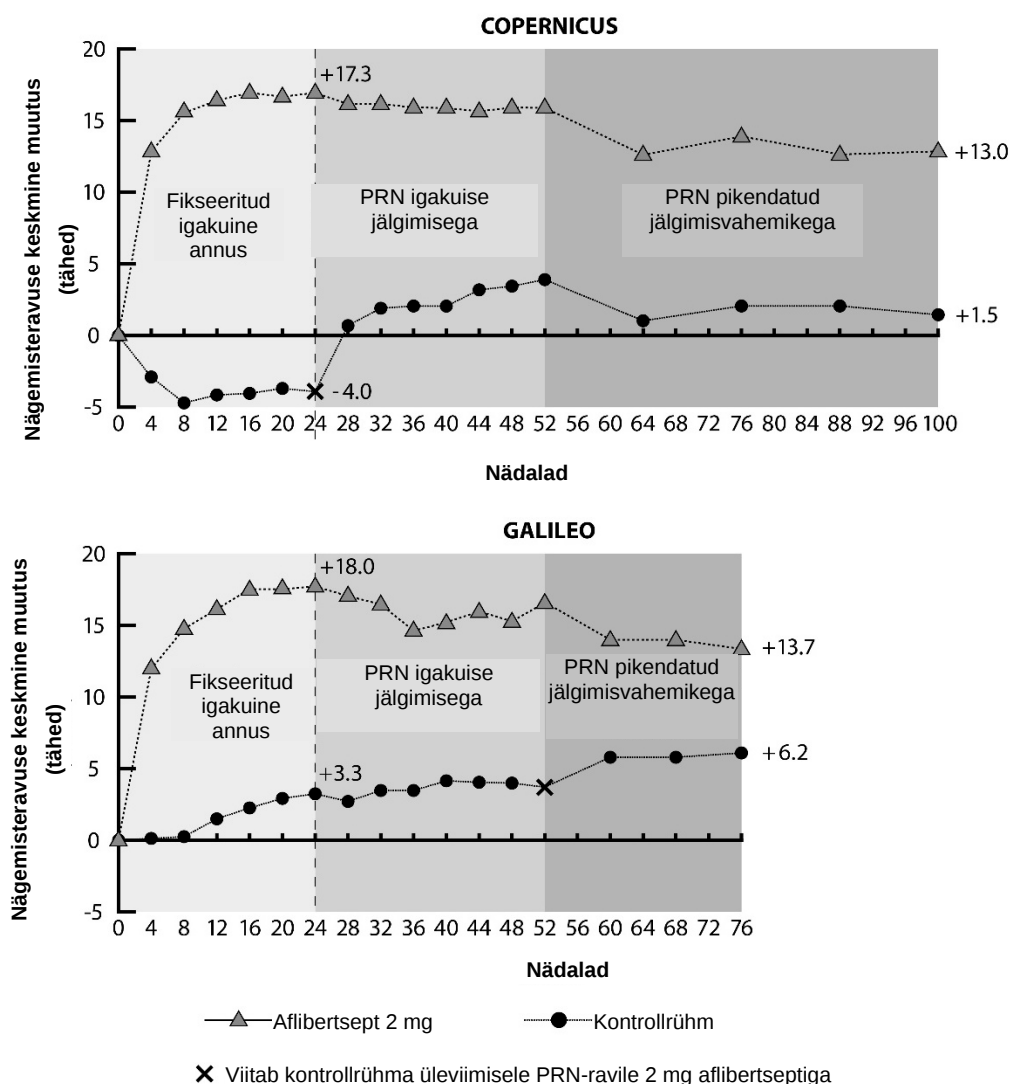
Tabel 3. Tulemusnäitajad nädalatel 24, 52 ja 76/100 (täisanalüüsi rühm koos LOCF-iga^{C)}) uuringutes COPERNICUS ja GALILEO

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

^{A)} Erinevus on aflibertsept 2 mg Q4 miinus kontroll.

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

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



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

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

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

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

võrra.

BRVO-st põhjustatud maakula ödeem

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

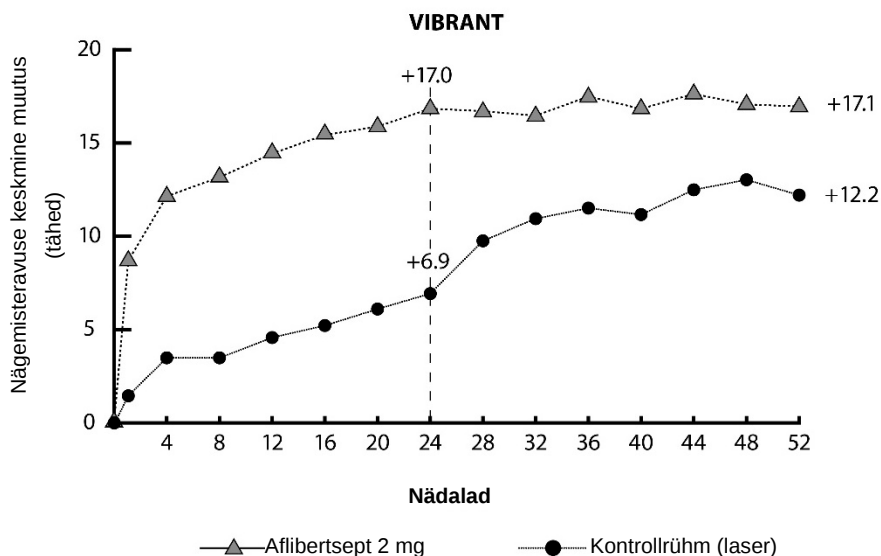
C) Vähimruutude keskmine (LS) ja usaldusintervall (95% CI) põhinevad ANCOVA mudelil, kus arvestatakse fikseeritud teguritena ravirühma, ravieelse BCVA kategooriat (> 20/200 ja ≤ 20/200) ja piirkonda (Põhja-Ameerika vs Jaapan) ning ühismuutujana ravieelse BCVA-d.

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

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

F) Nominaalne p-väärtus.

