

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Baiama 40 mg/ml injektioneste, liuos, injektiopullossa.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä, liuosta, sisältää 40 mg afliberseptiä*.

Yhden injektiopullon sisältämä kokonaismäärä on vähintään 0,1 ml, mikä vastaa vähintään 4 mg:aa afliberseptiä. Tästä saadaan annettavaksi yksi 0,05 ml:n annos, jossa on 2 mg afliberseptiä.

*Fuusioproteiini, joka sisältää osia ihmisen verisuonten endoteelin kasvutekijän (VEGF) reseptoreiden 1 ja 2 solunulkoisista domeeneista yhdistettynä ihmisen IgG1:n Fc-osaan. Se on tuotettu kiinanhamsterin munasarja (CHO) K1-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi ml injektionestettä sisältää 0,3 mg polysorbaatti 20:tä (E 432).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen iso-osmoottinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Baiama on tarkoitettu aikuisille

- neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon (ks. kohta 5.1)
- verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon keskuslaskimotukos (CRVO) tai haaralaskimotukos (BRVO)) johtuvan makulaturvotuksen aiheuttaman näkökyvyn heikkenemisen hoitoon (ks. kohta 5.1)
- diabeettisesta makulaturvotuksesta (DME) johtuvan näön heikkenemisen hoitoon (ks. kohta 5.1)
- likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisesta (myooppinen CNV) johtuvan näön heikkenemisen hoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Baiama on tarkoitettu vain silmän lasiaiseen injektoitavaksi.

Baiama-valmistetta saa antaa lääkäri, jolla on kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista.

Annostus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Baiama-valmisteen suositeltu annos on 2 mg afliberseptiä, joka vastaa 0,05 ml:aa.

Baiama-hoito aloitetaan antamalla yksi injektio kuukaudessa kolmen kuukauden ajan. Tämän jälkeen hoitoväliä pidennetään kahteen kuukauteen.

Lääkärin näkö- ja/tai anatomiavasteisiin perustuvalla arviolla hoitoväliä voidaan pitää kahden kuukauden pituisena tai pidentää edelleen treat-and-extend-hoito-ohjelmalla, jossa injektioväliä pidennetään asteittain 2 tai 4 viikon jaksoissa vakaiden näkö- ja/tai anatomiavasteiden ylläpitämiseksi. Jos näkö- ja/tai anatomiavasteet huonontuvat, tulee hoitoväliä vastaavasti lyhentää.

Seuranta injektioiden välillä ei ole tarpeen. Lääkärin arvioon perustuen seurantakäyntejä voi olla useammin kuin injektioikertoja.

Yli 4 kuukauden tai alle 4 viikon pituisia hoitovälejä injektioiden välillä ei ole tutkittu (ks. kohta 5.1).

Verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon haaralaskimotukos tai keskuslaskimotukos) aiheutuva makulaarinen edeema

Suosittelut Baiama-annos on 2 mg afliberseptiä, joka vastaa 0,05 ml:aa.

Ensimmäisen injektion jälkeen hoito annetaan kuukausittain. Kahden annoksen välisen jakson on oltava vähintään kuukausi.

Jos näkö- ja anatomiavasteista ilmenee, ettei potilas hyödy jatkuvasta hoidosta, tulee hoito lopettaa.

Kuukausittaista hoitoa jatketaan, kunnes suurin mahdollinen näöntarkkuus saavutetaan ja/tai sairauden aktiivisuudesta ei ole merkkejä. Voidaan tarvita kolme tai useampi peräkkäistä kuukausittaista injektiota.

Hoitoa voidaan tuolloin jatkaa asteittain pitenevin hoitovälein vakaiden näkö- ja/tai anatomiavasteiden ylläpitämiseksi. Hoitovälien pituudesta ei ole kuitenkaan riittävästi tietoa. Jos näkö- ja/tai anatomiavasteet huonontuvat, voidaan hoitoväliä lyhentää vastaavasti.

Hoitava lääkäri päättää arviointiaikataulusta ja hoito-ohjelmasta yksilöllisesti potilaan hoitovasteen perusteella.

Sairauden aktiivisuuden seuranta voi sisältää klinisen tarkastuksen, toiminnallisen kokeen tai kuvantamistekniikoita (esim. OCT (optical coherence tomography, valokerroskuvaus) tai fluoreseiiniangiografia).

Diabeettinen makulaturvotus

Suosittelut Baiama-annos on 2 mg afliberseptiä, joka vastaa 0,05 ml:aa.

Baiama-hoito aloitetaan yhdellä injektioilla kuukaudessa viiden peräkkäisen kuukauden ajan, minkä jälkeen annetaan yksi injektio joka toinen kuukausi.

Lääkärin näkö- ja/tai anatomiavasteisiin perustuvan arvion mukaisesti hoitovälinä voidaan pitää 2 kuukautta tai hoitoväliä voidaan säätää yksilöllisesti esim. treat-and-extend-annosteluohjelman mukaisesti vakaiden näkö- ja/tai anatomiavasteiden ylläpitämiseksi. Annosteluväliä pidennetään tavallisesti kaksi viikkoa kerrallaan. Yli neljän kuukauden hoitoväleistä on rajoitetusti tietoa saatavilla. Jos näkö- ja/tai anatomiavasteet huonontuvat, tulee hoitoväliä lyhentää. Alle 4 viikon hoitovälejä ei ole tutkittu (ks. kohta 5.1).

Hoitavan lääkärin pitää päättää hoitovasteiden arviointiaikataulusta.

Jos näkö- ja anatomiavasteissa ei ilmene paranemista hoidon jatkumisesta huolimatta, Baiama-hoito pitää lopettaa.

Likittaisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen

Suosittelun Baiama-annos on yksi silmän lasiaiseen annettava, 2 mg afliberseptiä sisältävä injektio, joka vastaa 0,05 ml:aa.

Lisäannoksia voidaan antaa, jos näkö- ja/tai anatomiavasteista ilmenee, että sairaus ei häviä. Uusiutunutta tautia pitää hoitaa taudin uutena ilmentymänä.

Hoitavan lääkärin pitää päättää hoitovasteiden arviointiaikatauluista.

Kahden annoksen välisen jakson on oltava vähintään kuukausi.

Erityisryhmät

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

Afliberseptistä ei ole tehty erityisiä tutkimuksia potilaille, joilla on maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta.

Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa tarpeeseen muuttaa näiden potilaiden Baiama-annosta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Erityisiä varotoimia ei tarvita. Yli 75-vuotiaista diabeettista makulaturvotusta sairastavista potilaista on rajallisesti kokemusta.

Pediatriset potilaat

Baiama-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää afliberseptiä pediatrialle potilaille neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD), verkkokalvon keskuslaskimotukoksen (CRVO), haaralaskimotukoksen (BRVO), diabeettisen makulaturvotuksen (DME) ja likittaisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen (myooppinen CNV) hoidossa.

Antotapa

Lasiaiseen annettavat injektiot on annettava lääketieteellisten standardien sekä soveltuvien ohjeiden mukaisesti. Injektiot saa antaa lääkäri, jolla on kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista. Yleisesti ottaen on varmistettava riittävä puudutus ja aseptiikka, mukaan lukien topikaalinen laajakirjoinen mikrobisidi (esim. jodattu povidoni silmää ympäröivälle iholle, silmäluomelle ja silmän pinnalle). On suositeltavaa käyttää kirurgian edellyttämää käsien desinfiointia, steriilejä käsiaineita, steriiliä liinaa ja steriiliä luomenlevitintä (tai vastaavaa).

Injektioneula pistetään 3,5–4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaiseen, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan ja annettava 0,05 ml:n määrä injisoidaan. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavissa injektioissa.

Potilaita on seurattava silmänpaineen kohoamisen varalta välittömästi lasiaisinjektion jälkeen. Sopiva seuranta voi sisältää näköhermon pään perfuusion tarkistuksen tai tonometrian. Steriilejä parasenteesivälineitä on tarvittaessa oltava saatavilla.

Lasiaisinjektion jälkeen potilaita on neuvottava viipymättä ilmoittamaan kaikista endoftalmiittiin viittaavista oireista (esim. silmäkipu, silmän punoitus, valoherkkyys, näön sumeneminen).

Yhtä injektiopulloa saa käyttää vain yhden silmän hoitamiseen. Useiden annosten ottaminen yhdestä injektiopullostsa voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

Injektiopullo sisältää enemmän kuin suositellun 2 mg:n afliberseptiannoksen (vastaa 0,05 ml:aa injektionestettä). Injektiopullostsa saatava kokonaismäärä, on se määrä injektionestettä, joka injektiopullostsa voidaan saada ja sitä ei pidä käyttää kokonaan. Baiama-injektiopullostsa saatava kokonaismäärä on vähintään 0,1 ml. **Ylimäärä on poistettava ennen suositellun annoksen injisointia** (ks. kohta 6.6).

Injektiopullon kokonaismäärän injisointi voi johtaa yliannostukseen. Poista ilmakuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste ruiskusta painamalla mäntää hitaasti niin, että männän litteä reuna kohdistuu ruiskussa olevaan 0,05 ml:n viivaan (vastaa 0,05 ml:aa eli 2 mg:aa afliberseptiä) (ks. kohdat 4.9 ja 6.6).

Injektion jälkeen käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Lääkevalmisteen käsittely ennen sen antamista, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Aktiivinen tai epäilty silmän tai silmänympärysalueen infektio.
- Aktiivinen vakava silmänsisäinen inflammaatio.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Lasiaisinjektioihin liittyvät reaktiot

Lasiaisinjektioihin, mukaan lukien aflibersepti-injektiot, on liittynyt seuraavia: endoftalmiitti, silmänsisäinen tulehdusreaktio, verkkokalvoväristä aiheutunut verkkokalvon irtauma, verkkokalvon repeämä ja hoidosta johtuva traumaperäinen kaihi (ks. kohta 4.8). Oikeanlaisia aseptisiä injektointitekniikoita on aina käytettävä injektioitaessa afliberseptiä. Lisäksi potilaita tulisi seurata injektion jälkeisellä viikolla, jotta infektioilanteessa hoito voitaisiin aloittaa nopeasti. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin tai yllä mainittuihin tapahtumiin viittaavista oireista.

Injektiopullo sisältää enemmän kuin suositellun 2 mg:n annoksen afliberseptiä (vastaa 0,05 ml:aa). Ylimääräinen lääkevalmiste on poistettava ennen antoa (ks. kohdat 4.2 ja 6.6). Silmänpaineen kohoamista on havaittu 60 minuutin sisällä lasiaiseen annetusta injektioista, myös afliberseptin yhteydessä (ks. kohta 4.8). Erityistä varovaisuutta tarvitaan sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on huonosti hallinnassa oleva glaukooma (Baiama-valmistetta ei saa injektoida, kun silmänpaine on ≥ 30 mmHg). Siksi, kaikissa tapauksissa silmänpainetta ja näköhermon pään perfuusiota on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti.

Immunogeenisuus

Baiama-valmisteen käyttöön voi liittyä immunogeenisuutta, koska kyseessä on terapeuttinen proteiini (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan, mikäli heillä ilmenee silmänsisäisen tulehduksen oireita kuten kipua, valonarkuutta tai punoitusta, mikä voi olla yliherkyydestä johtuva kliininen oire.

Systeemiset vaikutukset

Systeemisiä haittatapahtumia, mukaan lukien silmän ulkopuolisia verenvuotoja ja valtimoiden tromboemboliatapahtumia, on raportoitu verisuonikasvutekijän (VEGF) estäjien lasiaisinjektioiden jälkeen, ja on teoreettinen mahdollisuus, että ne liittyvät VEGF-estoon. Sellaisten potilaiden hoidon turvallisuudesta, joilla on verkkokalvon keskuslaskimotukos (CRVO), haaralaskimotukos (BRVO), diabeettinen makulaturvotus (DME) tai likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen (myooppinen CNV) sekä joilla on aiemmin ollut aivohalvaus tai ohimeneviä iskeemisiä kohtauksia tai sydäninfarkti edellisen 6 kuukauden aikana, on rajallisesti tietoa. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Muuta

Kuten muidenkin silmänpohjan ikärappeuman, verkkokalvon keskuslaskimotukoksen, haaralaskimotukoksen, diabeettisen makulaturvotuksen ja likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen anti-VEGF (verisuonikasvutekijän estäjä) -hoitojen kohdalla, seuraavat koskevat myös afliberseptihoitoa:

- Molempiin silmiin samanaikaisesti annettavan afliberseptihoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu systemaattisesti (ks. kohta 5.1). Jos molemmipuolinen hoito toteutetaan samanaikaisesti, tämä voi aiheuttaa suuremman systeemisen altistuksen ja lisätä systeemisten haittavaikutusten riskiä.
- Muiden anti-VEGF-hoitojen samanaikainen käyttö
Tietoa ei ole saatavilla afliberseptin käytöstä muiden anti-VEGF-valmisteiden kanssa (systeeminen tai paikallinen).
- Kosteaa silmänpohjan ikärappeuman anti-VEGF-hoidon jälkeen verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymän kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä ovat laaja ja/tai korkea verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen. Aloitettaessa afliberseptihoitoa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on näitä verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymien riskitekijöitä.
- Hoitoa ei saa antaa potilaille, joilla on repeytymisestä johtuva verkkokalvon irtauma tai 3. tai 4. asteen makulareikiä.
- Verkkokalvon repeytymisen yhteydessä annosta ei tule antaa ja hoitoa täytyy siirtää, kunnes repeytymä on riittävästi korjautunut
- Seuraavissa tapauksissa annosta ei tule antaa ja hoitoa ei tule aloittaa uudelleen ennen seuraavaa suunniteltua hoitoajankohtaa:
 - paras korjattu näöntarkkuus (BCVA) on laskenut ≥ 30 kirjainta verrattuna edelliseen näöntarkkuuden mittaamiseen
 - verkkokalvon alainen verenvuoto keskeisen näön alueella, jos verenvuodon laajuus on ≥ 50 % leesio kokonaispinta-alasta
- Annosta ei tule antaa 28 vuorokautta ennen tai jälkeen suoritettua tai suunniteltua silmäleikkauksen
- Afliberseptiä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi (ks. kohta 4.6).
- Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään 3 kuukautta viimeisen lasiaiseen annettavan aflibersepti-injektion jälkeen (ks. kohta 4.6).
- Kokemusta on rajallisesti sellaisten potilaiden hoidosta, joilla on iskeeminen verkkokalvon keskuslaskimotukos tai haaralaskimotukos. Tätä lääkehoitoa ei suositella potilaille, joilla on kliinisiä merkkejä palautumattomasta iskeemisestä näön menetyksestä.

Potilasryhmät, joista on rajallisesti tietoa

Hoidosta potilailla, joilla on tyypin 1 diabeteksesta johtuva diabeettinen makulaturvotus, tai diabeetikoilla, joiden HbA1c on yli 12 % tai jotka sairastavat proliferaatiivista diabeettista retinopatiaa, on vain rajallisesti tietoa.

Afliberseptiä ei ole tutkittu potilailla, joilla on aktiivisia systeemisiä tulehduksia, eikä potilailla, joilla on samanaikaisesti silmänsairauksia, kuten verkkokalvon irtauma tai makulareikä. Afliberseptihoidosta ei myöskään ole kokemusta diabeetikoilla, joiden verenpaine ei ole hoitotasapainossa. Tällaisten potilaiden hoidossa lääkärin on otettava huomioon tietojen puutteellisuus.

Afliberseptin käytöstä likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen hoitoon ei ole kokemusta ei-aasialaista syntyperää olevilla potilailla, likitaitteisuuden aiheuttamaan suonikalvon uudissuonittumiseen aiemmin hoitoa saaneilla potilailla eikä potilailla, joilla on makulan keskiosan ulkopuolella olevia vaurioita (ekstrafoveaalisia leesioita).

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,015 mg polysorbaatti 20:tä per 0,05 ml:n annos, joka vastaa 0,3 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Verteporfiinilla annettavan fotodynaamisen hoidon käyttöä afliberseptihoidon lisänä ei ole tutkittu, ja siksi turvallisuutta ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään 3 kuukautta viimeisen lasiaiseen annettavan aflibersepti-injektion jälkeen (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja afliberseptin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu alkio-sikiötoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Vaikka systeeminen altistus lasiaiseen injektioon jälkeen on erittäin vähäistä, afliberseptiä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

Hyvin niukkojen ihmisistä saatujen tietojen perusteella aflibersepti saattaa erittyä ihmisen äidinmaitoon vähäisissä määrin. Aflibersepti on suuri proteiinimolekyyli, ja vauvaan imetyksen yhteydessä imeytyvän lääkkeen määrän odotetaan olevan vähäinen. Afliberseptin vaikutuksia imetettävään vauvaan ei tunneta.

