

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baiama 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos injekció 40 mg afliberceptet* tartalmaz milliliterenként.

A kinyerhető térfogat előretöltött fecskendőnként legalább 0,09 ml, amely legalább 3,6 mg afliberceptnek felel meg. Ez egyszeri hasznos adagként 0,05 ml beadását teszi lehetővé, amely 2 mg afliberceptet tartalmaz.

*Fúziós fehérje, amely a humán VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza, és amelyet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

Az oldatos injekció 0,3 mg poliszorbát 20-at (E 432) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Átlátszó, színtelen vagy halványsárga és izoozmotikus oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Baiama felnőtteknél a következők kezelésére javallott:

- neovasculáris (nedves) időskori macula-degeneratio (AMD) (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés retinalis vena occlusio (RVO – retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében kialakult macula oedema miatt (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés diabeteses macula oedema (DMO) következtében (lásd 5.1 pont),
- myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV) miatti látásromlás (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Baiama kizárólag intravitrealis injekciózásra használható.

A Baiama-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Adagolás

Nedves AMD

A Baiama ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

A Baiama-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, három egymást követő adagig, a kezelési intervallum ezután 2 havonta egy injekció.

A látási és/vagy anatómiai eredményeket figyelembe véve a kezelőorvos döntése alapján, a kezelés időintervalluma megtartható 2 havi ismétlődő kezelésként vagy a továbbiakban a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint növelhető, amelyben az injekciók beadása között eltelt időtartamot 2 vagy 4 hetes emelésekkel növelik mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények állandóak maradnak.

Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően kell csökkenteni.

Az egyes injekciók beadása között nincs szükség ellenőrző vizsgálatra. Azonban a kezelőorvos döntése alapján az ellenőrző vizsgálatok gyakoribbak lehetnek, mint az injekció beadások.

4 hónapot meghaladó vagy 4 hétnél rövidebb kezelési időintervallummal nem végeztek vizsgálatokat (lásd 5.1 pont).

Macula oedema RVO (retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében

A Baiama ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

A kezdő injekciót követően a kezelést havonta egyszer adják. Két adag beadása közötti intervallum nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Amennyiben a látási és anatómiai eredmények azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezelésből, a Baiama alkalmazását abba kell hagyni.

A havonta egyszer történő kezelést a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel. Három vagy több egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

A kezelés ezt követően a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatható, a kezelések közötti időszak fokozatos növelésével mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények stabilak maradnak, azonban a rendelkezésre álló adatok nem elegendőek ahhoz, hogy következtetni lehessen a kezelések közötti intervallumok hosszára. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések közötti intervallumot ennek megfelelően csökkenteni kell.

A monitorozást és a kezelési rendet a kezelőorvosnak kell a beteg kezelésre adott egyéni válaszreakciója alapján meghatározni.

A betegségaktivitás monitorozásának része lehet a klinikai vizsgálat, valamint a funkcionális vagy képalkotó módszerek alkalmazása (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Diabeteses macula oedema

A Baiama ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

A Baiama-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, öt egymást követő adagig, amelyet aztán 2 havonta egy injekció beadása követ.

A látási és/vagy anatómiai eredmények orvosi értékelése alapján a kezelések közötti időintervallum fenntartható 2 haviként vagy személyre szabható, például kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint, amelyben a kezelések között eltelt időtartamot általában alkalmanként 2 héttel növelik a stabil látási és/vagy anatómiai eredmények fenntartása érdekében. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 4 hónapnál hosszabb, kezelések közötti időintervallumokra vonatkozóan. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően csökkenteni kell.

A 4 hétnél rövidebb injekciós kezelések közötti időintervallumokat nem vizsgálták (lásd 5.1 pont).

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatározni.

Ha a látási és anatómiai eredmények alapján a betegnek nem származik előnye a kezelés folytatásából, a Baiama-kezelést abba kell hagyni.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

A Baiama ajánlott adagja 2 mg aflibercept egyszeri intravitrealis injekcióban, amely 0,05 ml-nek felel meg.

További adagok adhatók, ha a látási és/vagy az anatómiai eredmények alapján a betegség továbbra is fennáll. A kiújulás ugyanúgy kezelendő, mint az újonnan megnyilvánuló betegség.

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatározni.

A két dózis között eltelt idő nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Különleges betegcsoportok

Máj- és/vagy vesekárosodás

Az aflibercepttel nem végeztek specifikus vizsgálatokat máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a Baiama adagjának módosítása lenne szükséges ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

Idősek

Különleges megfontolások nem szükségesek. DMO-ban szenvedő, 75 évesnél idősebb betegekkel kevés a tapasztalat.

Gyermekek és serdülők

A Baiama biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Az afliberceptnek gyermekek és serdülők esetében a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV javallatokra nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az intravitrealis injekciózást ebben jártas szakorvosnak kell végeznie az egészségügyi normáknak és a vonatkozó irányelveknek megfelelően. Általánosságban elmondható, hogy megfelelő anesztéziát és aszepszist kell biztosítani, beleértve a széles spektrumú mikrobicid anyagok lokális alkalmazását is (pl. povidon-jód a szem körüli bőrön, a szemhéjon és a szemfelszínen). A sebészi kézfertőtlenítés, steril kesztyű, steril kendő és steril szemhéj terpesztő (speculum vagy egyenértékű műszer) alkalmazása javasolt.

Közvetlenül az intravitrealis injekciózás után ellenőrizni kell, hogy nem emelkedett-e a beteg szemnyomása. Ennek megítélésére alkalmas módszer a látóidegfő (papilla) perfúziójának vizsgálata vagy tonometria végzése. Amennyiben szükséges, a paracentesishez használatos steril műszereknek rendelkezésre kell állniuk.

Az intravitrealis injekciózást követően a beteget tájékoztatni kell, hogy haladéktalanul jelezze, ha endophthalmitisre utaló tünetet észlel (pl. szemfájdalom, vörös szem, fénykerülés, homályos látás).

Minden egyes előretöltött fecskendőt csakis egyetlen szem kezelésére szabad alkalmazni. Az előretöltött fecskendő többszöri adagolású alkalmazása növelheti a kontamináció és a következményes fertőzések kockázatát.

Az előretöltött fecskendő az ajánlott 2 mg aflibercept-adagnál (megfelel 0,05 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz. A fecskendő kinyerhető térfogata az a mennyiség, amely kinyomható a fecskendőből, de nem használandó fel teljesen. A Baiama előretöltött fecskendőből kinyerhető térfogat legalább 0,09 ml. **A többletmennyiséget az ajánlott dózis beadása előtt ki kell nyomni** (lásd 6.6 pont).

Az előretöltött fecskendő teljes mennyiségének beadása túladagoláshoz vezethet. Ahhoz, hogy a többletmennyiséggel a légbuborékok is távozzanak, lassan nyomja be a dugattyút, **amíg a dugattyú kupolájának pereme (nem a teteje) egy vonalba ér a fecskendő adagjelző vonalával** (ez megfelel 0,05 ml-nek, azaz 2 mg afliberceptnek) (lásd 4.9 és 6.6 pont).

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtestbe kell szúrni, elkerülve a vízszintes meridiánt, a bulbus középpontja felé irányítva. Ezután kerül beadásra a 0,05 ml injekciós térfogat; az egymást követő injekciókat különböző sclera-pontokon kell beszúrni.

Az injekciózást követően megmaradt készítményt ki kell dobni.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív vagy gyanított ocularis vagy periocularis fertőzés.

Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Az intravitrealis injekciózással összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciózást, beleértve az aflibercept beadását is, összefüggésbe hozták endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmatogen retinaleválás, retinaszakadás és iatrogen traumás szürkehályog kialakulásával (lásd 4.8 pont). Az aflibercept beadásakor mindig megfelelő aszeptikus injekciós technikát kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében. A beteget utasítani kell, hogy haladéktalanul számoljon be minden tünetről, amely endophthalmitisre vagy bármely itt felsorolt állapotra utalhat.

Az előretöltött fecskendő az ajánlott 2 mg aflibercept-adagnál (megfelel 0,05 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz. A többlettérfogatot az ajánlott dózis beadása előtt el kell távolítani (lásd 4.2 és 6.6 pont).

Az intravitrealis injekciózást – ideértve az aflibercept beadását is – követő 60 percen az intraocularis nyomás emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Különleges elővigyázatossággal kell eljárni rosszul kontrollált glaucomában szenvedő betegeknél (a Baiama beadása tilos, amíg az intraocularis nyomás

≥ 30 Hgmm). Minden esetben ellenőrizni kell mind a szemnyomást, mind a látóidegfő perfúzióját, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Immunogenitás

Mivel ez egy terápiás fehérje, a Baiama-val szemben felléphet immunreakció (lásd 4.8 pont). A betegeknek el kell magyarázni, hogy jelezzék, ha intraocularis gyulladás bármely jelét vagy tünetét észlelik, pl. fájdalom, fénykerülés vagy vörösség, amelyek a túlérzékenységre utaló klinikai jelek lehetnek.

Szisztémás hatások

VEGF gátlók intravitrealis injekcióját követően jelentettek szisztémás mellékhatásokat, beleértve nem szemészeti haemorrhagiákat és arteriális thromboemboliás eseményeket és fennáll az elméleti kockázata, hogy ezek összefüggésben vannak a VEGF gátlással. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknek a kórelőzményében a megelőző 6 hónapban stroke, átmeneti ischaemiás rohamok, illetve myocardialis infarctus szerepel. Ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

Egyéb

Mint minden más, az AMD-re, a CRVO-ra, a BRVO-ra, a DMO-ra és a myopia okozta CNV-re alkalmazott anti-VEGF kezelés esetén, itt is érvényesek az alábbiak:

- Mindkét szemnél egyidejűleg alkalmazott aflibercept-kezelés biztonságosságát és hatékonyságát szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Megnövelheti a szisztémás expozíciót, amely fokozhatja a szisztémás nemkívánatos események kockázatát, amennyiben egyidejűleg bilaterális kezelésre kerül sor.
- Más anti-VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) készítménnyel történő együttes alkalmazás.
Nem áll rendelkezésre adat az aflibercept és más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszer együttes alkalmazásával kapcsolatban.
- A nedves AMD kezelésére alkalmazott anti-VEGF kezelés után jelentkező retinalis pigment epithelium szakadás kialakulásának rizikófaktorai közé tartozik a kiterjedt és/vagy magas, retinalis pigment epithelium leválás. Az aflibercept-terápia megkezdésekor elővigyázatossággal kell eljárni azon betegeknél, akik a retinalis pigment epithelium szakadása szempontjából fenti rizikófaktorokkal rendelkeznek.
- A kezelést nem szabad alkalmazni rhegmatogen retinaleválásban, illetve 3-as vagy 4-es stádiumú maculalyukak esetén.
- Retinaszakadás esetén az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni, amíg a szakadást megfelelően helyre nem állították.
- Az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni a következő tervezett kezelés előtt abban az esetben, ha:
 - a BCVA (best-corrected visual acuity; legjobb korrigált látásélesség) legalább 30 betűvel romlott a legutóbb mért látásélességhez képest.
 - subretinalis vérzés jelentkezik, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe $\geq$ a lézió teljes területének 50%-a.
- Az adagot nem szabad beadni elvégzett vagy tervezett intraocularis műtétet megelőző vagy az azt követő 28 napon belül.
- Az afliberceptet nem szabad terhesség alatt használni kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.6 pont).
- Kevés tapasztalat áll rendelkezésre ischaemiás, CRVO-ban és BRVO-ban szenvedő betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél irreverzibilis funkcionális látásvesztés klinikai tünetei észlelhetők, a kezelés nem ajánlott.

Betegcsoportok korlátozott adattal

Csak korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre azoknak a betegeknek a kezelésével kapcsolatban, akiknél 1-es típusú diabetes miatt alakult ki DMO, akiknek a HbA1c értéke 12% feletti, valamint akik proliferatív diabeteses retinopathiában szenvednek.

Az afliberceptet nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív szisztémás fertőzés zajlott vagy egyidejűleg más szembetegségük is fennállt, mint például retinaleválás vagy maculalyuk. Szintén nincs tapasztalat nem beállított hypertóniában szenvedő diabeteses betegek aflibercept-kezelésével kapcsolatban. Az ilyen betegek kezelésénél a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a vonatkozó információ hiányát.

Myopia okozta CNV-ben nincs tapasztalat az aflibercepttel a nem ázsiai származású betegek, a myopiás CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek, illetve az extrafovealis léziókkal rendelkező betegek kezelésének vonatkozásában.

A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A készítmény 0,015 mg poliszorbát 20-at tartalmaz minden beadott 0,05 ml-es adagban, ami megfelel 0,3 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységeként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az aflibercept mellett kiegészítésként alkalmazott verteporfin fotodinámiás kezelést (PDT) nem vizsgálták, így nem áll rendelkezésre biztonságossági profil.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Az aflibercept terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek embriófötális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Bár a szisztémás expozíció ocularis alkalmazást követően nagyon alacsony, az afliberceptet nem szabad a terhesség során alkalmazni, kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

Nagyon korlátozott mennyiségű humán adat alapján az aflibercept kis mennyiségben kiválasztódhat a humán anyatejbe. Az aflibercept egy nagy fehérjemolekula, és így a csecsemő szervezetébe felszívódó hatóanyag mennyisége várhatóan minimális lesz. Az aflibercept szoptatott újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert.

Óvintézkedésként az aflibercept alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A magas szisztémás expozícióval végzett állatkísérletes eredmények azt jelzik, hogy az aflibercept csökkentheti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont). A nagyon alacsony szisztémás expozícióval járó ocularis alkalmazást követően nem várhatók ilyen hatások.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az aflibercept injekció kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel átmeneti látászavar léphet fel az injekcióval vagy a szemvizsgálattal kapcsolatosan. A betegeknek nem szabad gépjárművet vezetni vagy gépeket üzemeltetni, amíg a látásuk kielégítő mértékben helyre nem áll.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Nyolc III. fázisú vizsgálat során összesen 3102 beteg alkotta a biztonságossági populációt. E betegek közül 2501-et kezeltek az ajánlott 2 mg-os dózissal.

Az injekciós eljárással kapcsolatos súlyos, a vizsgálati szerrel kezelt szemben jelentkező, ocularis mellékhatás – az 1900 intravitrealis aflibercept injekcióból – kevesebb mint 1-nél fordult elő, és ezek közé tartozott a vakság, endophthalmitis, retinaleválás, traumás cataracta, cataracta, üvegtesti vérzés, üvegtestleválás és az emelkedett intraocularis nyomás (lásd 4.4 pont).

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatás (az aflibercepttel kezelt betegek legalább 5%-ánál) a conjunctivalis vérzés (25%), a retinabevérzés (11%), a csökkent látásélesség (11%), a szemfájdalom (10%), cataracta (8%), az emelkedett intraocularis nyomás (8%), az üvegtestleválás (7%) és az üvegtesti homályok (7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább feltüntetett biztonságossági adatok magukban foglalják a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, DMO és a myopia okozta CNV indikációban végzett, nyolc, III. fázisú vizsgálat során észlelt összes mellékhatást, amelyek lehetségesen oki kapcsolatban állhattak az injekciózással vagy a gyógyszerrel.

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi szabályoknak megfelelő gyakorisági csoportok szerint vannak felsorolva:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A kezelés során jelentkező összes gyógyszer mellékhatás, amit a III. fázisú vizsgálatokban résztvevő betegeknél (a nedves AMD, CRVO, BRVO, DMO és myopia okozta CNV indikációban végzett, III. fázisú vizsgálatok összevont adatai) vagy a forgalomba hozatalt követően jelentettek

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység***
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent látásélesség, Conjunctiva vérzés, Retinabevérzés, Szemfájdalom
	Gyakori	A retinalis pigment epithelium szakadása*, A retinalis pigment epithelium leválása, Retina degeneratio, Üvegtesti vérzés, Cataracta, Cataracta corticalis, Nuclearis cataracta, Subcapsularis cataracta, Cornea erosio, Cornea abrasio, Emelkedett intraocularis nyomás, Homályos látás, Üvegtesti homályok, Üvegtesti hátsó határhártya leválás, Az injekció beadási helyén fellépő fájdalom, Idegentest érzés a szemben, Fokozott könnyezés, Palpebralis oedema, Az injekció beadási helyén fellépő vérzés, Keratitis punctata, Conjunctiva hyperaemia, Ocularis hyperaemia
	Nem gyakori	Endophthalmitis**, Retinaleválás, Retinaszakadás, Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, A szemlencse elhomályosodása, Cornea epithelium defectus, Az injekció beadási helyén fellépő irritáció, Rendellenes érzés a szemben, Szemhéj-irritáció, Elülső csarnoki táguulat, Cornea oedema
	Ritka	Vakság, Traumás cataracta, Vitritis, Hypopyon
	Nem ismert	Scleritis*****

* Nedves AMD-vel ismerten összefüggésbe hozható állapotok. Kizárólag a nedves AMD vizsgálatokban volt megfigyelhető.

** Pozitív és negatív tenyésztésű endophthalmitis.

*** A forgalomba hozatalt követően jelentett túlérzékenységi reakciók, beleértve a kiütést, pruritust, urticariát és a súlyos anafilaxiás/anaphylactoid reakciók izolált eseteit is.

**** A forgalomba hozatalt követő jelentésekből.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A nedves AMD III. fázisú klinikai vizsgálataiban gyakrabban fordult elő conjunctiva bevérvzés, azoknál a betegeknél, akik antitrombotikus kezelést kaptak. Ez a gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az aflibercepttel kezelt betegeknél.

Az arteriás thromboemboliás események (ATE) olyan nemkívánatos események, amelyek lehetségesen összefüggnének a szisztémás VEGF-gátlással. A VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazása után fennáll az arteriás thromboemboliás események – mint a stroke és a myocardialis infarctus – kialakulásának elméleti kockázata.

Az arteriás thromboemboliás események alacsony incidenciával voltak megfigyelhetők az aflibercepttel végzett klinikai vizsgálatok alatt AMD-s, DMO-s, RVO-s és myopia okozta CNV-s betegeknél. Ezen indikációkban jelentős különbség nem volt megfigyelhető az aflibercepttel kezelt és a komparátor csoport között.

Mint minden terápiás fehérjénél, így a Baiama-nál is fennáll az immunogenitás lehetősége.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során havi rendszerességgel legfeljebb 4 mg-os adagot alkalmaztak, és kivételes esetekben előfordult túladagolás 8 mg-os adaggal.

Nagyobb injekciós térfogattal történő túladagolás megnövelheti az intraocularis nyomást. Ezért túladagolás esetén az intraocularis nyomást ellenőrizni kell, és ha a kezelőorvos szükségesnek ítéli, akkor megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd 6.6 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szemészeti készítmények / érújráképződést gátló szerek, ATC kód: S01LA05

Az aflibercept olyan rekombináns fúziós fehérje, amely a humán VEGF receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeiből áll, melyeket a humán IgG1 Fc részéhez kapcsoltak.

Az afliberceptet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítják elő.

Az aflibercept olyan oldékony „csali” receptorként viselkedik, amely nagyobb affinitással kötődik a VEGF-A-hoz és PlGF-hez, mint azok természetes receptorai, ezáltal képes gátolni ezeknek a rokon VEGF receptoroknak a kötődését és aktiválódását.

A Baiama egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A vascularis endothelialis növekedési faktor A (VEGF-A) és a placentalis növekedési faktor (PlGF) az angiogén faktorok VEGF családjának tagjai, amelyek erős mitogén, kemotaktikus és vascularis

permeabilitási faktorokként viselkednek az endothel sejtek számára. A VEGF az endothel sejtek felszínén található két, tirozin-kinázzal kapcsolt receptoron, a VEGFR-1-en és a VEGFR-2-n keresztül fejti ki hatását. A PlGF csak a VEGFR-1-hez kötődik, amely a leukocyták felszínén is megtalálható. Ezen receptoroknak a VEGF-A általi túlzott aktivációja kóros neovascularisatiót és túlzott mértékű vascularis permeabilitást eredményezhet. A PlGF szinergizmusban hathat a VEGF-A-val ezekben a folyamatokban, továbbá az is ismert, hogy ez az anyag elősegíti a leukocyták infiltrációját és a vascularis gyulladásos folyamatokat.

Farmakodinámiás hatások

Nedves AMD

A nedves AMD kóros chorioidealis neovascularisatióval (CNV) jellemezhető. A vér- és folyadékszivárgás a CNV-ből retina megvastagodást vagy oedemát és/vagy sub-/intraretinalis vérzést okozhat, amely az éleslátás romlását eredményezi.

Az aflibercepttel kezelt betegeknél (egy injekció havonta, 3 egymást követő hónapig, amelyet azután minden 2. hónapban egy injekció követ) a centrális retina megvastagodása (CRT) a kezelés megkezdése után hamar mérséklődött, és a CNV-s lézió átlagos mérete is csökkent, amely megfelelt a havonta adott 0,5 mg ranibizumabbal kapott eredményeknek.

A VIEW1 vizsgálat során, optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva, a CRT átlagosan csökkent (az 52. héten vizsgálva -130 mikron a minden második hónapban 2 mg afliberceptet kapó csoportban, illetve -129 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). Az 52. heti időpontban a VIEW2 vizsgálatban szintén átlagosan csökkenést mutatott a CRT OCT-vel mérve (-149 mikron a minden második hónapban 2 mg afliberceptet kapó csoportban, illetve -139 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). A CNV méretének csökkenése és a CRT mérséklődése általánosságban véve megmaradt a vizsgálatok második évében is.

Az ALTAIR vizsgálatot a korábban nem kezelt, nedves AMD-ben szenvedő, japán betegek körében folytatták, amely hasonló eredményeket mutatott, mint a VIEW vizsgálat. Mindkét vizsgálatban a betegek a kezdeti 3 hónapban havonta 2 mg aflibercept injekciót kaptak, ezután két hónap elteltével egy újabb injekciót, majd előre meghatározott kritériumok alapján a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatódott a kezelés különböző, de maximum 16 hetes időintervallumokkal (2 vagy 4 hetes módosításokkal). Az 52. héten optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva a centrális retina megvastagodása (CRT) átlagosan csökkent, a 2 hetes módosításokkal kezelt csoportban -134,4 mikronnal, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban -126,1 mikronnal. Az 52. héten azoknak a betegeknél az aránya, akiknél az optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálat nem mutatott ki folyadékot a 2 hetes módosításokkal kezelt csoportban 68,3% és a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban 69,1% volt. A CRT-csökkenés általában megmaradt mindkét kezelési karon az ALTAIR vizsgálat második évében.

Az ARIES vizsgálat a kezdeti 3 db, havonta adott injekció és ezt követően 2 hónappal később adott 1 db injekció után azonnal indított aflibercept 2 mg kiterjesztett adagolási rend non-inferioritásának bizonyítására irányult az egy éves kezelés után indított kiterjesztett adagolási renddel szemben. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat során legalább egyszer szükség volt nyolchetenkéntinél (Q8) gyakoribb adagolásra, a CRT magasabb maradt, azonban az átlagos CRT-csökkenés a vizsgálat kezdetétől a 140. hétre -160,4 mikron volt, hasonlóan a Q8 vagy annál ritkábban kezelt betegek esetében.

Macula oedema CRVO és BRVO következtében

CRVO és BRVO során retina ischaemia alakul ki, melynek következtében VEGF szabadul fel, ami ezt követően destabilizálja a szoros sejtkapcsolatokat és elősegíti az endotél sejtek proliferációját. A VEGF up-regulációja a vér-retina-gát károsodásával, megnövekedett vascularis permeabilitással, retina ödémával és neovascularisatiós komplikációkkal jár.

Hat egymást követő hónapig 2 mg aflibercepttel kezelt betegeknél konzisztens, gyors és robusztus morfológiai válasz volt megfigyelhető (centrális retina vastagságban [CRT-ben] mért javulást alapul véve). A 24. héten a CRT csökkenése mindhárom vizsgálatban statisztikailag magasabb volt, mint a kontroll esetén (COPERNICUS vizsgálat CRVO-ban: 457 mikrométer vs -145 mikrométer; GALILEO vizsgálat CRVO-ban: -449 mikrométer vs -169 mikrométer; VIBRANT vizsgálat BRVO-ban: -280 mikrométer vs. -128 mikrométer).

Ez a CRT-csökkenés a vizsgálat megkezdésétől minden egyes vizsgálat végéig fennmaradt: a COPERNICUS vizsgálatban a 100. hétig; a GALILEO vizsgálatban a 76. hétig; a VIBRANT vizsgálatban az 52. hétig.

Diabeteses macula oedema

A diabeteses macula oedema a diabeteses retinopathia következménye és fokozott érpermeabilitás és a retina kapillárisainak károsodása jellemző, amelyek következtében látásélesség-csökkenés léphet fel. Az aflibercepttel kezelt betegeknél, akiknek a többségét 2-es típusú diabeteses betegként osztályozták, gyors és erőteljes morfológiai választ észleltek (CRT-ben, DRSS pontszámban).

A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatban statisztikailag szignifikáns nagyobb mértékű átlagos csökkenés volt megfigyelhető az 52. héten a CRT-ben a kiinduláshoz képest az aflibercepttel kezelt betegek esetében összehasonlítva a lézer kontrollal -192,4 mikron, illetve -183,1 mikron volt a 8 hetente alkalmazott 2 mg (2Q8) aflibercept-csoportokban, és -66,2 mikron, illetve -73,3 mikron a kontrollcsoportokban. A csökkenés a VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatokban a 100. héten is megmaradt, rendre -195,8 mikron és -191,1 mikron a 8 hetente alkalmazott 2 mg aflibercept-csoportokban és -85,7 mikron, illetve -83,9 mikron a kontrollcsoportokban.

A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatban a diabeteses retinopathia tünetpontszámában (DRSS) bekövetkezett legalább 2 fokozatnyi javulást értékelték előre meghatározott módon. A DRSS-pontszám a VIVID^{DMO} vizsgálatban a betegek 73,7%-ánál, míg a VISTA^{DMO} vizsgálatban a betegek 98,3%-ánál volt értékelhető. Az 52. hétre az aflibercept 2Q8-csoportokban rendre a betegek 27,7%-ánál, illetve 29,1%-ánál, a kontrollcsoportokban pedig 7,5%-ánál, illetve 14,3%-ánál tapasztaltak legalább 2 fokozatnyi javulást a DRSS-ban. A 100. héten ugyanezek a százalékos arányok az aflibercept 2Q8 csoportokban 32,6% és 37,1%, a kontrollcsoportokban pedig 8,2% és 15,6% voltak.

A VIOLET vizsgálatban az aflibercept 2 mg három különböző adagolási rendjét hasonlították össze DMO terápiájában egy legalább 1 évig tartó, állandó időközökben végzett kezelést követően: a kezeléseket 5 egymást követő havi dózissal indították, amelyet 2 havonta történő adagolás követett. A vizsgálat 52. és 100. hetében, vagyis a vizsgálat második és harmadik évében a CRT átlagos változása klinikailag hasonló volt a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”, 2T&E), a *pro re nata* (2PRN) és a 2Q8 karokon; a CRT-változás értéke számszerűen az 52. héten -2,1; 2,2 és -18,8 mikron, a 100. héten pedig 2,3; -13,9 és -15,5 mikron volt.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

A myopia okozta *choroidealis* neovascularisatio (myopia okozta CNV) a patológiás myopiában szenvedő felnőttek látáscsökkenésének gyakori oka. A Bruch-membrán rupturái következtében zajló sebgyógyulási folyamat miatt alakul ki, és a patológiás myopiában előforduló szövödmények közül ez veszélyezteteti leginkább a látást.