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



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

Diabeetiline maakula ödeem

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

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

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

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

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

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

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

Tulemusnäitaja d	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. nädal			100. nädal			52. nädal			100. nädal		
	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdle v ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)
Keskmine muutus BCVA-s mõõdetuna ETDRS-i ^E tähemärgi skoori alusel, võrreldes algnäitajatega	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Erinevus LS-i keskmistes väärtustes _{B,C,E} (97,5% CI)	9,1 (6,3; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	

Tulemusnäitajad	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52. nädal			100. nädal			52. nädal			100. nädal		
	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdlev ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 136)	Võrdle v ravi (laser) (N = 132)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)	Aflibertsept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibertsept 2 mg Q4 (N = 154)	Võrdlev ravi (laser) (N = 154)
Patsientide osakaal, kelle tähemärgi skoor paranes võrreldes algnäitajatega vähemalt 15 tähemärgi võrra	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Kohandatud erinevus ^{D,C,E} (97,5% CI)	24% (13,5; 34,9)	23% (12,6; 33,9)		19,0% (8,0; 29,9)	26,1% (14,8; 37,5)		23% (13,5; 33,1)	34% (24,1; 44,4)		20,1% (9,6; 30,6)	25,8% (15,1; 36,6)	

^A Pärast ravi alustamist viie igakuise süstiga.

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

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

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

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

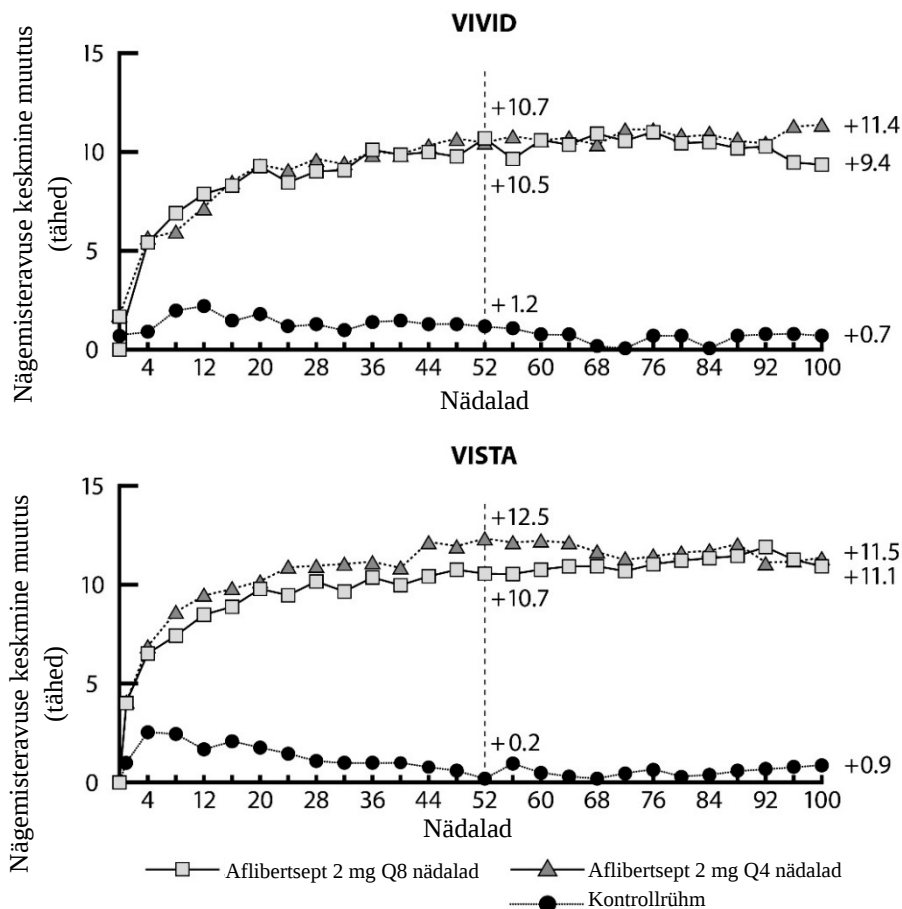
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringute testtabel.

LOCF: *Last Observation Carried Forward*, viimased vaatlustulemused, edasikantavad vastavale nädalale.

LS: *Least square*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

CI: *Confidence Intervall*, usaldusintervall.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

Müoopiast tingitud soonkesta neovaskularisatsioon

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SD: *Standard Deviation*, standardhälve.

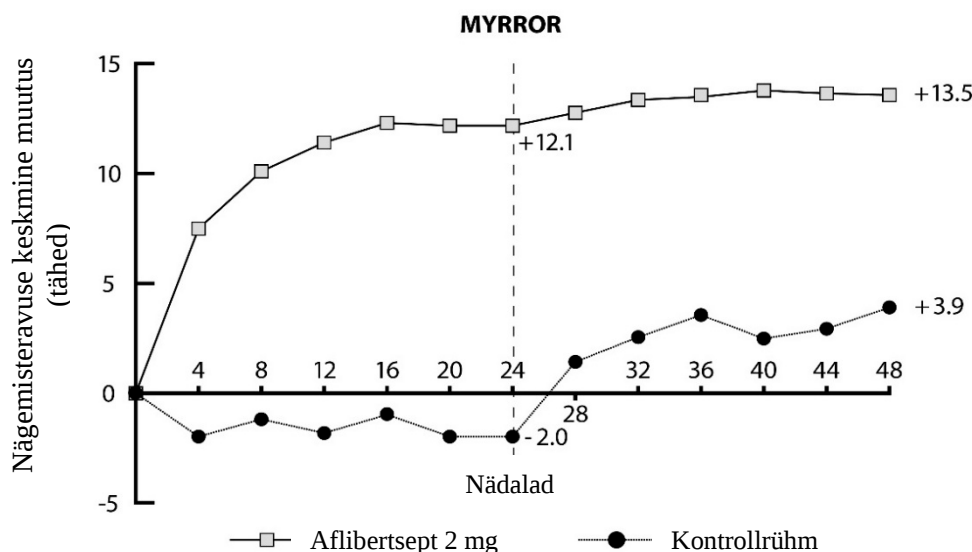
^{C)} LS mean: *Least Square mean*, vähimruutude keskmine ANCOVA alusel.