Varotoimenä imetystä ei suositella afliberseptin käytön aikana.

Hedelmällisyys

Korkeaa systeemistä altistusta tutkineiden eläinkokeiden tulokset osoittavat, että aflibersepti voi heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3). Sellaisia vaikutuksia ei odoteta silmäkäytön jälkeen, koska systeeminen altistus on erittäin vähäistä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Aflibersepti-injektiolla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn johtuen lasiaiseen annetun injektion tai injektioon liittyvien silmätutkimusten aiheuttamista väliaikaisista näköhäiriöistä. Potilaat eivät saa ajaa tai käyttää koneita, ennen kuin heidän näkökykynsä on palautunut riittävästi.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Kahdeksassa vaiheen III tutkimuksessa turvallisuusryhmän muodosti 3 102 potilasta. Näistä potilaista 2 501 potilasta hoidettiin suositellulla 2 mg:n annoksella.

Injektointitoimenpiteeseen liittyviä vakavia okulaarisia haittavaikutuksia tutkittavassa silmässä esiintyi harvemmin kuin yhdessä 1 900 lasiaiseen annetusta aflibersepti-injektiosta. Vakavia haittavaikutuksia olivat sokeutuminen, endoftalmiitti, verkkokalvon irtauma, traumaperäinen kaihi, kaihi, lasiaisverenvuoto, lasiaisirtauma ja silmänpaineen kohoaminen (ks. kohta 4.4).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (vähintään 5 %:lla afliberseptillä hoidetuista potilaista) olivat sidekalvon verenvuoto (25 %), verkkokalvon verenvuoto (11 %), näöntarkkuuden heikkeneminen (11 %), silmäkipu (10 %), kaihi (8 %), kohonnut silmänpaine (8 %), lasiaisirtauma (7 %) ja lasiaiskellujat (7 %).

Haittavaikutustaulukko

Alla kuvatut turvallisuustiedot sisältävät kaikki sellaiset haittavaikutukset silmänpohjan ikärappeuman kostean muodon, verkkokalvon keskuslaskimotukoksen, haaralaskimotukoksen, diabeettisen makulaturvotuksen ja likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen käyttöaiheiden kahdeksasta vaiheen III tutkimuksista, joilla oli kohtuullinen mahdollisuus syy-seuraus-suhteesta injektointitoimenpiteeseen tai lääkevalmisteeseen käyttöön.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)..

Todetut haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kaikki vaiheen III tutkimuksissa hoidosta johtuvat potilailla raportoidut haittavaikutukset (yhdistetyt tiedot vaiheen III tutkimuksista kostean silmänpohjan ikärappeuman, verkkokalvon keskuslaskimotukoksen, haaralaskimotukoksen, diabeettisen makulaturvotuksen ja likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen käyttöaiheissa) tai markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä-luokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys***
Silmät	Hyvin yleinen	Näöntarkkuuden heikkeneminen, verkkokalvon verenvuoto, sidekalvon verenvuoto, silmäkipu
	Yleinen	Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä*, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma, verkkokalvon rappeutuminen, lasiaisen verenvuoto, kaihi, kortikaalinen kaihi, tumakaihi, subkapsulaarinen kaihi, sarveiskalvon eroosio, sarveiskalvon naarmu, kohonnut silmänpaine, näön hämärtyminen, lasiaiskellujat, lasiaisen irtauma, injektiokohdan kipu, vierasainetuntemus silmissä, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, silmäluomen turvotus, injektiokohdan verenvuoto, pisteinen sarveiskalvotulehdus, sidekalvon verekyys, silmän verekyys
	Melko harvinainen	Endoftalmiitti**, verkkokalvon irtauma, verkkokalvon repeämä, iriitti, uveiitti, iridosykliitti, mykiön samentuma, sarveiskalvon epiteelin vaurio, injektiokohdan ärsytys, epänormaali tunne silmässä, silmäluomen ärsytys, etukammion punoitus, sarveiskalvon turvotus
	Harvinainen	Sokeutuminen, traumaperäinen kaihi, lasiaistulehdus, silmän etukammion märkäsakka
	Tuntematon	Skleriitti****

* Tilat, joiden tiedetään liittyvän kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan. Havaittiin vain kostean silmänpohjan ikärappeuman tutkimuksissa.

** viljelypositiivinen ja viljelynegatiivinen endoftalmiitti

***markkinoille tulon jälkeisenä aikana on raportoitu yliherkkyttä, johon liittyy ihottumaa, kutinaa, nokkosihottumaa sekä yksittäisiä vaikeita anafylaktisia/anafylaktoidisia reaktioita.

****markkinoille tulon jälkeinen raportointi.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Silmänpohjan kostean ikärappeuman (AMD) vaiheen III tutkimuksissa havaittiin sidekalvon verenvuodon kohonnut insidenssi potilailla, jotka saivat antitromboottista lääkettä. Insidenssin kohoaminen oli vastaavaa ranibitsumabilla ja afliberseptillä hoidetuilla potilailla.

Valtimon tromboemboliatapahtumat ovat haittavaikutuksia, jotka mahdollisesti liittyvät systeemiseen verisuonikasvutekijän (VEGF) estoon. Verisuonikasvutekijän estäjien lasiaisen sisäisen käytön jälkeen on olemassa teoreettinen riski valtimon tromboemboliatapahtumiin, mukaan lukien aivohalvaus ja sydäninfarkti.

Afliberseptin kliinisissä tutkimuksissa todettiin matala insidenssi valtimoiden tromboembolisten tapahtumien suhteen kaikissa käyttöaiheissa (AMD, DME, RVO ja myooppinen CNV). Eri käyttöaiheissa ei todettu merkittävää eroa aflibersepti- ja vertailuryhmän välillä.

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, myös Baiama-valmisteeseen liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa käytettiin enintään 4 mg:n annoksia kuukauden välein ja yksittäisiä yliannostuksia 8 mg:n annoksella tapahtui.

Yliannostus ja suuri injektiomäärä voivat nostaa silmänpainetta. Siksi yliannostustapauksissa silmänpainetta on seurattava ja hoitavan lääkärin suosituksen mukaan aloitettava sopiva hoito (ks. kohta 6.6).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmälääkkeet/antineovaskularisaatioaineet
ATC-koodi: S01LA05

Aflibersepti on rekombinantti fuusioproteiini, joka sisältää osia ihmisen VEGF-reseptorien 1 ja 2 solunulkoisista domeeneista yhdistettynä ihmisen IgG1:n Fc-osaan.

Aflibersepti on tuotettu kiinanhamsterin munasarja (CHO) K1-soluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Aflibersepti toimii liukoisena syöttireseptorina, joka sitoo VEGF-A:ta ja PlGF:ä suuremmalla affiniteetilla kuin näiden luonnolliset reseptorit, ja siten se estää näihin kuuluvien VEGF-reseptoreiden sitoutumista ja aktivaatiota.

Baiama on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Verisuonikasvutekijä A (VEGF-A) ja plasentaalinen kasvutekijä (PlGF) kuuluvat angiogeenisiin kasvutekijöihin (VEGF), jotka toimivat endoteelisolujen potentteina mitogeenisinä, kemotaktisina ja vaskulaarista permeabiliteettia lisäävinä tekijöinä. VEGF toimii kahden endoteelisolujen pinnalla esiintyvän reseptorityrosiinikinaasin, VEGFR-1:n ja VEGFR-2:n, välityksellä. PlGF sitoutuu vain VEGFR-1:een, jota esiintyy myös leukosyyttien pinnalla. Jos VEGF-A aktivoi näitä reseptoreita liikaa, se voi aiheuttaa patologista neovaskularisaatiota ja liiallista vaskulaarista permeabiliteettia. PlGF voi tehostaa VEGF-A:n vaikutusta näissä prosesseissa ja sen tiedetään myös edistävän leukosyyttien infiltraatiota ja vaskulaarista inflammaatiota.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Kostean silmänpohjan ikärappeumaan liittyy patologinen suonikalvon verisuonten uudismuodostus (CNV). Suonikalvon verisuonten uudismuodostuksen (CNV) aiheuttama veren ja nesteen vuoto voi aiheuttaa verkkokalvon paksuuntumista tai turvotusta ja/tai verkkokalvon alaista/sisäistä verenvuotoa, johtaen näöntarkkuuden heikkenemiseen.

Afliberseptillä hoidetuilla (yksi injektio kuukaudessa 3 peräkkäisenä kuukautena ja sen jälkeen yksi injektio kahden kuukauden välein) potilailla keskeinen verkkokalvon paksuus [CRT] pieneni pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja suonikalvon verisuonten uudismuodostuslesion keskimääräinen koko

pieneni. Tämä on yhdenmukaista kuukausittaisella 0,5 mg:n ranibitsumabiannoksella saatujen tulosten kanssa.

VIEW1-tutkimuksessa CRT väheni keskimäärin optisella koherenssitomografialla (OCT) mitattuna (-130 mikronia 2 mg:n afliberseptiryhmässä, jossa hoitoväli oli kaksi kuukautta, ja -129 mikronia 0,5 mg:n ranibitsumabiryhmässä, jossa hoitoväli oli kuukausi, kun paksuus mitattiin viikolla 52). Viikolla 52 VIEW2-tutkimuksessa CRT pieneni OCT:llä mitattuna (-149 mikronia 2 mg:n afliberseptiryhmässä, jossa hoitoväli oli kaksi kuukautta, ja -139 mikronia 0,5 mg:n ranibitsumabiryhmässä, jossa hoitoväli oli kuukausi). Suonikalvon verisuonten uudismuodostuksen pinta-ala ja CRT:n pieneneminen säilyivät yleisesti tutkimusten toisen vuoden aikana.

ALTAIR-tutkimus suoritettiin japanilaisilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan. Tutkimus osoitti samankaltaisia tuloksia kuin VIEW-tutkimukset käyttäen aluksi kolmea kuukausittaista 2 mg aflibersepti-injektiota, jonka jälkeen annettiin yksi injektio 2 kuukauden kuluttua. Tämän jälkeen jatkettiin treat-and-extend-hoito-ohjelmalla (ohjelma, jossa injektioväliä voidaan pidentää asteittain silmän hoitovasteen perusteella) vaihtelevin hoitovälein (2 tai 4 viikon muutokset) korkeintaan 16 viikon hoitoväliin etukäteen määriteltujen kriteerien perusteella. Viikolla 52 verkkokalvon keskeisen alueen paksuus (CRT) pieneni OCT:llä mitattuna (-134,4 mikronia ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset olivat 2 viikkoa ja -126,1 mikronia ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset olivat 4 viikkoa). Viikolla 52 niiden potilaiden määrä, joilla ei ollut nestettä OCT:llä mitattuna, oli 68,3 % ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset olivat 2 viikkoa ja 69,1 % ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset olivat 4 viikkoa. ALTAIR-tutkimuksen toisena vuonna CRT:n pieneneminen yleisesti säilyi molemmissa tutkimushaaroissa.

ARIES-tutkimus suunniteltiin tutkimaan aflibersepti 2 mg treat-and-extend-hoito-ohjelman, joka aloitettiin heti kolmen kuukausittain annettavan injektion ja sen jälkeen kahden kuukauden kuluttua annettavan lisäinjektion jälkeen, vertailukelpoisuutta treat-and-extend-hoito-ohjelmaan, joka aloitettiin vuoden kestäneen hoidon jälkeen. Potilailla, jotka tarvitsivat tutkimuksen aikana vähintään kerran hoitoa useammin kuin 8 viikon välein, verkkokalvon keskeisen alueen paksuus (CRT) pysyi suurempana, mutta keskimääräinen CRT:n pieneneminen lähtötasosta viikolle 104 oli -160,4 mikronia, samoin kuin potilailla, joita hoidettiin 8 viikon välein tai harvemmin.

Verkkokalvon keskuslaskimotukoksesta ja haaralaskimotukoksesta aiheutuva makulaarinen edeema

Verkkokalvon keskuslaskimotukoksen ja haaralaskimotukoksen yhteydessä ilmenee verkkokalvon iskemiaa, joka johtaa verisuonikasvutekijän (VEGF) vapautumiseen. VEGF:n vaikutuksesta tiiviit liitokset heikentyvät ja endoteelisolujen proliferaatio stimuloituu. Verisuonikasvutekijän vaikutuksen tehostumiseen (*up-regulation*) liittyy veri-verkkokalvoesteen heikkenemistä, verisuonten lisääntynyttä läpäisevyyttä, verkkokalvon edeemaa ja verisuonten uudismuodostusta.

Potilailla, jotka ovat saaneet 6 perättäistä 2 mg aflibersepti-injektiota kerran kuukaudessa ilmeni yhdenmukainen, nopea ja selkeä morfologinen vaste (CRT:n pieneneminen OCT:llä mitattuna). Viikolla 24 CRT pieneni merkitsevästi enemmän kuin vertailuryhmässä kaikissa kolmessa tutkimuksessa (COPERNICUS CRVO-tutkimuksessa: -457 mikronia vs. -145 mikronia; GALILEO CRVO-tutkimuksessa -449 mikronia vs. -169 mikronia; VIBRANT BRVO-tutkimuksessa -280 mikronia vs. -128 mikronia). CRT:n pieneneminen lähtötilanteesta säilyi jokaisen tutkimuksen loppuun asti, viikolle 100 COPERNICUS-tutkimuksessa, viikolle 76 GALILEO-tutkimuksessa ja viikolle 52 VIBRANT-tutkimuksessa.

Diabeettinen makulaturvotus

Diabeettinen makulaturvotus on seurausta diabeettisesta retinopatiasta ja jonka merkkejä ovat lisääntynyt verisuonien läpäisevyys ja verkkokalvon hiussuonien vaurioituminen, mikä voi johtaa näöntarkkuuden heikkenemiseen. Potilailla, jotka saivat afliberseptihoitoa, ja joista suurin osa luokiteltiin tyyppiin II diabetesta sairastaviksi, havaittu morfologinen vaste (CRT, DRSS-aste [diabeettisen retinopatian vaikeusaste]) oli nopea ja selkeä.

VIVID^{DME}- ja VISTA^{DME}-tutkimuksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevästi suurempi CRT:n pieneneminen lähtötasosta afliberseptihoitoa saaneilla potilailla verrattuna laserkontrolliryhmään viikolla 52, -192,4 ja -183,1 mikronia aflibersepti 2Q8 -ryhmissä ja -66,2 ja -73,3 mikronia kontrolliryhmissä. Viikolla 100 pieneneminen säilyi siten, että se oli -195,8 ja -191,1 mikronia 2Q8 afliberseptiryhmissä ja -85,7 ja -83,9 mikronia kontrolliryhmissä VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}-tutkimuksissa, tässä järjestyksessä.

DRSS:ssa havaittu ≥ 2 askeleen paraneminen määritettiin etukäteen määrättyllä tavalla VIVID^{DME}- ja VISTA^{DME}-tutkimuksissa. DRSS-pistemäärä oli luokiteltavissa 73,7 %:lla potilaista VIVID^{DME}-tutkimuksessa ja 98,3 %:lla potilaista VISTA^{DME}-tutkimuksessa. Viikolla 52 ilmeni DRSS:ssa ≥ 2 askeleen paraneminen 27,7 %:ssa ja 29,1 %:ssa aflibersepti 2Q8-ryhmistä ja 7,5 %:ssa ja 14,3 %:ssa kontrolliryhmistä. Viikolla 100 vastaavat prosenttiosuudet olivat 32,6 % ja 37,1 % aflibersepti 2Q8 -ryhmistä ja 8,2 % ja 15,6 % kontrolliryhmistä.

VIOLET-tutkimuksessa verrattiin aflibersepti 2 mg:n kolmea erilaista annosteluohjelmaa diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa vähintään vuoden kiinteän annosvälin hoidon jälkeen (viiden kuukausittaisen annoksen jälkeen annostelua jatkettiin kahden kuukauden välein). Tutkimuksen viikolla 52 ja viikolla 100 (eli toisen ja kolmannen hoitovuoden aikana) CRT:n keskimääräiset muutokset olivat kliinisesti samanlaiset treat-and-extend (2T&E), *pro re nata* (2PRN) ja 2Q8 -ryhmissä, keskimääräisten muutosten ollessa vastaavasti -2,1, 2,2 ja -18,8 mikronia viikolla 52 ja 2,3, -13,9 ja -15,5 mikronia viikolla 100.

Likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen

Likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen (myooppinen CNV) on yleinen näön menettämisen syy aikuisilla, joilla on patologinen myopia. Siinä syntyy haavojen paranemismekanismi Bruchin kalvon repeymien seurauksena; tämä onkin patologisessa myopiassa kaikkein eniten näköä uhkaava tapahtuma.

Potilailla, joita hoidettiin afliberseptillä MYRROR-tutkimuksessa (yksi injektio annettiin hoidon alussa; jos sairaus ei hävinnyt tai uusiutui, annettiin lisäinjektioita), CRT pieneni pian hoidon aloittamisen jälkeen afliberseptillä viikolla 24 (-79 mikronia aflibersepti 2 mg -hoitoryhmässä ja -4 mikronia kontrolliryhmässä) vaikutuksen kestäessä viikolle 48 asti. Lisäksi keskimääräisen CNV-leesion koko pieneni.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Afliberseptin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisesti kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli kostea silmänpohjan ikärappeuma (VIEW1 ja VIEW2). Tutkimuksissa yhteensä 2 412 potilasta hoidettiin ja hoidon teho arvioitiin. Näistä 1 817 potilasta sai afliberseptiä. Potilaiden iät vaihtelivat 49 ja 99 vuoden välillä keski-ikä ollen 76 vuotta. Näissä kliinisissä tutkimuksissa noin 89 % (1 616/1 817) randomisoiduista afliberseptihoitoa saaneista potilaista olivat iältään 65 vuotta tai vanhempia ja noin 63 % (1 139/1 817) 75 vuotta tai vanhempia. Kummassakin tutkimuksessa potilaat määrättiin satunnaisesti yhteen neljästä annosryhmästä suhteessa 1:1:1:1:

- 1) Afliberseptiä annettiin 2 mg 8 viikon välein kolmen kuukausittaisen alkuannoksen jälkeen (aflibersepti 2Q8);
- 2) Afliberseptiä annettiin 2 mg neljän viikon välein (aflibersepti 2Q4);
- 3) Afliberseptiä annettiin 0,5 mg neljän viikon välein (aflibersepti 0.5Q4); ja
- 4) ranibitsumabia annettiin 0,5 mg neljän viikon välein (ranibitsumabi 0.5Q4).

Tutkimusten toisena vuotena potilaat saivat samaa annosvahuutta, jota heidät oli alun perin satunnaistettu saamaan, mutta annosaikataulua muutettiin visuaalisten ja anatomisten tulosten arvion mukaan. Tutkimussuunnitelmassa määritetty annosten enimmäisväli oli 12 viikkoa.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden suhteellinen määrä tutkimussuunnitelmassa määritetystä joukosta, joiden näkökyky säilyi (määritelmänä alle 15 kirjaimen näkö tarkkuuden menetys) viikolla 52 verrattuna lähtötasoon.

VIEW1-tutkimuksessa viikolla 52 aflibersepti 2Q8 -ryhmän potilaista 95,1 %:lla säilyi näkö ja 94,4 %:lla potilaista ranibitsumabi 0.5Q4 -ryhmässä. VIEW2-tutkimuksessa viikolla 52 aflibersepti 2Q8 -ryhmän potilaista 95,6 %:lla säilyi näkö ja 94,4 %:lla potilaista ranibitsumabi 0.5Q4 -ryhmässä. Molemmissa tutkimuksissa afliberseptihoidon osoitettiin olevan vähintään yhtä hyvä (*non-inferior*) ja kliinisesti vastaava kuin ranibitsumabi 0.5Q4 hoito.

Tarkemmat tulokset molempien tutkimusten yhdistetystä analyysistä on esitetty seuraavassa taulukossa 2 ja kuvassa 1.

Taulukko 2: Tehoa kuvaavat tulokset viikolla 52 (ensisijainen analyysi) ja viikolla 96; yhdistetyt tiedot VIEW1- ja VIEW2-tutkimuksista^{B)}

Tehoa kuvaava tulos	Aflibersepti 2Q8 ^{E)} (aflibersepti 2 mg 8 viikon välein 3 kuukausittaisen alkuannoksen jälkeen) (n = 607)		Ranibitsumabi 0.5Q4 (ranibitsumabi 0,5 mg 4 viikon välein) (n = 595)	
	Viikko 52	Viikko 96	Viikko 52	Viikko 96
Injektoiden keskimääräinen lukumäärä lähtötilanteesta	7,6	11,2	12,3	16,5
Injektoiden keskimääräinen lukumäärä viikoilla 52-96		4,2		4,7
Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus säilyi (< 15 kirjainta BCVA:n ^{A)} menetystä) (tutkimussuunnitelman mukaisesti)	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Ero ^{C)} (95 % CI) ^{D)}	0,9 % (-1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3, 3,8) ^{F)}		
Keskimääräinen BCVA:n muutos mitattuna ETDRS -kirjainpisteinä ^{A)} lähtötasosta	8,40	7,62	8,74	7,89
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS ^{A)} (ETDRS-kirjaimet) ^{C)} (95 % CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Ero ^{C)} (95 % CI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

^{A)} BCVA: paras korjattu näöntarkkuus.

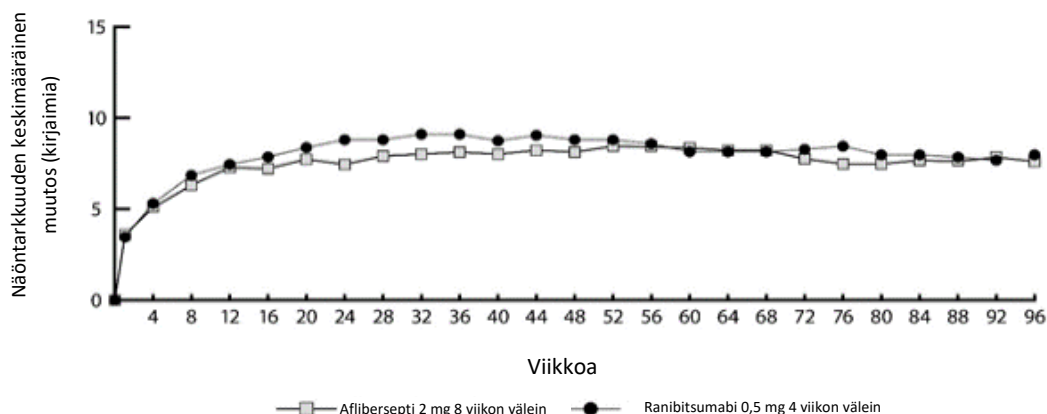
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

LS: ANCOVA:sta johdetut pienimmät neliösummat.

PPS: Per Protocol Set

- B) Täysi analyysijoukko (FAS), viimeinen havainto eteenpäin (LOCF) kaikista analyyseistä, paitsi niiden potilaiden osuudesta, joiden näöntarkkuus säilyi viikolla 52, mikä on tutkimussuunnitelman mukaista.
- C) Ero on afliberseptiryhmän arvo miinus ranibitsumabiryhmän arvo. Positiivinen arvo tarkoittaa afliberseptin hyötyä.
- D) Luottamusväli (CI) laskettuna normaalilla approksimaatiolla.
- E) Kun hoito aloitettiin kolmella kuukausittaisella annoksella.
- F) Luottamusväli, joka on kokonaan -10 %:n yläpuolella, osoittaa afliberseptin ei-huonommuuden verrattuna ranibitsumabiin.

Kuva 1. Näkö tarkkuuden keskimääräinen muutos lähtötasosta viikkoon 96 mennessä (yhdistetyt tiedot View1- ja View2-tutkimuksista)



VIEW1- ja VIEW2-tutkimusten tulosten yhdistetyssä analyysissä afliberseptillä todettiin kliinisesti merkittäviä muutoksia lähtötasosta esimääritetyssä toissijaisessa tehon päätetapahtumassa NEI VFQ-25 (*National Eye Institute Visual Function Questionnaire*) -kyselyssä, ilman kliinisesti merkittävää eroa ranibitsumabiin. Näiden muutosten suuruus oli samanlainen kuin julkaistuissa tutkimuksissa, ja vastasi 15 kirjaimen parannusta parhaassa korjatussa näöntarkkuudessa (BCVA).

Tutkimusten toisen vuoden aikana, teho säilyi yleisesti viimeiseen arviointiin viikolle 96 asti. Potilaista 2-4 % tarvitsi kaikki injektiot kuukauden välein ja kolmannes potilaista tarvitsi vähintään yhden injektion kuukauden kuluttua edellisestä injektiosta.

Suonikalvon verisuonten uudismuodostusalueen keskimääräisen pinta-alan pieneneminen oli selvä kaikissa annosryhmissä molemmissa tutkimuksissa.

Tehoa kuvaavat tulokset kaikissa arvioitavissa alaryhmissä (esim. ikä, sukupuoli, rotu, lähtötason näöntarkkuus, leesiotyppi, leesion koko) molemmissa tutkimuksissa ja yhdistetyssä analyysissä vastasivat yleisen väestön tuloksia.

ALTAIR oli 96 viikkoa kestänyt satunnaistettu, avoin, monikeskustutkimus 247 japanilaisella potilaalla, jotka eivät ole saaneet aiempaa hoitoa kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan. Tutkimus on suunniteltu arvioimaan afliberseptin tehoa ja turvallisuutta treat-and-extend-hoito-ohjelmalla kahdella eri hoitovälin muutoksella (2 tai 4 viikon muutokset).

Kaikki potilaat saivat kerran kuukaudessa aflibersepti 2 mg -injektion kolmen kuukauden ajan, jonka jälkeen annettiin vielä yksi injektio 2 kuukauden kuluttua. Viikolla 16 potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 kahteen hoitoryhmään: 1) aflibersepti treat-and-extend-hoito 2 viikon hoitovälin muutoksina 2) aflibersepti treat-and-extend-hoito 4 viikon hoitovälin muutoksina. Päätös hoitovälin pidentämisestä tai lyhentämisestä perustui protokollassa määriteltyihin näkö- ja/tai anatomivasteisiin. Molemmissa hoitoryhmissä enimmäishoitoväli oli 16 viikkoa.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli keskimääräinen muutos parhaassa korjatussa näöntarkkuudessa (BCVA) lähtötasosta viikolle 52. Toissijaiset tehon päätetapahtumat olivat niiden potilaiden osuus, joiden näkökyky ei heikentynyt ≥ 15 kirjainta ja niiden potilaiden osuus, joiden näkökyky parani vähintään 15 kirjainta (BCVA) viikolla 52 verrattuna lähtötasoon.

Viikolla 52 tutkimushaarassa, jossa hoitoa pidennettiin 2 viikon hoitovälin lisäyksenä, potilaiden näkökyky parani keskimäärin 9,0 kirjainta lähtötasosta verrattuna 8,4 kirjaimeen tutkimushaarassa, jossa hoitoa pidennettiin 4 viikon hoitovälin lisäyksenä [LS (pienimpien neliösummien keskiarvo) kirjaimina (95 % CI): -0,4 (-3,8,3,0), ANCOVA]. Niiden potilaiden osuus, joiden näkökyky ei heikentynyt ≥ 15 kirjainta oli samankaltainen molemmissa ryhmissä (96,7 % ryhmä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 2 viikon välein ja 95,9 % ryhmä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 4 viikon välein). Niiden potilaiden osuus, joiden näkökyky parani ≥ 15 kirjainta viikolla 52 oli 32,5 % ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 2 viikon välein ja 30,9 % ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 4 viikon välein. Niiden potilaiden suhteellinen määrä, joiden hoitoväliä pidennettiin 12 viikkoon tai pidempään, oli 42,3 % ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 2 viikon välein ja 49,6 % ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 4 viikon välein. Lisäksi ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 4 viikon välein, hoitoväliä pidennettiin 16 viikkoon 40,7 % potilaalla. Viimeisellä käynnillä korkeintaan viikolla 52, seuraava injektio oli suunniteltu annettavaksi 12 viikon kuluttua tai myöhemmin 56,8 % potilaista ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 2 viikon välein ja 57,8 % potilaista ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 4 viikon välein.

Tutkimuksen toisen vuoden aikana teho säilyi yleisesti viikon 96 viimeiseen arviointiin asti. Näkökyky parani keskimäärin 7,6 kirjainta lähtötasosta ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset olivat 2 viikkoa ja 6,1 kirjainta ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset olivat 4 viikkoa. Niiden potilaiden määrä, joiden hoitoväliä pidennettiin 12 viikkoon tai pidempään, oli 56,9 % ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset olivat 2 viikkoa ja 60,2 % ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset olivat 4 viikkoa. Viimeisellä käynnillä ennen viikkoa 96 seuraava injektio oli suunniteltu annettavaksi 12 viikon kuluttua tai myöhemmin 64,9 % potilaista ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 2 viikon välein ja 61,2 % potilaista ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 4 viikon välein. Hoidon toisen vuoden aikana potilaat saivat keskimäärin 3,6 injektiota ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 2 viikon välein ja vastaavasti 3,7 injektiota ryhmässä, jossa hoitovälin muutokset tehtiin 4 viikon välein. Kahden vuoden hoitajakson aikana potilaat saivat keskimäärin 10,4 injektiota.

Turvallisuusprofiili silmässä ja systeemisesti oli samankaltainen kuin turvallisuustiedot, jotka havaittiin VIEW1- ja VIEW2- avaintutkimuksissa.

ARIES oli 104 viikkoa kestänyt satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu monikeskustutkimus 269 potilaalla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan. Tutkimus oli suunniteltu arvioimaan tehon sekä turvallisuuden vertailukelpoisuutta treat-and-extend-hoito-ohjelmassa, joka aloitettiin kolmen peräkkäisen kuukausittain annettavan annoksen ja näitä seuraavan kahden kuukauden hoitovälin annoksen jälkeen verrattuna treat-and-extend-hoito-ohjelmaan, joka aloitettiin ensimmäisen hoitovuoden jälkeen.

ARIES-tutkimuksessa tutkittiin myös niiden potilaiden prosentuaalista osuutta, jotka tutkijan päätökseen perustuen tarvitsivat hoitoa useammin kuin joka 8. viikko. Tutkimuksen aikana 269 potilaasta 62 potilasta sai vähintään kerran annoksen useammin. Nämä potilaat jatkoivat tutkimuksessa ja saivat hoitoa tutkijan parhaan kliinisen arvion mukaisesti. He eivät kuitenkaan saaneet hoitoa useammin kuin joka 4. viikko ja heidän hoitoväliä voitiin pidentää myöhemmin uudelleen. Keskimääräinen hoitoväli oli 6,1 viikkoa, sen jälkeen kun päätös lyhyemmästä hoitovälistä oli tehty. Viikolla 104 korjattu näöntarkkuus (BCVA) oli pienempi potilailla, jotka tarvitsivat intensiivisempää hoitoa vähintään kerran tutkimuksen aikana verrattaessa potilaisiin, jotka eivät sitä tarvinneet. Keskimääräinen BCVA:n muutos lähtötasosta tutkimuksen loppuun oli $+2,3 \pm 15,6$ kirjainta. Potilaista, joita hoidettiin useammin, 85,5 prosentilla näkökyky säilyi eli menetys vähemmän kuin 15 kirjainta ja 19,4 prosentilla parannus 15 kirjainta tai enemmän. Turvallisuusprofiili useammin kuin 8 viikon hoitovälillä hoidetuilla potilailla oli verrattavissa turvallisuustietoihin, jotka havaittiin VIEW1- ja VIEW2- tutkimuksissa.

Verkkokalvon keskuskaskimotukoksesta johtuva makulaarinen edeema

Afliberseptin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli verkkokalvon keskuskaskimotukoksesta aiheutuva makulaarinen edeema (COPERNICUS ja GALILEO). Yhteensä 358 potilaista hoidettiin ja hoidon teho arvioitiin. Näistä 217 potilasta sai afliberseptiä. Potilaiden iät vaihtelivat 22 ja 89 vuoden välillä keski-ikä ollen 64 vuotta. CRVO-tutkimuksissa noin 52 % (112/217) randomisoiduista afliberseptihoitoa saaneista potilaista olivat iältään 65 vuotta tai vanhempia ja noin 18 % (38/217) 75 vuotta tai vanhempia. Molemmissa tutkimuksissa potilaat määrättiin satunnaisesti suhteessa 3:2 joko 2 mg afliberseptiä kerran 4 viikossa saavaan ryhmään (2Q4) tai yhden lumelääkeinjektion kerran 4 viikossa (yhteensä 6 injeksiota) saavaan kontrolliryhmään.