A MYRROR vizsgálatban aflibercepttel kezelt betegeknél (egy injekciót adtak a terápia kezdetén, és egy újabb injekciót abban az esetben, ha a betegség perzisztált vagy kiújult), az OCT-vel mért CRT röviddel a kezelés megkezdése után csökkent az afliberceptnek kedvezve a 24. héten (-79 mikron a 2 mg aflibercepttel kezelt csoportjában és -4 mikron a kontrollcsoportban), amely csökkenés a 48. héten is fennmaradt. Ezen felül a CNV laesioi átlagos mérete is csökkent.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nedves AMD

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát nedves AMD-ben szenvedő betegeknél, két randomizált, több vizsgáló helyen végzett, kettősen maszkolt, aktív kontrollos vizsgálatok (VIEW1 és VIEW2) során értékelték: mindösszesen 2412 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (1817 beteg kapott afliberceptet). A betegek életkora a 49 és 99 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 76 év volt. Ezekben a klinikai vizsgálatokban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 89%-a (1616/1817) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 63%-a (1139/1817) volt 75 éves vagy idősebb.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1:1 arányban randomizálták a 4 adagolási csoport valamelyikébe.

- 1) Kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente alkalmazott 2 mg aflibercept (aflibercept 2Q8);
- 2) 4 hetente alkalmazott 2 mg aflibercept (aflibercept 2Q4);
- 3) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg aflibercept (aflibercept 0,5Q4); és
- 4) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg ranibizumab (ranibizumab 0,5Q4).

A vizsgálatok második évében a betegek továbbra is a kezdeti randomizációnak megfelelő hatáserősséget kapták, de az adagok ütemezését a látási és anatómiai eredményeknek megfelelően módosították, figyelembe véve azt, hogy a protokoll meghatározása szerint, az egyes adagok közötti időintervallum legfeljebb 12 hét lehetett.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt a protokoll szerinti csoportban, akik megőrizték a látásélességüket, azaz az 52. héten vizsgálva kevesebb mint 15 betűt veszítettek a látásélességükből a kiindulási értékhez képest.

A VIEW1 vizsgálat 52. hetén az aflibercept 2Q8 kezelési csoportban lévő betegek 95,1%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a.

A VIEW2 vizsgálat 52. hetén az aflibercept 2Q8 kezelési csoportban lévő betegek 95,6%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a. Az afliberceptről mindkét vizsgálatban bebizonyosodott, hogy nem rosszabb, és klinikailag egyenértékű a ranibizumab 0,5Q4 kezelési csoport kezelésével.

A két vizsgálat összevont elemzésének részletes eredményeit az alábbi 2. táblázatban és 1. ábrán tüntetjük fel.

2. táblázat: Hatásmutatók az 52. héten (elsődleges elemzés) és a 96. héten; a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai^{B)}

Hatásmutató	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente 2 mg aflibercept) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (4 hetente 0,5 mg ranibizumab) (N = 595)	
	52. hét	96. hét	52. hét	96. hét
Az injekciók átlagos száma a kiindulástól	7,6	11,2	12,3	16,5
Az injekciók átlagos száma (52. héttől a 96. hétig)		4,2		4,7
A látásélességüket megőrző betegek aránya (< 15 betűvesztés a kiindulástól [PPS ^{A)}])	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Különbség ^{C)} (95%-os CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Az ETDRS ^{A)} szerinti betűszámmal mért BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest	8,40	7,62	8,74	7,89
Különbség az LS ^{A)} átlag változásában (ETDRS betűk) ^{C)} (95%-os CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Azon betegek aránya, akiknek ≥ 15 betűt javult a látása a kiinduláshoz képest	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Különbség ^{C)} (95%-os CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga (Least square)

PPS: Protokoll szerinti csoportokban

^{B)} Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set), az utolsó megfigyelt érték továbbvitele (LOCF – Last Observation Carried Forward) minden elemzésre vonatkozóan, kivéve azon betegek arányát, akik az 52. héten vizsgálva megőrizték a látásélességüket PPS-ben

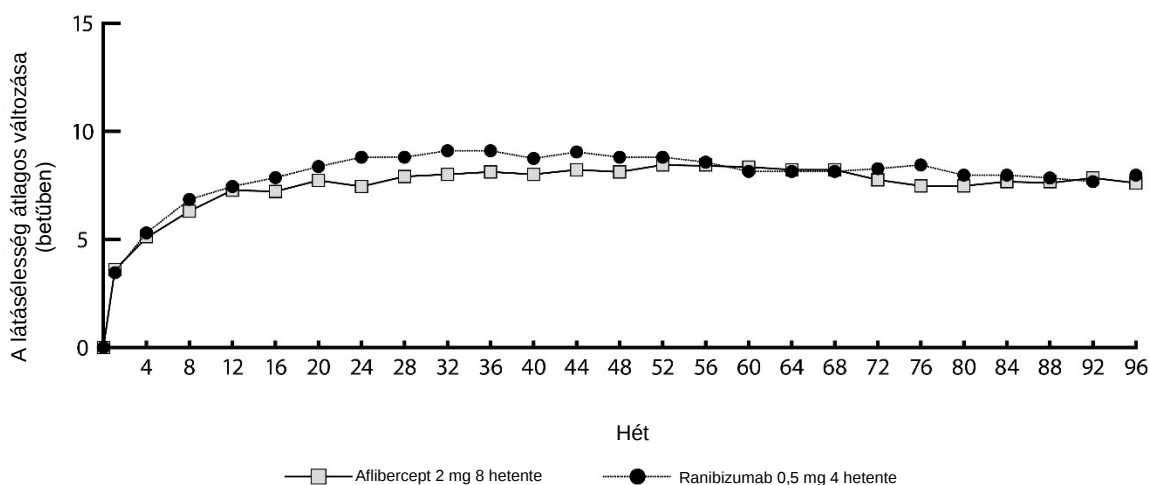
^{C)} A különbség úgy számítandó, hogy az aflibercept-csoport értékéből kivonják a ranibizumab csoport értékét. A pozitív érték az afliberceptnek kedvez.

^{D)} A konfidenciaintervallumot (CI) normál közelítéssel számították

^{E)} A kezelés megkezdése után, három, havonta alkalmazott adaggal

^{F)} A konfidenciaintervallum teljes mértékben -10% felett van, amely jelzi, hogy az aflibercept nem rosszabb a ranibizumabnál

1. ábra: A látásélesség átlagos változása a 96. héten a kiinduláshoz képest, a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai alapján



A VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatelemzése alapján, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25) szerinti, előre meghatározott másodlagos végpont tekintetében klinikailag jelentős változásokat igazoltak az aflibercepttel kapcsolatban, a ranibizumabtól klinikailag jelentős különbség nélkül. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásnak felelt meg.

Ezen vizsgálatok második éve során, a hatásosság általánosságban véve megmaradt a 96. héten végzett utolsó értékelésig. A vizsgálatok második évében a betegek 2-4%-ának volt arra szüksége, hogy minden injekciót havonta megkapjanak és a betegek harmadának volt szüksége arra, hogy legalább egy injekciót csak egy hónapos kezelési intervallummal kapjanak.

A CNV átlagos területének csökkenése egyértelmű volt mindkét vizsgálat, minden adagolási csoportjában.

A hatásossági eredmények mindkét vizsgálat, minden értékelhető alcsoportjában (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, a lézió típusa, a lézió mérete), valamint az összevont elemzésben is egyezett a teljes populációval kapcsolatban kapott eredményekkel.

Az ALTAIR egy 96 hetes multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben 247, korábban nem kezelt nedves AMD-ben szenvedő japán beteg vett részt. A vizsgálat az aflibercept hatásosságának és biztonságosságának értékelésére szolgál a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) alapján két eltérő módosítási időintervallummal kezelt csoport (2 hetes és 4 hetes) követésére.

Minden beteg havonta kapott 2 mg aflibercept injekciót 3 hónapon keresztül, ezután két hónap elteltével kaptak egy újabb injekciót. A 16. héten a betegeket random módon, 1:1 arányban osztották két kezelési csoportba: 1) aflibercept kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) 2 hetes módosításokkal és 2) aflibercept kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) 4 hetes módosításokkal. A kezelési időintervallum hosszát a protokollban meghatározott látási és/vagy anatómiai kritériumok alapján csökkentették vagy növelték maximum 16 hétre mindkét csoportban.

Az elsődleges hatásossági végpont az 52. hétig a BCVA átlagos változása a kiindulási értékhez képest. A másodlagos hatásossági végpont azoknak a betegeknek az aránya, akik nem veszítettek legalább 15 betűt látásélességükből és azoknak a betegeknek az aránya, akiknek legalább 15 betűt javult a látása a kiindulási értékhez képest az 52. hétig.

A kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) karon a betegek 2 hetes módosításokkal kezelt csoportjában a látásélesség 9,0 betűt javult a kiindulási értékhez képest, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportjában 8,4 betűt javult az 52. héten (a legkisebb négyzetek átlagának különbsége a betűkben (95%-os CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA). Azoknak a betegeknek az aránya, akik nem veszítettek legalább 15 betűt, a két kezelési karon hasonló volt (96,7% a 2 hetes és 95,9% a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek legalább 15 betűt javult a látása 32,5% volt a 2 hetes, és 30,9% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban az 52. héten. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelések közötti intervallumot 12 hétre vagy még hosszabb időre nyújtották, 42,3% volt a 2 hetes és 49,6% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban. Továbbá a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban a betegek 40,7%-nál 16 hetes kiterjesztett kezelési időintervallumot alkalmaztak. Az 52. hétig elvégzett utolsó vizsgálat során a legközelebbi kezelési időpont elérte vagy meghaladta a 12 hetet a 2 hetes csoportban a betegek 56,8%-ánál, a 4 hetes csoportban pedig 57,8%-nál.

A vizsgálat második évében általánosságban fennmaradt a hatásosság a 96. hétig elvégzett utolsó vizsgálatig, a 2 hetes módosításokkal kezelt betegek csoportjában átlagosan 7,6 betűt javult a látásélesség a kiindulási értékhez képest, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportjában 6,1 betűt. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelések közötti intervallumot 12 hétre vagy még hosszabb időre nyújtották, 56,9% volt a 2 hetes, és 60,2% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban. A 96. hetet megelőző utolsó vizsgálat során a legközelebbi kezelési időpont elérte vagy meghaladta a 12 hetet a 2 hetes csoportban a betegek 64,9%-ánál, a 4 hetes csoportban pedig 61,2%-nál. A kezelés második évében a betegek átlagosan 3,6 injekciót kaptak a 2 hetes csoportban és 3,7 injekciót a 4 hetes csoportban. A két éves kezelés alatt a betegek átlagosan 10,4 injekciót kaptak.

Az ocularis és szisztematikus biztonságossági profilok hasonlóak, mint amit a VIEW1 és a VIEW2 kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatokban megfigyeltek.

Az ARIES vizsgálat egy 104 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrolllos vizsgálat volt, amelyben 269, korábban nem kezelt, nedves AMD-ben szenvedő beteg vett részt. A vizsgálat 3 egymást követő havi adag után 2 havi kezelési intervallummal indított kiterjesztett adagolási rend és az egy éves kezelés után indított kiterjesztett adagolási rend közötti hatásosságbeli non-inferioritást, valamint a biztonságosságot értékelte.

Az ARIES vizsgálat azt is vizsgálta, hogy a betegek hány százalékának volt szüksége 8 hetenkéntinél gyakoribb kezelésre a vizsgálatvezető döntése alapján. 269 beteg közül 62 beteg kapott legalább egyszer gyakoribb kezelést a vizsgálat során. Ezekkel a betegekkel folytatták a vizsgálatot és a vizsgálatvezető klinikai megítélése alapján kaptak kezelést, nem több, mint 4 hetenkénti gyakorisággal, és a kezelési intervallum később növelhető volt. A gyakoribb kezelésről hozott döntés után az átlagos kezelési intervallum 6,1 hét volt. A 104. heti BCVA alacsonyabb volt azoknál a betegeknek, akik a vizsgálat során legalább egyszer intenzívebb kezelést igényeltek, mint azoknál, akiknél erre nem volt szükség, és a BCVA átlagos változása $+2,3 \pm 15,6$ betű volt a vizsgálat végére a kiindulási értékhez viszonyítva. A gyakoribb kezelésben részesülő betegek közül 85,5% megőrizte a látásélességét, azaz kevesebb mint 15 betűt veszített látásélességéből, és 19,4% látása legalább 15 betűt javult. A 8 hétnél gyakrabban kezelt betegek biztonságossági profilja hasonló volt a VIEW 1 és a VIEW 2 vizsgálat biztonságossági adataihoz.

Macula oedema CRVO következtében

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát CRVO következtében fellépő macula oedema-ban szenvedő betegeknél, két randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezelés-kontrollos vizsgálat során értékelték (COPERNICUS és GALILEO). Összesen 358 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (217 beteg kapott afliberceptet). A betegek életkora a 22 és 89 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 64 év volt. Ezekben a CRVO vizsgálatokban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 53%-a (112/217) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 18%-a (38/217) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy a 4 hetente beadott 2 mg aflibercept (2Q4) vagy a kontrollcsoportba, melyben a betegek álinjekciókat kaptak 4 hetente, összesen 6 alkalommal.

Hat, egymást követő havonta alkalmazott injekciót követően a betegek csak abban az esetben kaptak kezelést, amennyiben előre meghatározott újramezelési kritériumoknak megfeleltek, kivéve a GALILEO vizsgálatban résztvevő kontrollcsoport betegei, akik tovább kapták az álinjekciókat (kontroll kontrollja) az 52. hétig. Ettől az időponttól a betegek abban az esetben kaptak kezelést, ha előre meghatározott kritériumoknak megfeleltek.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt, akiknek a kiindulási értékhez képest a 24. héten legalább 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (BCVA). A másodlagos hatásossági változó a látásélességnek a 24. héten a kiindulási értékhez viszonyított változása volt.

A kezelési csoportok közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt az aflibercept javára mindkét vizsgálatban. A látásélességben maximális javulást a 3. hónapban érték el, a látásélesség és a CRT későbbi stabilizálásával a 6. hónapig. A statisztikailag szignifikáns különbség az 52. hétig fennállt.

A két vizsgálat elemzésének részletes eredményeit az alábbi 3. táblázat és 2. ábra mutatja.

3. táblázat: Hatásossági eredmények a 24., 52. és 76./100. héten (Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set) az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével [LOCF – Last Observation Carried Forward]) a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatokban

Hatásossági eredménye k	COPERNICUS						GALILEO					
	24 hét		52 hét		100 hét		24 hét		52 hét		76 hét	
	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{I E,F)} (N = 73)	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll l (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroll l (N = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll l ^{G)} (N = 68)
Azon betegek aránya, akiknek ≥ 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége a kiindulási értékhez képest	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Súlyozott eltérés ^{A,B, E)} (95%-os CI) p-érték	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1, 40,3)		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 = 0,0003						p = 0,0004	
BCVA ^{C)} átlagos változása (SD) a kiindulási értékhez képest ETDRS ^{C)} betű értékben mérve	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)
Átlag LS különbség ^{A,C,D,E)} (95%-os CI)	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7)		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7)		13,2 (8,2, 18,2)		7,6 (2,1, 13,1)	

Hatásossági eredménye k	COPERNICUS						GALILEO					
	24 hét		52 hét		100 hét		24 hét		52 hét		76 hét	
	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{I E,F)} (N = 73)	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll ^I (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroll ^I (N = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{I G)} (N = 68)
p-érték			p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

A) A különbség az aflibercept 2 mg Q4 mínusz a kontroll

B) A különbség és konfidenciaintervallum (CI) régióra (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni régió GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategóriára ($> 20/200$ és $\leq 20/200$) korrigált Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) teszttel került kiszámolásra

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (legjobb korrigált látásélesség)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata)

LOCF: Last Observation Carried Forward (az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével)

SD: Szórás

LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga

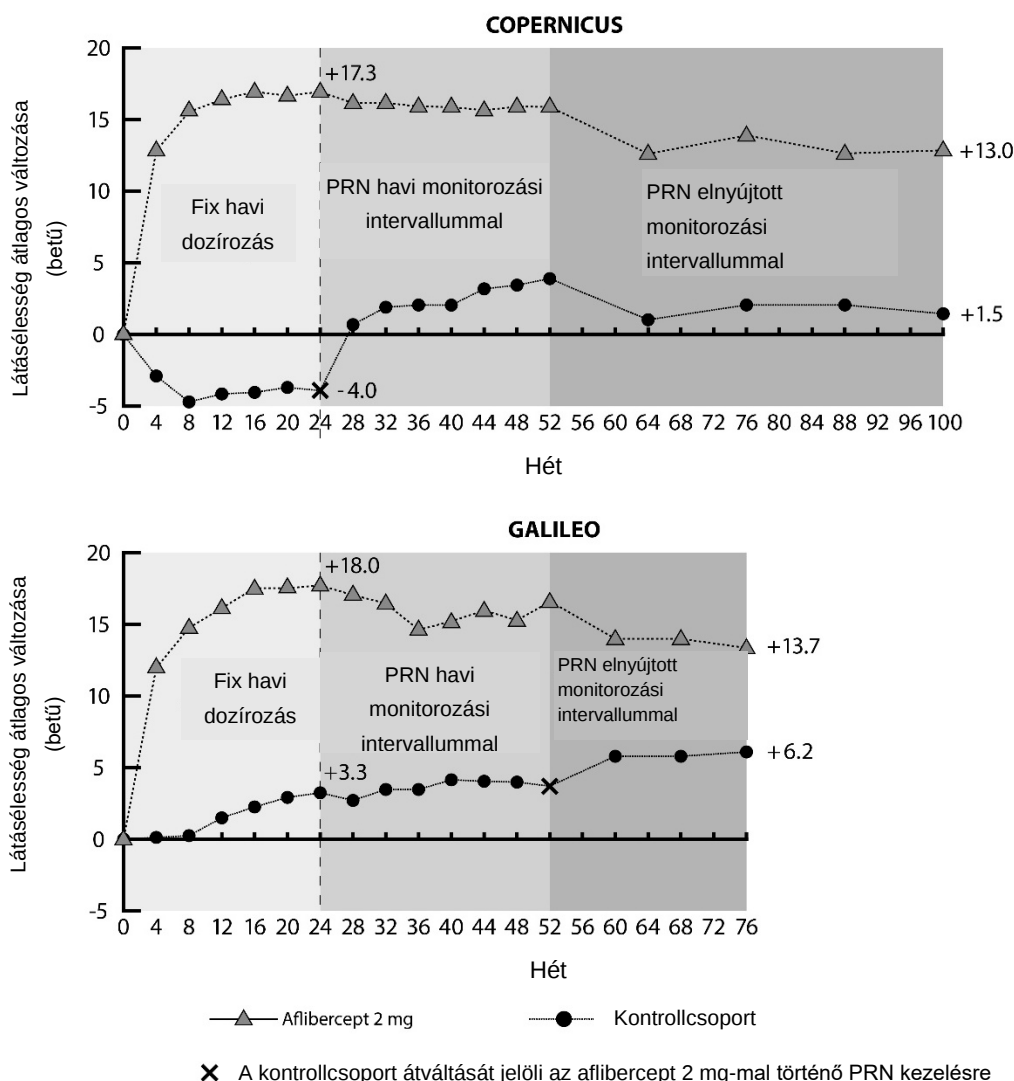
D) A legkisebb négyzetek átlagának különbsége és a konfidenciaintervallum (CI) faktoros kezelési csoporttal kiegészített ANCOVA modell alapján, régió (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni régió GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategória ($> 20/200$ és $\leq 20/200$).

E) A COPERNICUS vizsgálatban a kontrollcsoport betegek afliberceptet kaphattak szükség szerint a 24. héttől az 52. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket 4 hetente ellenőrizték.

F) A COPERNICUS vizsgálatban mind a kontrollcsoport betegek, mind az aflibercept 2 mg betegek kaphattak szükség szerint aflibercept 2 mg-ot az 52. héttől a 96. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket kötelezően negyedévente ellenőrizték, de ha szükség volt rá, akár 4 hetenként is kontrollálhatták őket.

G) A GALILEO vizsgálatban mind a kontrollcsoport betegek, mind az aflibercept 2 mg betegek kaphattak szükség szerint aflibercept 2 mg-ot az 52. héttől a 68. hétig 8 hetente; a betegeket kötelezően 8 hetente ellenőrizték.

2. ábra: A látásélesség átlagos változása kezelési csoportonként a 76/100. héten a kiindulási értékhez képest a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatok alapján (teljes elemzési csoport)



A GALILEO vizsgálatban az aflibercept-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 86,4% (n = 89), az álkezelésben részesült csoportban 79,4% (n = 54) volt. A 24. héten ez az arány 91,8% (n = 89) volt az aflibercept-csoportban és 85,5% (n = 47) az álcsoportban. Ez az arány a 76. hétig megtartott volt, 84,3% (n = 75) az aflibercept-csoportban és 84,0% (n = 42) az álcsoportban.

A COPERNICUS vizsgálatban az aflibercept-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 67,5% (n = 77), az álkezelésben részesült csoportban 68,5% (n = 50) volt. A 24. héten ez az arány 87,4% (n = 90) volt az aflibercept-csoportban és 58,6% (n = 34) az álcsoportban. Ez az arány a 100. hétig megtartott volt, 76,8% (n = 76) az aflibercept-csoportban és 78,0% (n = 39) az álcsoportban. Az álkezelésben részesült csoport betegek a 24. héttől beválaszthatók voltak az aflibercept-kezelésben részesülők csoportjába.

Az aflibercept-kezelés mind a perfundált, mind a nem perfundált betegek kiindulási alcsoportjában hasonlóan kedvező hatással volt a látásfunkcióra. A hatásossági eredmények minden értékelhető alcsoportban (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, CRVO fennállásának ideje) minden vizsgálatban egyezett a teljes populációval kapott eredményekkel.

A GALILEO és COPERNICUS vizsgálatok összevont adatelemzésében, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ 25) szerint,

az aflibercept az előre meghatározott másodlagos hatásossági végpontban klinikailag jelentős változásokat mutatott. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásának felelt meg.

Macula oedema BRVO következtében

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrolllos, a hemi-retinalis vena occlusio eseteit is magába foglaló BRVO (VIBRANT) következtében kialakult macula oedemában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban értékelték. Összesen 181 (aflibercepttel 91) kezelt beteg volt értékelhető hatásosság tekintetében. A betegek életkora a 42 és 94 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 65 év volt. Ebben a BRVO vizsgálatban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 58%-a (53/91) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 23% (21/91) volt 75 éves vagy idősebb. A vizsgálatban a betegeket 1:1 arányban randomizálták vagy a kezdeti 6 hónapban havi rendszerességgel adott, majd 8 hetente adott 2 mg aflibercept-kezelésre vagy a kezdetben alkalmazott lézeres fotokoagulációra (lézeres kontrollcsoport). A betegek a lézeres kontrollcsoportban legkorábban a 12. hét elején részesülhettek további lézeres fotokoagulációban (úgynevezett „kiegészítő lézeres kezelés”), amennyiben szükség volt rá. A minimum időintervallum a lézeres fotokoagulációs kezelések között 12 hét volt. Előre meghatározott kritériumok szerint a 24. héttől a lézeres kezelés csoportban lévő betegek kaphattak kiegészítő kezelést 2 mg aflibercepttel, 3 hónapon keresztül 4 hetente, majd ezt követően 8 hetente.

A VIBRANT vizsgálatban az elsődleges végpont azon betegek hányada volt, akiknél legalább 15 betű javulás volt tapasztalható a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) a 24. héten, a kezdeti értékhez viszonyítva és az aflibercept-csoport hatékonyabbnak bizonyult a lézeres kontrollhoz képest.

A másodlagos hatásossági végpont a látásélesség változása volt a 24. hétre a kiindulási értékhez képest, ami statisztikailag szignifikáns volt az aflibercept javára a VIBRANT vizsgálatban. A látásjavulás gyorsan ment végbe, a 3. hónapban elérve a maximumot, mely hatás kitartott a 12. hónapig.

A lézeres csoportban 67 beteg kapott kiegészítő kezelést aflibercepttel a 24. héttől (aktív kontroll/aflibercept 2 mg csoport), mely kezelés a látásélességben körülbelül 5 betű javulást eredményezett a 24. héttől az 52. hétig.

A VIBRANT vizsgálatról részletes információ a 4. táblázatban és a 3. ábrán található.

4. táblázat: Hatásossági végpontok a 24. és az 52. héten (teljes elemzési csoport, LOCF) a VIBRANT vizsgálatban

Hatásossági végpont	VIBRANT			
	24. hét		52. hét	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Aktív kontroll (lézer) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)^{D)}	Aktív kontroll (lézer)/ aflibercept 2 mg^{E)} (N = 90)
Azon betegek hányada, akiknek ≥ 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége a kiindulási értékhez képest (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Súlyozott különbség ^{A,B} (%) (95%-os CI) p-érték	26,6% (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p = 0,0296	
A legjobb korrigált látásélesség (BCVA) átlagos változása az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
LS átlag különbsége ^{A,C} (95%-os CI) p-érték	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Különbség az aflibercept 2 mg Q4 és a lézeres kontroll között

^{B)} A különbség és a 95%-os CI a Mantel–Haenszel súlyozási séma alapján számolva, a régióra (Észak Amerika vs. Japán) és a kiindulási BCVA kategóriára korrigálva ($> 20/200$ és $\leq 20/200$)

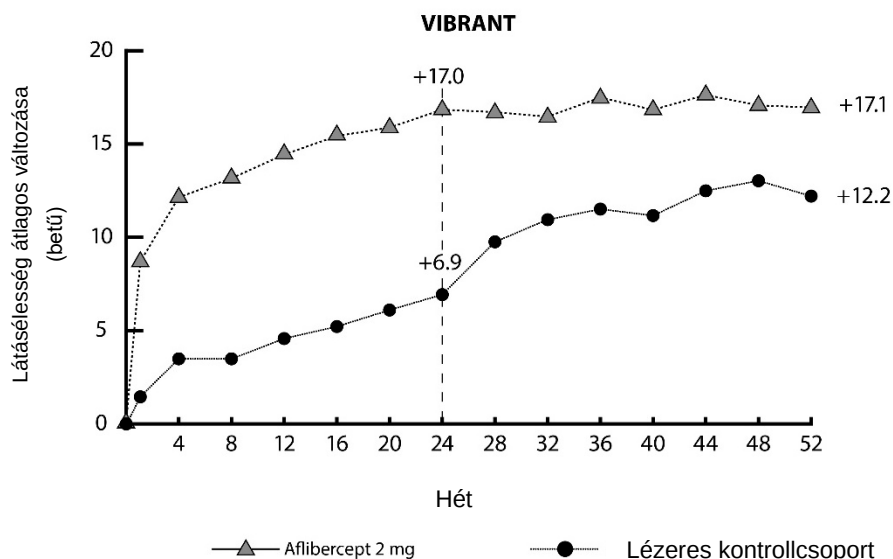
^{C)} A legkisebb négyzetek átlagának különbsége és a 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, ahol a kezelési csoport, a kiindulási BCVA kategória ($> 20/200$ és $\leq 20/200$) és a régió (Észak Amerika vs. Japán) fix értékek és a kiinduláskor mért BCVA kovariáns.

^{D)} A 24. héttől a kezelési intervallum az aflibercept-kezelési csoportban minden résztvevőnél 4 hétről 8 hétre lett kiterjesztve a 48. hétig.