^{D)} CI: *Confidence Interval*, usaldusintervall.

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

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

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



Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Aflibertsepti manustatakse silmas paiksete toimete avaldumiseks otse klaaskehasse.

Imendumine / jaotumine

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

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

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

Farmakokineetika alamuuringutes CRVO, BRVO, DME või müoopiaast tingitud CNV-ga patsientidel oli vaba aflibertsepti keskmine C_{max} sarnane (vahemik 0,03...0,05 mikrogrammi/ml), individuaalsed

näitajad ei ületanud 0,14 mikrogrammi/ml. Seejärel langesid vaba aflibertsepti plasmatasemed, jäädes ühe nädala jooksul allapoole avastamispiiri või selle lähedale. Kõigil patsientidel ei olnud aflibertsepti kontsentratsioonid enne järgmist manustamist (4 nädala möödudes) enam määratavad.

Eritumine

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

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

Neerukahjustus

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

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Inimesel saavutatavat maksimaalset kontsentratsiooni ületavate süsteemsete ekspositsioonide juures plasmas täheldati aflibertseptiga intravitrealset ravitud ahvide hingamisteede epiteeli erosiooni ja haavandumist ninakarbikutes. Vaba aflibertsepti C_{max} -i ja AUC põhjal oli süsteemne ekspositsioon plasmas vastavalt ligikaudu 200 ja 700 korda suurem, võrrelduna vastavate näitajatega, mida täheldati inimestel pärast 2 mg annuse intravitrealset manustamist. Annuse juures, mille puhul ei täheldatud kõrvaltoimeid (NOAEL) – 0,5 mg/silma – ahvidele manustamisel oli süsteemne ekspositsioon plasmas C_{max} -i ja AUC põhjal vastavalt 42 ja 56 korda kõrgem.

Aflibertsepti võimaliku mutageensuse ja kartsinogeensuse uuringuid ei ole läbi viidud.

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

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Polüsorbaat 20 (E 432)
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat (pH reguleerimiseks)
Histidiin (pH reguleerimiseks)
Naatriumkloriid
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.
Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast viaali avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Lahus, mis on punnkorgiga (elastomeerne butüülkummi) viaalis (I tüüpi klaas). Ühes viaalis sisalduva lahuse väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml. Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks ühes silmas.

Viaalis sisalduv annus on suurem kui soovitatav 2 mg aflibertsepti annus (vastab 0,05 ml süstelahusele). Enne manustamist peab liigse koguse lahust süstlast eemaldama.

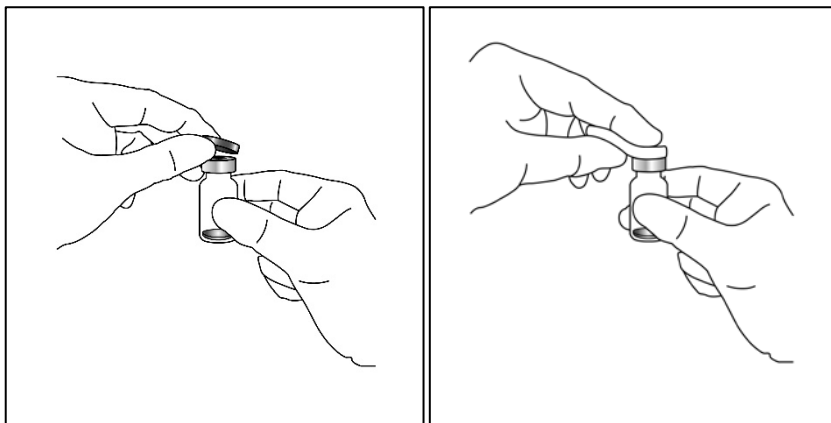
Enne manustamist tuleb süstelahust visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja/või värvimuutuse või mis tahes muu muutuse suhtes lahuse välimuses. Nende esinemisel tuleb ravimpreparaat ära visata.

Ette valmistamiseks ja intravitreaalseks süstimiseks on vaja järgmisi ühekordselt kasutatavaid meditsiiniseadmeid:

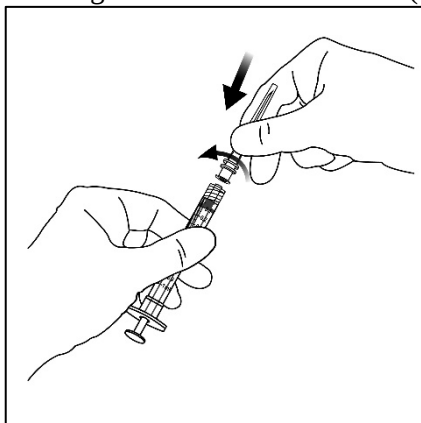
- 5-mikroniline steriilne filternõel (18 G × 1½ tolli)
 - 1 ml steriilne Luer-lukuga süstal
 - steriilne süstenõel suurusega 30 G × ½ tolli, mida on vaja intravitreaalseks süstimiseks
- Pakend ei sisalda neid meditsiiniseadmeid.

Viaali kasutusjuhend

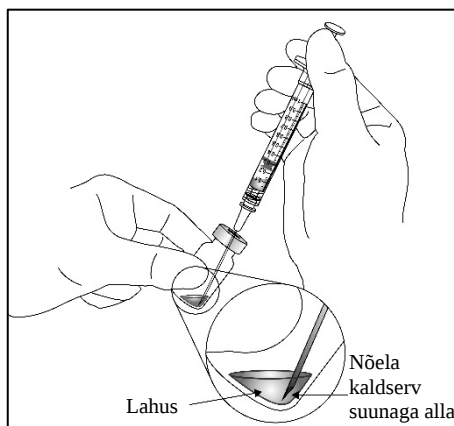
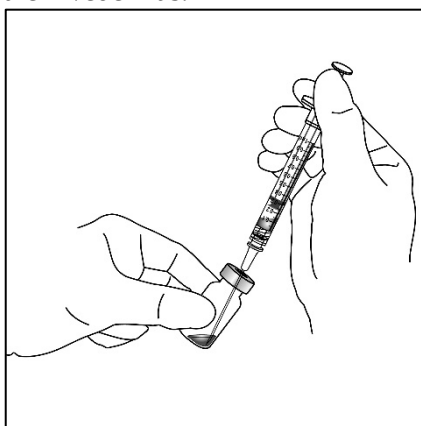
1. Eemaldage plastkork ja desinfitseerige viaali kummist punnkorgi välimine pind.