Kun potilaat olivat saaneet yhteensä 6 injeksiota kuukauden välein, heille annettiin hoitoa vain, jos ennalta määritellyt hoitokriteerit täyttyivät. Poikkeuksen muodostivat GALILEO-tutkimuksen kontrolliryhmän potilaat, jotka saivat lumelääkettä (kontrollista kontrolliin) viikolle 52 saakka. Tästä lähtien kaikki potilaat hoidettiin ennalta määriteltyjen kriteereiden mukaan.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen tehon päätetapahtuma oli niiden potilaiden suhteellinen määrä, joiden näkökyky parani vähintään 15 kirjainta (BCVA) viikolla 24 verrattuna lähtötasoon. Toissijainen tehomuuttaja oli näöntarkkuuden muutos viikolla 24 verrattuna lähtötasoon.

Ero hoitoryhmien välillä oli molemmissa tutkimuksissa tilastollisesti merkitsevä afliberseptin eduksi. Maksimaalisen näöntarkkuuden paraneminen saavutettiin 3 kuukaudessa ja tästä seurannut näöntarkkuuden ja CRT:n stabiloituminen saavutettiin 6 kuukauden aikana. Tilastollisesti merkitsevä ero säilyi viikolle 52 saakka.

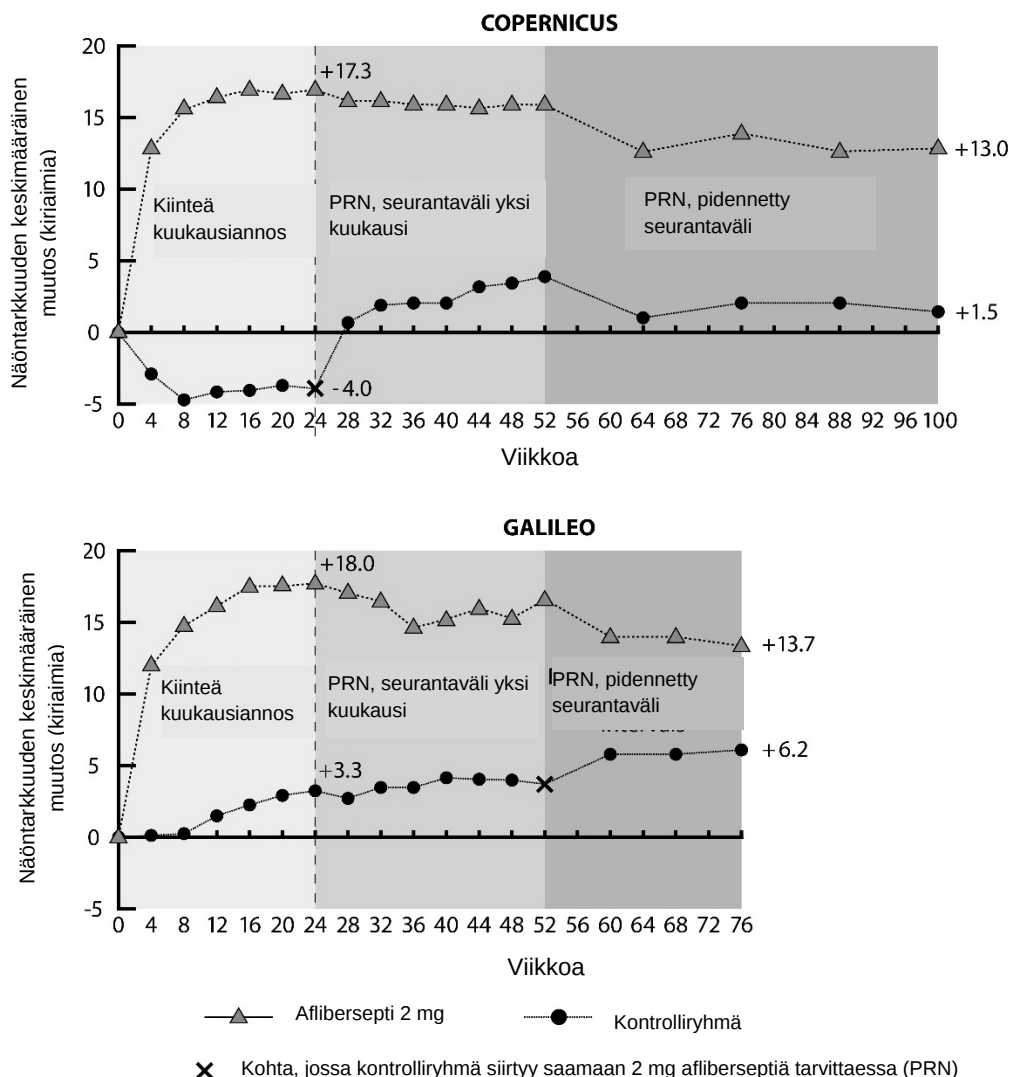
Molempien tutkimusten analyysin yksityiskohtaiset tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 3 ja kuvassa 2.

Taulukko 3: Tehoa kuvaavat tulokset viikoilla 24, 52 ja 76/100 (täysi analyysijoukko, viimeinen havainto eteenpäin (LOCF^C)) COPERNICUS- ja GALILEO-tutkimuksissa.

Tehoa kuvaava tulos	COPERNICUS						GALILEO					
	24 viikkoa		52 viikkoa		100 viikkoa		24 viikkoa		52 viikkoa		76 viikkoa	
	Aflibersepti 2 mg Q4 (n = 114)	Kontrolli (n = 73)	Aflibersepti 2 mg (n = 114)	Kontrolli ^E (n = 73)	Aflibersepti ^F 2 mg (n = 114)	Kontrolli ^{E,F} (n = 73)	Aflibersepti 2 mg Q4 (n = 103)	Kontrolli (n = 68)	Aflibersepti 2 mg (n = 103)	Kontrolli (n = 68)	Aflibersepti ^G 2 mg (n = 103)	Kontrolli ^G (n = 68)
Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Painotettu ero ^{A,B} (95 % CI) p-arvo	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	
Keskimääräinen BVCA ^C :n muutos mitattuna ETDRS ^C - kirjainpisteinä lähtötasosta (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)
Ero keskimääräisestä muutoksen, LS ^{A,C,D} (95 % CI) p-arvo	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) Ero on aflibersepti 2 mg Q4 miinus kontrolli
- B) Ero ja luottamusväli (CI) laskettiin käyttäen Cochran-Mantel-Haenszelin testiä (CMH) sopeutettuna tietylle alueelle (Amerikka vs. muu maailma COPERNICUS-tutkimuksessa ja Eurooppa vs. Aasia/Tyynenmeren alue GALILEO-tutkimuksessa) ja lähtötason BCVA-kategoriaa ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$)
- C) BCVA: Paras korjattu näöntarkkuus
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: viimeinen havainto eteenpäin
SD: Standard deviation
LS: pienimpien neliösummien keskiarvo perustuen ANCOVA-malliin
- D) Pienimpien neliösummien keskiarvojen ero ja luottamusväli perustuen ANCOVA-malliin, jossa tekijöinä hoitoryhmä, alue (Amerikka vs. muu maailma COPERNICUS-tutkimuksessa ja Eurooppa vs. Aasia/Tyynenmeren alue GALILEO-tutkimuksessa) ja lähtötason BCVA-kategoria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$)
- E) COPERNICUS-tutkimuksessa kontrolliryhmän potilaat saattoivat tarvittaessa saada afliberseptiä 4 viikon välein viikoilla 24–52; potilailla oli käynnit 4 viikon välein
- F) COPERNICUS-tutkimuksessa sekä kontrolliryhmä että aflibersepti 2 mg -potilaat saivat tarvittaessa 2 mg afliberseptiä 4 viikon välein viikoilla 52–96; potilailla oli pakolliset käynnit neljännesvuosittain, mutta tarvittaessa käynti on saattanut olla jopa 4 viikon välein
- G) GALILEO-tutkimuksessa sekä kontrolliryhmä että aflibersepti 2 mg -potilaat saivat tarvittaessa 2 mg afliberseptiä 8 viikon välein viikoilla 52–68; potilailla oli pakolliset käynnit 8 viikon välein.

Kuva 2: Keskimääräinen näöntarkkuuden muutos lähtötasosta viikolle 76/100 hoitoryhmittäin COPERNICUS- ja GALILEO-tutkimuksissa (täysi analyysijoukko)



GALILEO-tutkimuksessa perfusoituneiden potilaiden osuus lähtötilanteessa oli 86,4 % (n = 89) afliberseptitutkimusryhmässä ja 79,4 % (n = 54) kontrolliryhmässä. Viikolla 24 osuus oli 91,8 % (n = 89) afliberseptiryhmässä ja 85,5 % (n = 47) kontrolliryhmässä. Nämä osuudet pysyivät samansuuruisina viikolle 76 asti; 84,3 % (n = 75) afliberseptiryhmässä ja 84,0 % (n = 42) kontrolliryhmässä.

COPERNICUS-tutkimuksessa perfusoituneiden potilaiden osuus lähtötilanteessa oli 67,5 % (n = 77) afliberseptiryhmässä ja 68,5 % (n = 50) vertailuryhmässä. Viikolla 24 osuus oli 87,4 % (n = 90) afliberseptiryhmässä ja 58,6 % (n = 34) vertailuryhmässä. Nämä osuudet pysyivät samansuuruisina viikolle 100 asti 76,8 % (n = 76) potilaista afliberseptiryhmässä ja 78 % (n = 39) vertailuryhmässä. Lumeryhmän potilaat hoidettiin viikosta 24 lähtien afliberseptillä ennalta sovittujen kriteerien mukaisesti.

Afliberseptihoidon hyödyllinen vaikutus näkökykyyn oli samanlainen lähtötilanteen perfusoituneiden ja ei-perfusoituneiden potilaiden alaryhmissä. Hoidon tehoa kuvaavat tulokset muissa arvioitavissa alaryhmissä (esim. ikä, sukupuoli, rotu, lähtötason näöntarkkuus, verkkokalvon keskuslaskimotukoksen kesto) vastasivat molemmissa tutkimuksissa normaalin väestön tuloksia.

GALILEO ja COPERNICUS -tutkimusten yhdistetyssä tulosanalyysissä afliberseptillä osoitettiin kliinisesti merkittäviä muutoksia lähtötasoon verrattuna ennalta sovittuun toissijaiseen päätetapahtumaan, National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) -kyselyn pisteisiin. Näiden muutosten suuruus oli samanlainen kuin julkaistuissa tutkimuksissa, vastaten

15 kirjaimen korjattua näöntarkkuuden paranemista (BCVA).

Verkkokalvon haaralaskimotukoksesta johtuva makulaarinen edeema

Afliberseptin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa aktiivisesti kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli verkkokalvon haaralaskimotukoksesta johtuva makulaarinen edeema (VIBRANT) mukaan lukien hemiretinaalinen laskimotukos. Yhteensä 181 potilasta hoidettiin ja oli arvioitavissa tehon suhteen. Potilaista 91 sai afliberseptiä. Potilaiden iät vaihtelivat 42 ja 94 vuoden välillä keski-ikä ollen 65 vuotta. BRVO-tutkimuksessa noin 58 % (53/91) randomisoiduista afliberseptihoitoa saaneista potilaista olivat iältään 65 vuotta tai vanhempia ja noin 23 % (21/91) 75 vuotta tai vanhempia. Tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 seuraaviin ryhmiin: 2 mg afliberseptiä 6 injeksiota kuukauden välein ja sen jälkeen annosteltuna kahdeksan viikon välein tai laserhoitoon annettuna lähtötilanteessa (laserkontrolliryhmä). Laserkontrolliryhmässä potilaiden oli mahdollista saada tarvittaessa lisälaserhoito (ns. rescue-laserhoito) viikolta 12 alkaen. Laserhoitojen välisen ajan tuli olla vähintään 12 viikkoa. Viikolta 24 alkaen potilaiden laserkontrolliryhmässä oli mahdollista saada lisähoitona (ns. rescue-hoito) afliberseptiä 2 mg, tarvittaessa, neljän viikon välein 3 kuukauden ajan ja sen jälkeen 8 viikon välein, ennalta määrättyjen kriteerien mukaisesti.

VIBRANT-tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saivat vähintään 15 kirjainta viikolla 24 verrattuna lähtötasoon mitattuna BCVA (paras korjattu näöntarkkuus). Viikolla 24 afliberseptiryhmä oli parempi verrattuna laserkontrolliryhmään.

Muutos näöntarkkuudessa viikolla 24 verrattuna lähtötasoon oli toissijainen päätetapahtuma VIBRANT-tutkimuksessa. Ero hoitoryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä afliberseptiryhmän eduksi. Näöntarkkuuden paraneminen tapahtui nopeasti ja huippu saavutettiin kolmen kuukauden kohdalla ja sen jälkeinen vaikutus säilyi 12 kuukauden kohtaan asti.

Laserkontrolliryhmässä 67 potilasta sai ns. rescue-hoitona afliberseptiä viikolta 24 alkaen (Aktiivinen kontrolliryhmä/aflibersepti 2 mg ryhmä), minkä seurauksena näöntarkkuus parani noin 5 kirjainta viikkojen 24–52 aikana.

Yksityiskohtaiset tulokset VIBRANT-tutkimuksen analyysistä on esitetty seuraavassa taulukossa 4 ja kuvassa 3.

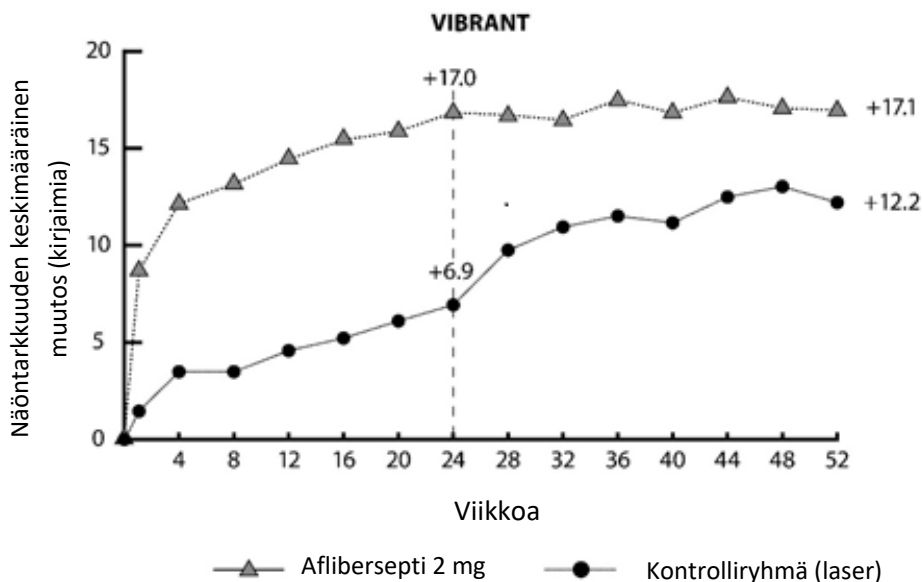
Taulukko 4: Tehoa kuvaavat tulokset viikolla 24 ja viikolla 52 (täysi analyysijoukko ja LOCF) VIBRANT-tutkimuksessa

Tehoa kuvaavat tulokset	VIBRANT			
	Viikko 24		Viikko 52	
	Aflibersepti 2 mg Q4 (N = 91)	Active Control (laser) (N = 90)	Aflibersepti 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Active Control (laser)/aflibersepti 2mg ^{E)} (N = 90)
Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta BCVA:sta	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Painotettu ero ^{A,B} (%) (95% CI) p-arvo	26,6% (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Keskimääräinen BCVA:n muutos mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä lähtötasosta (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)

Ero keskimääräisenä muutoksena LS ^{A,C} (95% CI) p-arvo	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	
---	-----------------------------------	--	---	--

- A) Ero on aflibersepti 2 mg Q4 viikkoa -arvo miinus laserkontrolliarvo
B) Ero ja 95% CI laskettiin käyttäen Mantel-Haenszel painotuskaaviota sopeutettuna tietylle alueelle (Pohjois-Amerikka vs. Japani) ja lähtötason BCVA-kategoria (> 20/200 ja ≤ 20/200)
C) Ero keskimääräisenä muutoksena LS ja 95% CI perustuen ANCOVA-malliin, jossa hoitoryhmä, lähtötason BCVA-kategoria (> 20/200 and ≤ 20/200) ja alue (Pohjois-Amerikka vs. Japani) oli määritetty tekijöiksi ja lähtötason BCVA oli kovariaatti.
D) Viikolta 24 alkaen hoitoväliä pidennettiin kaikilla potilailla afliberseptihoitoryhmässä neljästä viikosta kahdeksaan viikkoon viikolle 48 asti.
E) Viikolta 24 alkaen tutkittavien laserkontrolliryhmässä oli mahdollista saada afliberseptihoitoa ns. rescue-hoitona, jos vähintään yksi ennalta määritelty hoitokriteeri täyttyi. Kaikkiaan 67 tutkittavaa tässä hoitoryhmässä sai afliberseptihoitoa. Hoito-ohjelmassa 2 mg afliberseptiä annettiin neljän viikon välein kolme kertaa minkä jälkeen injektioväli oli 8 viikkoa.
F) Nominaalinen p-arvo

Kuva 3: Keskimääräinen BCVA:n muutos mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä lähtötasosta viikolla 52 VIBRANT-tutkimuksessa.