^{E)} A 24. héttől a lézeres csoport tagjai kiegészítő aflibercept-kezelésben részesülhettek, amennyiben az előre meghatározott besorolási feltételekből legalább egynek megfeleltek. Ebből a csoportból összesen 67 résztvevő kapott kiegészítő aflibercept-kezelést. A kiegészítő aflibercept-kezelés kötött volt, 4 hetente 2 mg aflibercept 3 alkalommal, amit a 8 hetente beadott injekciók követtek.

^{F)} Nominális p-érték

3. ábra: A legjobb korrigált látásélesség (BCVA) átlagos változása az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest az 52. hétig a VIBRANT vizsgálatban.



Kezdetben a perfundált betegek aránya az aflibercept-csoportban 60%, míg a lézeres csoportban 68% volt. A 24. hétre ez az arány 80% és 67%-ra változott. Az aflibercept-csoportban a perfundált betegek aránya az 52. hétig változatlan volt. A lézeres csoportban, ahol a betegek alkalmasak voltak a kiegészítő aflibercept-kezelésre a 24. héttől, a perfundált betegek aránya 78%-ra növekedett az 52. hétre.

Diabeteses macula oedema

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, DMO-s betegekkel végzett vizsgálatban értékelték (VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO}). Összesen 862 beteg volt kezelve és volt értékelhető a hatásosság tekintetében, 576 az aflibercept-csoportban. A betegek életkora a 23 és 87 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 63 év volt. Ezekben a DMO vizsgálatokban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 47%-a (268/576) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 9% (52/576) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegek többségének 2-es típusú diabetes mellitusa volt.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 3 adagolási rend valamelyikébe:

- 1) aflibercept 2 mg, kezdetben havi rendszerességgel 5 injekció, majd 8 hetente (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept 2 mg, 4 hetente (aflibercept 2Q4); és
- 3) a macula lézeres fotokoagulációja (aktív kontroll).

A 24. héttől kezdődően azok a betegek, akiknek a látása előre meghatározott küszöbértéket elérően romlott, kiegészítő kezelést kaphattak: az aflibercept-csoport betegeinek lézeres, míg a kontrollcsoport betegeinek aflibercept-kezelést adhattak.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a BCVA átlagos változása volt a vizsgálat megkezdése és az 52. hét között és mind az aflibercept 2Q8, mind pedig az aflibercept 2Q4 csoportban is statisztikai szignifikanciát mutatott és hatásosabbnak bizonyult a kontrollcsoportnál. Ez az előny a 100. hétig megmaradt.

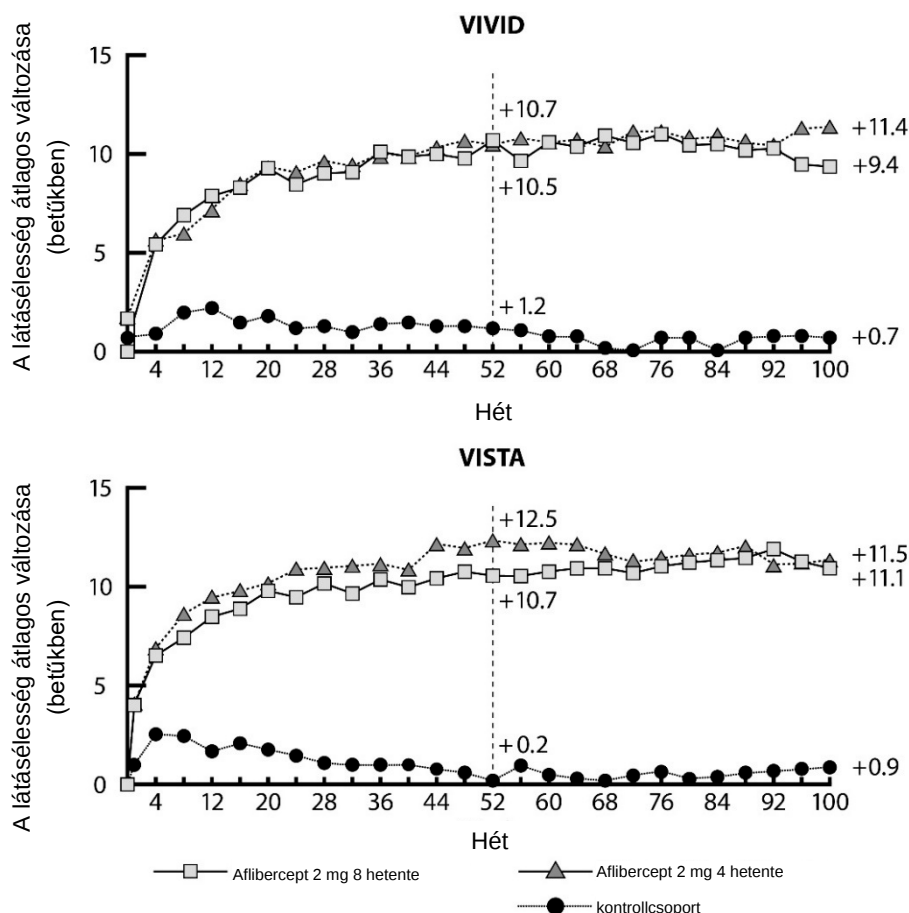
A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatok elemzéseinek részletes eredményeit az alábbi 5. táblázat és 4. ábra tünteti fel.

5. táblázat: A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatok hatásossági végpontjai az 52. és a 100. héten (teljes elemzési csoport, LOCF)

Hatásossági végpontok	VIVID ^{DMO}						VISTA ^{DMO}					
	52. hét			100. hét			52. hét			100. hét		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)
A BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest az ETDRS ^E betűértékkel mérve	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Legkisebb négyzetek átlagának különbsége ^{B,C,E} (97,5%-os 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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest ≥ 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélesség	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Korrigált különbség ^{D,C,E} (97,5%-os CI)	24,2% (13,5; 34,9)	23,3% (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 A havonta egyszer, összesen 5 alkalommal adott injekciós kezelés megkezdését követően
- ^B A legkisebb négyzetek átlaga és a CI az ANCOVA modellen alapult, amelynél a kiindulási BCVA mérés volt a kovariáns és egy tényező a kezelési csoport vonatkozásában. Ezenfelül a régiót (Európa/Ausztrália vs. Japán) vonták be tényezőként a VIVID^{DMO} vizsgálatba és a kórelőzményben szereplő MI-t és/vagy CVA-t mint tényezőt a VISTA^{DMO} vizsgálatba.
- ^C Különbség az aflibercept-csoport mínusz az aktív kontroll (lézeres) csoport között
- ^D A különbséget konfidenciaintervallummal (CI) és statisztikai próbával számították ki, a Mantel–Haenszel súlyozási rendszerrel, amit a régióval korrigáltak (Európa/Ausztrália vs. Japán) a VIVID^{DMO} vizsgálat esetén, míg a kórelőzményben szereplő MI-vel vagy CVA-val a VISTA^{DMO} vizsgálat esetén
- ^E BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)
LS: az ANCOVA-ból származó legkisebb négyzetek átlaga
CI: konfidenciaintervallum

4. ábra: A BCVA átlagos változása a vizsgálat megkezdése és a 100. hét között, ETDRS betűértékkel mérve a VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatok során



A kezelés hatásai az értékelhető alcsoportokban (pl. életkor, nem, rassz, kiindulási HbA1c-szint, kiindulási látásélesség, korábbi anti-VEGF-terápia) minden vizsgálatban és az összevont elemzésben általában véve egyeztek a teljes populációban kapott eredményekkel.

A VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatokban 36 (9%) és 197 (43%) beteg kapott korábban anti-VEGF-terápiát, 3 hónapos vagy hosszabb kimosási szakasszal. A korábban VEGF-gátló terápiában részesült betegek alcsoportjában a kezelés hatásai hasonlóak voltak az azoknál a betegeknek tapasztaltakhoz, akik nem kaptak VEGF-gátlót.

A kétoldali betegségben szenvedők alkalmasak voltak, hogy anti-VEGF-kezelésben részesüljenek a másik szemük esetében is, ha a kezelőorvos ezt szükségesnek állapította meg. A VISTA^{DMO} vizsgálatban az aflibercepttel kezelt betegek közül 217-en (70,7%) kaptak mind a két szemükbe aflibercept injekciót a 100. hétig, míg a VIVID^{DMO} vizsgálatban az aflibercepttel kezelt betegek közül 97-en (35,8%) kaptak egyéb anti-VEGF-kezelést a másik szemükbe.

Egy független összehasonlító vizsgálatban (DRCR.net Protocol T) olyan flexibilis adagolási rendet alkalmaztak, mely az OCT és a látás ismételt kezelésének szigorú kritériumain alapult. Az aflibercepttel kezelt csoportban (n = 224) az 52. héten ez az adagolási rend átlagosan 9,2 injekciót jelentett a betegeknek, mely hasonlóan adódott az aflibercept 2Q8 (2 mg aflibercept 8 hetente) csoportban felhasznált adagok számához a VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatokban. Míg az aflibercept kezelési csoport általános hatásossága a Protocol T vizsgálatban hasonlóan adódott az aflibercept 2Q8 csoporthoz a VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatokban. Átlagosan 13,3 betűnyi javulás volt tapasztalható a látásban – a betegek 42%-ánál legalább 15 betűnyi – a Protocol T vizsgálatban. A biztonságossági eredmények azt mutatták, hogy a szemészeti és nem szemészeti jellegű nemkívánatos

események (beleértve az arteriás thromboemboliás eseményeket [ATE] is) összesített előfordulási gyakorisága hasonló volt az összes kezelési csoportban a vizsgálatok mindegyikében, illetve a vizsgálatok között.

A VIOLET vizsgálat – egy DMO-betegek körében végzett, 100 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos vizsgálat – az aflibercept 2 mg három különböző adagolási rendjét hasonlította össze a DMO terápiájában egy legalább 1 évig tartó, állandó időközökben végzett kezelést követően: a kezeléseket 5 egymást követő havi dózissal indították, amit 2 havonta történő adagolás követett. A vizsgálat az aflibercept 2 mg non-inferioritását értékelte egyrészt a kiterjesztett („treat-and-extend”) adagolási rend (2T&E, ahol az injekciók közötti intervallum minimum 8 hét volt és azt fokozatosan növelték a klinikai és anatómiai eredmények alapján), másrészt az aflibercept 2 mg szükség szerint adagolása (2PRN, ahol a betegeket 4 hetente vizsgálták, és szükség esetén [a klinikai és anatómiai eredmények alapján] adtak injekciót) vonatkozásában – az aflibercept 2 mg 8 hetenkénti adagolásával (2Q8) szemben – a kezelés második és harmadik évében.

Az elsődleges hatásossági végpont (a BCVA változása a kiindulási értéktől az 52. hétre) $0,5 \pm 6,7$ betű volt a 2T&E-csoportban, illetve $1,7 \pm 6,8$ betű volt a 2PRN-csoportban, ami a 2Q8-csoportnál mért $0,4 \pm 6,7$ betű értékkel történő összevetésben statisztikai non-inferioritás elérését jelenti ($p < 0,0001$ mindkét összehasonlításban; non-inferioritási határérték 4 betű). A BCVA kiindulási értéktől 100. hétre történő változása összhangban volt az 52. hét eredményeivel: $-0,1 \pm 9,1$ betű a 2T&E-csoportban, illetve $1,8 \pm 9,0$ betű a 2PRN-csoportban a 2Q8-csoportnál mért $0,1 \pm 7,2$ betű értékhez képest.

100 hét alatt az injekciók átlagos száma 12,3 volt a 2Q8fix-csoportban, 10,0 a 2T&E-csoportban, illetve 11,5 volt a 2PRN-csoportban.

A szemészeti és szisztémás biztonságossági profil mindhárom kezelési csoportban hasonló volt a VIVID és a VISTA kulcsfontosságú (pivótális) vizsgálatokban megfigyeltékhez.

A 2T&E-csoportban a kezelések közötti intervallumok növelésének és csökkentésének mértéke a vizsgáló döntése alapján történt; az intervallum növelésének javasolt mértéke 2 hét volt a vizsgálatban.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezeléssel kontrollált vizsgálat során értékelték kezelésben korábban nem részesült, myopia okozta CNV-ban szenvedő ázsiai betegeknél. Összesen 121 beteget kezeltek és volt a hatásosság szempontjából értékelhető (ebből 90 aflibercepttel). A betegek életkora a 27 és 83 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 58 év volt. Ebben a CNV vizsgálatban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 36%-a (33/91) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 10% (9/91) volt 75 éves vagy idősebb.

A betegeket 3:1 arányban randomizálták 2 mg aflibercept intravitrealis alkalmazására vagy álinjekciók alkalmazására, amelyekből egyet a vizsgálat kezdetén adtak be. A további injekciókat havonta alkalmazták, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult a 24. hétig, amikor is az elsődleges végpontot értékelték. A 24. héten az eredetileg álkezelésre randomizált betegek megkaphatták az aflibercept első dózisát; majd ezt követően mindkét csoport betegei továbbra is kaphattak újabb injekciókat, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult.

Az elsődleges végpont (a BCVA-ban bekövetkezett változás) és a megerősítő másodlagos hatásossági végpont (a BCVA-ban 15 betűs javulást mutató betegek aránya) tekintetében a kezelési csoportok között a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. héten észlelt különbség statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az aflibercept esetében. A két végpont tekintetében észlelt különbségek a 48 héten át fennmaradtak.

A MYRROR vizsgálat elemzéséből származó részletes eredményeket a 6. táblázat és az 5. ábra mutatja be alább.

6. táblázat: Hatásossági végpontok a 24. héten (elsődleges elemzés) és a 48. héten a MYRROR vizsgálatban (teljes elemzési adatkészlet a LOCF^{A)} módszerrel)

Hatásossági végpont	MYRROR			
	24. hét		48. hét	
	Aflibercept 2 mg ^{I)} (N = 90)	Álkezelés (N = 31)	Aflibercept 2 mg ^{I)} (N = 90)	Álkezelés/ aflibercept 2 mg ^{I)} (N = 31)
A BCVA ^{B)} -ban bekövetkezett átlagos változás az ETDRS betűszám alapján mérve a vizsgálat kezdetéhez képest (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
A legkisebb négyzetek átlagának különbsége (LS mean) ^{C,D,E)} (95%-os CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
A vizsgálat kezdetéhez képest ≥ 15 betűs javulást elérő betegek aránya	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Súlyozott különbség ^{D,F)} (95%-os CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)

B) BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standard deviáció

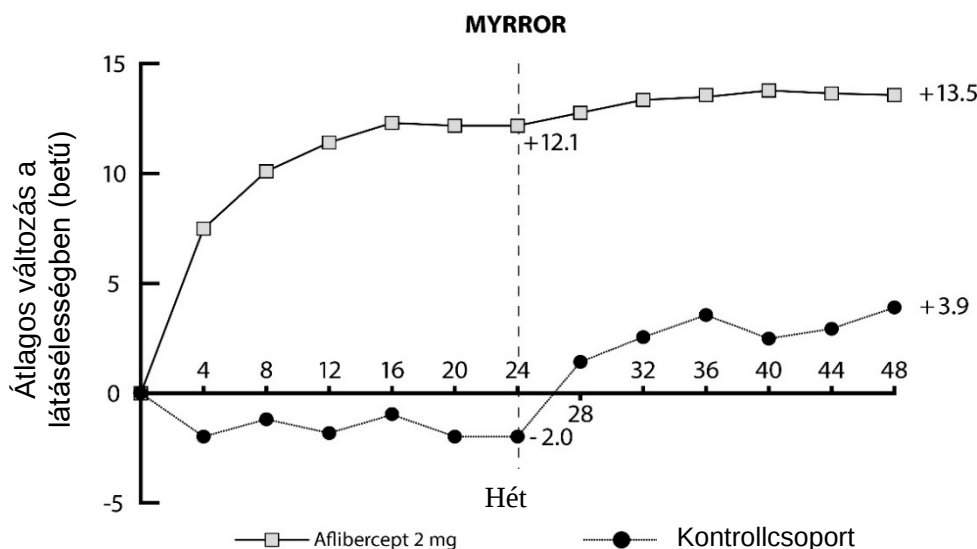
C) LS mean: az ANCOVA modellből származó legkisebb négyzetek átlaga

D) CI: konfidenciaintervallum

E) LS mean és 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, melyben a kezelési csoport és az ország (ország megjelölés) volt a fix hatás, a vizsgálat kezdetén kapott BVCA pedig a kovariáns.

F) A különbség és a 95%-os CI kiszámítása a Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) próbával történt, amelyet korrigáltak az országra (országmegjelölések)

5. ábra: A MYRROR vizsgálatban a vizsgálat kezdetén tapasztalt látásélességben a 48. hétre bekövetkezett átlagos változás kezelési csoportonként (teljes elemzési adatállomány, LOCF)



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az aflibercept vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az afliberceptet közvetlenül az üvegtestbe adják be azért, hogy helyi hatását a szemben fejtsse ki.

Felszívódás / Eloszlás

Az intravitrealis alkalmazást követően az aflibercept a szemből lassan szívódik fel a szisztémás keringésbe, és ott elsősorban a VEGF-fel képzett inaktív, stabil komplexként figyelhető meg. Ugyanakkor csak a „szabad aflibercept” képes az endogén VEGF megkötésére.

Neovascularis nedves AMD-ben szenvedő, 6 beteggel végzett, gyakori mintavételt alkalmazó, farmakokinetikai alvizsgálatban a 2 mg-os intravitrealis injekció beadását követő 1-3 napban a szabad aflibercept maximális plazmakoncentrációja (szisztémás C_{max}) alacsony, átlagosan körülbelül 0,02 mikrogramm/ml volt (tartomány: 0-0,054), míg majdnem minden beteg esetében a gyógyszer kimutathatatlan volt két héttel az alkalmazást követően. Ha az afliberceptet 4 hetente, intravitrealisan alkalmazzák, akkor nem halmozódik fel a plazmában.

A szabad aflibercept átlagos maximális plazmakoncentrációja körülbelül 50-500-szor alacsonyabb volt, mint az az aflibercept-koncentráció, amely az állatmodellek szerint a szisztémás VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges. Ezen modellekben vérnyomásváltozást figyeltek meg, miután a keringésben lévő szabad aflibercept szintje elérte a körülbelül 10 mikrogramm/ml-t, majd amint az aflibercept szintje körülbelül 1 mikrogramm/ml alá süllyedt, a vérnyomás visszatért a kiindulási értékre. A betegeknél alkalmazott 2 mg-os intravitrealis adag után, számítások szerint, a szabad aflibercept átlagos maximális koncentrációja 100-szor alacsonyabb, mint az az aflibercept-koncentráció, amely a szisztémás VEGF felének megkötéséhez szükséges volt (2,91 mikrogramm/ml) egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban. Ezért a szisztémás farmakodinámiai hatások, úgymint a vérnyomásváltozás előfordulása nem valószínű.

A CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő betegekkel végzett farmakokinetikai alvizsgálatokban a szabad aflibercept átlagos C_{max} értéke a plazmában közel azonos volt, 0,03 és 0,05 mikrogramm/ml tartományban, valamint az egyéni értékek nem voltak magasabbak 0,14 mikrogramm/ml-nél. Ezt követően a szabad aflibercept plazmakoncentrációja általában egy héten belül a kimutathatósági határ közelébe ért vagy az alá csökkent; a már nem detektálható koncentrációkat minden beteg esetében a 4. hét végére, a következő injekciózás előtt elérték.

Elimináció

Mivel az aflibercept fehérje alapú gyógyszer, nem végeztek a metabolizmusával kapcsolatos vizsgálatokat.

A szabad aflibercept a VEGF megkötése után azzal stabil, inert komplexet képez. Akárcsak más nagyméretű fehérjék esetén is, feltételezik, hogy mind a szabad, mind a kötött aflibercept is proteolitikus lebomlás révén távozik a szervezetből.

Vesekárosodás

Az aflibercepttel nem végeztek specifikus vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A farmakokinetikai elemzés szerint, amelyet a VIEW2 vizsgálat betegeivel végeztek, akiknek 40%-a szenvedett vesekárosodásban (24% enyhe, 15% közepes és 1% súlyos), a minden 4. vagy 8. heti intravitrealis alkalmazást követően nem találtak különbséget a hatóanyag plazmakoncentrációjában.

Hasonló eredményeket láttak CRVO-ban szenvedő betegek esetén a GALILEO vizsgálatban, illetve DMO-ban szenvedő betegeknél a VIVID^{DMO} vizsgálatban, illetve myopia okozta CNV-ben szenvedő betegeknél a MYRROR vizsgálatban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai ismételt adagolási dózistoxicitási vizsgálatok során tapasztalt hatásokat csak olyan szisztémás expozíciós szinteknél figyelték meg, amelyek meghaladják a tervezett klinikai dózis intravitrealis alkalmazása után mérhető maximális humán expozíciós szintet, így ezek klinikai jelentősége csekély.

A maximális humán expozíciós szintet meghaladó szisztémás expozíciót okozó mennyiségű aflibercepttel intravitrealisan kezelt majmok esetében az orrkagylók légúti hámjának erózióit és fekélyeit figyelték meg. A szisztémás expozíció a szabad aflibercept C_{max} -, illetve AUC-értéke alapján 200-szor, illetve 700-szor magasabbnak mutatkozott, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel. Majmok esetében, a 0,5 mg/szemnek megfelelő, káros hatást nem okozó szintnél (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) a szisztémás expozíció a C_{max} -, illetve az AUC-érték alapján 42-szer, illetve 56-szor magasabbnak mutatkozott.

Az aflibercept mutagén vagy karcinogén hatásával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

Az aflibercept intrauterin fejlődésre gyakorolt hatását egy embriofötális fejlődési vizsgálat során igazolták, amelyet vemhes nyulakkal, a gyógyszer intravénás (3-60 mg/ttkg) és subcutan (0,1-1 mg/ttkg) alkalmazásával végeztek. Az anyai NOAEL 3 mg/ttkg-os és 1 mg/ttkg-os dózisonál volt. Fejlődési NOAEL-t nem azonosítottak. 0,1 mg/ttkg dózisonál a C_{max} - és kumulatív AUC-értékek alapján a szabad aflibercept szisztémás expozíciója 17-szer, illetve 10-szer magasabb volt, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel.

A férfi és női termékenységre kifejtett hatásokat egy majmokkal végzett, 6 hónapos vizsgálatban tárták fel, amelynek során intravénásan, 3-30 mg/ttkg-os dózistartományban alkalmaztak afliberceptet. A menstruáció elmaradását vagy rendszertelenné válását összefüggésbe hozták a női reprodukciós hormonszintek változásával, továbbá a spermiumok morfológiájának és motilitásának változását észlelték az összes dózisszint esetén. A 3 mg/ttkg-os intravénás adagot követően észlelt szabad aflibercepttel kapcsolatos C_{max} - és AUC-értékek alapján a szisztémás expozíció körülbelül 4900-szor

és 1500-szor magasabb volt, mint az embereknél a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően megfigyelt expozíció. Az összes változás reverzibilis volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

poliszorbát 20 (E 432)
hisztidin-hidroklorid-monohidrát (a pH beállításához)
hisztidin (a pH beállításához)
nátrium-klorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A bontatlan buborékcsoomagolást legfeljebb 24 óráig lehet a hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni. A buborékcsoomagolás felbontása után aseptikus körülmények között járjon el!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Oldat előretöltött fecskendőben (ciklikus olefin polimer), amely adagjelző vonal jelöléssel, dugattyúfedővel (klórbutil gumi), valamint Luer-záras adapterrel és védőkupakkal (klórbutil gumi) van ellátva. A kinyerhető térfogat előretöltött fecskendőnként legalább 0,09 ml. Kiszerelés: 1 db előretöltött fecskendő.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszeri alkalommal, egy szem kezelésére használatos. Az előretöltött fecskendő többszöri adagolású alkalmazása növelheti a kontamináció és a következményes fertőzések kockázatát.

A steril, előretöltött fecskendő buborékcsoomagolását ne nyissa ki a tiszta, beadásra szolgáló helyiségen kívül. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Az előretöltött fecskendő többet tartalmaz a 2 mg aflibercept (megfelel 0,05 ml-nek) ajánlott dózishoz.

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiekből bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja ki.

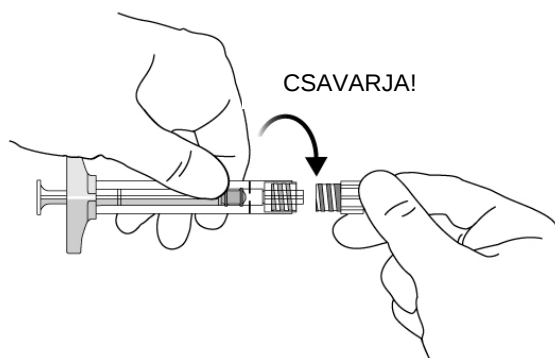
Az intravitrealis injekciózáshoz 30 G × ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni. Ezt az orvosi eszközt nem tartalmazza a csomag.

Az előretöltött fecskendővel kapcsolatos használati utasítás

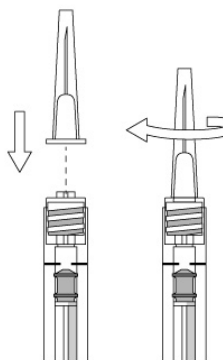
Az előretöltött fecskendő felnőtteknél történő alkalmazására való előkészítéséhez kövesse az alábbi lépéseket.

1. Amikor készen áll a Baiama beadására, nyissa ki a dobozt, és vegye ki a sterilizett buboréksomagolást. Óvatosan nyissa fel a buboréksomagolást, és közben biztosítsa, hogy a tartalma steril maradjon. Az összeillesztésig tartsa a fecskendőt a steril tálcán.
2. Aszeptikus technika alkalmazásával vegye ki a fecskendőt a sterilizett buboréksomagolásból.

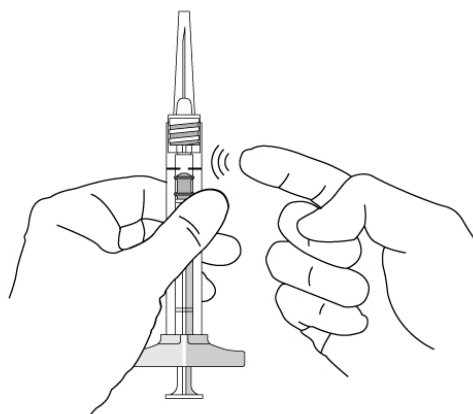
3. A fecskendő kupakjának eltávolításához tartsa a fecskendőt az egyik kezében, míg a másik kezének hüvelyk- és mutatóujjával fogja meg a fecskendő kupakját. Figyelem! A fecskendő kupakját le kell csavarni! (Ne pattintsa!).



4. Megjegyzés: A dugattyúrúd nincs rögzítve a gumidugóhoz, hogy ne kerüljön veszélybe a készítmény sterilitása!
5. Aszeptikus technika alkalmazásával óvatosan csavarja rá az injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjára.

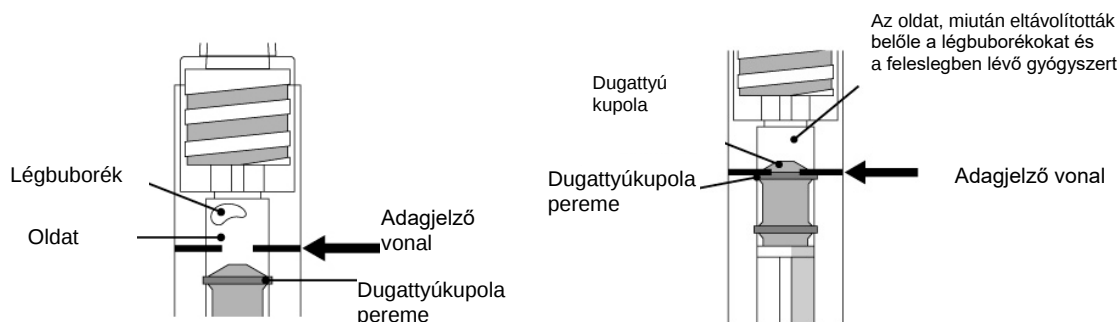


6. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.