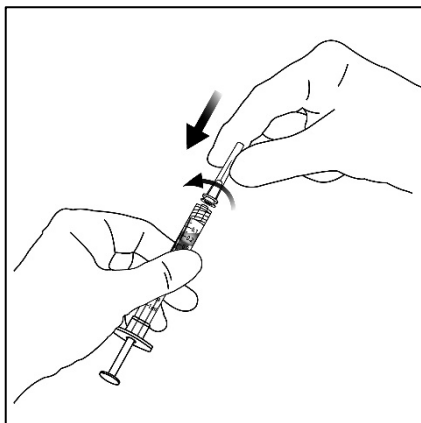
2. Kinnitage 5-mikroniline filternõel (18 G) 1 ml steriilsele Luer-lukuga süstlale.



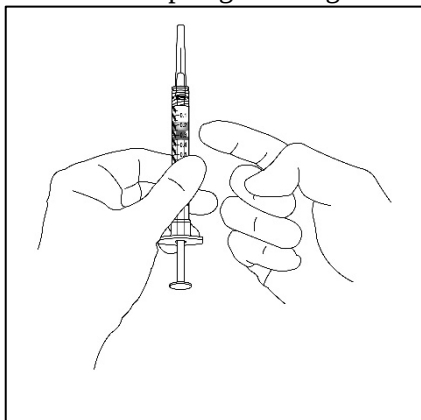
3. Suruge filternõel viaali punnkorgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogupikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.
4. Kasutades aseptilisi töövõtteid tõmmake kogu Baiama viaali sisu süstlasse, hoides viaali püstises, kergelt kallutatud asendis, lihtsustamaks kogu lahuse väljatõmbamist. Õhu süstlasse tõmbamise vältimiseks veenduge, et filternõela kaldserv oleks täielikult vedeliku sees. Sisu väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, veendudes, et filternõela kaldserv oleks üleni vedelikus.



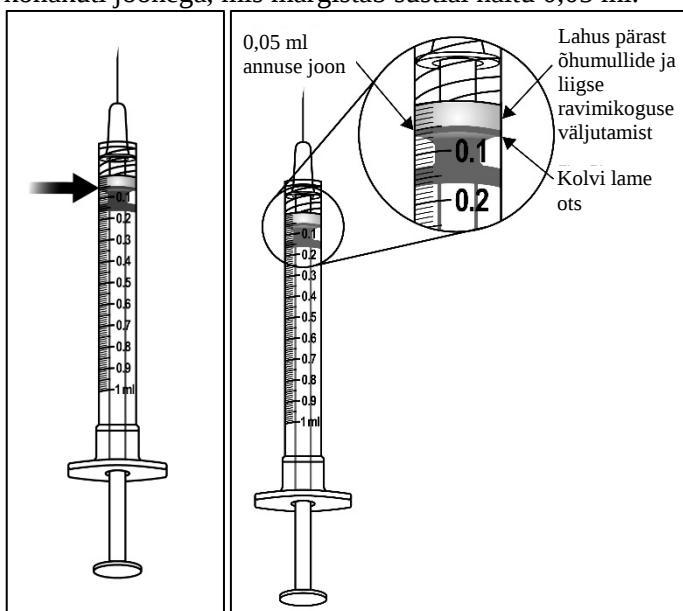
5. Filternõela täieliku tühjenemise tagamiseks veenduge, et kolvivarras oleks viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud.
6. Eemaldage süstlalt filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära. Märkus: filternõela ei tohi kasutada intravitreaalseks süstimiseks.
7. Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake 30 G $\times$ ½-tolline süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsale.



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



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



10. Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1887/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloo esmase väljastamise kuupäev: 13. jaanuar 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(AD)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Biooloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

AGC Biologics, Inc.
21511 23rd Dr. SE, Bothell
Washington (WA) 98021
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

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

Ravimiohutuse järelevalve süsteem

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

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

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

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

Arsti teabematerjal peab sisaldama järgmisi põhielemente:

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

Patsientide teabematerjal koosneb patsiendi infobrošüürist „Teave Baiama kohta“ ja selle audioversioonist. Patsiendi infobrošüür peab sisaldama järgmisi põhielemente:

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****SÜSTEL****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Baiama 40 mg/ml süstelahus süstlis
afliberceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20 (E 432), histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Üks süstel sisaldab 3,6 mg aflibertsepti 0,09 ml-s lahuses (40 mg/ml).
Üksikannus: 2 mg/0,05 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravitreaalne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Avada steriilne blister ainult puhtas protseduuritoas.
Enne süstimist tuleb liigne kogus lahust väljutada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1887/002

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

BLISTRI KILE

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Baiama 40 mg/ml süstelahus süstlis
afliberceptum
Intravitreaalne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Formycon AG

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

3,6 mg / 0,09 ml

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

SILT

SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Baiama 40 mg/ml süstelahus
afliberceptum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

3,6 mg / 0,09 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****Viaal****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Baiama 40 mg/ml süstelahus viaalis
afliberceptum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: polüsorbaat 20 (E 432), histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, histidiin, naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

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

Üksikannus: 2 mg/0,05 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravitreaalne.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne süstimist tuleb liigne kogus lahust väljutada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1887/001

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

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

Viaal

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Baiama 40 mg/ml süstelahus
afliberceptum
Intravitreaalne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

4 mg/0,1 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Baiaama ja milleks seda kasutatakse

Baiaama on silma süstitav lahus, raviks täiskasvanutel järgmisi silmahaiguseid:

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

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

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

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

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Baiama kasutamist

Baiama't ei tohi teile manustada,

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Lisaks on oluline teada järgmist:

- aflibertsepti ohutust ja efektiivsust manustamisel samaaegselt mõlemasse silma ei ole uuritud. Sellisel juhul võib suureneva kõrvaltoimete tekkerisk;
- mõnel patsiendil võib Baiama süstimine põhjustada 60 minuti jooksul pärast süstet silmarõhu (silmasisene rõhk) tõusu. Teie arst jälgib seda pärast iga süstimist;
- kui teil tekib silmasisene infektsioon või põletik (endoftalmiit) või muud tüsistused, siis võib teil esineda silmavalu või suurenenud ebamugavustunnet, silmapunetuse ägenemist, ähmast või halvenenud nägemist ja suurenenud valgustundlikkust. Oluline on mis tahes sümptomid niipea kui võimalik diagnoosida ja ravida;
- arst kontrollib, kas teil on teisi riskitegureid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi rebenemist või irdumist (võrkkesta irdumine või rebend, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend), mille korral tuleb aflibertsepti manustada ettevaatusega;
- aflibertsepti ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele;
- rasedumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast Baiama süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

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

Järgmiste patsientide ravis on kogemused piiratud:

- 1. tüüpi diabeedist tingitud DME-ga patsiendid;
- diabeetikud, kellel vere keskmine suhkrusisaldus on väga suur (HbA1c üle 12%);
- diabeetikud, kellel on diabeedist tingitud silmahaigus, mida nimetatakse proliferatiivseks diabeetiliseks retinopaatiaks.

Järgmiste patsientide ravis kogemused puuduvad:

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Baiama

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

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Baiama sisaldab polüsorbaati ja naatriumi

Baiama sisaldab polüsorbaat 20 (E 432) ja naatriumkloriidi.

Ravim sisaldab 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml manustatud annuses, mis vastab 0,3 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

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

3. Kuidas teile Baiama't manustatakse

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

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

Baiama't manustatakse teie silma süstena (intravitreaalselt).

Enne süstimist kasutab arst põletiku tekkimise vältimiseks silma hoolikaks puhastamiseks desinfitseerivat silmaloputusvahendit. Süstimisega kaasneda võiva valu vähendamiseks või vältimiseks manustab arst teile ka paikset anesteetikumi.

Märg AMD

Märja AMD-ga patsiente ravitakse esimese kolme kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse järgmine süste kahe kuu pärast. Seejärel otsustab teie arst, kas jätkata süstetega iga kahe kuu järel, või kui teie seisund on püsinud stabiilsena, pikendada raviintervalli järkjärguliselt 2- või 4-nädalaste sammudena.

Kui teie seisund halveneb, võib süstimiste vahelist aega lühendada.

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

CRVO-st või BRVO-st põhjustatud maakula turse

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

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

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

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

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

Sõltuvalt teie ravivastusest määrab arst teie kontrollvisiitide ja süstimiste ajad.

Diabeetiline maakula turse (DME)

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

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

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

Müoopiast tingitud CNV

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

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

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

Teie arst otsustab, kui tihti peate järelkontrollis käima.

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

Kui teil jääb Baiama annus saamata

Leppige kokku uus läbivaatuse ja süstimise aeg.

Baiama'ga ravi lõpetamine

Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Esinenud kõrvaltoimete loend

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

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

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

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

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

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

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)**;
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endoftalmiit);
- põletik iirises või teistes silma osades (iriit, uveit, iridotsükliit, eeskambri põletik);
- ebaharilik tunne silmas;
- silmalau ärritus;

- silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse.
- ** Esinenud on allergilisi reaktsioone nagu lööve, sügelus (pruritus), nõgestõbi (urtikaaria) ja üksikutel juhtudel raskeid allergilisi (anafülaktilisi/anafülaktoidseid) reaktsioone.

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

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

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Baiama't säilitada

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Baiama sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Ühes süstlis sisalduva lahuse väljutatav maht on vähemalt 0,09 ml, mis vastab vähemalt 3,6 mg aflibertseptile. Ühe süstliga saab manustada aflibertsepti 2 mg annuse (0,05 ml).
- Teised koostisosad on polüsorbaat 20 (E 432), histidiinvesinikkloriidmonohüdraat (pH reguleerimiseks), histidiin (pH reguleerimiseks), naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi. Vt lõik 2 „Baiama sisaldab polüsorbaati ja naatriumi“.

Kuidas Baiama välja näeb ja pakendi sisu

Baiama on süstelahus (süstevedelik) süstlis. Lahus on värvitu kuni helekollane. Pakendis on 1 süstel.

Müügiloa hoidja ja tootja

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Saksamaa

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

BG / CZ / DE / EE / IE / EL / HR / IS / CY / LV / LT / HU / MT / NO / AT / PL / PT / SI / SK:

Formycon AG
Tel.: + 49 89 864667 100

BE / LU:

Horus Pharma Belux
Tel.: +32 (0)2 528 05 26

DK / FI / SE:

Horus Pharma Nordic AB
Tel.: +46 703 796 603

ES:

Horus Pharma Iberica
Tel.: +34 930 156 528

FR:

Horus Pharma
Tel.: +33 4 93 19 54 03

IT:

NTC s.r.l.
Tel.: +39 02 4385041

NL:

Horus Pharma Nederland BV
Tel.: +31 10 282 12 35

RO:

Inocare Pharm SRL
Tel.: +40 743 199 938

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

Kuidas Baiama't ette valmistada ja manustada

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

Ärge avage süstli steriilset blistrit väljaspool puhas protseduurituba.

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

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

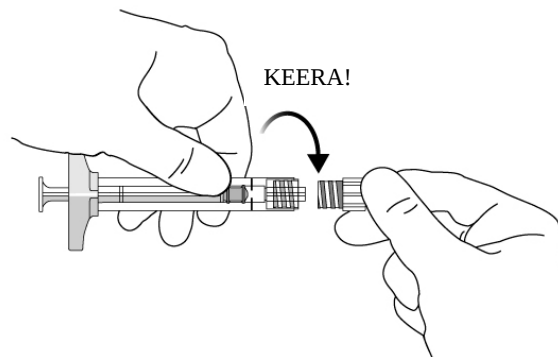
Avamata blistrit võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast blistri avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.