Lähtötilanteessa perfusoituneiden potilaiden osuus afliberseptiryhmässä oli 60 % ja laserkontrolliryhmässä 68 %. Viikolla 24 nämä osuudet olivat 80 % ja 67 %. Afliberseptiryhmässä perfusoituneiden potilaiden osuus säilyi viikolle 52 asti. Laserkontrolliryhmässä, jossa potilaiden oli mahdollista saada ns. rescue-afliberseptihoitoa viikolta 24 alkaen, perfusoituneiden potilaiden osuus kasvoi 78 %:iin viikolle 52 mennessä.

Diabeettinen makulaturvotus

Afliberseptin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisesti kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli diabeettinen makulaturvotus (VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}). Yhteensä 862 potilasta hoidettiin ja voitiin arvioida tehon osalta, potilaista 576 satunnaistettiin afliberseptiryhmiin. Potilaiden iät vaihtelivat 23 ja 87 vuoden välillä keski-ikä ollen 63 vuotta. DME-tutkimuksissa noin 47 % (268/576) randomisoiduista afliberseptihoitoa saaneista potilaista olivat iältään 65 vuotta tai vanhempia ja noin 9 % (52/576) 75 vuotta tai vanhempia. Suurimmalla osalla potilaista kummassakin tutkimuksessa oli tyypin 2 diabetes. Kummassakin tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta annosryhmästä suhteessa 1:1:1:

- 1) afliberseptiä annettiin 2 mg 8 viikon välein viiden kuukausittaisen alkuannoksen jälkeen (aflibersepti 2Q8);
- 2) afliberseptiä annettiin 2 mg 4 viikon välein (aflibersepti 2Q4) ja
- 3) silmänpohjan laserfotokoagulaatio (aktiivinen kontrolli).

Viikolta 24 alkaen potilaat, joiden näkökyvyn heikkeneminen oli saavuttanut ennalta määritetyn arvon, olivat oikeutettuja saamaan lisähoitoa: afliberseptiryhmän potilaille voitiin antaa laserhoitoa ja kontrolliryhmän potilaille afliberseptiä.

Molemmissa tutkimuksissa ensisijainen tehon päätetapahtuma oli parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos viikolla 52 verrattuna lähtötasoon. Sekä aflibersepti 2Q8 että aflibersepti 2Q4 -ryhmien tehon osoitettiin olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin kontrolliryhmässä. Tämä hyöty säilyi viikolle 100 asti.

Tarkemmat tulokset VIVID^{DME}- ja VISTA^{DME}-tutkimusten analyysistä on esitetty seuraavassa taulukossa 5 ja kuvassa 4.

Taulukko 5: Tehoa kuvaavat tulokset viikolla 52 ja viikolla 100 (täysi analyysijoukko ja LOCF) VIVID^{DME}- ja VISTA^{DME}-tutkimuksissa

Tehoa kuvaava tulos	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Viikko 52			Viikko 100			Viikko 52			Viikko 100		
	Aflibersepti 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibersepti 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 132)	Aflibersepti 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibersepti 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 132)	Aflibersepti 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibersepti 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 154)	Aflibersepti 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibersepti 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 154)
Keskimääräinen BCVA:n muutos mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä ^E lähtötasosta	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS ^{B,C,E} (97,5 % CI)	9,1 (6,4, 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)	
Niiden potilaiden osuus, joiden BCVA-arvo ^E parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Sopeutettu ero ^{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 Kun hoito aloitettiin viidellä kuukausittaisella injeksiolla

^B Keskimääräinen LS ja CI perustuen ANCOVA-malliin, jossa lähtötason BCVA-mittaus on kovariaatti ja tekijä hoitoryhmälle. Lisäksi alue (Eurooppa/Australia vs. Japani) oli lisätty tekijänä VIVID^{DME}-tutkimukselle ja MI:n ja/tai CVA:n historia tekijänä VISTA^{DME}-tutkimukselle.

^C Ero on afliberseptiryhmän arvo miinus aktiivisen kontrolliryhmän (laser) arvo.

^D Ero ja luottamusväli (CI) sekä tilastollinen testi laskettiin käyttäen Mantel-Haenszelin painotuskaaviota sopeutettuna tietylle alueelle (Eurooppa/Australia vs. Japani) VIVID^{DME}-tutkimuksessa ja MI:n tai CVA:n lääketieteellinen historia VISTA^{DME}-tutkimukselle

^E BCVA: Paras korjattu näöntarkkuus

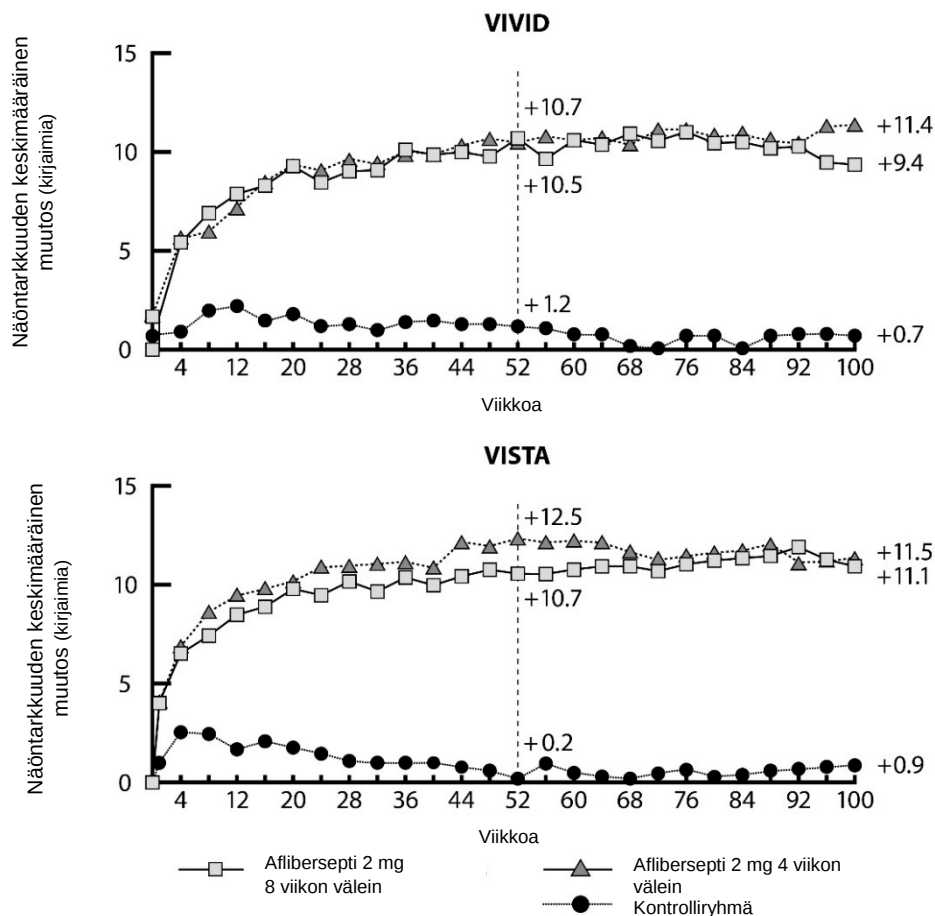
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: viimeinen havainto eteenpäin

LS: pienimpien neliösummien keskiarvo perustuen ANCOVA-malliin

CI: luottamusväli

Kuva 4: Keskimääräinen BCVA:n muutos mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä lähtötasosta viikolla 100 VIVID^{DME}- ja VISTA^{DME}-tutkimuksissa



Hoitovasteet arvioitavissa alaryhmissä (esim. ikä, sukupuoli, rotu, lähtötason HbA1c, lähtötason näöntarkkuus, ennen anti-VEGF-hoitoa) molemmissa tutkimuksissa erikseen ja yhdistetyssä analyysissä vastasivat yleisesti ottaen muita saatuja tuloksia.

VIVID^{DME}- ja VISTA^{DME}-tutkimuksissa 36 (9 %) ja 197 (43 %) potilasta oli saanut anti-VEGF-hoitoa, jota oli seurannut 3 kuukauden pituinen tai pidempi lääkkeetön (washout) jakso. Hoitovasteet niiden potilaiden alaryhmissä, joita oli aiemmin hoidettu VEGF:n estäjillä, olivat samanlaiset kuin potilailla, jotka eivät olleet saaneet VEGF:n estäjiä ennen tutkimukseen osallistumista.

Potilailla, joiden molemmat silmät olivat sairastuneet, oli mahdollisuus saada anti-VEGF-hoitoa myös toiseen silmään, jos lääkäri piti sitä tarpeellisenä. VISTA^{DME}-tutkimuksessa 217 (70,7 %) afliberseptipotilasta sai molemminpuolisia aflibersepti-injektioita viikolle 100 asti; VIVID^{DME}-tutkimuksessa 97 (35,8 %) afliberseptipotilasta sai toiseen silmään erilaista anti-VEGF-hoitoa.

Riippumaton vertaileva tutkimus (DRCR.net Protocol T) toteutti joustavaa hoito-ohjelmaa, joka perustui tiukkoihin OCT- ja uudelleenhoitokriteereihin. Afliberseptihoitoryhmässä (n = 224) viikolla 52 hoito-ohjelman mukaisesti potilaat saivat keskimäärin 9,2 injektioita, vastaten afliberseptiannosten lukumäärää VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}-tutkimusten 2Q8-ryhmissä. Kokonaisteho afliberseptihoitoryhmässä Protocol T -tutkimuksessa oli verrattavissa aflibersepti 2Q8 -hoitoryhmään VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}-tutkimuksissa. Protocol T -tutkimuksessa saavutettiin keskimäärin 13,3 kirjaimen parannus ja 42 % potilaista saavutti vähintään 15 kirjaimen parannuksen näöntarkkuudessa lähtötasoon verrattuna. Turvallisuustulokset osoittivat, että okulaaristen ja muiden haittatapahtumien (mukaan lukien aterotromboottiset tapahtumat) kokonaisilmaantuvuus oli vastaavalla tasolla kaikissa hoitoryhmissä kussakin tutkimuksessa ja tutkimusten välillä.

VIOLET oli 100 viikkoa kestänyt, satunnaistettu, avoin, aktiivisesti kontrolloitu monikeskustutkimus, jossa verrattiin aflibersepti 2 mg:n kolmea erilaista annosteluohjelmaa diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa vähintään vuoden kiinteän annosvälin hoidon jälkeen (viiden kuukausittaisen annoksen jälkeen annostelua jatkettiin kahden kuukauden välein). Tutkimuksessa arvioitiin aflibersepti 2 mg:n annostelun non-inferioriteettiä annosteltuna treat-and-extend-ohjelman mukaisesti (2T&E-annosteluohjelmassa injektiovälit pidettiin vähintään 8 viikossa ja pidennettiin vähitellen kliinisten ja anatomisten hoitovasteiden perusteella) ja tarvittaessa annosteltuna (2PRN-annosteluohjelmassa potilaita tarkkailtiin 4 viikon välein ja injisoitiin tarvittaessa kliinisten ja anatomisten hoitovasteiden perusteella) verrattuna aflibersepti 2 mg:n annokseen 8 viikon välein (2Q8) toisen ja kolmannen hoitovuoden aikana.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma (BCVA:n muutos lähtötasosta viikolle 52) oli $0,5 \pm 6,7$ kirjainta 2T&E-ryhmässä ja $1,7 \pm 6,8$ kirjainta 2PRN-ryhmässä verrattuna $0,4 \pm 6,7$ kirjaimeen 2Q8-ryhmässä, jolloin saavutettiin tilastollinen non-inferioriteetti ($p < 0,0001$ kummassakin vertailussa; vertailukelpoisuuden marginaali 4 kirjainta). BCVA:n muutokset lähtötasosta viikolle 100 olivat yhdenmukaisia viikon 52 tulosten kanssa: $-0,1 \pm 9,1$ kirjainta 2T&E-ryhmässä ja $1,8 \pm 9,0$ kirjainta 2PRN-ryhmässä verrattuna $0,1 \pm 7,2$ kirjaimeen 2Q8-ryhmässä. Injektoiden keskimääräinen määrä 100 viikon aikana oli 12,3 2Q8fix-ryhmässä, 10,0 2T&E-ryhmässä ja 11,5 2PRN-ryhmässä.

Silmiin liittyvä ja systeeminen turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin VIVID- ja VISTA-avaintutkimuksissa.

2T&E-ryhmässä injektiovälien pidennykset ja lyhennykset tehtiin tutkijan harkinnan mukaan. Tutkimuksessa suositeltiin kahden viikon pidennyksiä.

Likittaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittuminen

Afliberseptin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aiemmin hoitamattomilla aasialaisilla potilailla, jotka sairastivat likittaitteisuuden aiheuttamaa suonikalvon uudissuonittumista. Yhteensä 121 potilasta sai hoitoa ja hoidon teho arvioitiin (90 potilasta sai afliberseptiä). Potilaiden iät vaihtelivat 27 ja 83 vuoden välillä keski-ikänsä ollen 58 vuotta. Myooppisen CNV:n tutkimuksessa noin 36 % (33/91) randomisoiduista afliberseptihoitoa saaneista potilaista olivat iältään 65 vuotta tai vanhempia ja noin 10 % (9/91) 75 vuotta tai vanhempia.

Potilaat jaettiin satunnaisesti suhteessa 3:1 saamaan joko 2 mg afliberseptiä lasiaisensisäisesti tai lumenjektioita; injektio annettiin kerran tutkimuksen alussa, ja jos sairaus ei hävinnyt tai uusiutui, annettiin lisäinjektio kerran kuukaudessa viikolle 24 asti, jolloin ensisijainen päätetapahtuma arvioitiin. Viikolla 24 potilaat, jotka oli aluksi satunnaistettu saamaan lumevalmistetta, olivat kelpoisia saamaan ensimmäisen afliberseptiannoksen. Tämän jälkeen molempien ryhmien potilaat olivat edelleen kelpoisia saamaan lisäinjektioita, jos sairaus ei hävinnyt tai uusiutui.

Ero hoitoryhmien välillä oli tilastollisesti merkitsevä afliberseptin eduksi ensisijaisen päätetapahtuman suhteen (BCVA-arvon muutos) ja tehon toissijaisen päätetapahtuman suhteen (niiden potilaiden osuus, jotka saivat 15 kirjainta BCVA-testissä) viikolla 24 verrattuna lähtötilanteeseen. Molempien päätetapahtumien erot säilyivät viikolle 48.

Yksityiskohtaiset tulokset MYRROR-tutkimuksen analyysistä on esitetty seuraavassa taulukossa 6 ja kuvassa 5.