7. A felesleges térfogatot el kell távolítani a beadás előtt. Távolítsa el az összes buborékot, valamint **nyomja ki a feleslegben lévő gyógyszert oly módon, hogy a dugattyút lassan tolja előre addig, amíg a dugattyú kupolájának pereme (nem a teteje) egyvonalba kerül a fecskendőn lévő adagjelző vonallal** (ez megfelel 0,05 ml-nek, azaz 2 mg afliberceptnek).

Megjegyzés: A dugattyú pontos helyzetbe állítása nagyon fontos, mivel a nem megfelelő dugattyú helyzet az előírt adagnál több, vagy kevesebb mennyiség beadásához vezethet.



8. Injektáláskor óvatosan és változatlan nyomással tolja előre a dugattyút. Ne fejtse ki további nyomóerőt, miután a dugattyú elérte a fecskendő alját. **Ne adja be a fecskendőben látható maradék oldatot.**
9. Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. Az előretöltött fecskendő többszöri adagolású alkalmazása növelheti a kontamináció és a következményes fertőzések kockázatát. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1887/002

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. január 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baiama 40 mg/ml oldatos injekció injekciós üvegben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Az oldatos injekció 40 mg afliberceptet* tartalmaz milliliterenként.

A kinyerhető térfogat injekciós üvegenként legalább 0,1 ml, amely legalább 4 mg afliberceptnek felel meg. Ez egyszeri hasznos adagként 0,05 ml beadását teszi lehetővé, amely 2 mg afliberceptet tartalmaz.

*Fúziós fehérje, amely a humán VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeit a humán IgG1 Fc részéhez kapcsolva tartalmazza, és amelyet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítanak elő.

Ismert hatású segédanyag

Az oldatos injekció 0,3 mg poliszorbát 20-at (E 432) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció)

Átlátszó, színtelen vagy halványsárga és izoozmotikus oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Baiama felnőtteknél a következők kezelésére javallott:

- neovasculáris (nedves) időskori macula-degeneratio (AMD) (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés retinalis vena occlusio (RVO – retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében kialakult macula oedema miatt (lásd 5.1 pont),
- látáscsökkenés diabeteses macula oedema (DMO) következtében (lásd 5.1 pont),
- myopia okozta choroidealis neovascularisatio (myopia okozta CNV) miatti látásromlás (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Baiama kizárólag intravitrealis injekciózásra használható.

A Baiama-t kizárólag intravitrealis injekciók beadásában jártas szemész szakorvos adhatja be.

Adagolás

Nedves AMD

A Baiama ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

A Baiama-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, három egymást követő adagig, a kezelési intervallum ezután 2 havonta egy injekció.

A látási és/vagy anatómiai eredményeket figyelembe véve a kezelőorvos döntése alapján, a kezelés időintervalluma megtartható 2 havi ismétlődő kezelésként vagy a továbbiakban a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint növelhető, amelyben az injekciók beadása között eltelt időtartamot 2 vagy 4 hetes emelésekkel növelik mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények állandóak maradnak. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően kell csökkenteni.

Az egyes injekciók beadása között nincs szükség ellenőrző vizsgálatra. Azonban a kezelőorvos döntése alapján az ellenőrző vizsgálatok gyakoribbak lehetnek, mint az injekció beadások.

4 hónapot meghaladó vagy 4 hétnél rövidebb kezelési időintervallummal nem végeztek vizsgálatokat (lásd 5.1 pont).

Macula oedema RVO (retinális vénás ág vagy vena centralis retinae elzáródása) következtében

A Baiama ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

A kezdő injekciót követően a kezelést havonta egyszer adják. Két adag beadása közötti intervallum nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Amennyiben a látási és anatómiai eredmények azt mutatják, hogy a betegnek nem származik előnye a további kezelésből, a Baiama alkalmazását abba kell hagyni.

A havonta egyszer történő kezelést a maximális látásélesség eléréséig és/vagy addig kell folytatni, amíg már nincs a betegség aktivitására utaló jel. Három vagy több egymást követő, havonkénti injekcióra lehet szükség.

A kezelés ezt követően a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatható, a kezelések közötti időszak fokozatos növelésével mindaddig, amíg a látási és/vagy anatómiai eredmények stabilak maradnak, azonban a rendelkezésre álló adatok nem elegendőek ahhoz, hogy következtetni lehessen a kezelések közötti intervallumok hosszára. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések közötti intervallumot ennek megfelelően csökkenteni kell.

A monitorozást és a kezelési rendet a kezelőorvosnak kell a beteg kezelésre adott egyéni válaszreakciója alapján meghatároznia.

A betegségaktivitás monitorozásának része lehet a klinikai vizsgálat, valamint a funkcionális vagy képalkotó módszerek alkalmazása (pl. optikai koherencia tomográfia vagy fluoreszcens angiográfia).

Diabeteses macula oedema

A Baiama ajánlott adagja 2 mg aflibercept, amely 0,05 ml-nek felel meg.

A Baiama-kezelés havonta egy injekcióval kezdődik, öt egymást követő adagig, amelyet aztán 2 havonta egy injekció beadása követ.

A látási és/vagy anatómiai eredmények orvosi értékelése alapján a kezelések közötti időintervallum fenntartható 2 haviként vagy személyre szabható, például kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint, amelyben a kezelések között eltelt időtartamot általában alkalmanként 2 héttel

növelik a stabil látási és/vagy anatómiai eredmények fenntartása érdekében. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre a 4 hónapnál hosszabb, kezelések közötti időintervallumokra vonatkozóan. Amennyiben a látási és/vagy anatómiai eredmények romlanak, a kezelések között eltelt időtartamot ennek megfelelően csökkenteni kell.

A 4 hétnél rövidebb injekciós kezelések közötti időintervallumokat nem vizsgálták (lásd 5.1 pont).

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatároznia.

Ha a látási és anatómiai eredmények alapján a betegnek nem származik előnye a kezelés folytatásából, a Baiama-kezelést abba kell hagyni.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

A Baiama ajánlott adagja 2 mg aflibercept egyszeri intravitrealis injekcióban, amely 0,05 ml-nek felel meg.

További adagok adhatók, ha a látási és/vagy az anatómiai eredmények alapján a betegség továbbra is fennáll. A kiújulás ugyanúgy kezelendő, mint az újonnan megnyilvánuló betegség.

Az ellenőrzések gyakoriságát a kezelőorvosnak kell meghatároznia.

A két dózis között eltelt idő nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Különleges betegcsoportok

Máj- és/vagy vesekárosodás

Az aflibercepttel nem végeztek specifikus vizsgálatokat máj- és/vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy a Baiama adagjának módosítása lenne szükséges ezeknél a betegeknél (lásd 5.2 pont).

Idősek

Különleges megfontolások nem szükségesek. DMO-ban szenvedő, 75 évesnél idősebb betegekkel kevés a tapasztalat.

Gyermekek és serdülők

A Baiama biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Az afliberceptnek gyermekek és serdülők esetében a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV javallatokra nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az intravitrealis injekciózást ebben jártas szakorvosnak kell végeznie az egészségügyi normáknak és a vonatkozó irányelveknek megfelelően. Általánosságban elmondható, hogy megfelelő anesztéziát és aszepszist kell biztosítani, beleértve a széles spektrumú mikrobicid anyagok lokális alkalmazását is (pl. povidon-jód a szem körüli bőrön, a szemhéjon és a szemfelszínen). A sebészi kézfertőtlenítés, steril kesztyű, steril kendő és steril szemhéj terpesztő (speculum vagy egyenértékű műszer) alkalmazása javasolt.

Az injekciós tűt 3,5-4,0 mm-rel a limbus mögött, az üvegtestbe kell szúrni, elkerülve a vízszintes meridiánt, a bulbus középpontja felé irányítva. Ezután kerül beadásra a 0,05 ml injekciós térfogat; az egymást követő injekciókat különböző sclera-pontokon kell beszúrni.

Közvetlenül az intravitrealis injekciózás után ellenőrizni kell, hogy nem emelkedett-e a beteg szemnyomása. Ennek megítélésére alkalmas módszer a látóidegfő (papilla) perfúziójának vizsgálata

vagy tonometria végzése. Amennyiben szükséges, a paracentesishez használatos steril műszereknek rendelkezésre kell állniuk.

Az intravitrealis injekciózást követően a beteget tájékoztatni kell, hogy haladéktalanul jelezze, ha endophthalmitisre utaló tünetet észlel (pl. szemfájdalom, vörös szem, fénykerülés, homályos látás).

Minden egyes injekciós üveget csakis egyetlen szem kezelésére szabad alkalmazni. Az injekciós üveg többszöri adagolását alkalmazása növelheti a kontamináció és a következményes fertőzések kockázatát.

Az injekciós üveg az ajánlott 2 mg aflibercept-adagnál (megfelel 0,05 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz. Az injekciós üveg kinyerhető térfogata az a mennyiség, amely felszívható az injekciós üvegből, de nem használandó fel teljesen. A Baiama injekciós üvegből kinyerhető térfogat legalább 0,1 ml. **A többletmennyiséget az ajánlott dózis beadása előtt ki kell nyomni** (lásd 6.6 pont).

Az injekciós üveg teljes mennyiségének beadása túladagoláshoz vezethet. Ahhoz, hogy a többletmennyiséggel a légbuborékok is távozzanak, lassan nyomja be a dugattyút, amíg a dugattyú sík pereme egyvonalba ér a fecskendőn lévő, 0,05 ml-t jelző vonallal (ez megfelel 0,05 ml-nek, azaz 2 mg afliberceptnek) (lásd 4.9 és 6.6 pont).

Az injekciózást követően megmaradt készítményt ki kell dobni.

A gyógyszer alkalmazás előtti kezelésére vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív vagy gyanított ocularis vagy periocularis fertőzés.

Aktív, súlyos intraocularis gyulladás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Az intravitrealis injekciózással összefüggő reakciók

Az intravitrealis injekciózást, beleértve az aflibercept beadását is, összefüggésbe hozták endophthalmitis, intraocularis gyulladás, rhegmatogen retinaleválás, retinaszakadás és iatrogen traumás szürkehályog kialakulásával (lásd 4.8 pont). Az aflibercept beadásakor mindig megfelelő aszeptikus injekciós technikát kell alkalmazni. Ezenkívül a gyógyszer alkalmazása utáni héten a beteget monitorozni kell az esetlegesen kialakuló fertőzés korai kezelésének biztosítása érdekében. A beteget utasítani kell, hogy haladéktalanul számoljon be minden tünetről, amely endophthalmitisre vagy bármely itt felsorolt állapotra utalhat.

Az injekciós üveg az ajánlott 2 mg aflibercept-adagnál (megfelel 0,05 ml oldatos injekciónak) többet tartalmaz. A többlettérfogatot az ajánlott dózis beadása előtt el kell távolítani (lásd 4.2 és 6.6 pont).

Az intravitrealis injekciózást – ideértve az aflibercept beadását is – követő 60 percen belül az intraocularis nyomás emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont). Különleges elővigyázatossággal kell eljárni rosszul kontrollált glaucomában szenvedő betegeknél (a Baiama beadása tilos, amíg az intraocularis nyomás ≥ 30 Hgmm). Minden esetben ellenőrizni kell mind a szemnyomást, mind a látóidegfő perfúzióját, és megfelelő kezelést kell alkalmazni.

Immunogenitás

Mivel ez egy terápiás fehérje, a Baiama-val szemben felléphet immunreakció (lásd 4.8 pont). A betegeknél el kell magyarázni, hogy jelezzék, ha intraocularis gyulladás bármely jelét vagy tünetét

észlelik, pl. fájdalom, fénykerülés vagy vörösség, amelyek a túlérzékenységre utaló klinikai jelek lehetnek.

Szisztémás hatások

VEGF gátlók intravitrealis injekcióját követően jelentettek szisztémás mellékhatásokat, beleértve nem szemészeti haemorrhagiákat és arteriális thromboemboliás eseményeket és fennáll az elméleti kockázata, hogy ezek összefüggésben vannak a VEGF gátlással. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre a CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknek a kórelőzményében a megelőző 6 hónapban stroke, átmeneti ischaemiás rohamok, illetve myocardialis infarctus szerepel. Ilyen betegek kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

Egyéb

Mint minden más, az AMD-re, a CRVO-ra, a BRVO-ra, a DMO-ra és a myopia okozta CNV-re alkalmazott anti-VEGF kezelés esetén, itt is érvényesek az alábbiak:

- Mindkét szemnél egyidejűleg alkalmazott aflibercept-kezelés biztonságosságát és hatásosságát szisztematikusan nem vizsgálták (lásd 5.1 pont). Megnövelheti a szisztémás expozíciót, amely fokozhatja a szisztémás nemkívánatos események kockázatát, amennyiben egyidejűleg bilaterális kezelésre kerül sor.
- Más anti-VEGF (vascularis endothelialis növekedési faktor) készítménnyel történő együttes alkalmazás.
Nem áll rendelkezésre adat az aflibercept és más (szisztémás vagy ocularis) anti-VEGF gyógyszer együttes alkalmazásával kapcsolatban.
- A nedves AMD kezelésére alkalmazott anti-VEGF kezelés után jelentkező retinalis pigment epithelium szakadás kialakulásának rizikófaktorai közé tartozik a kiterjedt és/vagy magas, retinalis pigment epithelium leválás. Az aflibercept-terápia megkezdésekor elővigyázatossággal kell eljárni azon betegeknél, akik a retinalis pigment epithelium szakadása szempontjából fenti rizikófaktorokkal rendelkeznek.
- A kezelést nem szabad alkalmazni rhegmatogen retinaleválásban, illetve 3-as vagy 4-es stádiumú maculalyukak esetén.
- Retinaszakadás esetén az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni, amíg a szakadást megfelelően helyre nem állították.
- Az adagot nem szabad beadni és a kezelést nem szabad folytatni a következő tervezett kezelés előtt abban az esetben, ha:
 - a BCVA (best-corrected visual acuity; legjobb korrigált látásélesség) legalább 30 betűvel romlott a legutóbb mért látásélességhez képest.
 - subretinalis vérzés jelentkezik, amely érinti a fovea középső részét, vagy ha a vérzés területe $\geq$ a lézió teljes területének 50%-a.
- Az adagot nem szabad beadni elvégzett vagy tervezett intraocularis műtétet megelőző vagy az azt követő 28 napon belül.
- Az afliberceptet nem szabad terhesség alatt használni kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat (lásd 4.6 pont).
- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.6 pont).
- Kevés tapasztalat áll rendelkezésre ischaemiás, CRVO-ban és BRVO-ban szenvedő betegeknél. Azoknál a betegeknél, akiknél irreverzibilis funkcionális látásvesztés klinikai tünetei észlelhetők, a kezelés nem ajánlott.

Betegcsoportok korlátozott adattal

Csak korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre azoknak a betegeknél a kezelésével kapcsolatban, akiknél 1-es típusú diabetes miatt alakult ki DMO, akiknek a HbA1c értéke 12% feletti, valamint akik proliferatív diabeteses retinopathiában szenvednek.

Az afliberceptet nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél aktív szisztémás fertőzés zajlott vagy egyidejűleg más szembetegségük is fennállt, mint például retinaleválás vagy maculalyuk. Szintén nincs tapasztalat nem beállított hypertóniában szenvedő diabeteses betegek aflibercept-kezelésével

kapcsolatban. Az ilyen betegek kezelésénél a kezelőorvosnak figyelembe kell vennie a vonatkozó információ hiányát.

Myopia okozta CNV-ben nincs tapasztalat az aflibercepttel a nem ázsiai származású betegek, a myopiás CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek, illetve az extrafovealis léziókkal rendelkező betegek kezelésének vonatkozásában.

A segédanyagokkal kapcsolatos információk

A készítmény 0,015 mg poliszorbát 20-at tartalmaz minden beadott 0,05 ml-es adagban, ami megfelel 0,3 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységment, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Az aflibercept mellett kiegészítésként alkalmazott verteporfin fotodinámiás kezelést (PDT) nem vizsgálták, így nem áll rendelkezésre biztonságossági profil.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó intravitrealis aflibercept injekció beadását követően legalább 3 hónapig (lásd 4.4 pont).

Terhesség

Az aflibercept terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Állatkísérletek embriófötális toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Bár a szisztémás expozíció ocularis alkalmazást követően nagyon alacsony, az afliberceptet nem szabad a terhesség során alkalmazni, kivéve, ha a várható előnyök meghaladják a magzatot érintő lehetséges kockázatokat.

Szoptatás

Nagyon korlátozott mennyiségű humán adat alapján az aflibercept kis mennyiségben kiválasztódhat a humán anyatejbe. Az aflibercept egy nagy fehérjemolekula, és így a csecsemő szervezetébe felszívódó hatóanyag mennyisége várhatóan minimális lesz. Az aflibercept szoptatott újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert.

Óvintézkedésként az aflibercept alkalmazása alatt a szoptatás nem javasolt.

Termékenység

A magas szisztémás expozícióval végzett állatkísérletes eredmények azt jelzik, hogy az aflibercept csökkentheti a férfi és női termékenységet (lásd 5.3 pont). A nagyon alacsony szisztémás expozícióval járó ocularis alkalmazást követően nem várhatók ilyen hatások.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az aflibercept injekció kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, mivel átmeneti látászavar léphet fel az injekcióval vagy a szemvizsgálattal kapcsolatosan. A betegeknek nem szabad gépjárművet vezetni vagy gépeket üzemeltetni, amíg a látásuk kielégítő mértékben helyre nem áll.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Nyolc III. fázisú vizsgálat során összesen 3102 beteg alkotta a biztonságossági populációt. E betegek közül 2501-et kezeltek az ajánlott 2 mg-os dózissal.

Az injekciós eljárással kapcsolatos súlyos, a vizsgálati szerrel kezelt szemben jelentkező, ocularis mellékhatás – az 1900 intravitrealis aflibercept injekcióból – kevesebb mint 1-nél fordult elő, és ezek közé tartozott a vakság, endophthalmitis, retinaleválás, traumás cataracta, cataracta, üvegtesti vérzés, üvegtestleválás és az emelkedett intraocularis nyomás (lásd 4.4 pont).

A leggyakrabban megfigyelt mellékhatás (az aflibercepttel kezelt betegek legalább 5%-ánál) a conjunctivalis vérzés (25%), a retinabevérzés (11%), a csökkent látásélesség (11%), a szemfájdalom (10%), cataracta (8%), az emelkedett intraocularis nyomás (8%), az üvegtestleválás (7%) és az üvegtesti homályok (7%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább feltüntetett biztonságossági adatok magukban foglalják a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, DMO és a myopia okozta CNV indikációban végzett, nyolc, III. fázisú vizsgálat során észlelt összes mellékhatást, amelyek lehetségesen oki kapcsolatban állhattak az injekciózással vagy a gyógyszerrel.

A mellékhatások szervrendszerek és az alábbi szabályoknak megfelelő gyakorisági csoportok szerint vannak felsorolva:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A kezelés során jelentkező összes gyógyszer mellékhatás, amit a III. fázisú vizsgálatokban résztvevő betegeknél (a nedves AMD, CRVO, BRVO, DMO és myopia okozta CNV indikációban végzett, III. fázisú vizsgálatok összevont adatai) vagy a forgalomba hozatalt követően jelentettek

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	Túlérzékenység***
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nagyon gyakori	Csökkent látásélesség, Conjunctiva vérzés, Retinabevérzés, Szemfájdalom
	Gyakori	A retinalis pigment epithelium szakadása*, A retinalis pigment epithelium leválása, Retina degeneratio, Üvegtesti vérzés, Cataracta, Cataracta corticalis, Nuclearis cataracta, Subcapsularis cataracta, Cornea erosio, Cornea abrasio, Emelkedett intraocularis nyomás, Homályos látás, Üvegtesti homályok, Üvegtesti hátsó határhártya leválás, Az injekció beadási helyén fellépő fájdalom, Idegtest érzés a szemben, Fokozott könnyezés, Palpebralis oedema, Az injekció beadási helyén fellépő vérzés, Keratitis punctata, Conjunctiva hyperaemia, Ocularis hyperaemia
	Nem gyakori	Endophthalmitis**, Retinaleválás, Retinaszakadás, Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, A szemlencse elhomályosodása, Cornea epithelium defectus, Az injekció beadási helyén fellépő irritáció, Rendellenes érzés a szemben, Szemhéj-irritáció, Elülső csarnoki táguulat, Cornea oedema
	Ritka	Vakság, Traumás cataracta, Vitritis, Hypopyon
	Nem ismert	Scleritis*****

* Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapotok. Kizárólag a nedves AMD vizsgálatokban volt megfigyelhető.

** Pozitív és negatív tenyésztésű endophthalmitis

*** A forgalomba hozatalt követően jelentett túlérzékenységi reakciók, beleértve a kiütést, pruritust, urticariát és a súlyos anafilaxiás/anaphylactoid reakciók izolált eseteit is.

**** A forgalomba hozatalt követő jelentésekből.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A nedves AMD III. fázisú klinikai vizsgálataiban gyakrabban fordult elő conjunctiva bevérvzés, azoknál a betegeknél, akik antitrombotikus kezelést kaptak. Ez a gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az aflibercepttel kezelt betegeknél.

Az arteriás thromboemboliás események (ATE) olyan nemkívánatos események, amelyek lehetségesen összefüggnek a szisztémás VEGF-gátlással. A VEGF-gátlók intravitrealis alkalmazása után fennáll az arteriás thromboemboliás események – mint a stroke és a myocardialis infarctus – kialakulásának elméleti kockázata.

Az arteriás thromboemboliás események alacsony incidenciával voltak megfigyelhetők az aflibercepttel végzett klinikai vizsgálatok alatt AMD-s, DMO-s, RVO-s és myopia okozta CNV-s betegeknél. Ezen indikációkban jelentős különbség nem volt megfigyelhető az aflibercepttel kezelt és a komparátor csoport között.

Mint minden terápiás fehérjénél, így a Baiama-nál is fennáll az immunogenitás lehetősége.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A klinikai vizsgálatok során havi rendszerességgel legfeljebb 4 mg-os adagot alkalmaztak, és kivételes esetekben előfordult túladagolás 8 mg-os adaggal.

Nagyobb injekciós térfogattal történő túladagolás megnövelheti az intraocularis nyomást. Ezért túladagolás esetén az intraocularis nyomást ellenőrizni kell, és ha a kezelőorvos szükségesnek ítéli, akkor megfelelő kezelést kell kezdeni (lásd 6.6 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szemészeti készítmények / érújráképződést gátló szerek, ATC kód: S01LA05

Az aflibercept olyan rekombináns fúziós fehérje, amely a humán VEGF receptor-1 és -2 extracelluláris doménjeinek egyes részeiből áll, melyeket a humán IgG1 Fc részéhez kapcsoltak.

Az afliberceptet kínai hörcsög K1 petefészeksejtekben (CHO), rekombináns DNS technika alkalmazásával állítják elő.

Az aflibercept olyan oldékony „csali” receptorként viselkedik, amely nagyobb affinitással kötődik a VEGF-A-hoz és PlGF-hez, mint azok természetes receptorai, ezáltal képes gátolni ezeknek a rokon VEGF receptoroknak a kötődését és aktiválódását.

A Baiama egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A vascularis endothelialis növekedési faktor A (VEGF-A) és a placentalis növekedési faktor (PlGF) az angiogén faktorok VEGF családjának tagjai, amelyek erős mitogén, kemotaktikus és vascularis

permeabilitási faktorokként viselkednek az endothel sejtek számára. A VEGF az endothel sejtek felszínén található két, tirozin-kinázzal kapcsolt receptoron, a VEGFR-1-en és a VEGFR-2-n keresztül fejti ki hatását. A PlGF csak a VEGFR-1-hez kötődik, amely a leukocyták felszínén is megtalálható. Ezen receptoroknak a VEGF-A általi túlzott aktivációja kóros neovascularisatiót és túlzott mértékű vascularis permeabilitást eredményezhet. A PlGF szinergizmusban hathat a VEGF-A-val ezekben a folyamatokban, továbbá az is ismert, hogy ez az anyag elősegíti a leukocyták infiltrációját és a vascularis gyulladásos folyamatokat.

Farmakodinámiás hatások

Nedves AMD

A nedves AMD kóros chorioidealis neovascularisatióval (CNV) jellemezhető. A vér- és folyadékszivárgás a CNV-ből retina megvastagodást vagy oedemát és/vagy sub-/intraretinalis vérzést okozhat, amely az éleslátás romlását eredményezi.

Az aflibercepttel kezelt betegeknél (egy injekció havonta, 3 egymást követő hónapig, amelyet azután minden 2. hónapban egy injekció követ) a centrális retina megvastagodása (CRT) a kezelés megkezdése után hamar mérséklődött, és a CNV-s lézió átlagos mérete is csökkent, amely megfelelt a havonta adott 0,5 mg ranibizumabbal kapott eredményeknek.

A VIEW1 vizsgálat során, optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva, a CRT átlagosan csökkent (az 52. héten vizsgálva -130 mikron a minden második hónapban 2 mg afliberceptet kapó csoportban, illetve -129 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). Az 52. heti időpontban a VIEW2 vizsgálatban szintén átlagosan csökkenést mutatott a CRT OCT-vel mérve (-149 mikron a minden második hónapban 2 mg afliberceptet kapó csoportban, illetve -139 mikron a minden hónapban 0,5 mg ranibizumabot kapó betegcsoportban). A CNV méretének csökkenése és a CRT mérséklődése általánosságban véve megmaradt a vizsgálatok második évében is.

Az ALTAIR vizsgálatot a korábban nem kezelt, nedves AMD-ben szenvedő, japán betegek körében folytatták, amely hasonló eredményeket mutatott, mint a VIEW vizsgálat. Mindkét vizsgálatban a betegek a kezdeti 3 hónapban havonta 2 mg aflibercept injekciót kaptak, ezután két hónap elteltével egy újabb injekciót, majd előre meghatározott kritériumok alapján a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) szerint folytatódott a kezelés különböző, de maximum 16 hetes időintervallumokkal (2 vagy 4 hetes módosításokkal). Az 52. héten optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálva a centrális retina megvastagodása (CRT) átlagosan csökkent, a 2 hetes módosításokkal kezelt csoportban -134,4 mikronnal, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban -126,1 mikronnal. Az 52. héten azoknak a betegeknél az aránya, akiknél az optikai koherencia tomográfiával (OCT) vizsgálat nem mutatott ki folyadékot a 2 hetes módosításokkal kezelt csoportban 68,3% és a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban 69,1% volt. A CRT-csökkenés általában megmaradt mindkét kezelési karon az ALTAIR vizsgálat második évében.

Az ARIES vizsgálat a kezdeti 3 db, havonta adott injekció és ezt követően 2 hónappal később adott 1 db injekció után azonnal indított aflibercept 2 mg kiterjesztett adagolási rend non-inferioritásának bizonyítására irányult az egy éves kezelés után indított kiterjesztett adagolási renddel szemben. Azoknál a betegeknél, akiknél a vizsgálat során legalább egyszer szükség volt nyolchetenkéntinél (Q8) gyakoribb adagolásra, a CRT magasabb maradt, azonban az átlagos CRT-csökkenés a vizsgálat kezdetétől a 140. hétre -160,4 mikron volt, hasonlóan a Q8 vagy annál ritkábban kezelt betegek esetében.