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

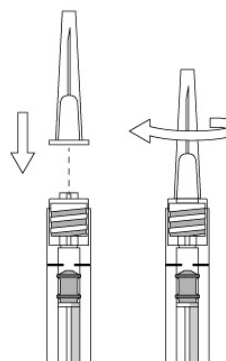
Pakend ei sisalda seda meditsiiniseadet.

Süstli kasutusjuhend

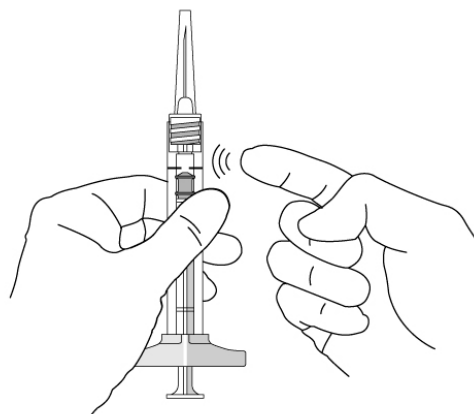
1. Kui olete Baiama manustamiseks valmis, avage karp ja võtke sellest välja steriilne blister. Tõmmake blister ettevaatlikult lahti, tagades selle sisu steriilsuse. Hoidke süstlit kokkupanekuni steriilsel alusel.
2. Kasutades aseptilisi töövõtteid, võtke süstel steriilsest blistrist välja.
3. Süstli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



4. Märkus: et ravimi steriilsust mitte ohustada, ei ole kolvivarras kummist punnkorgi külge kinnitatud.
5. Kasutades aseptilisi töövõtteid keerake süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsakule.

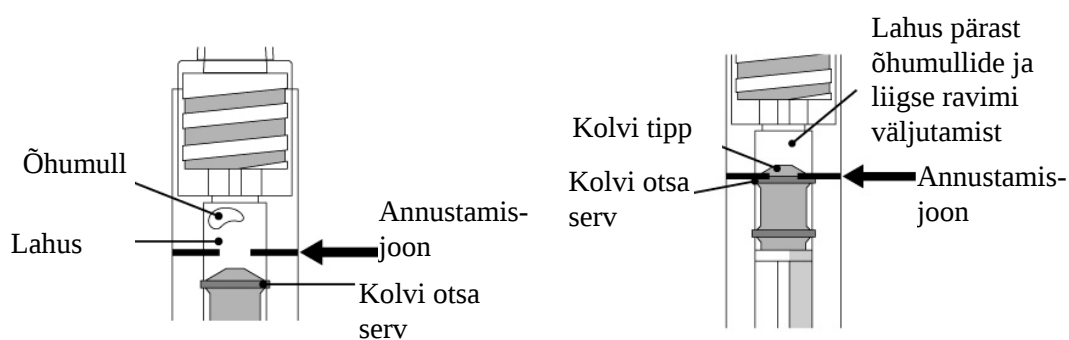


6. Hoides süstlit käes suunaga nõel ülespoole, kontrollige, kas süstlis on mulle. Mullide olemasolul koputage sõrmega õrnalt vastu süstlit, kuni mullid kogunevad üles.



7. Õhumullide ja liigse koguse ravimpreparaadi väljutamiseks suruge kolvivart aeglaselt, et joondada kolvi otsa serv (mitte kolvi tipp) süstlil oleva annustamisjoonega (vastab 0,05 ml, s.o 2 mg aflightseptile).

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



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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

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

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

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Baiama ja milleks seda kasutatakse

Baiama on silma süstitav lahus, raviks täiskasvanutel järgmisi silmahaiguseid:

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

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

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

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

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

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

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

2. Mida on vaja teada enne Baiama kasutamist

Baiama't ei tohi teile manustada,

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

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

Lisaks on oluline teada järgmist:

- aflibertsepti ohutust ja efektiivsust manustamisel samaaegselt mõlemasse silma ei ole uuritud. Sellisel juhul võib suureneda kõrvaltoimete tekkerisk;
- mõnel patsiendil võib Baiama süstimine põhjustada 60 minuti jooksul pärast süstet silmarõhu (silmasisene rõhk) tõusu. Teie arst jälgib seda pärast iga süstimist;
- kui teil tekib silmasisene infektsioon või põletik (endoftalmiit) või muud tüsistused, siis võib teil esineda silmavalu või suurenenud ebamugavustunnet, silmapunetuse ägenemist, ähmast või halvenenud nägemist ja suurenenud valgustundlikkust. Oluline on mis tahes sümptomid niipea kui võimalik diagnoosida ja ravida;
- arst kontrollib, kas teil on teisi riskitegureid, mis võivad suurendada silma tagaosas paikneva kihi rebenemist või irdumist (võrkkesta irdumine või rebend, võrkkesta pigmentepiteeli irdumine või rebend), mille korral tuleb aflibertsepti manustada ettevaatusega;
- aflibertsepti ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui võimalik kasu kaalub üles võimaliku ohu sündimata lapsele;
- rasedumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast viimast Baiama süstet kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

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

Järgmiste patsientide ravis on kogemused piiratud:

- 1. tüüpi diabeedist tingitud DME-ga patsiendid;
- diabeetikud, kellel vere keskmine suhkrusisaldus on väga suur (HbA1c üle 12%);
- diabeetikud, kellel on diabeedist tingitud silmahaigus, mida nimetatakse proliferatiivseks diabeetiliseks retinopaatiaks.

Järgmiste patsientide ravis kogemused puuduvad:

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

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

Lapsed ja noorukid

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

Muud ravimid ja Baiama

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

Rasedus ja imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Baiama sisaldab polüsorbaati ja naatriumi

Baiama sisaldab polüsorbaat 20 (E 432) ja naatriumkloriidi.