Taulukko 6: Tehoa kuvaavat tulokset viikolla 24 (ensisijainen analyysi) ja viikolla 48 MYRROR-tutkimuksessa (täysi analyysijoukko ja LOCF^{A)})

Tehoa kuvaavat tulokset	MYRROR			
	24 viikkoa		48 viikkoa	
	Aflibersepti 2 mg (N = 90)	Lumelääke (N = 31)	Aflibersepti 2 mg (N = 90)	Lumelääke/ aflibersepti 2 mg (N = 31)
Keskimääräinen BCVA ^{B)} :n muutos mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä lähtötasosta (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Niiden potilaiden osuus, jotka saivat vähintään 15 kirjainta lähtötilanteesta	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Painotettu ero ^{D,F)} (95 %:n CI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: viimeinen havainto eteenpäin

B) BCVA: Paras korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: keskihajonta (Standard Deviation)

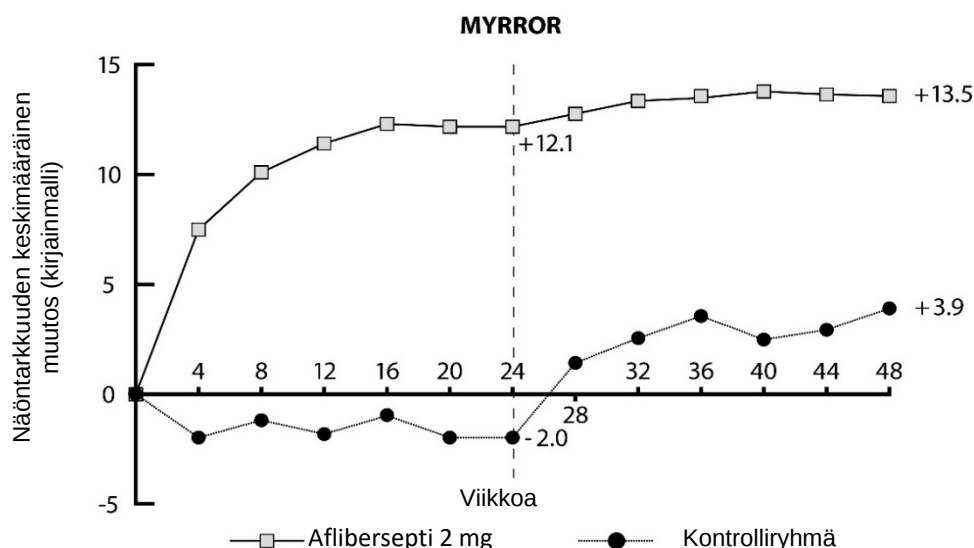
C) LS-keskiarvo: Pienimpien summien keskiarvot perustuen ANCOVA-malliin

D) CI: Luottamusväli

E) Pienimpien neliösummien keskiarvojen ero ja 95 %:n luottamusväli perustuen ANCOVA-malliin, jossa tekijöinä hoitoryhmä ja maa (maiden määritelmät) ja lähtötason BCVA oli kovariaatti.

F) Ero ja 95 %:n CI lasketaan käyttäen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) -testiä maan mukaan sopeutettuna (maiden määritelmät)

Kuva 5: Keskimääräinen muutos näöntarkkuudessa lähtötilanteesta viikolle 48 hoitoryhmittäin MYRROR-tutkimuksessa (täysi analyysijoukko, LOCF)



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset afliberseptin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien koston silmän pohjan ikärappeuman, verkkokalvon keskuslaskimotukoksen, haaralaskimotukoksen, diabeettisen makulaturvotuksen ja

likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Aflibersepti injektoidaan suoraan lasiaiseen, jotta se aiheuttaa paikallisia vaikutuksia silmässä.

Imeytyminen/jakautuminen

Aflibersepti imeytyy hitaasti silmästä systeemiseen verenkiertoon lasiaiseen antamisen jälkeen, ja sitä havaitaan systeemissä verenkierrossa lähinnä inaktiivisena, stabiilina kompleksina VEGF:n kanssa. Kuitenkin vain ”vapaa aflibersepti” voi sitoa endogeenistä VEGF:ää.

Kuuden neovaskulaarista kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavan potilaan farmakokineettisessä alatutkimuksessa, jossa näytteitä otettiin usein, vapaan afliberseptin enimmäispitoisuudet plasmassa (systeeminen C_{max}) olivat pieniä, keskiarvo noin 0,02 mikrogrammaa/ml (vaihteluväli 0–0,054) 1–3 päivän sisällä lasiaiseen annetusta 2 mg:n injektioista. Plasmapitoisuudet eivät olleet mitattavissa kaksi viikkoa annoksen antamisen jälkeen lähes kaikilla potilailla. Aflibersepti ei kerry plasmään, kun sitä annetaan lasiaiseen neljän viikon välein.

Vapaan afliberseptin keskimääräinen enimmäispitoisuus plasmassa on noin 50–500 kertaa pienempi kuin pitoisuus, jota tarvitaan estämään systeemisen VEGF:n biologinen aktiivisuus 50 %:lla eläintutkimuksissa, joissa havaittiin verenpaineen muutoksia, kun vapaan kiertävän afliberseptin saavutetut pitoisuudet olivat noin 10 mikrogrammaa/ml, ja palasivat lähtötasolle, kun pitoisuudet putosivat noin 1 mikrogrammaan/ml. Terveillä vapaaehtoisilla on arvioitu, että afliberseptin 2 mg:n intravitreaalisen annostelun jälkeen, vapaan afliberseptin keskimääräinen plasman enimmäispitoisuus oli yli 100 kertaa pienempi kuin pitoisuus, jota tarvitaan sitomaan systeemistä VEGF:ää (2,91 mikrogrammaa/ml) puolimaksimaalisesti. Siksi systeemiset farmakodynaamiset vaikutukset, kuten verenpaineen muutokset, ovat epätodennäköisiä.

Farmakokineettisissä alatutkimuksissa verkkokalvon keskuslaskimotukosta, haaralaskimotukosta, diabeettista makulaturvotusta tai likitaitteisuuden aiheuttamaa suonikalvon uudissuonittumista sairastavilla potilailla vapaan afliberseptin keskimääräinen C_{max} plasmassa oli välillä 0,03–0,05 mikrogrammaa/ml yksittäisten arvojen ollessa alle 0,14 mikrogrammaa/ml. Vapaan afliberseptin plasmapitoisuudet pienenevät alle mitattavien arvojen tai lähelle ala-arvoa tavallisesti viikon kuluessa; kaikilla potilailla pitoisuudet laskivat alle havaitsemisrajan ennen seuraavaa hoitokertaa neljän viikon jälkeen.

Eliminaatio

Koska aflibersepti on proteiinipohjainen lääkeaine, metaboliatutkimuksia ei ole suoritettu.

Vapaa aflibersepti sitoutuu verisuonikasvutekijään ja muodostaa stabiilin, reagoimattoman kompleksin. Kuten muidenkin suurten proteiinien kohdalla, proteolyttisen katabolian odotetaan eliminoivan sekä vapaan että sitoutuneen afliberseptin.

Munuaisten vajaatoiminta

Afliberseptistä ei ole tehty erityisiä tutkimuksia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

VIEW2-tutkimuksen potilaiden, joista 40 %:lla oli munuaisten vajaatoiminta (24 %:lla lievä, 15 %:lla keskivaikea ja 1 %:lla vaikea), farmakokineettinen analyysi ei paljastanut eroja vaikuttavan aineen plasmapitoisuuksissa, kun valmistetta annettiin lasiaiseen 4 tai 8 viikon välein.

Samanlaisia tuloksia havaittiin verkkokalvon keskuslaskimotukosta sairastavilla potilailla GALILEO-tutkimuksessa, diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla VIVID^{DME}-tutkimuksessa ja likitaitteisuuden aiheuttamaa suonikalvon uudissuonittumista sairastavilla potilailla MYRROR-tutkimuksessa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ei-kliinisissä tutkimuksissa toistuvan annoksen aiheuttamaa toksisuutta on todettu systeemissä altistuksissa vain silloin, kun on käytetty annosta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän kliinisen annoksen lasiaiseen, viitaten vain vähäiseen kliiniseen merkitykseen.

Lasiaiseen annetulla afliberseptillä hoidettujen apinoiden nenän kuorikoissa havaittiin hengitysepiteelin eroosiota ja haavaumia systeemisillä altistuksilla, jotka olivat ihmisen enimmäisaltistusta suurempia. Systeeminen altistus, joka perustui vapaan afliberseptin $C_{\max}$ - ja AUC-arvoihin, oli noin 200 ja 700 kertaa korkeampi verrattuna ihmisillä havaittuihin vastaaviin arvoihin lasiaiseen annetun 2 mg:n annoksen jälkeen. NOAEL-pitoisuudella (*No Observed Adverse Effect Level*) 0,5 mg / silmä apinoiden systeeminen altistus oli 42 kertaa suurempi $C_{\max}$ -arvon perusteella ja 56 kertaa suurempi AUC-arvon perusteella.

Afliberseptin mutageenisistä tai karsinogeenisistä ominaisuuksista ei ole tehty tutkimuksia.

Afliberseptin osoitettiin vaikuttavan kohdunsisäiseen kehitykseen kaniinien alkio-sikiö-kehitystutkimuksessa, kun ainetta annettiin laskimoon (3–60 mg/kg) ja ihon alle (0,1–1 mg/kg). Emon NOAEL-tasot olivat 3 mg/kg laskimoon annettuna ja 1 mg/kg ihon alle annettuna. Kehitykseen vaikuttavaa NOAEL-tasoa ei määritetty. Annoksella 0,1 mg/kg systeeminen altistus vapaalle afliberseptille oli noin 17 kertaa korkeampi $C_{\max}$ -arvon perusteella ja 10 kertaa korkeampi AUC-arvon perusteella kuin ihmisillä havaitut arvot lasiaiseen annetun 2 mg:n annoksen jälkeen.

Vaikutukset miesten ja naisten hedelmällisyyteen arvioitiin osana 6 kuukauden tutkimusta apinoilla, joille annettiin laskimoon afliberseptiannos 3–30 mg/kg. Puuttuvat tai epäsäännölliset kuukautiset liittyivät naisten lisääntymishormonipitoisuuksien muutoksiin, ja siemennesteen morfologian ja siittiöiden liikkuvuuden muutoksia havaittiin kaikilla annostasoilla. 3 mg:n/kg laskimoon annetun annoksen kohdalla vapaan afliberseptin systeeminen altistus oli noin 4 900 kertaa suurempi $C_{\max}$ -arvon perusteella ja 1 500 kertaa suurempi AUC-arvon perusteella kuin ihmisillä havaittu altistus lasiaiseen annetun 2 mg:n annoksen jälkeen. Kaikki muutokset olivat palautuvia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20 (E 432)
Histidiinihydrokloridimonohydraatti (pH:n säätöön)
Histidiini (pH:n säätöön)
Natriumkloridi
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Avaamaton injektiopullo voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan. Injektiopullon avaamisen jälkeen on jatkettava aseptisissä olosuhteissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Liuos injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (elastomeeributylikumia). Yhden injektiopullon sisältämä kokonaismäärä on vähintään 0,1 ml. Pakkauskoko: 1 injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullo on kertakäyttöinen ja yhden silmän hoitoon.

Injektiopullo sisältää enemmän kuin suositellun 2 mg:n afliberseptiannoksen (vastaa 0,05 ml:aa injektionestettä). Ylimäärä on poistettava ennen antoa.

Ennen lääkkeen antamista, liuos on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten ja/tai värimuutosten ja/tai minkä tahansa valmisteen fysikaalisen ulkonäön muutoksen havaitsemiseksi. Mikäli tällaista havaitaan, tulee lääkevalmiste hävittää.

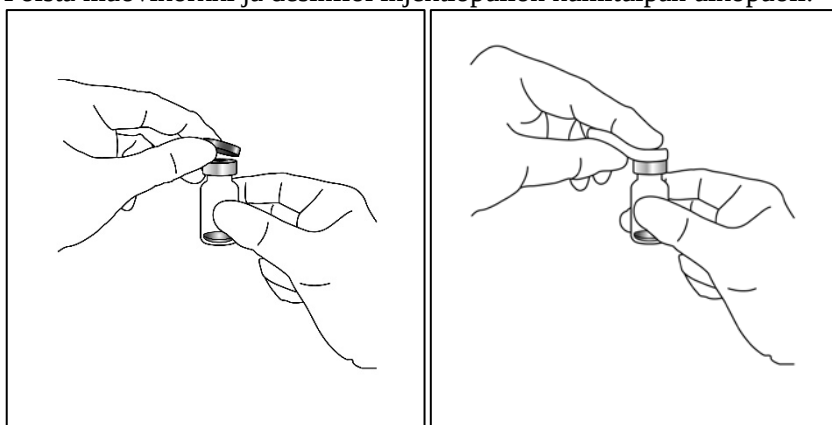
Valmisteluun ja lasiaiseen annettavaan injektioon tarvitaan seuraavia kertakäyttöisiä lääkinnällisiä laitteita:

- 5 mikronin steriili suodatinneula (18 gaugea × 1½ tuumaa)
- 1 ml:n steriili Luer-lock-ruisku
- 30 G × ½ tuuman steriili injektioneula, tarvitaan lasiaiseen annettavaan injektioon

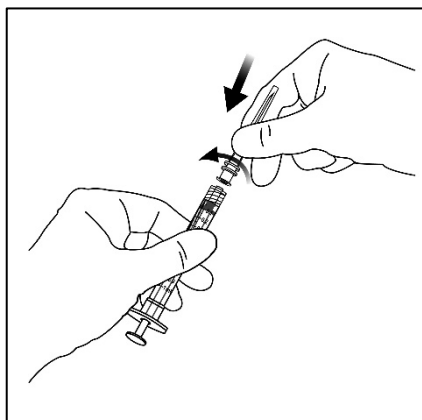
Nämä lääkinnälliset laitteet eivät sisälly tähän pakkaukseen.

Injektiopullon käyttöohjeet:

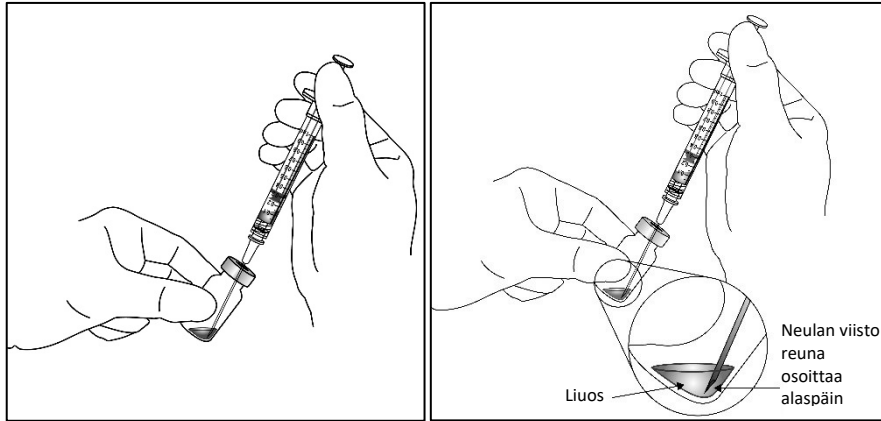
1. Poista muovikorkki ja desinfioi injektiopullon kumitulpan ulkopuoli:



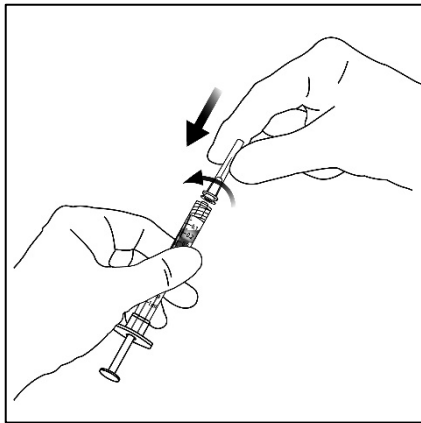
2. Liitä pakkauksessa tuleva 18 G:n, 5 mikronin suodatinneula 1 ml:n steriiliin Luer-lock-ruiskuun:



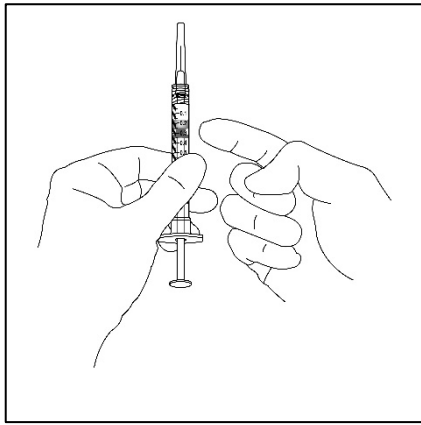
3. Työnnä suodatinneulaa injektiopullon tulpan keskiosaan, kunnes neula on kokonaan työntynyt injektiopulloon ja kärki koskee injektiopullon pohjaan tai pohjan reunaan.
4. Käytä aseptista tekniikkaa ja vedä Baiama-injektiopullon koko sisältö ruiskuun samalla, kun pidät injektiopulloa pystysuorassa ja hieman kallistetussa asennossa. Tämä asento helpottaa koko sisällön vetämistä ruiskuun. Varmista että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alla, jotta ruiskuun ei pääse ilmaa. Pidä pullo kallellaan, kun vedät nestettä ruiskuun, niin että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alapuolella:



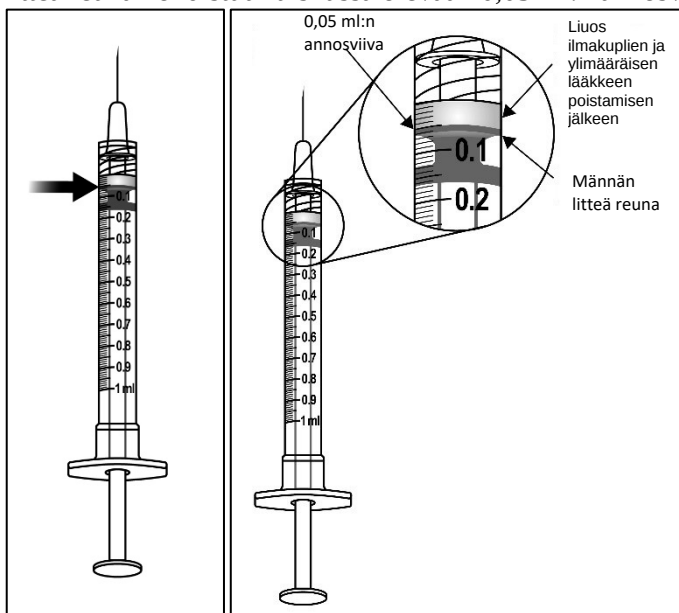
5. Varmista, että männän varsi on vedetty tarpeeksi taakse, kun tyhjännät injektiopulloa. Näin suodatinneula tyhjenee varmasti kokonaan.
6. Poista suodatinneula ja hävitä se asianmukaisesti.
Huomautus: suodatinneulaa ei saa käyttää lasiaisinjektioon.
7. Käytä aseptista tekniikkaa ja kiinnitä 30 G:n $\times \frac{1}{2}$ tuuman injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen:



8. Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja tarkista ruisku kuplien varalta. Jos ruiskussa näkyy kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat pinnalle:



9. Poista kaikki kuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti niin, että männän litteä reuna kohdistuu ruiskussa olevaan 0,05 ml:n annosviivaan:



10. Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Useiden annosten ottaminen yhdestä injektiopullostä voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1887/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 13. tammikuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<https://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 Ingelheim am Rhein
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskienhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

Lääketurvajärjestelmä

Myyntiluvan haltijan on varmistettava, että myyntilupahakemuksen moduulissa 1.8.1 kuvattu lääketurvajärjestelmä on olemassa ja toiminnassa ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa ja niin kauan kuin lääkevalmiste on markkinoilla.