Macula oedema CRVO és BRVO következtében

CRVO és BRVO során retina ischaemia alakul ki, melynek következtében VEGF szabadul fel, ami ezt követően destabilizálja a szoros sejtkapcsolatokat és elősegíti az endotél sejtek proliferációját. A VEGF up-regulációja a vér-retina-gát károsodásával, megnövekedett vascularis permeabilitással, retina ödémával és neovascularisatiós komplikációkkal jár.

Hat egymást követő hónapig 2 mg aflibercepttel kezelt betegeknek konzisztens, gyors és robusztus morfológiai válasz volt megfigyelhető (centrális retina vastagságban [CRT-ben] mért javulást alapul véve). A 24. héten a CRT csökkenése mindhárom vizsgálatban statisztikailag magasabb volt, mint a kontroll esetén (COPERNICUS vizsgálat CRVO-ban: 457 mikrométer vs -145 mikrométer; GALILEO vizsgálat CRVO-ban: -449 mikrométer vs -169 mikrométer; VIBRANT vizsgálat BRVO-ban: -280 mikrométer vs. -128 mikrométer).

Ez a CRT-csökkenés a vizsgálat megkezdésétől minden egyes vizsgálat végéig fennmaradt: a COPERNICUS vizsgálatban a 100. hétig; a GALILEO vizsgálatban a 76. hétig; a VIBRANT vizsgálatban az 52. hétig.

Diabeteses macula oedema

A diabeteses macula oedema a diabeteses retinopathia következménye és fokozott érpermeabilitás és a retina kapillárisainak károsodása jellemző, amelyek következtében látásélesség-csökkenés léphet fel. Az aflibercepttel kezelt betegeknek, akiknek a többségét 2-es típusú diabeteses betegként osztályozták, gyors és erőteljes morfológiai választ észleltek (CRT-ben, DRSS pontszámában).

A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatban statisztikailag szignifikáns nagyobb mértékű átlagos csökkenés volt megfigyelhető az 52. héten a CRT-ben a kiinduláshoz képest az aflibercepttel kezelt betegek esetében összehasonlítva a lézer kontrollal -192,4 mikron, illetve -183,1 mikron volt a 8 hetente alkalmazott 2 mg (2Q8) aflibercept-csoportokban, és -66,2 mikron, illetve -73,3 mikron a kontrollcsoportokban. A csökkenés a VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatokban a 100. héten is megmaradt, rendre -195,8 mikron és -191,1 mikron a 8 hetente alkalmazott 2 mg aflibercept-csoportokban és -85,7 mikron, illetve -83,9 mikron a kontrollcsoportokban.

A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatban a diabeteses retinopathia tünetpontszámában (DRSS) bekövetkezett legalább 2 fokozatnyi javulást értékelték előre meghatározott módon. A DRSS-pontszám a VIVID^{DMO} vizsgálatban a betegek 73,7%-ánál, míg a VISTA^{DMO} vizsgálatban a betegek 98,3%-ánál volt értékelhető. Az 52. hétre az aflibercept 2Q8-csoportokban rendre a betegek 27,7%-ánál, illetve 29,1%-ánál, a kontrollcsoportokban pedig 7,5%-ánál, illetve 14,3%-ánál tapasztaltak legalább 2 fokozatnyi javulást a DRSS-ban. A 100. héten ugyanezek a százalékos arányok az aflibercept 2Q8 csoportokban 32,6% és 37,1%, a kontrollcsoportokban pedig 8,2% és 15,6% voltak.

A VIOLET vizsgálatban az aflibercept 2 mg három különböző adagolási rendjét hasonlították össze DMO terápiájában egy legalább 1 évig tartó, állandó időközökben végzett kezelést követően: a kezeléseket 5 egymást követő havi dózissal indították, amelyet 2 havonta történő adagolás követett. A vizsgálat 52. és 100. hetében, vagyis a vizsgálat második és harmadik évében a CRT átlagos változása klinikailag hasonló volt a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”, 2T&E), a *pro re nata* (2PRN) és a 2Q8 karokon; a CRT-változás értéke számszerűen az 52. héten -2,1; 2,2 és -18,8 mikron, a 100. héten pedig 2,3; -13,9 és -15,5 mikron volt.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

A myopia okozta *choroidealis* neovascularisatio (myopia okozta CNV) a patológiás myopiában szenvedő felnőttek látáscsökkenésének gyakori oka. A Bruch-membrán rupturái következtében zajló sebgyógyulási folyamat miatt alakul ki, és a patológiás myopiában előforduló szövödmények közül ez veszélyezteteti leginkább a látást.

A MYRROR vizsgálatban aflibercepttel kezelt betegeknek (egy injekciót adtak a terápia kezdetén, és egy újabb injekciót abban az esetben, ha a betegség perzisztált vagy kiújult), az OCT-vel mért CRT röviddel a kezelés megkezdése után csökkent az afliberceptnek kedvezve a 24. héten (-79 mikron a 2 mg aflibercepttel kezelt csoportjában és -4 mikron a kontrollcsoportban), amely csökkenés a 48. héten is fennmaradt. Ezen felül a CNV laesioi átlagos mérete is csökkent.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Nedves AMD

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát nedves AMD-ben szenvedő betegeknél, két randomizált, több vizsgáló helyen végzett, kettősen maszkolt, aktív kontrollos vizsgálatok (VIEW1 és VIEW2) során értékelték: mindösszesen 2412 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (1817 beteg kapott afliberceptet). A betegek életkora a 49 és 99 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 76 év volt. Ezekben a klinikai vizsgálatokban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 89%-a (1616/1817) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 63%-a (1139/1817) volt 75 éves vagy idősebb.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1:1 arányban randomizálták a 4 adagolási csoport valamelyikébe.

- 1) Kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente alkalmazott 2 mg aflibercept (aflibercept 2Q8);
- 2) 4 hetente alkalmazott 2 mg aflibercept (aflibercept 2Q4);
- 3) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg aflibercept (aflibercept 0,5Q4); és
- 4) 4 hetente alkalmazott 0,5 mg ranibizumab (ranibizumab 0,5Q4).

A vizsgálatok második évében a betegek továbbra is a kezdeti randomizációnak megfelelő hatáserősséget kapták, de az adagok ütemezését a látási és anatómiai eredményeknek megfelelően módosították, figyelembe véve azt, hogy a protokoll meghatározása szerint, az egyes adagok közötti időintervallum legfeljebb 12 hét lehetett.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt a protokoll szerinti csoportban, akik megőrizték a látásélességüket, azaz az 52. héten vizsgálva kevesebb mint 15 betűt veszítettek a látásélességükből a kiindulási értékhez képest.

A VIEW1 vizsgálat 52. hetén az aflibercept 2Q8 kezelési csoportban lévő betegek 95,1%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a.

A VIEW2 vizsgálat 52. hetén az aflibercept 2Q8 kezelési csoportban lévő betegek 95,6%-a őrizte meg a látásélességét, míg a ranibizumab 0,5Q4 csoport betegeinek 94,4%-a. Az afliberceptről mindkét vizsgálatban bebizonyosodott, hogy nem rosszabb, és klinikailag egyenértékű a ranibizumab 0,5Q4 kezelési csoport kezelésével.

A két vizsgálat összevont elemzésének részletes eredményeit az alábbi 2. táblázatban és 1. ábrán tüntetjük fel.

2. táblázat: Hatásmutatók az 52. héten (elsődleges elemzés) és a 96. héten; a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai^{B)}

Hatásmutató	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (kezdetben 3 hónapig havonta egyszer, majd 8 hetente 2 mg aflibercept) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (4 hetente 0,5 mg ranibizumab) (N = 595)	
	52. hét	96. hét	52. hét	96. hét
Az injekciók átlagos száma a kiindulástól	7,6	11,2	12,3	16,5
Az injekciók átlagos száma (52. héttől a 96. hétig)		4,2		4,7
A látásélességüket megőrző betegek aránya (< 15 betűvesztés a kiindulástól [PPS ^{A)}])	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Különbség ^{C)} (95%-os CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Az ETDRS ^{A)} szerinti betűszámmal mért BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest	8,40	7,62	8,74	7,89
Különbség az LS ^{A)} átlag változásában (ETDRS betűk) ^{C)} (95%-os CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Azon betegek aránya, akiknek ≥ 15 betűt javult a látása a kiinduláshoz képest	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Különbség ^{C)} (95%-os CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga (Least square)

PPS: Protokoll szerinti csoportokban

^{B)} Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set), az utolsó megfigyelt érték továbbvitele (LOCF – Last Observation Carried Forward) minden elemzésre vonatkozóan, kivéve azon betegek arányát, akik az 52. héten vizsgálva megőrizték a látásélességüket PPS-ben

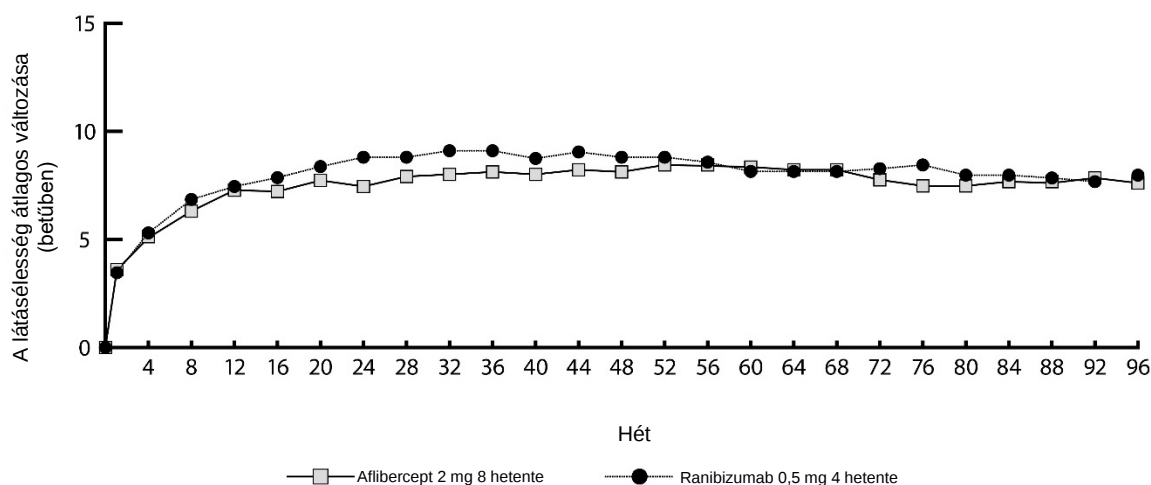
^{C)} A különbség úgy számítandó, hogy az aflibercept-csoport értékéből kivonják a ranibizumab csoport értékét. A pozitív érték az afliberceptnek kedvez.

^{D)} A konfidenciaintervallumot (CI) normál közelítéssel számították

^{E)} A kezelés megkezdése után, három, havonta alkalmazott adaggal

^{F)} A konfidenciaintervallum teljes mértékben -10% felett van, amely jelzi, hogy az aflibercept nem rosszabb a ranibizumabnál

1. ábra: A látásélesség átlagos változása a 96. héten a kiinduláshoz képest, a VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatai alapján



A VIEW1 és VIEW2 vizsgálatok összevont adatelemzése alapján, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ-25) szerinti, előre meghatározott másodlagos végpont tekintetében klinikailag jelentős változásokat igazoltak az aflibercepttel kapcsolatban, a ranibizumabtól klinikailag jelentős különbség nélkül. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásnak felelt meg.

Ezen vizsgálatok második éve során, a hatásosság általánosságban véve megmaradt a 96. héten végzett utolsó értékelésig. A vizsgálatok második évében a betegek 2-4%-ának volt arra szüksége, hogy minden injekciót havonta megkapjanak és a betegek harmadának volt szüksége arra, hogy legalább egy injekciót csak egy hónapos kezelési intervallummal kapjanak.

A CNV átlagos területének csökkenése egyértelmű volt mindkét vizsgálat, minden adagolási csoportjában.

A hatásossági eredmények mindkét vizsgálat, minden értékelhető alcsoportjában (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, a lézió típusa, a lézió mérete), valamint az összevont elemzésben is egyezett a teljes populációval kapcsolatban kapott eredményekkel.

Az ALTAIR egy 96 hetes multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyben 247, korábban nem kezelt nedves AMD-ben szenvedő japán beteg vett részt. A vizsgálat az aflibercept hatásosságának és biztonságosságának értékelésére szolgál a kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) alapján két eltérő módosítási időintervallummal kezelt csoport (2 hetes és 4 hetes) követésére.

Minden beteg havonta kapott 2 mg aflibercept injekciót 3 hónapon keresztül, ezután két hónap elteltével kaptak egy újabb injekciót. A 16. héten a betegeket random módon, 1:1 arányban osztották két kezelési csoportba: 1) aflibercept kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) 2 hetes módosításokkal és 2) aflibercept kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) 4 hetes módosításokkal. A kezelési időintervallum hosszát a protokollban meghatározott látási és/vagy anatómiai kritériumok alapján csökkentették vagy növelték maximum 16 hétre mindkét csoportban.

Az elsődleges hatásossági végpont az 52. hétig a BCVA átlagos változása a kiindulási értékhez képest. A másodlagos hatásossági végpont azoknak a betegeknek az aránya, akik nem veszítettek legalább 15 betűt látásélességükből és azoknak a betegeknek az aránya, akiknek legalább 15 betűt javult a látása a kiindulási értékhez képest az 52. hétig.

A kiterjesztett adagolási rend („treat-and-extend”) karon a betegek 2 hetes módosításokkal kezelt csoportjában a látásélesség 9,0 betűt javult a kiindulási értékhez képest, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportjában 8,4 betűt javult az 52. héten (a legkisebb négyzetek átlagának különbsége a betűkben (95%-os CI): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA). Azoknak a betegeknek az aránya, akik nem veszítettek legalább 15 betűt, a két kezelési karon hasonló volt (96,7% a 2 hetes és 95,9% a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban). Azoknak a betegeknek az aránya, akiknek legalább 15 betűt javult a látása 32,5% volt a 2 hetes, és 30,9% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban az 52. héten. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelések közötti intervallumot 12 hétre vagy még hosszabb időre nyújtották, 42,3% volt a 2 hetes és 49,6% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban. Továbbá a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban a betegek 40,7%-nál 16 hetes kiterjesztett kezelési időintervallumot alkalmaztak. Az 52. hétig elvégzett utolsó vizsgálat során a legközelebbi kezelési időpont elérte vagy meghaladta a 12 hetet a 2 hetes csoportban a betegek 56,8%-ánál, a 4 hetes csoportban pedig 57,8%-nál.

A vizsgálat második évében általánosságban fennmaradt a hatásosság a 96. hétig elvégzett utolsó vizsgálatig, a 2 hetes módosításokkal kezelt betegek csoportjában átlagosan 7,6 betűt javult a látásélesség a kiindulási értékhez képest, míg a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportjában 6,1 betűt. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a kezelések közötti intervallumot 12 hétre vagy még hosszabb időre nyújtották, 56,9% volt a 2 hetes, és 60,2% volt a 4 hetes módosításokkal kezelt csoportban. A 96. hetet megelőző utolsó vizsgálat során a legközelebbi kezelési időpont elérte vagy meghaladta a 12 hetet a 2 hetes csoportban a betegek 64,9%-ánál, a 4 hetes csoportban pedig 61,2%-nál. A kezelés második évében a betegek átlagosan 3,6 injekciót kaptak a 2 hetes csoportban és 3,7 injekciót a 4 hetes csoportban. A két éves kezelés alatt a betegek átlagosan 10,4 injekciót kaptak.

Az ocularis és szisztematikus biztonságossági profilok hasonlóak, mint amit a VIEW1 és a VIEW2 kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatokban megfigyeltek.

Az ARIES vizsgálat egy 104 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrolllos vizsgálat volt, amelyben 269, korábban nem kezelt, nedves AMD-ben szenvedő beteg vett részt. A vizsgálat 3 egymást követő havi adag után 2 havi kezelési intervallummal indított kiterjesztett adagolási rend és az egy éves kezelés után indított kiterjesztett adagolási rend közötti hatásosságbeli non-inferioritást, valamint a biztonságosságot értékelte.

Az ARIES vizsgálat azt is vizsgálta, hogy a betegek hány százalékának volt szüksége 8 hetenkéntinél gyakoribb kezelésre a vizsgálatvezető döntése alapján. 269 beteg közül 62 beteg kapott legalább egyszer gyakoribb kezelést a vizsgálat során. Ezekkel a betegekkel folytatták a vizsgálatot és a vizsgálatvezető klinikai megítélése alapján kaptak kezelést, nem több, mint 4 hetenkénti gyakorisággal, és a kezelési intervallum később növelhető volt. A gyakoribb kezelésről hozott döntés után az átlagos kezelési intervallum 6,1 hét volt. A 104. heti BCVA alacsonyabb volt azoknál a betegeknek, akik a vizsgálat során legalább egyszer intenzívebb kezelést igényeltek, mint azoknál, akiknél erre nem volt szükség, és a BCVA átlagos változása $+2,3 \pm 15,6$ betű volt a vizsgálat végére a kiindulási értékhez viszonyítva. A gyakoribb kezelésben részesülő betegek közül 85,5% megőrizte a látásélességét, azaz kevesebb mint 15 betűt veszített látásélességéből, és 19,4% látása legalább 15 betűt javult. A 8 hétnél gyakrabban kezelt betegek biztonságossági profilja hasonló volt a VIEW 1 és a VIEW 2 vizsgálat biztonságossági adataihoz.

Macula oedema CRVO következtében

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát CRVO következtében fellépő macula oedema-ban szenvedő betegeknél, két randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezelés-kontrollos vizsgálat során értékelték (COPERNICUS és GALILEO). Összesen 358 beteg kapott kezelést és volt értékelhető a hatásosság szempontjából (217 beteg kapott afliberceptet). A betegek életkora a 22 és 89 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 64 év volt. Ezekben a CRVO vizsgálatokban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 53%-a (112/217) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 18%-a (38/217) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegeket 3:2 arányban randomizálták vagy a 4 hetente beadott 2 mg aflibercept (2Q4) vagy a kontrollcsoportba, melyben a betegek álinjekciókat kaptak 4 hetente, összesen 6 alkalommal.

Hat, egymást követő havonta alkalmazott injekciót követően a betegek csak abban az esetben kaptak kezelést, amennyiben előre meghatározott újramezelési kritériumoknak megfeleltek, kivéve a GALILEO vizsgálatban résztvevő kontrollcsoport betegei, akik tovább kapták az álinjekciókat (kontroll kontrollja) az 52. hétig. Ettől az időponttól a betegek abban az esetben kaptak kezelést, ha előre meghatározott kritériumoknak megfeleltek.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a betegek azon hányada volt, akiknek a kiindulási értékhez képest a 24. héten legalább 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége (BCVA). A másodlagos hatásossági változó a látásélességnek a 24. héten a kiindulási értékhez viszonyított változása volt.

A kezelési csoportok közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt az aflibercept javára mindkét vizsgálatban. A látásélességben maximális javulást a 3. hónapban érték el, a látásélesség és a CRT későbbi stabilizálásával a 6. hónapig. A statisztikailag szignifikáns különbség az 52. hétig fennállt.

A két vizsgálat elemzésének részletes eredményeit az alábbi 3. táblázat és 2. ábra mutatja.

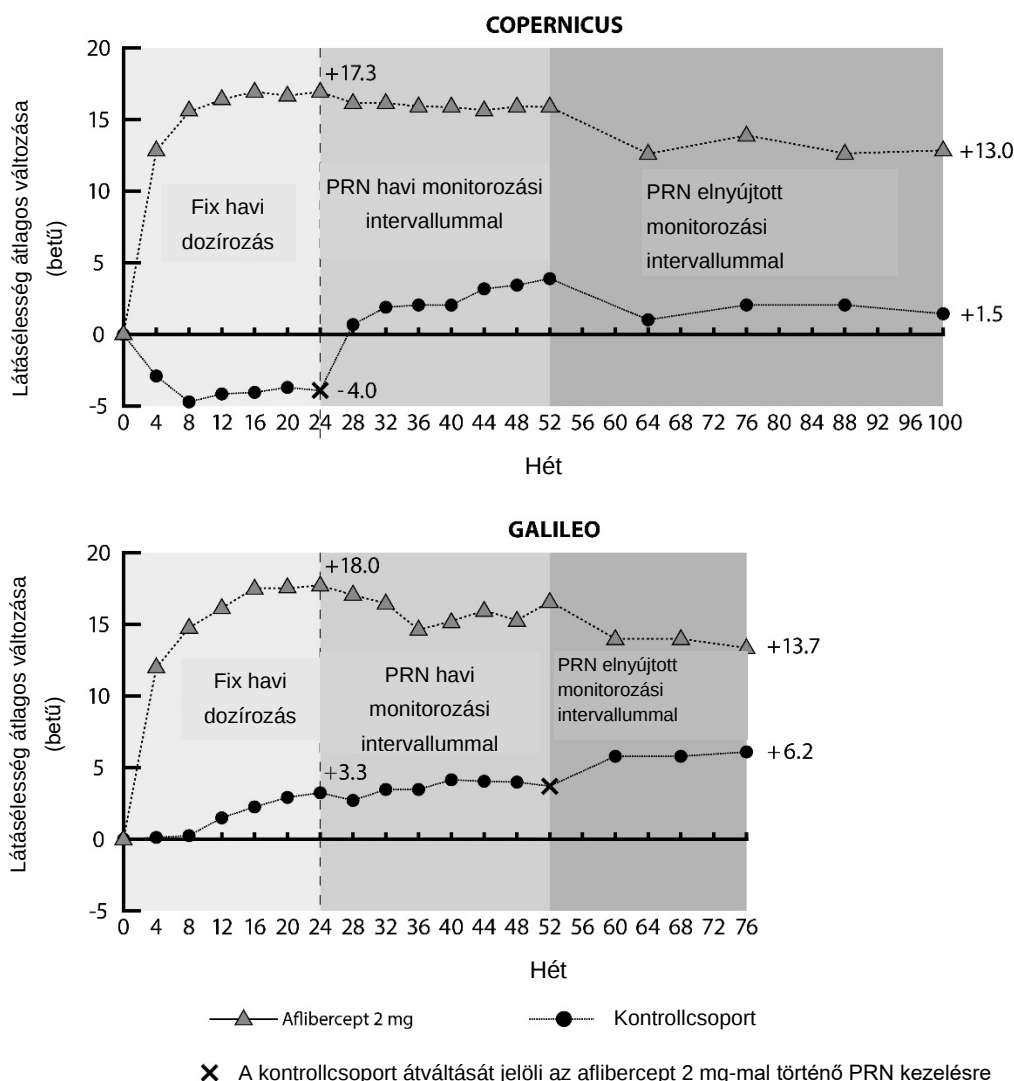
3. táblázat: Hatásossági eredmények a 24., 52. és 76./100. héten (Teljes elemzési csoport (FAS – Full Analysis Set) az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével [LOCF – Last Observation Carried Forward]) a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatokban

Hatásossági eredménye k	COPERNICUS						GALILEO					
	24 hét		52 hét		100 hét		24 hét		52 hét		76 hét	
	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{I E,F)} (N = 73)	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll l (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroll l (N = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll l ^{G)} (N = 68)
Azon betegek aránya, akiknek ≥ 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége a kiindulási értékhez képest	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Súlyozott eltérés ^{A,B, E)} (95%-os CI) p-érték	44,8% (33,0; 56,6) p < 0,0001		25,9% (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7% (13,1, 40,3)		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 = 0,0003						p = 0,0004	
BCVA ^{C)} átlagos változása (SD) a kiindulási értékhez képest ETDRS ^{C)} betű értékben mérve	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)
Átlag LS különbség ^{A,C,D,E)} (95%-os CI)	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7)		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7)		13,2 (8,2, 18,2)		7,6 (2,1, 13,1)	

Hatásossági eredménye k	COPERNICUS						GALILEO					
	24 hét		52 hét		100 hét		24 hét		52 hét		76 hét	
	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Aflibercept 2 mg ^{E)} (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll l ^{E,F)} (N = 73)	Aflibercept t 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll l (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroll l (N = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll l ^{G)} (N = 68)
p-érték			p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

- A) A különbség az aflibercept 2 mg Q4 mínusz a kontroll
- B) A különbség és konfidenciaintervallum (CI) régióra (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni régió GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategóriára ($> 20/200$ és $\leq 20/200$) korrigált Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) teszttel került kiszámolásra
- C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (legjobb korrigált látásélesség)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (A diabeteses retinopathia korai kezelésének vizsgálata)
LOCF: Last Observation Carried Forward (az utolsó megfigyelt érték továbbvitelével)
SD: Szórás
LS: Az ANCOVA-ból kapott legkisebb négyzetek átlaga
- D) A legkisebb négyzetek átlagának különbsége és a konfidenciaintervallum (CI) faktoros kezelési csoporttal kiegészített ANCOVA modell alapján, régió (Amerika vs. a világ többi része COPERNICUS esetén és Európa vs. Ázsia/Csendes-óceáni régió GALILEO esetén) és BCVA kiindulási érték kategória ($> 20/200$ és $\leq 20/200$).
- E) A COPERNICUS vizsgálatban a kontrollcsoport betegek afliberceptet kaphattak szükség szerint a 24. héttől az 52. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket 4 hetente ellenőrizték.
- F) A COPERNICUS vizsgálatban mind a kontrollcsoport betegek, mind az aflibercept 2 mg betegek kaphattak szükség szerint aflibercept 2 mg-ot az 52. héttől a 96. hétig akár 4 hetes gyakorisággal; a betegeket kötelezően negyedévente ellenőrizték, de ha szükség volt rá, akár 4 hetenként is kontrollálhatták őket.
- G) A GALILEO vizsgálatban mind a kontrollcsoport betegek, mind az aflibercept 2 mg betegek kaphattak szükség szerint aflibercept 2 mg-ot az 52. héttől a 68. hétig 8 hetente; a betegeket kötelezően 8 hetente ellenőrizték.

2. ábra: A látásélesség átlagos változása kezelési csoportonként a 76/100. héten a kiindulási értékhez képest a COPERNICUS és GALILEO vizsgálatok alapján (teljes elemzési csoport)



A GALILEO vizsgálatban az aflibercept-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 86,4% (n = 89), az álkezelésben részesült csoportban 79,4% (n = 54) volt. A 24. héten ez az arány 91,8% (n = 89) volt az aflibercept-csoportban és 85,5% (n = 47) az álcsoportban. Ez az arány a 76. hétig megtartott volt, 84,3% (n = 75) az aflibercept-csoportban és 84,0% (n = 42) az álcsoportban.

A COPERNICUS vizsgálatban az aflibercept-csoportban a perfundált betegek százalékos aránya a kiindulási értéknél CRVO-ban 67,5% (n = 77), az álkezelésben részesült csoportban 68,5% (n = 50) volt. A 24. héten ez az arány 87,4% (n = 90) volt az aflibercept-csoportban és 58,6% (n = 34) az álcsoportban. Ez az arány a 100. hétig megtartott volt, 76,8% (n = 76) az aflibercept-csoportban és 78,0% (n = 39) az álcsoportban. Az álkezelésben részesült csoport betegek a 24. héttől beválaszthatók voltak az aflibercept-kezelésben részesülők csoportjába.