Ravim sisaldab 0,015 mg polüsorbaat 20 ühes 0,05 ml manustatud annuses, mis vastab 0,3 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

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

3. Kuidas teile Baiama't manustatakse

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

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

Baiama't manustatakse teie silma süstena (intravitreaalselt).

Enne süstimist kasutab arst põletiku tekkimise vältimiseks silma hoolikaks puhastamiseks desinfitseerivat silmaloputusvahendit. Süstimisega kaasneda võiva valu vähendamiseks või vältimiseks manustab arst teile ka paikset anesteetikumi.

Märg AMD

Märja AMD-ga patsiente ravitakse esimese kolme kuu jooksul ühe süstega kuus, seejärel tehakse järgmine süste kahe kuu pärast. Seejärel otsustab teie arst, kas jätkata süstetega iga kahe kuu järel, või kui teie seisund on püsinud stabiilsena, pikendada raviintervalli järkjärguliselt 2- või 4-nädalaste sammudena.

Kui teie seisund halveneb, võib süstimiste vahelist aega lühendada.

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

CRVO-st või BRVO-st põhjustatud maakula turse

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

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

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

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

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

Sõltuvalt teie ravivastusest määrab arst teie kontrollvisiitide ja süstimiste ajad.

Diabeetiline maakula turse (DME)

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

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

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

Müoopiast tingitud CNV

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

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

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

Teie arst otsustab, kui tihti peate järelkontrollis käima.

Kui teil jääb Baiama annus saamata

Leppige kokku uus läbivaatuse ja süstimise aeg.

Baiama'ga ravi lõpetamine

Pidage enne ravi lõpetamist nõu oma arstiga.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

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

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

Esinenud kõrvaltoimete loend

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

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

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

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

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

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

- allergilised reaktsioonid (ülitundlikkus)**;
- tõsine silmasisene põletik või infektsioon (endoftalmiit);

- põletik iirises või teistes silma osades (iriit, uveit, iridotsükliit, eeskambri põletik);
 - ebaharilik tunne silmas;
 - silmalau ärritus;
 - silmamuna eesmise kihi (sarvkest) turse.
- **** Esinenud on allergilisi reaktsioone nagu lööve, sügelus (pruritus), nõgestõbi (urtikaaria) ja üksikutel juhtudel raskeid allergilisi (anafülaktilisi/anafülaktoidseid) reaktsioone.

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

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

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

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

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

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

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Baiama't säilitada

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Baiama sisaldab

- Toimeaine on aflibertsept. Ühes viaalis sisalduva lahuse väljatõmmatav maht on vähemalt 0,1 ml, mis vastab vähemalt 4 mg aflibertseptile. Ühe viaaliga saab manustada aflibertsepti 2 mg annuse (0,05 ml).
- Teised koostisosad on polüsorbaat 20 (E 432), histidiinvesinikkloriidmonohüdraat (pH reguleerimiseks), histidiin (pH reguleerimiseks), naatriumkloriid, sahharoos, süstevesi. Vt lõik 2 „Baiama sisaldab polüsorbaati ja naatriumi“.

Kuidas Baiama välja näeb ja pakendi sisu

Baiama on süstelahus (süstevedelik) viaalis. Lahus on värvitu kuni helekollane.
Pakendis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja ja tootja

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Saksamaa

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

BG / CZ / DE / EE / IE / EL / HR / IS / CY / LV / LT / HU / MT / NO / AT / PL / PT / SI / SK:

Formycon AG
Tel.: + 49 89 864667 100

BE / LU:

Horus Pharma Belux
Tel.: +32 (0)2 528 05 26

DK / FI / SE:

Horus Pharma Nordic AB
Tel.: +46 703 796 603

ES:

Horus Pharma Iberica
Tel.: +34 930 156 528

FR:

Horus Pharma
Tel.: +33 4 93 19 54 03

IT:

NTC s.r.l.
Tel.: +39 02 4385041

NL:

Horus Pharma Nederland BV
Tel.: +31 10 282 12 35

RO:

Inocare Pharm SRL
Tel.: +40 743 199 938

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele.

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

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

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

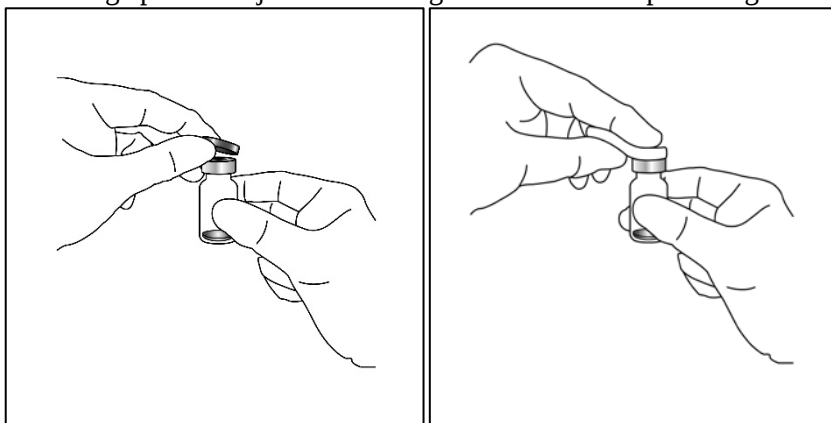
Avamata viaali võib hoida külmkapist väljas, temperatuuril kuni 25 °C kuni 24 tundi. Pärast viaali avamist tuleb ravimit käsitseda aseptilistes tingimustes.

Ette valmistamiseks ja intravitreaalseks süstimiseks on vaja järgmisi ühekordselt kasutatavaid meditsiiniseadmeid:

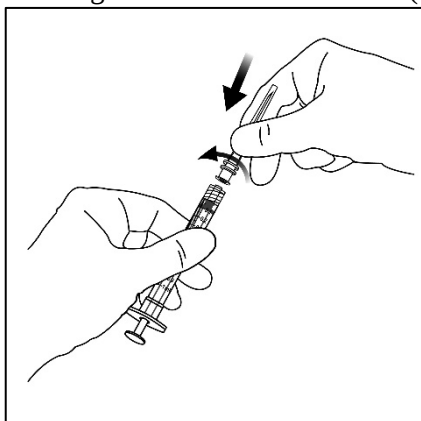
- 5-mikroniline steriilne filternõel (18 G × 1½ tolli)
 - 1 ml steriilne Luer-lukuga süstal
 - steriilne süstenõel suurusega 30 G × ½ tolli, mida on vaja intravitreaalseks süstimiseks
- Pakend ei sisalda neid meditsiiniseadmeid.