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija on sopinut toimittavansa EU koulutusaineiston Baiama-valmisteelle. Ennen lääkevalmisteen markkinoille tuloa myyntiluvan haltija sopii jokaisessa jäsenvaltiossa lopullisesta koulutusaineistosta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltija varmistaa, kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa sovitusti jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Baiama-valmiste on kaupan, että niille silmälääkäreiden vastaanotoille, joissa Baiama-valmistetta todennäköisesti tullaan käyttämään aikuispotilaiden hoitoon, toimitetaan lääkäreille tarkoitettu tietopaketti. Kyseinen tietopaketti koostuu seuraavista osista:

- Tietoa lääkärille -kirjanen
- Video intravitreaalitoimenpiteestä
- Kuvakaavio intravitreaalitoimenpiteestä
- Potilaan tietopaketti

Koulutusaineiston lääkärin tietopaketti sisältää seuraavat keskeiset asiat:

- Silmän lasiaiseen annettavan injektion tekniikka mukaan lukien 30 G:n neulan käyttö ja injektiokulma
- Vahvistus siitä, että injektiopullo ja esitäytetty ruisku ovat kertakäyttöisiä ja niitä saa käyttää vain aikuisille
- Ylimääräisen nesteen poistamisen tarve ruiskusta ennen Baiama-valmisteen injisointia yliannoksen välttämiseksi
- Potilaan tarkkailu lasiaisinjektion jälkeen mukaan lukien näöntarkkuuden ja injektion jälkeisen silmänpaineen nousun seuranta
- Tärkeimmät löydökset ja oireet lasiaisinjektioon liittyvistä haittavaikutuksista, mukaan lukien endoftalmiitti, silmänsisäinen tulehdus, kohonnut silmänpaine, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä ja kaihi
- Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisyä ja raskaana olevien naisten ei tule käyttää Baiama-valmistetta

Koulutusaineiston potilaan tietopaketti sisältää sekä kirjallisen potilasohjeen ”Baiama-opas” että äänitiedoston sisältäen seuraavat asiat:

- Pakkausseloste
- Ketä tulee hoitaa Baiama-valmisteella
- Baiama-hoitoon valmistautuminen
- Baiama-hoidon jälkeiset toimenpiteet
- Tärkeimmät löydökset ja oireet lasiaisinjektioon liittyvistä haittavaikutuksista, mukaan lukien endoftalmiitti, silmänsisäinen tulehdus, kohonnut silmänpaine, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä ja kaihi
- Milloin tulee hakea välittömästi apua terveydenhuoltohenkilöstöltä
- Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisyä ja raskaana olevien naisten ei tule käyttää Baiama-valmistetta

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVIKOTELO
Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Baiama 40 mg/ml injektioneste, liuos, injektiopullossa
aflibersepti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg afliberseptiä 0,1 ml:ssa (40 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: polysorbaatti 20 (E 432), histidiinihydrokloridimonohydraatti, histidiini, natriumkloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Yksi injektiopullo sisältää 4 mg afliberseptiä 0,1 millilitrassa liuosta (40 mg/ml).
4 mg / 0,1 ml

Kerta-annos: 2 mg/0,05 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silmän lasiaiseen.
Vain kertakäyttöön.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ylimäärä poistettava ennen injisointia.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Formycon AG

82152 Martinsried/Planegg

Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1887/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Baiama 40 mg/ml injektioneste
aflibersepti
Silmän lasiaiseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

4 mg / 0,1 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Baiama 40 mg/ml injektioneste, liuos, injektiopullossa aflibersepti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin saat tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Baiama on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Baiama-valmistetta
3. Miten Baiama-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Baiama-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Baiama on ja mihin sitä käytetään

Baiama on liuos, joka annetaan injektiona silmään. Sillä hoidetaan aikuisten silmäsairauksia nimeltä

- kostea silmänpohjan ikärappeuma, johon liittyy verisuonten uudismuodostusta silmässä
- näkökyvyn heikkeneminen, joka johtuu verkkokalvon laskimotukoksen (haaralaskimotukos (BRVO) tai keskuslaskimotukos (CRVO)) aiheuttamasta silmänpohjan turvotuksesta
- näkökyvyn heikkeneminen, joka johtuu diabeettisesta makulaturvotuksesta
- näkökyvyn heikkeneminen, joka johtuu likitaitteisuuden aiheuttamasta suonikalvon uudissuonittumisesta (myooppinen CNV).

Aflibersepti, Baiama-valmisteen aktiivinen aine, estää verisuonikasvutekijöiden VEGF-A:n (verisuoniston endoteelin kasvutekijä A) ja PlGF:n (plasentaalinen kasvutekijä) toimintaa.

Kostea silmänpohjan ikärappeumaa ja likitaitteisuuden aiheuttamaa suonikalvon uudissuonittumista sairastavilla potilailla näiden tekijöiden liiallinen toiminta aiheuttavat epänormaalien uusien verisuonien muodostumisen silmässä. Nämä uudet poikkeavat verisuonet voivat aiheuttaa veren aineosien vuotamista silmään ja ajan myötä vahingoittaa näkökyvystä vastaavia silmän kudoksia.

Potilailla, joilla on verkkokalvon keskuslaskimotukos, on tukos tärkeimmässä verta verkkokalvosta poispäin kuljettavassa verisuonessa. Verisuonikasvutekijöiden tasot ovat koholla, jolloin nestettä vuotaa verkkokalvoon. Tämä aiheuttaa makulan (verkkokalvon tarkkaan näkemiseen liittyvä osa) turpoamisen eli makulaarisen edeeman. Jos makulassa on turvotusta ja nestettä, keskeinen näkö sumenee.

Potilailla, joilla on verkkokalvon haaralaskimotukos, on tukos yhdessä tai useammassa tärkeimmän verta verkkokalvosta poispäin kuljettavan verisuonen haarassa. Verisuonikasvutekijöiden tasot ovat koholla, jolloin nestettä vuotaa verkkokalvoon. Tämä aiheuttaa makulan turpoamisen eli makulaarisen edeeman.

Diabeettinen makulaturvotus on verkkokalvon turvotus, jota esiintyy diabetesta sairastavilla potilailla ja joka johtuu makulan verisuonista vuotavasta nesteestä. Makula on verkkokalvon tarkkaan näkemiseen liittyvä alue. Jos makulassa on turvotusta ja nestettä, keskeinen näkö sumenee.

Afliberseptin on osoitettu pysäyttävän uusien epänormaalien, usein nestettä tai verta vuotavien verisuonten kasvun silmässä. Aflibersepti voi auttaa vakauttamaan ja monissa tapauksissa parantamaan silmänpohjan kosteaan ikärappeumaan, verkkokalvon keskuslaskimotukokseen, haaralaskimotukokseen, diabeettiseen makulaturvotukseen ja likitaitteisuuden aiheuttamaan suonikalvon uudissuonittumiseen liittyvää näönmenetystä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Baiama-valmistetta

Sinulle EI anneta Baiama-valmistetta

- jos olet allerginen afliberseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on aktiivinen tai epäilty tulehdus silmässä tai sen ympärillä (silmä- tai silmänympärysinfektio)
- jos sinulla on vakava tulehdusreaktio silmässä (oireena kipu tai punoitus).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Baiama-valmistetta:

- jos sinulla on silmänpainetauti (glaukooma).
- jos olet aiemmin nähnyt valonvälähdyksiä tai näkökentässä leijuvia läpinäkyviä kuvioita ja jos kuvioden koko tai määrä äkillisesti lisääntyy.
- jos sinulle on suoritettu tai suunnitellaan suorittavaksi silmäleikkaus edeltävän tai seuraavan neljän viikon aikana.
- jos sinulla on verkkokalvon keskus- tai haaralaskimotukoksen vakava muoto (iskeeminen verkkokalvon keskus- tai haaralaskimotukos), Baiama-hoitoa ei suositella.

Lisäksi on tärkeää tietää, että:

- molempiin silmiin samanaikaisesti annetun afliberseptin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu ja samanaikaisesti käytettynä voi johtaa haittavaikutusten esiintymisen riskin kasvuun.
- Baiama-injektio voi joillakin potilailla aiheuttaa silmänpaineen (intraokulaarisen paineen) kohoamisen 60 minuutin sisällä ruiskutuksesta. Lääkäri seuraa tätä kunkin ruiskutuksen jälkeen.
- jos sinulle kehittyy silmän sisäosan tulehdus tai tulehdusreaktio (endoftalmiitti) tai saat muita komplikaatioita, sinulla voi ilmetä silmäkipua tai lisääntynyttä epämukavuuden tunnetta silmässä, silmän punoituksen pahenemista, näön sumenemista tai heikkenemistä sekä valoherkkyuden lisääntymistä. On tärkeää, että kaikki oireet diagnosoidaan ja hoidetaan mahdollisimman nopeasti.
- lääkäri tarkistaa, onko sinulla muita riskitekijöitä, jotka voivat lisätä todennäköisyyttä silmän takaosan kerroksien repeämään tai irtoamiseen (verkkokalvon tai sen pigmenttiepiteelin irtoaminen tai repeämä). Tällöin afliberseptiä tulee antaa varoen.
- Afliberseptiä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.
- naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Baiama-injektion jälkeen.

Verisuonikasvutekijän estäjien, kuten Baiama-valmisteen vaikuttavan aineen, systemaattiseen käyttöön voi liittyä verisuonia tukkivien verihyytymien (valtimotukos) riski, mikä puolestaan voi johtaa sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen. Tämä on teoriassa mahdollista Baiama-valmisteen silmänsisäisen annostelun jälkeen. Sellaisten potilaiden hoidon turvallisuudesta, joilla on verkkokalvon keskuslaskimotukos, haaralaskimotukos, diabeettinen makulaturvotus ja likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen ja on ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö edellisen 6 kuukauden aikana, on saatavana rajallisesti tietoa. Jos jokin näistä koskee sinua, Baiama-valmistetta annetaan varoen.

Seuraavien tapausten hoidosta on vain rajallisesti kokemusta:

- potilaat, joilla on tyypin 1 diabeteksestä johtuva diabeettinen makulaturvotus.
- diabeetikot, joiden verensokeriarvo on hyvin korkea (HbA1c yli 12 %).
- diabeetikot, joilla on diabeteksestä johtuva proliferatiivinen diabeettinen retinopatia.

Seuraavien tapausten hoidosta ei ole kokemusta:

- potilaat, joilla on akuutteja infektioita.
- potilaat, joilla on muita silmäsairauksia, kuten verkkokalvon irtoaminen tai makulareikä.
- diabeetikot, joiden korkea verenpaine ei ole hoitotasapainossa.
- muut kuin aasialaista syntyperää olevat potilaat, joilla on likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen.
- potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa likitaitteisuuden aiheuttamaan suonikalvon uudissuonittumiseen.
- likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen hoito potilailla, joilla on vaurioita makulan keskiosan ulkopuolella (ekstrafoveaalisia leesioita).

Jos jokin näistä koskee sinua, lääkärisi ottaa tämän tietojen puutteellisuuden huomioon hoitaessasi sinua Baiama-valmisteella.

Lapset ja nuoret

Afliberseptin käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille ei ole tutkittu, koska kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa, verkkokalvon keskuslaskimotukosta, haaralaskimotukosta, diabeettista makulaturvotusta ja likitaitteisuuden aiheuttamaa suonikalvon uudissuonittumista esiintyy pääasiassa aikuisilla. Siksi sen käyttö tälle ikäryhmälle ei ole asianmukaista.

Muut lääkevalmisteet ja Baiama

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Baiama-injektion jälkeen.
- Afliberseptin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole kokemuksia. Baiama-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole syntymättömälle lapselle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi. Jos olet raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen Baiama-hoidon saamista.
- Pieniä määriä afliberseptiä voi erittyä ihmisen äidinmaitoon. Vaikutuksia imetettäviin vauvoihin ei tunneta. Baiama-valmistetta ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana. Jos imetät, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen Baiama-valmisteen käyttämistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Baiama-injektion jälkeen sinulla voi ilmetä joitakin väliaikaisia näköhäiriöitä. Älä aja tai käytä koneita, kun näkösi ei ole normaali.

Baiama sisältää polysorbaattia ja natriumia

Baiama sisältää polysorbaatti 20:tä (E 432) ja natriumkloridia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,015 mg polysorbaatti 20:tä per 0,05 ml:n annos, joka vastaa 0,3 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille. Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Baiama-valmistetta annetaan

Lääkäri, jolla on kokemusta lääkeinjektioiden antamisesta silmään, pistää Baiama-valmistetta silmäsi aseptisissa (puhtaissa ja steriileissä) olosuhteissa.

Suosittelun annos on 2 mg afliberseptiä (0,05 ml).

Baiama annetaan injektiona silmään (lasiaseen).

Ennen injisoimista lääkäri puhdistaa silmäsi huolellisesti desinfioivalla silmähuuhtelulla estääkseen tulehduksia. Lääkäri antaa sinulle myös paikallispuudutteen vähentämään tai estämään kipua, joka pistämisestä saattaa aiheutua.

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Potilaat, joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma, saavat yhden injektion kerran kuukaudessa kolmen kuukauden ajan ja sen jälkeen vielä yhden injektion kahden kuukauden kuluttua. Tämän jälkeen lääkäri päättää pidetäänkö injektion hoitovälinä kaksi kuukautta vai pidennetäänkö hoitoväliä asteittain 2 tai 4 viikon välein, jos tilasi on ollut vakaa.

Jos tilasi huononee, hoitoväliä injektioiden välillä voidaan lyhentää.

Ellei sinulla ilmene mitään ongelmia tai lääkäri ei ole toisin ohjeistanut, sinun ei tarvitse tavata lääkäriä injektioiden annon välillä.

Verkkokalvon laskimotukoksesta (haaralaskimotukos tai keskuslaskimotukos) johtuva silmänpohjan turvotus

Lääkäri määrittelee sinulle sopivimman hoito-ohjelman. Hoito aloitetaan antamalla sarja Baiama-injektioita kuukauden välein.

Kahden injektion välinen aika ei saa olla lyhyempi kuin yksi kuukausi.