Az aflibercept-kezelés mind a perfundált, mind a nem perfundált betegek kiindulási alcsoportjában hasonlóan kedvező hatással volt a látásfunkcióra. A hatásossági eredmények minden értékelhető alcsoportban (pl. életkor, nem, etnikum, kiindulási látásélesség, CRVO fennállásának ideje) minden vizsgálatban egyezett a teljes populációval kapott eredményekkel.

A GALILEO és COPERNICUS vizsgálatok összevont adatelemzésében, a Nemzeti Szemészeti Intézet Látásfunkciós Kérdőíve (National Eye Institute Visual Function Questionnaire – NEI VFQ 25) szerint,

az aflibercept az előre meghatározott másodlagos hatásossági végpontban klinikailag jelentős változásokat mutatott. Ezen változások nagysága hasonló volt a közölt vizsgálatokban tapasztaltnak, amely a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) bekövetkező 15 betűs javulásának felelt meg.

Macula oedema BRVO következtében

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, a hemi-retinalis vena occlusio eseteit is magába foglaló BRVO (VIBRANT) következtében kialakult macula oedemában szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban értékelték. Összesen 181 (aflibercepttel 91) kezelt beteg volt értékelhető hatásosság tekintetében. A betegek életkora a 42 és 94 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 65 év volt. Ebben a BRVO vizsgálatban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 58%-a (53/91) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 23% (21/91) volt 75 éves vagy idősebb. A vizsgálatban a betegeket 1:1 arányban randomizálták vagy a kezdeti 6 hónapban havi rendszerességgel adott, majd 8 hetente adott 2 mg aflibercept-kezelésre vagy a kezdetben alkalmazott lézeres fotokoagulációra (lézeres kontrollcsoport). A betegek a lézeres kontrollcsoportban legkorábban a 12. hét elején részesülhettek további lézeres fotokoagulációban (úgynevezett „kiegészítő lézeres kezelés”), amennyiben szükség volt rá. A minimum időintervallum a lézeres fotokoagulációs kezelések között 12 hét volt. Előre meghatározott kritériumok szerint a 24. héttől a lézeres kezelés csoportban lévő betegek kaphattak kiegészítő kezelést 2 mg aflibercepttel, 3 hónapon keresztül 4 hetente, majd ezt követően 8 hetente.

A VIBRANT vizsgálatban az elsődleges végpont azon betegek hányada volt, akiknél legalább 15 betű javulás volt tapasztalható a legjobb korrigált látásélességben (BCVA) a 24. héten, a kezdeti értékhez viszonyítva és az aflibercept-csoport hatékonyabbnak bizonyult a lézeres kontrollhoz képest.

A másodlagos hatásossági végpont a látásélesség változása volt a 24. hétre a kiindulási értékhez képest, ami statisztikailag szignifikáns volt az aflibercept javára a VIBRANT vizsgálatban. A látásjavulás gyorsan ment végbe, a 3. hónapban elérve a maximumot, mely hatás kitartott a 12. hónapig.

A lézeres csoportban 67 beteg kapott kiegészítő kezelést aflibercepttel a 24. héttől (aktív kontroll/aflibercept 2 mg csoport), mely kezelés a látásélességben körülbelül 5 betű javulást eredményezett a 24. héttől az 52. hétig.

A VIBRANT vizsgálatról részletes információ a 4. táblázatban és a 3. ábrán található.

4. táblázat: Hatásossági végpontok a 24. és az 52. héten (teljes elemzési csoport, LOCF) a VIBRANT vizsgálatban

Hatásossági végpont	VIBRANT			
	24. hét		52. hét	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Aktív kontroll (lézer) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)^{D)}	Aktív kontroll (lézer)/ aflibercept 2 mg^{E)} (N = 90)
Azon betegek hányada, akiknek ≥ 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélessége a kiindulási értékhez képest (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Súlyozott különbség ^{A,B} (%) (95%-os CI) p-érték	26,6% (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2% (2,0, 30,5) p = 0,0296	
A legjobb korrigált látásélesség (BCVA) átlagos változása az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
LS átlag különbsége ^{A,C} (95%-os CI) p-érték	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Különbség az aflibercept 2 mg Q4 és a lézeres kontroll között

^{B)} A különbség és a 95%-os CI a Mantel–Haenszel súlyozási séma alapján számolva, a régióra (Észak Amerika vs. Japán) és a kiindulási BCVA kategóriára korrigálva ($> 20/200$ és $\leq 20/200$)

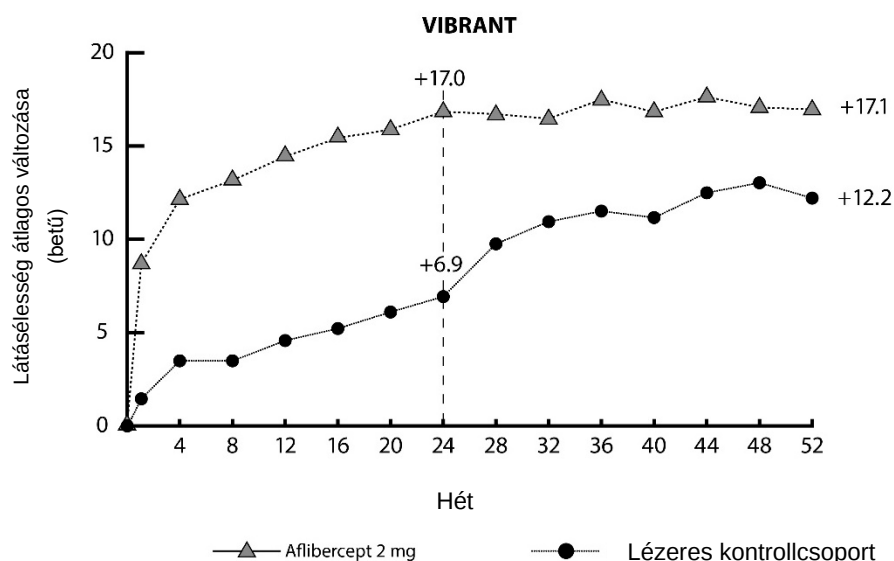
^{C)} A legkisebb négyzetek átlagának különbsége és a 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, ahol a kezelési csoport, a kiindulási BCVA kategória ($> 20/200$ és $\leq 20/200$) és a régió (Észak Amerika vs. Japán) fix értékek és a kiinduláskor mért BCVA kovariáns.

^{D)} A 24. héttől a kezelési intervallum az aflibercept-kezelési csoportban minden résztvevőnél 4 hétről 8 hétre lett kiterjesztve a 48. hétig.

^{E)} A 24. héttől a lézeres csoport tagjai kiegészítő aflibercept-kezelésben részesülhettek, amennyiben az előre meghatározott besorolási feltételekből legalább egynek megfelelt. Ebből a csoportból összesen 67 résztvevő kapott kiegészítő aflibercept-kezelést. A kiegészítő aflibercept-kezelés kötött volt, 4 hetente 2 mg aflibercept 3 alkalommal, amit a 8 hetente beadott injekciók követtek.

^{F)} Nominális p-érték

3. ábra: A legjobb korrigált látásélesség (BCVA) átlagos változása az ETDRS-táblán mérve, a kiindulási értékhez képest az 52. hétig a VIBRANT vizsgálatban.



Kezdetben a perfundált betegek aránya az aflibercept-csoportban 60%, míg a lézeres csoportban 68% volt. A 24. hétre ez az arány 80% és 67%-ra változott. Az aflibercept-csoportban a perfundált betegek aránya az 52. hétig változatlan volt. A lézeres csoportban, ahol a betegek alkalmasak voltak a kiegészítő aflibercept-kezelésre a 24. héttől, a perfundált betegek aránya 78%-ra növekedett az 52. hétre.

Diabeteses macula oedema

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, multicentrikus, kettős maszkolású, aktív kontrollos, DMO-s betegekkel végzett vizsgálatban értékelték (VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO}). Összesen 862 beteg volt kezelve és volt értékelhető a hatásosság tekintetében, 576 az aflibercept-csoportban. A betegek életkora a 23 és 87 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 63 év volt. Ezekben a DMO vizsgálatokban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 47%-a (268/576) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 9% (52/576) volt 75 éves vagy idősebb. Mindkét vizsgálatban a betegek többségének 2-es típusú diabetes mellitusa volt.

Mindkét vizsgálatban a betegeket 1:1:1 arányban randomizálták a 3 adagolási rend valamelyikébe:

- 1) aflibercept 2 mg, kezdetben havi rendszerességgel 5 injekció, majd 8 hetente (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept 2 mg, 4 hetente (aflibercept 2Q4); és
- 3) a macula lézeres fotokoagulációja (aktív kontroll).

A 24. héttől kezdődően azok a betegek, akiknek a látása előre meghatározott küszöbértéket elérően romlott, kiegészítő kezelést kaphattak: az aflibercept-csoport betegeinek lézeres, míg a kontrollcsoport betegeinek aflibercept-kezelést adhattak.

Mindkét vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont a BCVA átlagos változása volt a vizsgálat megkezdése és az 52. hét között és mind az aflibercept 2Q8, mind pedig az aflibercept 2Q4 csoportban is statisztikai szignifikanciát mutatott és hatásosabbnak bizonyult a kontrollcsoportnál. Ez az előny a 100. hétig megmaradt.

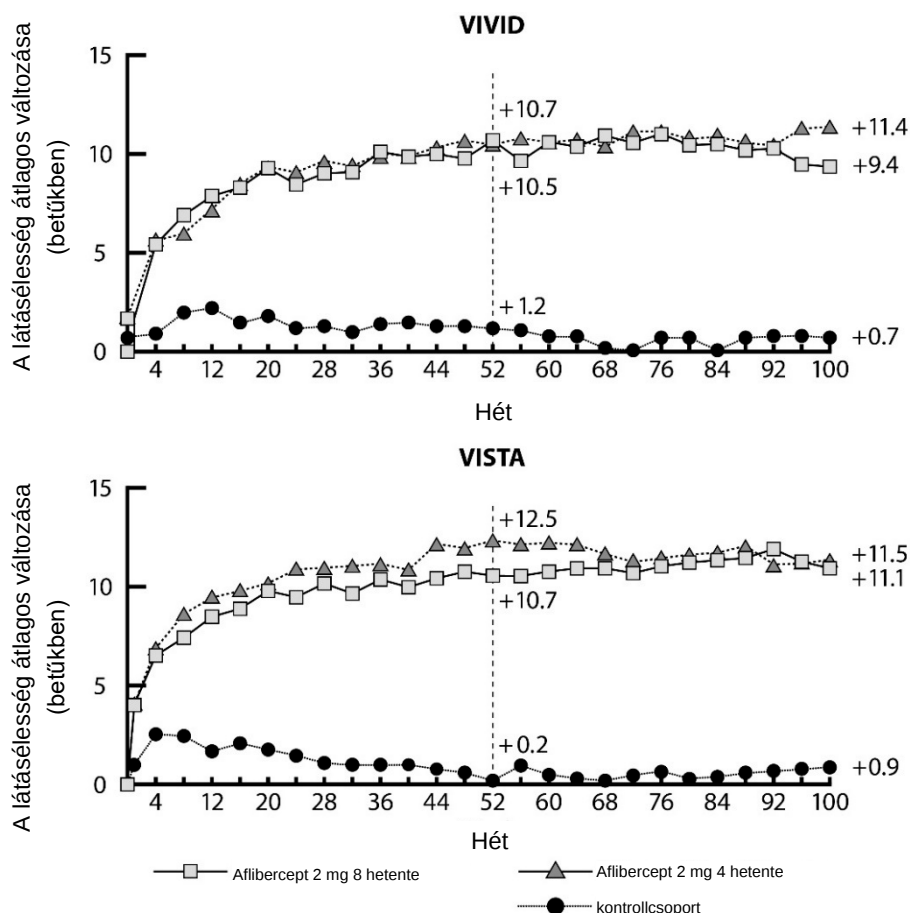
A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatok elemzéseinek részletes eredményeit az alábbi 5. táblázat és 4. ábra tünteti fel.

5. táblázat: A VIVID^{DMO} és a VISTA^{DMO} vizsgálatok hatásossági végpontjai az 52. és a 100. héten (teljes elemzési csoport, LOCF)

Hatásossági végpontok	VIVID ^{DMO}						VISTA ^{DMO}					
	52. hét			100. hét			52. hét			100. hét		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktív kontroll (lézer) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktív kontroll (lézer) (N = 154)
A BCVA átlagos változása a kiinduláshoz képest az ETDRS ^E betűértékkel mérve	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Legkisebb négyzetek átlagának különbsége ^{B,C,E} (97,5%-os 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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Azon betegek aránya, akiknél a kiinduláshoz képest ≥ 15 betűt javult a legjobb korrigált látásélesség	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Korrigált különbség ^{D,C,E} (97,5%-os CI)	24,2% (13,5; 34,9)	23,3% (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 A havonta egyszer, összesen 5 alkalommal adott injekciós kezelés megkezdését követően
- ^B A legkisebb négyzetek átlaga és a CI az ANCOVA modellen alapult, amelynél a kiindulási BCVA mérés volt a kovariáns és egy tényező a kezelési csoport vonatkozásában. Ezenfelül a régiót (Európa/Ausztrália vs. Japán) vonták be tényezőként a VIVID^{DMO} vizsgálatba és a kórelőzményben szereplő MI-t és/vagy CVA-t mint tényezőt a VISTA^{DMO} vizsgálatba.
- ^C Különbség az aflibercept-csoport mínusz az aktív kontroll (lézeres) csoport között
- ^D A különbséget konfidenciaintervallummal (CI) és statisztikai próbával számították ki, a Mantel–Haenszel súlyozási rendszerrel, amit a régióval korrigáltak (Európa/Ausztrália vs. Japán) a VIVID^{DMO} vizsgálat esetén, míg a kórelőzményben szereplő MI-vel vagy CVA-val a VISTA^{DMO} vizsgálat esetén
- ^E BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)
LS: az ANCOVA-ból származó legkisebb négyzetek átlaga
CI: konfidenciaintervallum

4. ábra: A BCVA átlagos változása a vizsgálat megkezdése és a 100. hét között, ETDRS betűértékkel mérve a VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatok során



A kezelés hatásai az értékelhető alcsoportokban (pl. életkor, nem, rassz, kiindulási HbA1c-szint, kiindulási látásélesség, korábbi anti-VEGF-terápia) minden vizsgálatban és az összevont elemzésben általában véve egyeztek a teljes populációban kapott eredményekkel.

A VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatokban 36 (9%) és 197 (43%) beteg kapott korábban anti-VEGF-terápiát, 3 hónapos vagy hosszabb kimosási szakasszal. A korábban VEGF-gátló terápiában részesült betegek alcsoportjában a kezelés hatásai hasonlóak voltak az azoknál a betegeknek tapasztaltakhoz, akik nem kaptak VEGF-gátlót.

A kétoldali betegségben szenvedők alkalmasak voltak, hogy anti-VEGF-kezelésben részesüljenek a másik szemük esetében is, ha a kezelőorvos ezt szükségesnek állapította meg. A VISTA^{DMO} vizsgálatban az aflibercepttel kezelt betegek közül 217-en (70,7%) kaptak mind a két szemükbe aflibercept injekciót a 100. hétig, míg a VIVID^{DMO} vizsgálatban az aflibercepttel kezelt betegek közül 97-en (35,8%) kaptak egyéb anti-VEGF-kezelést a másik szemükbe.

Egy független összehasonlító vizsgálatban (DRCR.net Protocol T) olyan flexibilis adagolási rendet alkalmaztak, mely az OCT és a látás ismételt kezelésének szigorú kritériumain alapult. Az aflibercepttel kezelt csoportban (n = 224) az 52. héten ez az adagolási rend átlagosan 9,2 injekciót jelentett a betegeknek, mely hasonlóan adódott az aflibercept 2Q8 (2 mg aflibercept 8 hetente) csoportban felhasznált adagok számához a VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatokban. Míg az aflibercept kezelési csoport általános hatásossága a Protocol T vizsgálatban hasonlóan adódott az aflibercept 2Q8 csoporthoz a VIVID^{DMO} és VISTA^{DMO} vizsgálatokban. Átlagosan 13,3 betűnyi javulás volt tapasztalható a látásban – a betegek 42%-ánál legalább 15 betűnyi – a Protocol T vizsgálatban. A biztonságossági eredmények azt mutatták, hogy a szemészeti és nem szemészeti jellegű nemkívánatos

események (beleértve az arteriás thromboemboliás eseményeket [ATE] is) összesített előfordulási gyakorisága hasonló volt az összes kezelési csoportban a vizsgálatok mindegyikében, illetve a vizsgálatok között.

A VIOLET vizsgálat – egy DMO-betegek körében végzett, 100 hetes, multicentrikus, randomizált, nyílt elrendezésű, aktív kontrollos vizsgálat – az aflibercept 2 mg három különböző adagolási rendjét hasonlította össze a DMO terápiájában egy legalább 1 évig tartó, állandó időközökben végzett kezelést követően: a kezeléseket 5 egymást követő havi dózissal indították, amit 2 havonta történő adagolás követett. A vizsgálat az aflibercept 2 mg non-inferioritását értékelte egyrészt a kiterjesztett („treat-and-extend”) adagolási rend (2T&E, ahol az injekciók közötti intervallum minimum 8 hét volt és azt fokozatosan növelték a klinikai és anatómiai eredmények alapján), másrészt az aflibercept 2 mg szükség szerint adagolása (2PRN, ahol a betegeket 4 hetente vizsgálták, és szükség esetén [a klinikai és anatómiai eredmények alapján] adtak injekciót) vonatkozásában – az aflibercept 2 mg 8 hetenkénti adagolásával (2Q8) szemben – a kezelés második és harmadik évében.

Az elsődleges hatásossági végpont (a BCVA változása a kiindulási értéktől az 52. hétre) $0,5 \pm 6,7$ betű volt a 2T&E-csoportban, illetve $1,7 \pm 6,8$ betű volt a 2PRN-csoportban, ami a 2Q8-csoportnál mért $0,4 \pm 6,7$ betű értékkel történő összevetésben statisztikai non-inferioritás elérését jelenti ($p < 0,0001$ mindkét összehasonlításban; non-inferioritási határérték 4 betű). A BCVA kiindulási értéktől 100. hétre történő változása összhangban volt az 52. hét eredményeivel: $-0,1 \pm 9,1$ betű a 2T&E-csoportban, illetve $1,8 \pm 9,0$ betű a 2PRN-csoportban a 2Q8-csoportnál mért $0,1 \pm 7,2$ betű értékhez képest.

100 hét alatt az injekciók átlagos száma 12,3 volt a 2Q8fix-csoportban, 10,0 a 2T&E-csoportban, illetve 11,5 volt a 2PRN-csoportban.

A szemészeti és szisztémás biztonságossági profil mindhárom kezelési csoportban hasonló volt a VIVID és a VISTA kulcsfontosságú (pivótális) vizsgálatokban megfigyeltékhez.

A 2T&E-csoportban a kezelések közötti intervallumok növelésének és csökkentésének mértéke a vizsgáló döntése alapján történt; az intervallum növelésének javasolt mértéke 2 hét volt a vizsgálatban.

Myopia okozta choroidealis neovascularisatio

Az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát egy randomizált, multicentrikus, kettősen maszkolt, álkezeléssel kontrollált vizsgálat során értékelték kezelésben korábban nem részesült, myopia okozta CNV-ban szenvedő ázsiai betegeknél. Összesen 121 beteget kezeltek és volt a hatásosság szempontjából értékelhető (ebből 90 aflibercepttel). A betegek életkora a 27 és 83 év közötti tartományban volt, az átlagéletkor 58 év volt. Ebben a CNV vizsgálatban az aflibercepttel kezelt csoportba randomizált betegek körülbelül 36%-a (33/91) volt 65 éves vagy idősebb és körülbelül 10% (9/91) volt 75 éves vagy idősebb.

A betegeket 3:1 arányban randomizálták 2 mg aflibercept intravitrealis alkalmazására vagy álinjekciók alkalmazására, amelyekből egyet a vizsgálat kezdetén adtak be. A további injekciókat havonta alkalmazták, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult a 24. hétig, amikor is az elsődleges végpontot értékelték. A 24. héten az eredetileg álkezelésre randomizált betegek megkaphatták az aflibercept első dózisát; majd ezt követően mindkét csoport betegei továbbra is kaphattak újabb injekciókat, amennyiben a betegség perzisztált vagy kiújult.

Az elsődleges végpont (a BCVA-ban bekövetkezett változás) és a megerősítő másodlagos hatásossági végpont (a BCVA-ban 15 betűs javulást mutató betegek aránya) tekintetében a kezelési csoportok között a vizsgálat kezdetéhez képest a 24. héten észlelt különbség statisztikailag szignifikánsan kedvezőbb volt az aflibercept esetében. A két végpont tekintetében észlelt különbségek a 48 héten át fennmaradtak.

A MYRROR vizsgálat elemzéséből származó részletes eredményeket a 6. táblázat és az 5. ábra mutatja be alább.

6. táblázat: Hatásossági végpontok a 24. héten (elsődleges elemzés) és a 48. héten a MYRROR vizsgálatban (teljes elemzési adatkészlet a LOCF^{A)} módszerrel)

Hatásossági végpont	MYRROR			
	24. hét		48. hét	
	Aflibercept 2 mg ^{I)} (N = 90)	Álkezelés (N = 31)	Aflibercept 2 mg ^{I)} (N = 90)	Álkezelés/ aflibercept 2 mg ^{I)} (N = 31)
A BCVA ^{B)} -ban bekövetkezett átlagos változás az ETDRS betűszám alapján mérve a vizsgálat kezdetéhez képest (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
A legkisebb négyzetek átlagának különbsége (LS mean) ^{C,D,E)} (95%-os CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
A vizsgálat kezdetéhez képest ≥ 15 betűs javulást elérő betegek aránya	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Súlyozott különbség ^{D,F)} (95%-os CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: az utolsó megfigyelt értékkel való pótlás (Last Observation Carried Forward)

B) BCVA: legjobb korrigált látásélesség (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: a diabeteses retinopathia korai kezelésével kapcsolatos vizsgálat (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

SD: standard deviáció

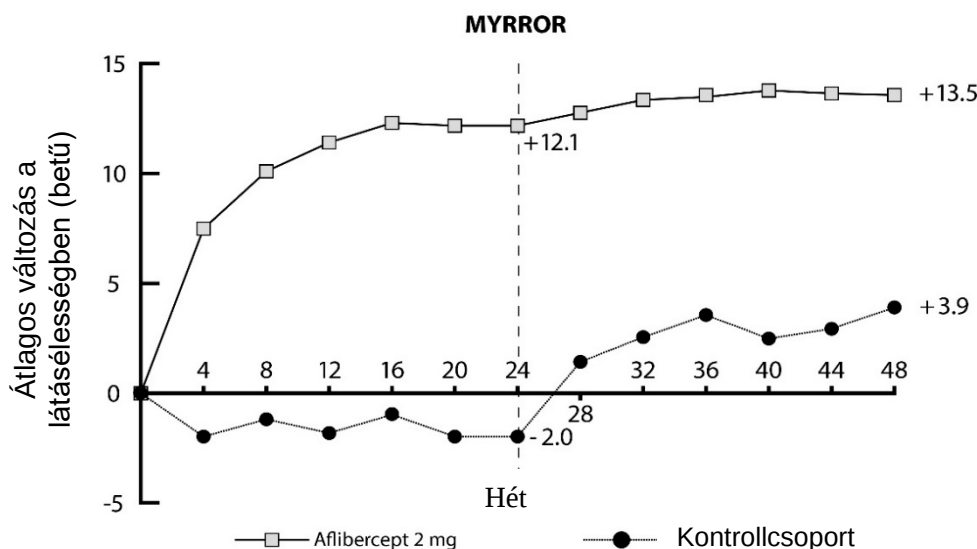
C) LS mean: az ANCOVA modellből származó legkisebb négyzetek átlaga

D) CI: konfidenciaintervallum

E) LS mean és 95%-os CI az ANCOVA modell alapján, melyben a kezelési csoport és az ország (ország megjelölés) volt a fix hatás, a vizsgálat kezdetén kapott BVCA pedig a kovariáns.

F) A különbség és a 95%-os CI kiszámítása a Cochran–Mantel–Haenszel- (CMH) próbával történt, amelyet korrigáltak az országra (országmegjelölések)

5. ábra: A MYRROR vizsgálatban a vizsgálat kezdetén tapasztalt látásélességben a 48. hétre bekövetkezett átlagos változás kezelési csoportonként (teljes elemzési adatállomány, LOCF)



Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az aflibercept vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a myopia okozta CNV indikációban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az afliberceptet közvetlenül az üvegtestbe adják be azért, hogy helyi hatását a szemben fejtsse ki.

Felszívódás / Eloszlás

Az intravitrealis alkalmazást követően az aflibercept a szemből lassan szívódik fel a szisztémás keringésbe, és ott elsősorban a VEGF-fel képzett inaktív, stabil komplexként figyelhető meg. Ugyanakkor csak a „szabad aflibercept” képes az endogén VEGF megkötésére.

Neovascularis nedves AMD-ben szenvedő, 6 beteggel végzett, gyakori mintavételt alkalmazó, farmakokinetikai alvizsgálatban a 2 mg-os intravitrealis injekció beadását követő 1-3 napban a szabad aflibercept maximális plazmakoncentrációja (szisztémás C_{max}) alacsony, átlagosan körülbelül 0,02 mikrogramm/ml volt (tartomány: 0-0,054), míg majdnem minden beteg esetében a gyógyszer kimutathatatlan volt két héttel az alkalmazást követően. Ha az afliberceptet 4 hetente, intravitrealisan alkalmazzák, akkor nem halmozódik fel a plazmában.

A szabad aflibercept átlagos maximális plazmakoncentrációja körülbelül 50-500-szor alacsonyabb volt, mint az az aflibercept-koncentráció, amely az állatmodellek szerint a szisztémás VEGF biológiai aktivitásának 50%-os csökkentéséhez szükséges. Ezen modellekben vérnyomásváltozást figyeltek meg, miután a keringésben lévő szabad aflibercept szintje elérte a körülbelül 10 mikrogramm/ml-t, majd amint az aflibercept szintje körülbelül 1 mikrogramm/ml alá süllyedt, a vérnyomás visszatért a kiindulási értékre. A betegeknél alkalmazott 2 mg-os intravitrealis adag után, számítások szerint, a szabad aflibercept átlagos maximális koncentrációja 100-szor alacsonyabb, mint az az aflibercept-koncentráció, amely a szisztémás VEGF felének megkötéséhez szükséges volt (2,91 mikrogramm/ml) egy egészséges önkéntesekkel végzett vizsgálatban. Ezért a szisztémás farmakodinámiai hatások, úgymint a vérnyomásváltozás előfordulása nem valószínű.

A CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban vagy myopia okozta CNV-ben szenvedő betegekkel végzett farmakokinetikai alvizsgálatokban a szabad aflibercept átlagos C_{max} értéke a plazmában közel azonos volt, 0,03 és 0,05 mikrogramm/ml tartományban, valamint az egyéni értékek nem voltak magasabbak 0,14 mikrogramm/ml-nél. Ezt követően a szabad aflibercept plazmakoncentrációja általában egy héten belül a kimutathatósági határ közelébe ért vagy az alá csökkent; a már nem detektálható koncentrációkat minden beteg esetében a 4. hét végére, a következő injekciózás előtt elérték.

Elimináció

Mivel az aflibercept fehérje alapú gyógyszer, nem végeztek a metabolizmusával kapcsolatos vizsgálatokat.

A szabad aflibercept a VEGF megkötése után azzal stabil, inert komplexet képez. Akárcsak más nagyméretű fehérjék esetén is, feltételezik, hogy mind a szabad, mind a kötött aflibercept is proteolitikus lebomlás révén távozik a szervezetből.