Viaali kasutusjuhend

1. Eemaldage plastkork ja desinfitseerige viaali kummist punnkorgi välimine pind.

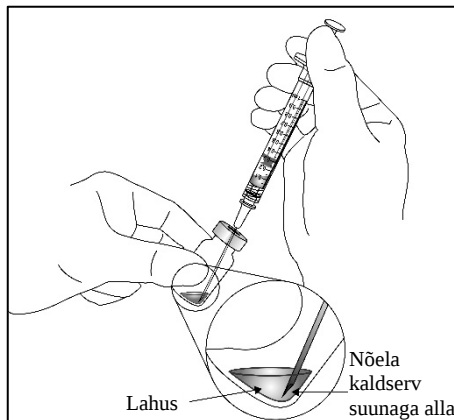
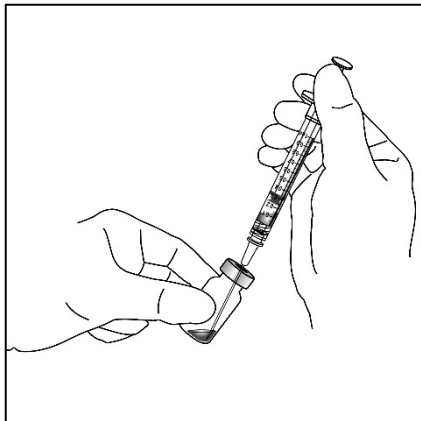


2. Kinnitage 5-mikroniline filternõel (18 G) 1 ml steriilsele Luer-lukuga süstlale.

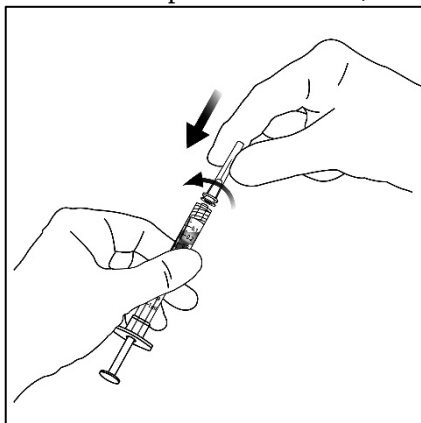


3. Suruge filternõel viaali punnkorgi keskkohast läbi, kuni nõel on kogupikkuses viaalis ja selle ots puutub vastu viaali alumist pinda või alumist serva.
4. Kasutades aseptilisi töövõtteid tõmmake kogu Baiama viaali sisu süstlasse, hoides viaali püstises, kergelt kallutatud asendis, lihtsustamaks kogu lahuse väljatõmbamist. Õhu süstlasse tõmbamise vältimiseks veenduge, et filternõela kaldserv oleks täielikult vedeliku sees. Sis

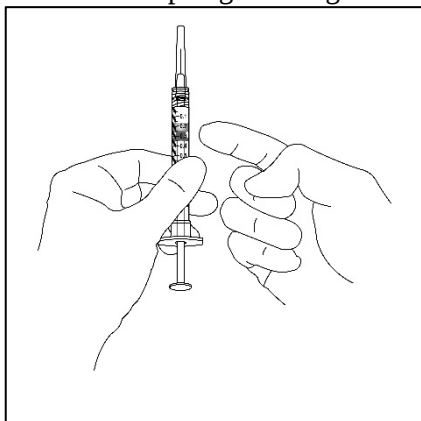
väljatõmbamise ajal hoidke viaali kallutatud asendis, veendudes, et filternõela kaldserv oleks üleni vedelikus.



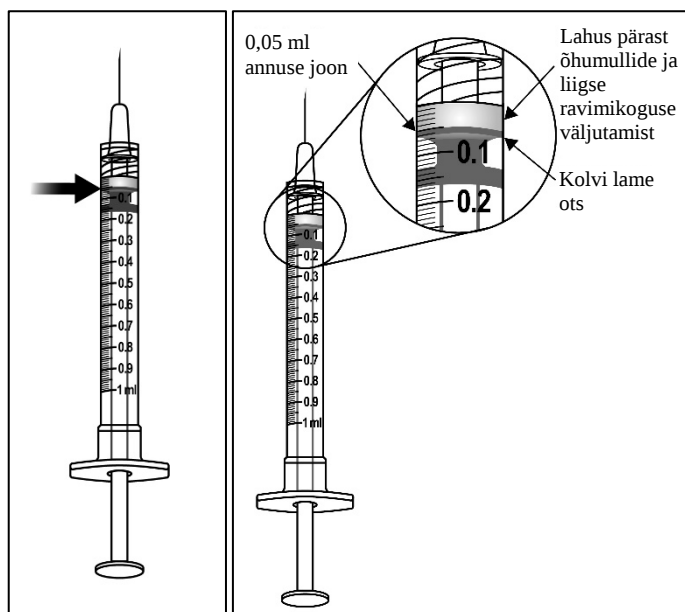
5. Filternõela täieliku tühjenemise tagamiseks veenduge, et kolvivarras oleks viaali tühjendamisel piisavalt tagasi tõmmatud.
6. Eemaldage süstlalt filternõel ja visake see nõuetekohaselt ära.
Märkus: filternõela ei tohi kasutada intravitreaalseks süstimiseks.
7. Kasutades aseptilisi töövõtteid, keerake 30 G $\times$ ½-tolline süstlanõel Luer-lukuga süstlaotsale.



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



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



10. Viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali sisu mitmeks annuseks jagamine võib suurendada saastumise ja sellest tingitud infektsiooni tekke riski.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.