Lääkäri voi lopettaa Baiama-hoidon, jos sen jatkamisesta ei ole hyötyä.

Hoitoa jatketaan kuukauden välein annettavilla injektioilla, kunnes hoitovaste vakiintuu. Voidaan tarvita kolme tai useampia kuukausittain annettavia injektioita.

Lääkäri seuraa hoitovastetta ja pidentää vähitellen hoitoväliä ylläpitäen hoitovastetta. Jos tilanne huononee hoitoväliä pidentämällä, voidaan sitä vastaavasti lyhentää.

Hoitovasteen perusteella lääkäri päättää seurannasta ja hoito-ohjelmasta.

Diabeettinen makulaturvotus

Diabeettista makulaturvotusta sairastavia potilaita hoidetaan yhdellä injektioilla kuukaudessa viidellä peräkkäisellä annoksella, minkä jälkeen annetaan yksi injektio joka toinen kuukausi.

Hoitovälinä voidaan pitää 2 kuukautta tai hoitoväliä voidaan muuttaa tilasi mukaan lääkärin tutkimusten perusteella. Lääkäri päättää seuranta-tutkimusten aikataulusta.

Lääkäri voi päätyä Baiama-hoidon lopettamiseen, jos osoittautuu että hoidon jatkamisesta ei ole hyötyä.

Likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen

Likitaitteisuuden aiheuttamaa suonikalvon uudissuonittumista sairastavat potilaat hoidetaan yhdellä kertainjektioilla. Saat lisäinjektioita vain, jos lääkärin tutkimuksissa havaitaan, että tilassasi ei ole tapahtunut paranemista.

Kahden injektion välisen jakson on oltava vähintään kuukausi.

Jos sairautesi ensin paranee ja sitten uusiutuu, lääkäri saattaa aloittaa hoidon uudelleen.

Lääkäri päättää seurantatutkimusten aikataulusta.

Jos Baiaama-annos jää välistä

Sovi uusi aika tutkimukseen ja lääkkeen antamiseen.

Baiaama-hoidon lopettaminen

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen hoidon lopettamista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Allergisia reaktioita (yliherkkyyttä) voi esiintyä. **Nämä reaktiot voivat olla vakavia. Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee tällainen reaktio.**

Afliberseptin antamisen yhteydessä voi ilmetä silmiin kohdistuvia, injektioitoimenpiteeseen liittyviä haittavaikutuksia, joista jotkut voivat olla **vakavia**. Tällaisia haittavaikutuksia ovat muun muassa **sokeutuminen, vakava silmänsisäinen tulehdus tai tulehdusreaktio** (endoftalmiitti), **silmän takaosan valoherkän kerroksen irtoaminen, repeämä tai verenvuoto** (verkkokalvon irtauma tai repeämä), **linssin samentuminen** (kaihi), **verenvuoto** silmässä (lasiaisverenvuoto), **silmän sisällä olevan hyytelömäisen osan irtoaminen verkkokalvosta** (lasiaisirtauma) ja **silmänpaineen kohoaminen**, ks. kohta 2. Näitä vakavia, silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia esiintyi kliinisissä tutkimuksissa harvemmin kuin 1 injektion kohdalla 1 900 injektioista.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla ilmenee äkillistä näkökyvyn heikkenemistä, lisääntyntä kipua tai punoitusta injektion jälkeen.

Lista raportoiduista haittavaikutuksista

Seuraavassa on lista haittavaikutuksista, joiden on raportoitu mahdollisesti liittyvän injektioitoimenpiteeseen tai lääkkeeseen. Älä kuitenkaan huolestu, sillä sinulla ei mahdollisesti ilmene mitään näistä haittavaikutuksista. Kerro epäillyistä haittavaikutuksista aina lääkärille.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi ilmetä useammalla kuin yhdellä potilaalla 10:stä)

- näöntarkkuuden huonontuminen
- verenvuoto silmän takaosassa (verkkokalvon verenvuoto)
- verestävä silmä, joka aiheutuu silmän ulommissa kerroksissa sijaitsevien pienten verisuonten verenvuodosta
- silmäkipu

Yleiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä potilaalla 10:stä)

- silmän takaosan jonkun kerroksen irtoaminen tai repeämä, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia ja joka voi joskus johtaa näön menetykseen (verkkokalvon tai sen pigmenttiepiteelin repeämä* tai irtoaminen)
- verkkokalvon rappeuma (aiheuttaen näön häiriintymistä)
- verenvuoto silmässä (lasiaisen verenvuoto)
- tietyt linssin samentumisen muodot (kaihi)
- silmämunan etupinnan vaurioituminen (sarveiskalvo)
- kohonnut silmänpaine
- liikkuvat pisteet näkökentässä (lasiaiskellujat)
- silmän hyytelömäisen osan irtoaminen verkkokalvosta (lasiaisirtauma, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia)
- tunne, että silmässä on jotakin
- lisääntynyt kyynelnesteen erityys
- silmäluomien turvotus

- verenvuoto pistoskohdassa
- silmän punoitus
- * Tiloja, joiden tiedetään liittyvän kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan; havaittu kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä potilaalla 100:sta):

- allergiset reaktiot (yliherkkyys)**
- vakava silmänsisäinen tulehdus tai tulehdusreaktio (endoftalmiitti)
- tulehdus silmän värikalvossa tai muissa silmän osissa (iriitti, uveiitti, iridosykliitti, etukammion punoitus)
- poikkeava tunne silmässä
- silmäluomen ärsytys
- silmämunan etupinnan turvotus (sarveiskalvon turvotus).
- ** Allergiset reaktiot kuten ihottuma, kutina, nokkosrokko (urtikaria). Muutamia yksittäisiä vakavia allergisia reaktioita (anafylaktinen/anafylaktoidinen) on raportoitu.

Harvinaiset haittavaikutukset (voi ilmetä enintään yhdellä potilaalla 1000:sta)

- sokeutuminen
- vamman aiheuttama linssin samentuminen (traumaperäinen kaihi)
- silmän hyttelömäisen osan tulehdus
- märkää silmässä.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- silmän valkoisen osan tulehdus, johon liittyy punoitusta ja kipua (skleriitti).

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin verenvuodon esiintyvyyden lisääntymistä pienistä verisuonista silmän uloimmissa kerroksissa (sidekalvon verenvuoto) kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla, jotka käyttivät verenohennuslääkkeitä. Tätä havaittiin yhtä paljon potilailla, joita hoidettiin ranibitsumabilla ja afliberseptillä.

Verisuonikasvutekijän estäjien, kuten Baiama-valmisteen vaikuttavan aineen, systemaattiseen käyttöön voi liittyä verisuonia tukkivien verihyytymien (valtimotukos) riski. Tällaiset tapahtumat voivat aiheuttaa sydäninfarktin tai aivohalvauksen. On olemassa teoreettinen riski, että afliberseptin injektointi silmään aiheuttaa tällaisen tapahtuman.

Kuten kaikki terapeuttiset proteiinit, myös Baiama-valmiste saattaa aiheuttaa immuunireaktion (vasta-aineiden muodostuminen).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Baiama-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Avaamaton injektiopullo voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan.
- Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.
- Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Baiama sisältää

- Vaikuttava aine on aflibersepti. Yhden injektiopullon sisältämä kokonaismäärä on vähintään 0,1 ml, mikä vastaa vähintään 4 mg:aa afliberseptiä. Yhdestä injektiopullostsa saadaan 2 mg:n afliberseptiannos 0,05 millilitrassa.
- Muut aineet ovat: polysorbaatti 20 (E 432), histidiinihydrokloridimonohydraatti (pH:n säätöön), histidiini (pH:n säätöön), natriumkloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. kohta 2 ”*Baiama sisältää polysorbaattia ja natriumia*”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Baiama on injektioneste, liuos, (injektio) injektiopullossa. Liuos on väritön tai vaaleankeltainen. Pakkauskoko on 1 injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Saksa

Tietoja tästä lääkkeestä saat ottamalla yhteyttä myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan:

BE / BG / CZ / DK / DE / EE / IE / EL / ES / FR / HR / IS / CY / LV / LT / LU / HU / MT / NL / NO / AT / PL / PT / RO / SI / SK / FI / SE:

Formycon AG
Tel.: + 49 89 864667 100

IT:

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

Valmistaja

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 Ingelheim am Rhein
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<https://www.ema.europa.eu>

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Injektiopullo tulisi käyttää vain **yhden silmän hoitamiseen**.

Injektiopullo sisältää enemmän kuin suositellun 2 mg:n afliberseptiannoksen (vastaa 0,05 ml:aa injektionestettä). Ylimäärä on poistettava ennen antoa.

Ennen lääkkeen antamista, liuos on tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten ja/tai värimuutosten ja/tai minkä tahansa valmisteen fysikaalisen ulkonäön muutoksen havaitsemiseksi. Mikäli tällaista havaitaan, tulee lääkevalmiste hävittää.

Avaamaton injektiopullo voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan. Injektiopullon avaamisen jälkeen on jatkettava aseptisissä olosuhteissa.

Valmisteluun ja lasiaiseen annettavaan injektioon tarvitaan seuraavia lääkinnällisiä laitteita:

5 mikronin steriili suodatinneula (18 gaugea × 1½ tuumaa)

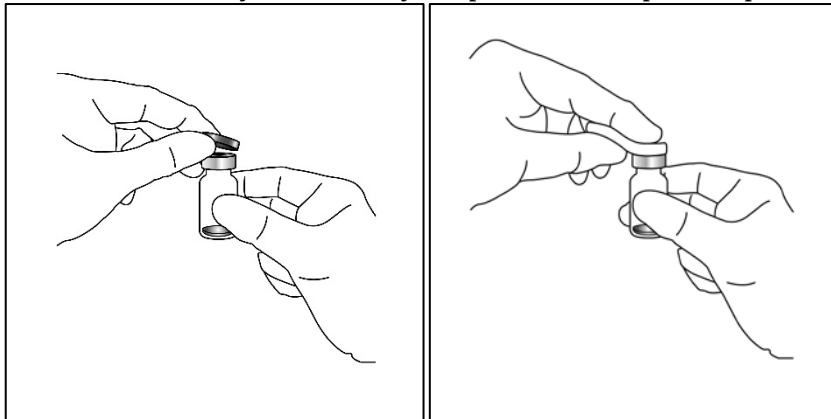
1 ml:n steriili Luer-lock-ruisku

30 G × ½ tuuman steriili injektioneula, tarvitaan lasiaiseen annettavaan injektioon

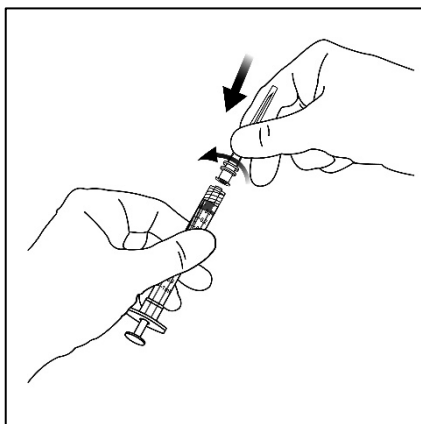
Nämä lääkinnälliset laitteet eivät sisälly tähän pakkaukseen..

Injektiopullon käyttöohjeet:

1. Poista muovikorkki ja desinfioi injektiopullon kumitulpan ulkopuoli:

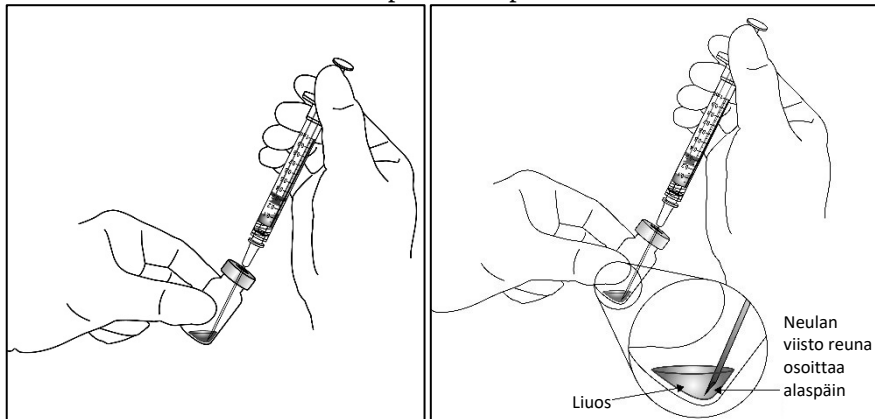


2. Liitä pakkauksessa tuleva 18 G:n, 5 mikronin suodatinneula 1 ml:n steriiliin Luer-lock-ruiskuun:

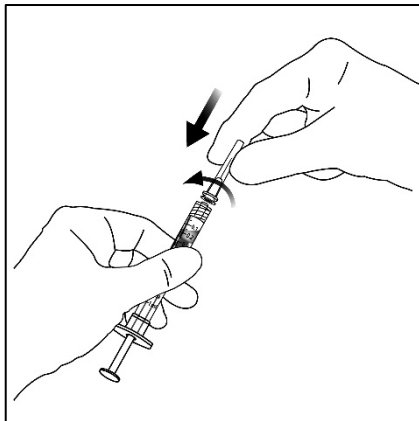


3. Työnnä suodatinneulaa injektiopullon tulpan keskiosaan, kunnes neula on kokonaan työntynyt injektiopulloon ja kärki koskee injektiopullon pohjaan tai pohjan reunaan.
4. Käytä aseptista tekniikkaa ja vedä Baiama-injektiopullon koko sisältö ruiskuun samalla, kun

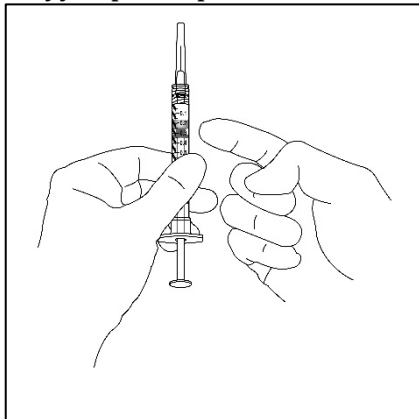
pidät injektio­pul­loa pystysuorassa ja hieman kallistetussa asennossa. Tämä asento helpottaa koko sisällön vetämistä ruiskuun. Varmista, että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alla, jotta ruiskuun ei pääse ilmaa. Pidä pullo kallellaan, kun vedät nestettä ruiskuun, niin että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alapuolella:



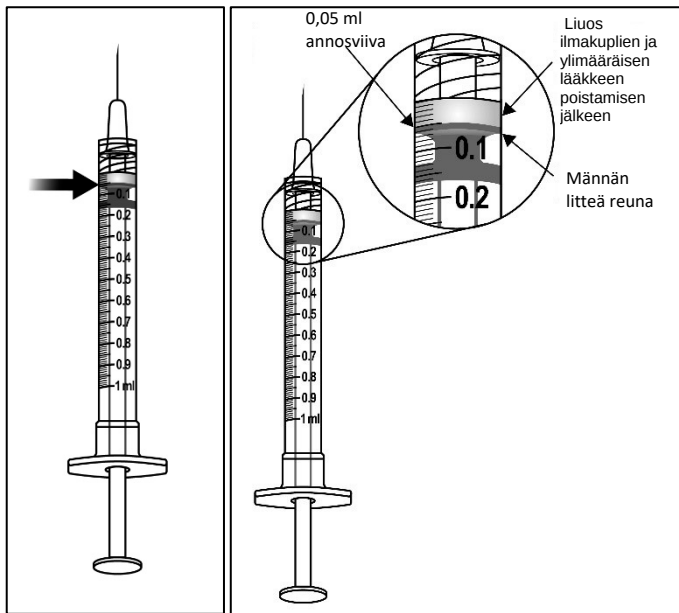
5. Varmista, että männän varsi on vedetty tarpeeksi taakse, kun tyhjennät injektio­pul­loa. Näin suodatinneula tyhjenee varmasti kokonaan.
6. Poista suodatinneula ja hävitä se asianmukaisesti.
Huomautus: suodatinneulaa ei saa käyttää lasiaisinjektioon.
7. Käytä aseptista tekniikkaa ja kiinnitä 30 G:n $\times \frac{1}{2}$ tuuman injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen:



8. Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja tarkista ruisku kuplien varalta. Jos ruiskussa näkyy kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat pinnalle:



9. Poista kaikki kuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti niin, että männän litteä reuna kohdistuu ruiskussa olevaan 0,05 ml:n annosviivaan:



10. Injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Useiden annosten ottaminen yhdestä injeksiopullostä voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.