Vesekárosodás

Az aflibercepttel nem végeztek specifikus vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegeknél.

A farmakokinetikai elemzés szerint, amelyet a VIEW2 vizsgálat betegeivel végeztek, akiknek 40%-a szenvedett vesekárosodásban (24% enyhe, 15% közepes és 1% súlyos), a minden 4. vagy 8. heti intravitrealis alkalmazást követően nem találtak különbséget a hatóanyag plazmakoncentrációjában.

Hasonló eredményeket láttak CRVO-ban szenvedő betegek esetén a GALILEO vizsgálatban, illetve DMO-ban szenvedő betegeknél a VIVID^{DMO} vizsgálatban, illetve myopia okozta CNV-ben szenvedő betegeknél a MYRROR vizsgálatban.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatok során tapasztalt hatásokat csak olyan szisztémás expozíciós szinteknél figyelték meg, amelyek meghaladják a tervezett klinikai dózis intravitrealis alkalmazása után mérhető maximális humán expozíciós szintet, így ezek klinikai jelentősége csekély.

A maximális humán expozíciós szintet meghaladó szisztémás expozíciót okozó mennyiségű aflibercepttel intravitrealisan kezelt majmok esetében az orrkagylók légúti hámjának erosióit és fekélyeit figyelték meg. A szisztémás expozíció a szabad aflibercept C_{max} -, illetve AUC-értéke alapján 200-szor, illetve 700-szor magasabbnak mutatkozott, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel. Majmok esetében, a 0,5 mg/szemnek megfelelő, káros hatást nem okozó szintnél (No Observed Adverse Effect Level – NOAEL) a szisztémás expozíció a C_{max} -, illetve az AUC-érték alapján 42-szer, illetve 56-szor magasabbnak mutatkozott.

Az aflibercept mutagén vagy karcinogén hatásával kapcsolatban nem végeztek vizsgálatokat.

Az aflibercept intrauterin fejlődésre gyakorolt hatását egy embriofötális fejlődési vizsgálat során igazolták, amelyet vemhes nyulakkal, a gyógyszer intravénás (3-60 mg/ttkg) és subcutan (0,1-1 mg/ttkg) alkalmazásával végeztek. Az anyai NOAEL 3 mg/ttkg-os és 1 mg/ttkg-os dózisonál volt. Fejlődési NOAEL-t nem azonosítottak. 0,1 mg/ttkg dózisonál a C_{max} - és kumulatív AUC-értékek alapján a szabad aflibercept szisztémás expozíciója 17-szer, illetve 10-szer magasabb volt, ha ezeket az értékeket összehasonlították az embereknél, a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően kapott megfelelő értékekkel.

A férfi és női termékenységre kifejtett hatásokat egy majmokkal végzett, 6 hónapos vizsgálatban tárták fel, amelynek során intravénásan, 3-30 mg/ttkg-os dózistartományban alkalmaztak afliberceptet. A menstruáció elmaradását vagy rendszertelenné válását összefüggésbe hozták a női reprodukciós hormonszintek változásával, továbbá a spermiumok morfológiájának és motilitásának változását észlelték az összes dózisszint esetén. A 3 mg/ttkg-os intravénás adagot követően észlelt szabad aflibercepttel kapcsolatos C_{max} - és AUC-értékek alapján a szisztémás expozíció körülbelül 4900-szor

és 1500-szor magasabb volt, mint az embereknél a 2 mg-os adag intravitrealis alkalmazását követően megfigyelt expozíció. Az összes változás reverzibilis volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

poliszorbát 20 (E 432)
hisztidin-hidroklorid-monohidrát (a pH beállításához)
hisztidin (a pH beállításához)
nátrium-klorid
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet a hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni. Az injekciós üveg felbontása után aseptikus körülmények között járjon el!

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Oldat injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (elasztomer butilgumi). A kinyerhető térfogat injekciós üvegenként legalább 0,1 ml. Kiszerelés: 1 db injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalommal, egy szem kezelésére használatos.

Az injekciós üveg többet tartalmaz a 2 mg aflibercept (megfelel 0,05 ml-nek) ajánlott dózissnál. A felesleges térfogatot el kell távolítani a beadás előtt.

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja ki.

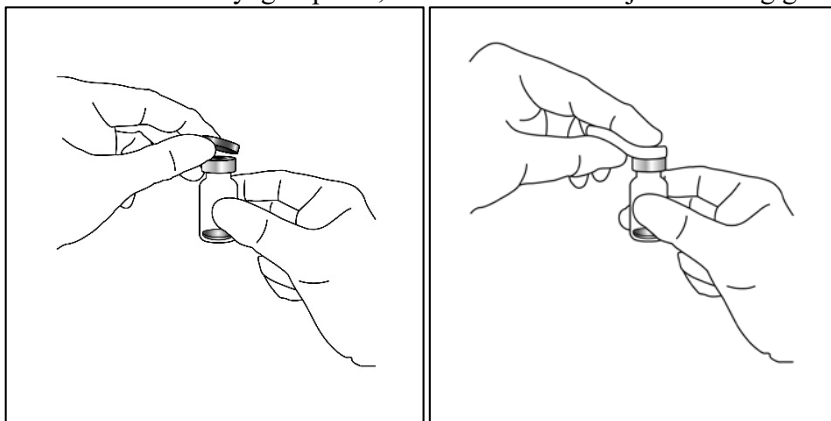
Az előkészítéshez és intravitrealis injekciózáshoz a következő egyszer használatos orvosi eszközökre van szükség:

- 5 mikronos steril filteres tű (18 G × ½ hüvelykes),
- 1 ml-es steril Luer-záras fecskendő,
- 30 G × ½ hüvelykes steril injekciós tű, amely az intravitrealis injekcióhoz kell.

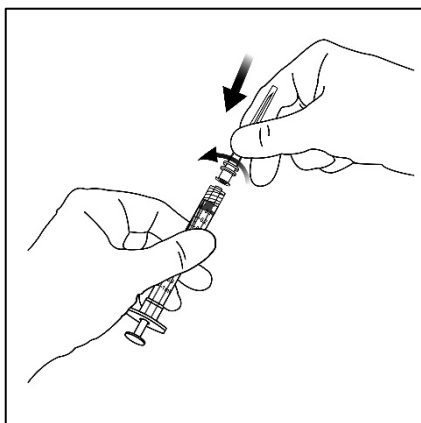
Ezen orvosi eszközöket nem tartalmazza a csomag.

Az injekciós üveggel kapcsolatos használati utasítás

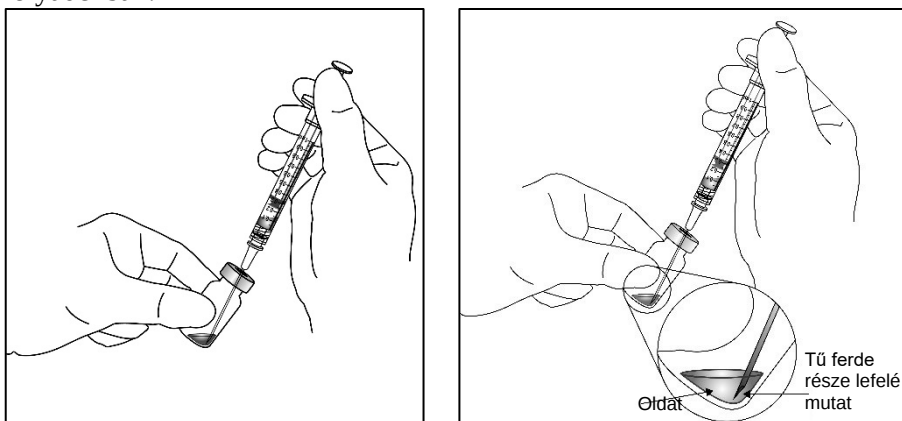
1. Távolítsa el a műanyag kupakot, és fertőtlenítse az injekciós üveg gumidugójának külső részét:



2. Csatlakoztasson egy 18 G-s, 5 mikronos szűrővel (filter) ellátott tűt egy 1 ml-es, steril Luer-záras fecskendőre:



3. Nyomja bele a filteres tűt az injekciós üveg gumidugójának közepébe olyan mélyre, hogy teljesen belemenjen az üvegbe és a tű hegye elérje az injekciós üveg alját vagy az aljának a peremét.
4. Aszeptikus technika alkalmazásával, szívja fel a fecskendőbe a Baiama injekciós üvegének teljes tartalmát úgy, hogy eközben az injekciós üveget függőleges helyzetben, kicsit döntve tartja, ezzel elősegítve az üveg teljes tartalmának felszívását. A levegő bejutásának megakadályozása érdekében biztosítsa, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban. Az üveget tartsa megdöntve a felszívás alatt, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban:

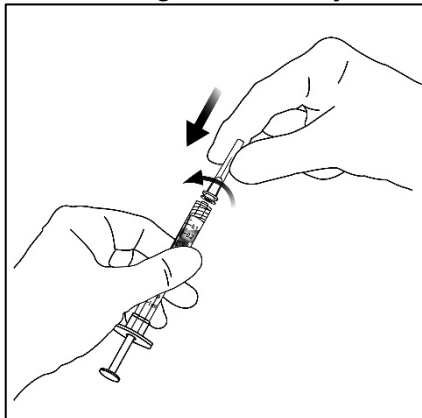


5. Az injekciós üvegből történő felszívás során győződjön meg róla, hogy a dugattyúszár teljes

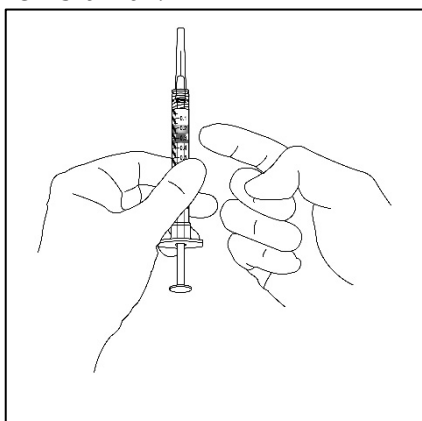
mértékben hátra van húzva azért, hogy teljesen kiürülhessen a filteres tű.

6. Távolítsa el a filteres tűt a fecskendőről, és megfelelően dobja ki a filteres tűt.
Megjegyzés: A filteres tű nem használható intravitrealis injekciózáshoz.

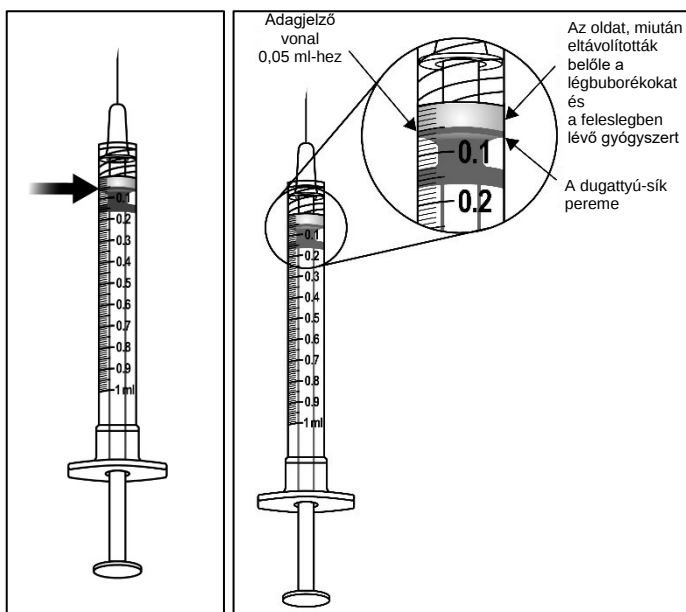
7. Aszeptikus technika alkalmazásával, stabilan csavarjon egy 30 G $\times$ $\frac{1}{2}$ hüvelykes injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjába:



8. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak:



9. Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút addig, amíg a dugattyú sík pereme egyvonalba kerül a fecskendőn lévő, 0,05 ml-t jelző vonallal:



10. Az injekciós üveg kizárólag egyszer használatos. Az injekciós üveg többszöri adagolású alkalmazása növelheti a kontamináció és a következményes fertőzések kockázatát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1887/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2025. január 13.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfeldszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: Alkalmazási előírás 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig működjön, amíg a gyógyszer forgalomban van.

• **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja vállalta, hogy uniós oktatási anyagot biztosít a Baiama készítményhez. A termék bevezetése előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának minden tagállamnak meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal a végső oktatóanyagról.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy az illetékes nemzeti hatóságokkal történt egyeztetést és elfogadást követően minden tagállamban, ahol a Baiama forgalomba kerül, minden szemészeti szakrendelést, ahol várhatóan Baiama-t alkalmaznak felnőtt betegek kezelésére, egy szakorvosoknak szóló frissített információs csomaggal lát el, amely a következőket tartalmazza:

- Szakorvosoknak szóló információkat tartalmazó füzet
- Az intravitrealis injekciós eljárást bemutató videofilm
- Az intravitrealis injekciós eljárást bemutató piktogram
- Betegeknek szóló információs csomagok

Az oktatóanyag szakorvosoknak szóló információs anyagának a következő kulcsfontosságú elemeket kell tartalmaznia:

- Az intravitrealis injekció beadásának módszerei beleértve a 30 G-s tű használatát és az injekció beadásának szögét
- Annak kiemelése, hogy az injekciós üveg és az előretöltött fecskendő csak egyszeri alkalmazásra való, csak felnőtteknek
- A túlادagolás elkerülése érdekében a Baiama beadása előtt a folyadéktöbblet eltávolításának szükségessége a fecskendőből
- A beteg monitorozása az intravitrealis injekciót követően, beleértve a látásélesség és a megemelkedett intraocularis nyomás tekintetében történő monitorozást
- Az intravitrealis injekciózással kapcsolatban fellépő nemkívánatos események kulcsfontosságú jelei és tünetei, beleértve az endophthalmitist, az intraocularis gyulladást, a megemelkedett intraocularis nyomást, a retinalis pigment epithelium szakadást és a cataractát
- Fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátló módszert kell, hogy alkalmazzanak, illetve terhes nőknél nem alkalmazható a Baiama.

Az oktatóanyag betegeknek szóló információs anyaga egy „A Baiama útmutatója” című betegtájékoztató füzetből és ennek a hanganyagából áll. A betegtájékoztató füzet ezeket a kulcsfontosságú elemeket tartalmazza:

- Betegtájékoztató
- Kinek adható a Baiama
- Hogyan kell felkészülni a Baiama-kezelésre
- Melyek a Baiama-kezelést követő lépések
- Az intravitrealis injekciózással kapcsolatban fellépő súlyos nemkívánatos események kulcsfontosságú jelei és tünetei, beleértve az endophthalmitist, az intraocularis gyulladást, a megemelkedett intraocularis nyomást, a retinalis pigment epithelium szakadást és a cataractát
- Mikor kell egészségügyi szakember sürgős segítségét kérni
- Fogamzóképes nők hatékony fogamzásgátló módszert kell, hogy alkalmazzanak, illetve terhes nőknél nem alkalmazható a Baiama.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baiama 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben

aflibercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 előretöltött fecskendő 3,6 mg afliberceptet tartalmaz 0,09 ml oldatban (40 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20 (E 432), hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 előretöltött fecskendő 3,6 mg afliberceptet tartalmaz 0,09 ml oldatban (40 mg/ml).

2 mg/0,05 ml egyszeri adag beadásához

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravitrealis alkalmazás.

Kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Csak a beadásra szolgáló, tiszta helyiségben nyissa ki a steril buboréksomagolást.

A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1887/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKFÓLIA

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Baiama 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben
aflibercept
Intravitrealis alkalmazás

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Formycon AG

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

3,6 mg/0,09 ml

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

CÍMKE

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Baiama 40 mg/ml oldatos injekció
aflibercept
Intravitrealis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

3,6 mg/0,09 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE

Baiaama 40 mg/ml oldatos injekció injekciós üvegben

aflibercept

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 injekciós üveg 4 mg afliberceptet tartalmaz 0,1 ml oldatban (40 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: poliszorbát 20 (E 432), hisztidin-hidroklorid-monohidrát, hisztidin, nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 injekciós üveg 4 mg afliberceptet tartalmaz 0,1 ml oldatban (40 mg/ml).

4 mg/0,1 ml

2 mg/0,05 ml egyszeri adag beadásához

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravitrealis alkalmazás.

Injekciós üveg kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

A többletmennyiséget az injekció beadása előtt ki kell nyomni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1887/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Injekciós üveg

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Baiama 40 mg/ml oldatos injekció
aflibercept
Intravitrealis alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

4 mg/0,1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Baiaama 40 mg/ml oldatos injekció előretöltött fecskendőben aflibercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Baiaama, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Baiaama Önnek történő beadása előtt
3. Hogyan fogja kapni a Baiaama-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Baiaama-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Baiaama, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Baiaama egy oldat, amelyet a szembe fecskendeznek felnőtteknél a szem következő betegségeinek kezelésére:

- érképződéssel járó (nedves) időskori makuladegeneráció (nedves AMD),
- a retinavéna elzáródása (retinális vénás ág (BRVO) vagy a centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) miatt kialakuló makulaödéma okozta látásromlás,
- diabéteszes makula ödéma (DMO) miatt kialakuló látásromlás,
- rövidlátás miatt az érhártyában történő ér elburjánzás (miópia okozta CNV) következtében kialakuló látásromlás.

A Baiaama hatóanyaga, az aflibercept gátolja az éreredetű endoteliális növekedési faktor A (VEGF-A) és a méhlepény-eredetű növekedési faktor (PlGF) néven ismert faktorok csoportjának aktivitását.

Nedves AMD-ben és miópia okozta CNV-ben szenvedő betegeknél ezen faktorok, ha feleslegben vannak jelen, akkor rendellenes új erek burjánznak a szemben. Ezekből az új erekből a vér összetevői a szembe szivárognak, és végeredményben a szem látásért felelős szöveteit károsítják.

A CRVO-ban szenvedő betegek esetében a retinától a vért elszállító főér záródik el. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékcsúszást indít el a retinában, ennek következményeként a makula (sárgafolt, a retina éleslátásért felelős része) megduzzad, úgynevezett makulaödéma alakul ki. Amennyiben a makula megtelik folyadékkal, a centrális látás homályossá válik.

BRVO-ban szenvedő betegeknél, a retinától a vért elszállító főér egy vagy több ága elzáródik. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékcsúszást indít el a retinában, és ennek következményeként makulaödéma alakul ki.

A *diabéteszes makula ödéma* cukorbetegségeknél kialakuló retina duzzanat, ami a vérerekből szivárgó folyadék következtében lép fel a sárgafoltban. A makula az éleslátásért felelős része a retinának. Ha a makula folyadéktól megduzzad, akkor a centrális látás (a látótér közepe) homályossá válik.

Az afliberceptről igazolták, hogy gátolja az olyan új, rendellenes erek képződését a szemben, amelyekből gyakran folyadék, illetve vér szivárog. Az aflibercept segíthet stabilizálni és sok esetben javítani is a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a miópia okozta CNV miatti látásromlást.

2. Tudnivalók a Baiama Önnek történő beadása előtt

Önnek nem fogják beadni a Baiama-t:

- ha allergiás az afliberceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Ön aktív vagy gyanítható szem- vagy szem körüli fertőzésben szenved (okuláris vagy periokuláris fertőzés)
- ha Ön súlyos szemgyulladásban szenved (amelyet fájdalom és vörösség jelez)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Baiama beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ha Önnek zöldhályogja (glaukómája) van.
- Ha Önnél korábban már előfordult szikralátás vagy észlelt üvegtesti homályokat, és ha a homály mérete vagy száma hirtelen megnő.
- Ha Önnél szemműtétet hajtottak végre 4 héten belül, vagy fognak végrehajtani az elkövetkező 4 hétben.
- Amennyiben Ön a CRVO vagy a BRVO súlyos (iszkémiás CRVO vagy BRVO) formájában szenved, a Baiama-kezelés Önnek nem ajánlott.

Továbbá fontos tudnia az alábbiakat:

- az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták olyan esetekben, amikor egyidejűleg mindkét szemben alkalmazták a gyógyszert, és amennyiben így alkalmazzák, a mellékhatások kialakulási kockázatának növekedéséhez vezethet.
- a Baiama befecskendezése, a beadást követő 60 percben, néhány betegnél a szemnyomás (intraokuláris nyomás) emelkedéséhez vezethet. Kezelőorvosa ezt minden injekció után ellenőrizni fogja.
- ha Önnél a szemben belüli fertőzés vagy gyulladás (endoftalmitisz) vagy egyéb szövődmény alakul ki, akkor szemfájdalmat vagy fokozott kellemetlenséget érezhet, fokozódó szemvörösséget, homályos látást vagy látásromlást és fokozott fényérzékenységet tapasztalhat. Fontos, hogy bármilyen tünetet mielőbb kivizsgáljanak, és a lehető legkorábban elkezdjék a kezelést.
- kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennállnak-e Önnél egyéb kockázati tényezők, amelyek fokozhatják a szem egyik hátsó hártájának a szakadását vagy leválását (retina leválás vagy szakadás, retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása), mely esetben az afliberceptet elővigyázatossággal kell alkalmazni.
- az aflibercept alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha az anyára vonatkozó várható előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázatot.
- Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Baiama beadását követően legalább 3 hónapig.

A VEGF-gátlók szisztémás (az egész szervezetet érintő) alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok található a Baiama-ban is – a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kialakulásának lehetséges kockázatával hozható összefüggésbe, amely szívrohamhoz vagy agyi érkatasztrófához (sztrókhhoz) vezethet. A Baiama szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban és miópia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknél az elmúlt 6 hónapban agyi érkatasztrófa (sztrók), átmeneti

agyi keringészavar (átmeneti iszkémiás roham) vagy szívroham lépett fel. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, akkor a Baiama-t elővigyázatossággal fogják alkalmazni.

Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- azok a betegek, akiknél I-es típusú cukorbetegség miatt alakult ki DMO,
- azok a cukorbeteg, akiknek nagyon magas az átlagos vércukorszintjük (a HbA1c-szint magasabb mint 12%),
- azok a cukorbeteg, akiknél a cukorbetegség miatt proliferatív diabéteszes retinopátia nevű szembetegség alakult ki.

Nincs tapasztalat az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- heveny fertőzésben szenvedő betegek,
- egyéb szembetegségben, például retinaleválás vagy makulalyuk,
- nem beállított magas vérnyomásban szenvedő cukorbeteg,
- miópia okozta CNV-ben szenvedő, nem ázsiai származású betegek,
- miópia okozta CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek,
- azok a betegek, akiknél a miópia okozta CNV a sárgafolt központi részén kívül eső károsodással (extrafoveális lézió) jár.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor kezelőorvosa a Baiama-val történő kezelés alkalmával figyelembe fogja venni ezen információk hiányát.

Gyermekek és serdülők

Az aflibercept alkalmazását gyermekeknél vagy 18 év alatti serdülőknél nem vizsgálták, mert a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a miópia okozta CNV főleg felnőtteknél fordul elő. Ezért alkalmazásának ebben a korcsoportban nincs aktualitása.

Egyéb gyógyszerek és a Baiama

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Baiama injekció beadását követően legalább 3 hónapig.
- Az aflibercept terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. A Baiama-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni, kivéve, ha a magzatra nézve a lehetséges előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Ha Ön terhes vagy terhességet tervez, akkor a Baiama-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- Az aflibercept kis mennyiségben bejuthat az anyatejbe. A szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásai nem ismertek. A Baiama alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott. Ha Ön szoptató nő, a Baiama-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Baiama injekció után átmeneti látászavart tapasztalhat. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ameddig ez el nem múlik.

A Baiama poliszorbátot és nátriumot tartalmaz

A Baiama poliszorbát 20-at (E 432) és nátrium-kloridot tartalmaz.

A készítmény 0,015 mg poliszorbát 20-at tartalmaz minden beadott 0,05 ml-es adagban, ami megfelel 0,3 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan fogja kapni a Baiama-t?

Olyan orvos fogja beadni a Baiama-t a szemébe aszeptikus (tiszt és steril) körülmények között, aki jártas a szem injekciójában.

A készítmény ajánlott adagja 2 mg aflibercept (0,05 ml).

A Baiama-t injekciószerűen adják a szembe (intravitrealis injekció).

A fertőzések megelőzése céljából a kezelőorvos az injekció beadása előtt fertőtlenítő szemöblítéssel óvatosan megtisztítja az Ön szemét. Az orvos helyi érzéstelenítőt is fog adni, hogy csillapítsa vagy megelőzze az injekciózással járó esetleges fájdalmat.

Nedves AMD

Nedves AMD-ben szenvedő betegeket 3 egymást követő adagig havonta egyszer, majd ezt követően a következő két hónap után egy másik injekcióval fognak kezelni. Kezelőorvosa döntése alapján az injekciók közötti időintervallum maradhat két hónap, vagy fokozatosan növelhető 2 vagy 4 hetes módosításokkal, amennyiben állapota stabil.

Amennyiben állapota romlik, az injekciók beadása közötti időintervallum csökkenthető.

Ha nem tapasztal problémákat vagy a kezelőorvosa nem tanácsol mást, nem szükséges kezelőorvosát az injekciók között felkeresnie.

Retinavéna elzáródása (RVO, retinális vénás ág (BRVO) vagy centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) következtében kialakult makulaödéma

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek legmegfelelőbb kezelési sémát. Az Ön kezelését havonta ismétlődő Baiama injekciók adásával fogják elkezdni.

Két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Kezelőorvosa dönthet a Baiama-kezelés abbahagyásáról, amennyiben a további kezelés már nem jár semmilyen előnnyel Önnek.

Az Ön kezelése havonkénti injekciókkal fog folytatódni mindaddig, amíg állapota stabilá nem válik. Három vagy több havonkénti injekcióra lehet szükség.

Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön kezelésre adott válaszreakcióját, és folytathatja a kezelést az injekciózások közötti időintervallumok növelésével, a stabil állapot megőrzése érdekében. Amennyiben az Ön állapota romlik a hosszabb kezelési intervallumok bevezetésével, kezelőorvosa ennek megfelelően fogja az intervallumokat lerövidíteni.

Kezelőorvosa az Ön kezelésre adott válaszreakciója alapján fog dönteni az ellenőrző vizsgálatokról, illetve a további kezeléssel.

Cukorbetegség okozta makulaödéma (DMO)

DMO-ban szenvedő betegeket az első 5 hónapban havonta egyszer, majd azután kéthavonta egyszer fogják kezelni.

A kezelések közötti időtartam fenntartható 2 haviként, vagy személyre szabható az Ön állapotának megfelelően, a kezelőorvos vizsgálatai alapján. A kontrollvizsgálatok ütemezését kezelőorvosa fogja meghatározni.

A kezelőorvosa a Baiama-kezelés megszüntetése mellett dönthet, ha azt állapítja meg, hogy Önnek nem származik előnye a kezelés folytatásából.

Miópia okozta CNV

A miópia okozta CNV-ben szenvedő betegek kezelése egyetlen injekció adásával történik. További injekciókat csak akkor fog kapni, ha a kezelőorvosa által elvégzett vizsgálat azt mutatja, hogy betegsége nem javult.

A két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Ha a betegsége elmúlik, majd kiújul, kezelőorvosa újakezdheti a kezelést.

Kezelőorvosa fog dönteni az ellenőrző vizsgálatok ütemezéséről.

Részletes használati utasítás a betegtájékoztató végén található „A Baiama előkészítése és beadása” című fejezetben.

Ha kimarad egy adag Baiama

Vizsgálat és injekciózás céljából kérjen új időpontot!

A Baiama-kezelés abbahagyása

Mielőtt abbahagyná a kezelést, beszélje meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók (túlérzékenység) előfordulhatnak. **Ezek súlyosak lehetnek, ezért fontos, hogy azonnal jelentkezzen kezelőorvosánál.**

Az aflibercept beadásával néhány, az injekció beadásával kapcsolatos mellékhatás jelentkezhet, amelyek a kezelendő szemet érintik. Néhány ezek közül **súlyos** lehet és ide tartozhat **a vakság, a szem belsejének súlyos fertőzése vagy szemgyulladás** (endoftalmitisz), **a szemfenéken elhelyezkedő fényérzékeny réteg leválása, szakadása vagy vérzése** (retina leválás vagy szakadás), **a szemlencse elhomályosodása** (szürke hályog), **vérzés a szemben** (üvegtesti vérzés), **a szem belsejében lévő, gélszerű anyag leválása a retináról** (üvegtestleválás) és **megnövekedett szemben belüli nyomás**, lásd

2. pont. Ezek a súlyos, szemet érintő mellékhatások 1900-ból kevesebb, mint 1 injekció beadása esetén jelentkeztek a klinikai vizsgálatok során.

Ha Önénél hirtelen látásromlás vagy fokozódó fájdalom és szemvörösség jelentkezik az injekció beadását követően, **azonnal beszéljen a kezelőorvosával!**

A jelentett mellékhatások felsorolása

A következő felsorolás az injekció beadásával vagy a gyógyszerrel feltehetően összefüggésbe hozható mellékhatásokat tartalmazza. Kérjük, ne ijedjen meg, előfordulhat, hogy ezek közül egyet sem fog tapasztalni. Minden feltételezett mellékhatást mindig beszéljen meg az orvosával.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- látásromlás
- szemfenék bevérvése (retina-bevérvés)
- szem bevérvése, amelyet a kis vérekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz
- szemfájdalom

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a szem hátsó rétegének leválása vagy szakadása, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár, és ez az állapot némely esetben látásvesztésig súlyosbodhat (a retina pigmenthám szakadása*/leválása, a retina szakadása/leválása)
- retinaelváltozása (látászavarral jár)
- szemvérzés (üvegtesti vérzés)
- a szemlencse elhomályosodásának bizonyos formái (szürkehályog)
- a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) sérülése
- megnövekedett szemén belüli nyomás
- mozgó pontok látása (homályok)
- a zselészerű anyag leválása a retináról a szemben (üvegtesti hátsó határhártya leválás, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár)
- olyan érzés, mintha valami lenne a szemben (idegentest érzése a szemben)
- fokozott könnytermelés
- szemhéjduzzanat (szemhéjödéma)
- az injekció beadási helyén fellépő vérzés
- szemvörösség
- *) Nedves AMD-vel ismert összefüggésbe hozható állapot; kizárólag nedves AMD-ben szenvedő betegek esetében figyelték meg.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- allergiás reakció (hiperszenzitivitás)**
- súlyos gyulladás vagy fertőzés a szem belsejében (endofthalimitisz)
- a szem szivárványhártyájának gyulladása vagy a szem más részeinek gyulladása (iritisz, uveitisz, iridociklitisz, az elülső csarnok gyulladása)
- furcsa érzés a szemben
- szemhéj-irritáció
- a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) duzzanata.

** Allergiás reakciókat, például kiütést, viszketést (pruritusz), csalánkiütést (urtikária) és néhány esetben súlyos allergiás (anafilaxiás, anafilaktoid) reakciókat jelentettek.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- vakság
- sérülés következtében fellépő lencsehomály (traumás katarakta)
- a zselészerű anyag gyulladása a szemben
- gennygyülem a szemben (hipopion)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg):

- a szem fehér részének vörösdéssel és fájdalommal járó gyulladása (szkleritisz)

A klinikai vizsgálatokban azoknál a nedves AMD-s betegeknél, akik vérhígítókat kaptak, gyakoribb volt a szem bevérvése, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz (kötőhártyavérzés). A gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az aflibercepttel kezelt betegek között.

A VEGF-gátlók szisztémás (az egész szervezetet érintő) alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok találhatók a Baiama-ban is – feltehetően a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kockázatával járhatnak, amelyek szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethetnek. Az aflibercept szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata.

Az immunreakciók (ellenanyagok keletkezése) kialakulásának eshetősége, mint minden terápiás fehérjénél, a Baiama esetén is fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Baiama-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A bontatlan buborékcsoomagolást legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Baiama?

- A készítmény hatóanyaga: az aflibercept. Egy előretöltött fecskendő legalább 0,09 ml kinyerhető térfogatot tartalmaz, amely megfelel legalább 3,6 mg afliberceptnek. Egy előretöltött fecskendő 0,05 ml-ben oldott 2 mg aflibercept beadására alkalmas.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 20 (E 432), hisztidin-hidroklorid-monohidrát (pH beállításához), hisztidin (pH beállításához), nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont: „A Baiama poliszorbátot és nátriumot tartalmaz”

Milyen a Baiama külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Baiama oldatos injekció (injekció) előretöltött fecskendőben. Az oldat átlátszó vagy halványsárga. Kiszerelés: 1 db előretöltött fecskendő.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Formycon AG

Tel.: + 49 89 864667 100

BE / LU:

Horus Pharma Belux

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

DK / FI / SE:

Horus Pharma Nordic AB

Tel.: +46 703 796 603

ES:

Horus Pharma Iberica

Tel.: +34 930 156 528

FR:

Horus Pharma

Tel.: +33 4 93 19 54 03

IT:

NTC s.r.l.

Tel.: +39 02 4385041

NL:

Horus Pharma Nederland BV

Tel.: +31 10 282 12 35

RO:

Inocare Pharm SRL

Tel.: +40 743 199 938

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Baiama előkészítése és beadása

Az előretöltött fecskendő kizárólag **egy szem kezelésére használható.**

Ne nyissa ki a steril, előretöltött fecskendő buboréksomagolását a tiszta, beadásra szolgáló helyiségen kívül.

Az előretöltött fecskendő többet tartalmaz a 2 mg aflibercept (megfelel 0,05 ml-nek) ajánlott dózishoz
A felesleges térfogatot el kell távolítani a beadás előtt.

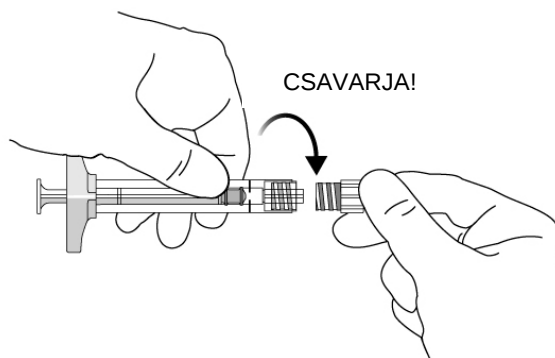
Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést, vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja ki.

A bontatlan buboréksomagolást legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni. A buboréksomagolás felbontása után aseptikus környezetben folytassa a továbbiakat.
Az intravitrealis injekcióhoz 30 G × ½ hüvelykes injekciós tűt kell alkalmazni.
Ezt az orvosi eszközt nem tartalmazza a csomag.

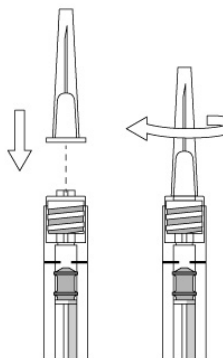
Az előretöltött fecskendővel kapcsolatos használati utasítás:

1. Amikor készen áll a Baiama beadására, nyissa ki a dobozt, és vegye ki a sterilizett buboréksomagolást. Óvatosan nyissa fel a buboréksomagolást, és közben biztosítsa, hogy a tartalma steril maradjon. Az összeillesztésig tartsa a fecskendőt a steril tálcán.
2. Aszeptikus technika alkalmazásával vegye ki a fecskendőt a sterilizett buboréksomagolásból.

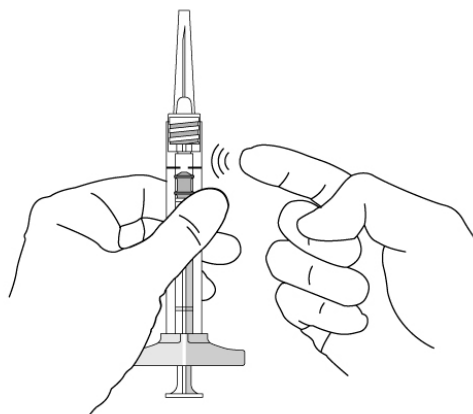
3. A fecskendő kupakjának eltávolításához tartsa a fecskendőt az egyik kezében, míg a másik kezének hüvelyk- és mutatóujjával fogja meg a fecskendő kupakját. Figyelem! A fecskendő kupakját le kell csavarni! (Ne pattintsa!).



4. Megjegyzés: A dugattyúrúd nincs rögzítve a gumidugóhoz, hogy ne kerüljön veszélybe a készítmény sterilitása!
5. Aszeptikus technika alkalmazásával óvatosan csavarja rá az injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjára.

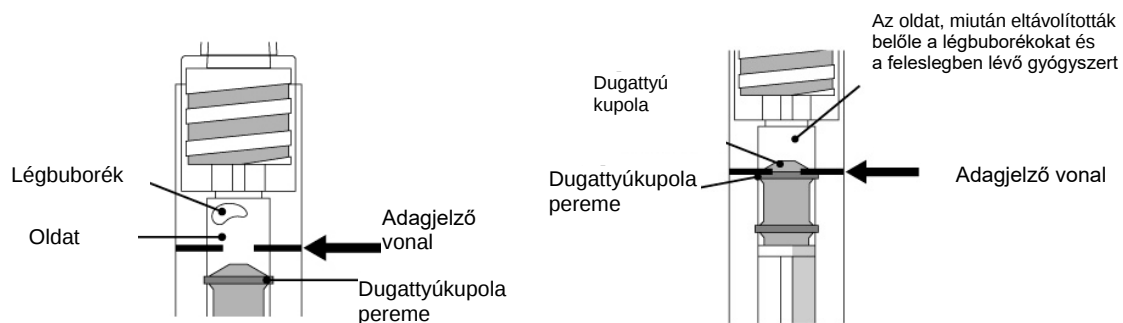


6. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak.



7. Távolítsa el az összes buborékot, valamint **nyomja ki a feleslegben lévő gyógyszert oly módon, hogy a dugattyút lassan tolja előre addig, amíg a dugattyú kupolájának pereme (nem a teteje) egyvonalba kerül a fecskendőn lévő adagjelző vonallal** (ez megfelel 0,05 ml-nek, azaz 2 mg afliberceptnek).

Megjegyzés: A dugattyú pontos helyzetbe állítása nagyon fontos, mivel a nem megfelelő dugattyú helyzet az előírt adagnál több, vagy kevesebb mennyiség beadásához vezethet.



8. Injektáláskor óvatosan és változatlan nyomással tolja előre a dugattyút. Ne fejtsen ki további nyomóerőt, miután a dugattyú elérte a fecskendő alját. **Ne adja be a fecskendőben látható maradék oldatot.**
9. Az előretöltött fecskendő kizárólag egyszer használatos. Az előretöltött fecskendő többszöri adagolású alkalmazása növelheti a kontamináció és a későbbi fertőzések kockázatát. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Baiama 40 mg/ml oldatos injekció injekciós üvegben aflibercept

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Baiama, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Baiama Önnek történő beadása előtt
3. Hogyan fogja kapni a Baiama-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Baiama-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Baiama, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Baiama egy oldat, amelyet a szembe fecskendeznek felnőtteknél a szem következő betegségeinek kezelésére:

- érképződéssel járó (nedves) időskori makuladegeneráció (nedves AMD),
- a retinavéna elzáródása (retinális vénás ág (BRVO) vagy a centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) miatt kialakuló makulaödéma okozta látásromlás,
- diabéteszes makula ödéma (DMO) miatt kialakuló látásromlás,
- rövidlátás miatt az érhártyában történő ér elburjánzás (miópia okozta CNV) következtében kialakuló látásromlás.

A Baiama hatóanyaga, az aflibercept gátolja az éreredetű endoteliális növekedési faktor A (VEGF-A) és a méhlepény-eredetű növekedési faktor (PlGF) néven ismert faktorok csoportjának aktivitását.

Nedves AMD-ben és miópia okozta CNV-ben szenvedő betegeknél ezen faktorok, ha feleslegben vannak jelen, akkor rendellenes új erek burjánoznak a szemben. Ezekből az új erekből a vér összetevői a szembe szivárognak, és végeredményben a szem látásért felelős szöveteit károsítják.

A CRVO-ban szenvedő betegek esetében a retinától a vért elszállító főér záródik el. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékszivárgást indít el a retinába, ennek következményeként a makula (sárgafolt, a retina éleslátásért felelős része) megduzzad, úgynevezett makulaödéma alakul ki. Amennyiben a makula megtelik folyadékkal, a centrális látás homályossá válik.

BRVO-ban szenvedő betegeknél, a retinától a vért elszállító főér egy vagy több ága elzáródik. Ennek következtében a VEGF-szintek megemelkednek, ami folyadékszivárgást indít el a retinába, és ennek következményeként makulaödéma alakul ki.

A *diabéteszes makula ödéma* cukorbetegségeknél kialakuló retina duzzanat, ami a vérerekből szivárgó folyadék következtében lép fel a sárgafoltban. A makula az éleslátásért felelős része a retinának. Ha a makula folyadéktól megduzzad, akkor a centrális látás (a látótér közepe) homályossá válik.

Az afliberceptről igazolták, hogy gátolja az olyan új, rendellenes erek képződését a szemben, amelyekből gyakran folyadék, illetve vér szivárog. Az aflibercept segíthet stabilizálni és sok esetben javítani is a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a miópia okozta CNV miatti látásromlást.

2. Tudnivalók a Baiama Önnek történő beadása előtt

Önnek nem fogják beadni a Baiama-t:

- ha allergiás az afliberceptre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére
- ha Ön aktív vagy gyanítható szem- vagy szem körüli fertőzésben szenved (okuláris vagy periokuláris fertőzés)
- ha Ön súlyos szemgyulladásban szenved (amelyet fájdalom és vörösség jelez)

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Baiama beadása előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ha Önnek zöldhályogja (glaukómája) van.
- Ha Önnél korábban már előfordult szikralátás vagy észlelt üvegtesti homályokat, és ha a homály mérete vagy száma hirtelen megnő.
- Ha Önnél szemműtétet hajtottak végre 4 héten belül, vagy fognak végrehajtani az elkövetkező 4 hétben.
- Amennyiben Ön a CRVO vagy a BRVO súlyos (iszkémiás CRVO vagy BRVO) formájában szenved, a Baiama-kezelés Önnek nem ajánlott.

Továbbá fontos tudnia az alábbiakat:

- az aflibercept biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták olyan esetekben, amikor egyidejűleg mindkét szemben alkalmazták a gyógyszert, és amennyiben így alkalmazzák, a mellékhatások kialakulási kockázatának növekedéséhez vezethet.
- a Baiama befecskendezése, a beadást követő 60 percben, néhány betegnél a szemnyomás (intraokuláris nyomás) emelkedéséhez vezethet. Kezelőorvosa ezt minden injekció után ellenőrizni fogja.
- ha Önnél a szemben belüli fertőzés vagy gyulladás (endofthalmitisz) vagy egyéb szövődmény alakul ki, akkor szemfájdalmat vagy fokozott kellemetlenséget érezhet, fokozódó szemvörösséget, homályos látást vagy látásromlást és fokozott fényérzékenységet tapasztalhat. Fontos, hogy bármilyen tünetet mielőbb kivizsgáljanak, és a lehető legkorábban elkezdjék a kezelést.
- kezelőorvosa ellenőrizni fogja, hogy fennállnak-e Önnél egyéb kockázati tényezők, amelyek fokozhatják a szem egyik hátsó hártájának a szakadását vagy leválását (retina leválás vagy szakadás, retina pigmenthámjának leválása vagy szakadása), mely esetben az afliberceptet elővigyázatossággal kell alkalmazni.
- az aflibercept alkalmazása nem javallt terhesség alatt kivéve, ha az anyára vonatkozó várható előny meghaladja a magzatot érintő lehetséges kockázatot.
- Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Baiama beadását követően legalább 3 hónapig.

A VEGF-gátlók szisztémás (az egész szervezetet érintő) alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok található a Baiama-ban is – a vérereket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kialakulásának lehetséges kockázatával hozható összefüggésbe, amely szívrohamhoz vagy agyi érkatasztrófához (sztrókhhoz) vezethet. A Baiama szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata. Korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre CRVO-ban, BRVO-ban, DMO-ban és miópia okozta CNV-ben szenvedő olyan betegek kezelésének biztonságosságával kapcsolatban, akiknél az elmúlt 6 hónapban agyi érkatasztrófa (sztrók), átmeneti

agyi keringészavar (átmeneti iszkémiás roham) vagy szívroham lépett fel. Ha ezek közül bármelyik igaz Önre, akkor a Baiama-t elővigyázatossággal fogják alkalmazni.

Csak korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- azok a betegek, akiknél I-es típusú cukorbetegség miatt alakult ki DMO,
- azok a cukorbeteg, akiknek nagyon magas az átlagos vércukorszintjük (a HbA1c-szint magasabb mint 12%),
- azok a cukorbeteg, akiknél a cukorbetegség miatt proliferatív diabéteszes retinopátia nevű szembetegség alakult ki.

Nincs tapasztalat az alábbi esetek kezelésével kapcsolatban:

- heveny fertőzésben szenvedő betegek,
- egyéb szembetegségben, például retinaleválás vagy makulalyuk,
- nem beállított magas vérnyomásban szenvedő cukorbeteg,
- miópia okozta CNV-ben szenvedő, nem ázsiai származású betegek,
- miópia okozta CNV miatt korábban kezelésben részesült betegek,
- azok a betegek, akiknél a miópia okozta CNV a sárgafolt központi részén kívül eső károsodással (extrafoveális lézió) jár.

Ha a fentiek közül bármelyik vonatkozik Önre, akkor kezelőorvosa a Baiama-val történő kezelés alkalmával figyelembe fogja venni ezen információk hiányát.

Gyermekek és serdülők

Az aflibercept alkalmazását gyermekeknél vagy 18 év alatti serdülőknél nem vizsgálták, mert a nedves AMD, a CRVO, a BRVO, a DMO és a miópia okozta CNV főleg felnőtteknél fordul elő. Ezért alkalmazásának ebben a korcsoportban nincs aktualitása.

Egyéb gyógyszerek és a Baiama

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

- Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó Baiama injekció beadását követően legalább 3 hónapig.
- Az aflibercept terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban nincs tapasztalat. A Baiama-t nem szabad terhesség alatt alkalmazni, kivéve, ha a magzatra nézve a lehetséges előny meghaladja a lehetséges kockázatot. Ha Ön terhes vagy terhességet tervez, akkor a Baiama-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.
- Az aflibercept kis mennyiségben bejuthat az anyatejbe. A szoptatott újszülöttekre/csecsemőkre gyakorolt hatásai nem ismertek. A Baiama alkalmazása szoptatás ideje alatt nem ajánlott. Ha Ön szoptató nő, a Baiama-kezelés megkezdése előtt beszélje ezt meg kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Baiama injekció után átmeneti látászavart tapasztalhat. Ne vezessen, illetve ne kezeljen gépeket, ameddig ez el nem múlik.

A Baiama poliszorbátot és nátriumot tartalmaz

A Baiama poliszorbát 20-at (E 432) és nátrium-kloridot tartalmaz.

A készítmény 0,015 mg poliszorbát 20-at tartalmaz minden beadott 0,05 ml-es adagban, ami megfelel 0,3 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen ismert allergiája van.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagolási egységenként, azaz gyakorlatilag nátriummentes.

3. Hogyan fogja kapni a Baiama-t?

Olyan orvos fogja beadni a Baiama-t a szemébe aszeptikus (tiszt és steril) körülmények között, aki jártas a szem injekciójában.

A készítmény ajánlott adagja 2 mg aflibercept (0,05 ml).

A Baiama-t injekciószerűen adják a szembe (intravitrealis injekció).

A fertőzések megelőzése céljából a kezelőorvos az injekció beadása előtt fertőtlenítő szemöblítéssel óvatosan megtisztítja az Ön szemét. Az orvos helyi érzéstelenítőt is fog adni, hogy csillapítsa vagy megelőzze az injekciózással járó esetleges fájdalmat.

Nedves AMD

Nedves AMD-ben szenvedő betegeket 3 egymást követő adagig havonta egyszer, majd ezt követően a következő két hónap után egy másik injekcióval fognak kezelni. Kezelőorvosa döntése alapján az injekciók közötti időintervallum maradhat két hónap, vagy fokozatosan növelhető 2 vagy 4 hetes módosításokkal, amennyiben állapota stabil.

Amennyiben állapota romlik, az injekciók beadása közötti időintervallum csökkenthető.

Ha nem tapasztal problémákat vagy a kezelőorvosa nem tanácsol mást, nem szükséges kezelőorvosát az injekciók között felkeresnie.

Retinavéna elzáródása (RVO, retinális vénás ág (BRVO) vagy centrális retinavéna (CRVO) elzáródása) következtében kialakult makulaödéma

Kezelőorvosa fogja meghatározni az Önnek legmegfelelőbb kezelési sémát. Az Ön kezelését havonta ismétlődő Baiama injekciók adásával fogják elkezdni.

Két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Kezelőorvosa dönthet a Baiama-kezelés abbahagyásáról, amennyiben a további kezelés már nem jár semmilyen előnnyel Önnek.

Az Ön kezelése havonkénti injekciókkal fog folytatódni mindaddig, amíg állapota stabilá nem válik. Három vagy több havonkénti injekcióra lehet szükség.

Kezelőorvosa figyelemmel fogja kísérni az Ön kezelésre adott válaszreakcióját, és folytathatja a kezelést az injekciózások közötti időintervallumok növelésével, a stabil állapot megőrzése érdekében. Amennyiben az Ön állapota romlik a hosszabb kezelési intervallumok bevezetésével, kezelőorvosa ennek megfelelően fogja az intervallumokat lerövidíteni.

Kezelőorvosa az Ön kezelésre adott válaszreakciója alapján fog dönteni az ellenőrző vizsgálatokról, illetve a további kezelésről.

Cukorbetegség okozta makulaödéma (DMO)

DMO-ban szenvedő betegeket az első 5 hónapban havonta egyszer, majd azután kéthavonta egyszer fogják kezelni.

A kezelések közötti időtartam fenntartható 2 haviként, vagy személyre szabható az Ön állapotának megfelelően, a kezelőorvos vizsgálatai alapján. A kontrollvizsgálatok ütemezését kezelőorvosa fogja meghatározni.

A kezelőorvosa a Baiama-kezelés megszüntetése mellett dönthet, ha azt állapítja meg, hogy Önnek nem származik előnye a kezelés folytatásából.

Miópia okozta CNV

A miópia okozta CNV-ben szenvedő betegek kezelése egyetlen injekció adásával történik. További injekciókat csak akkor fog kapni, ha a kezelőorvosa által elvégzett vizsgálat azt mutatja, hogy betegsége nem javult.

A két injekció beadása közötti időtartam nem lehet rövidebb egy hónapnál.

Ha a betegsége elmúlik, majd kiújul, kezelőorvosa újakezdheti a kezelést.

Kezelőorvosa fog dönteni az ellenőrző vizsgálatok ütemezéséről.

Ha kimarad egy adag Baiama

Vizsgálat és injekciózás céljából kérjen új időpontot!

A Baiama-kezelés abbahagyása

Mielőtt abbahagyá a kezelést, beszélje meg kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Allergiás reakciók (túlérzékenység) előfordulhatnak. **Ezek súlyosak lehetnek, ezért fontos, hogy azonnal jelentkezzen kezelőorvosánál.**

Az aflibercept beadásával néhány, az injekció beadásával kapcsolatos mellékhatás jelentkezhet, amelyek a kezelendő szemet érintik. Néhány ezek közül **súlyos** lehet és ide tartozhat **a vakság, a szem belsejének súlyos fertőzése vagy szemgyulladás** (endoftalmitisz), **a szemfenéken elhelyezkedő fényérzékeny réteg leválása, szakadása vagy vérzése** (retina leválás vagy szakadás), **a szemlencse elhomályosodása** (szürke hályog), **vérzés a szemben** (üvegtesti vérzés), **a szem belsejében lévő, gélszerű anyag leválása a retináról** (üvegtestleválás) és **megnövekedett szemben belüli nyomás**, lásd 2. pont. Ezek a súlyos, szemet érintő mellékhatások 1900-ból kevesebb, mint 1 injekció beadása esetén jelentkeztek a klinikai vizsgálatok során.

Ha Önnél hirtelen látásromlás vagy fokozódó fájdalom és szemvörösség jelentkezik az injekció beadását követően, **azonnal beszéljen a kezelőorvosával!**

A jelentett mellékhatások felsorolása

A következő felsorolás az injekció beadásával vagy a gyógyszerrel feltehetően összefüggésbe hozható mellékhatásokat tartalmazza. Kérjük, ne ijedjen meg, előfordulhat, hogy ezek közül egyet sem fog tapasztalni. Minden feltételezett mellékhatást mindig beszéljen meg az orvosával.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- látásromlás
- szemfenék bevérvése (retina-bevérvés)
- szem bevérvése, amelyet a kis vérerekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz
- szemfájdalom

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- a szem hátsó rétegének leválása vagy szakadása, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár, és ez az állapot némely esetben látásvesztésig súlyosbodhat (a retina pigmenthám szakadása*/leválása, a retina szakadása/leválása)
 - retinaelváltozása (látászavarral jár)
 - szemvérzés (üvegtesti vérzés)
 - a szemlencse elhomályosodásának bizonyos formái (szürkehályog)
 - a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) sérülése
 - megnövekedett szemén belüli nyomás
 - mozgó pontok látása (homályok)
 - a zselészerű anyag leválása a retináról a szemben (üvegtesti hátsó határhártya leválás, mely fényfelvillanásokkal és üvegtesti homállyal jár)
 - olyan érzés, mintha valami lenne a szemben (idegentest érzése a szemben)
 - fokozott könnytermelés
 - szemhéjduzzanat (szemhéjödéma)
 - az injekció beadási helyén fellépő vérzés
 - szemvörösség
- *) Nedves AMD-vel ismertén összefüggésbe hozható állapot; kizárólag nedves AMD-ben szenvedő betegek esetében figyelték meg.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- allergiás reakció (hiperszenzitivitás)**
 - súlyos gyulladás vagy fertőzés a szem belsejében (endofthalmitisz)
 - a szem szivárványhártyájának gyulladása vagy a szem más részeinek gyulladása (iritisz, uveitisz, iridociklitisz, az elülső csarnok gyulladása)
 - furcsa érzés a szemben
 - szemhéj-irritáció
 - a szemgolyó elülső rétegének (a szem szaruhártyájának) duzzanata.
- ** Allergiás reakciókat, például kiütést, viszketést (pruritusz), csalánkiütést (urtikária) és néhány esetben súlyos allergiás (anafilaxiás, anafilaktoid) reakciókat jelentettek.

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- vakság
- sérülés következtében fellépő lencsehomály (traumás katarakta)
- a zselészerű anyag gyulladása a szemben
- gennygyülem a szemben (hipopion)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg):

- a szem fehér részének vörösödéssel és fájdalommal járó gyulladása (szkleritisz)

A klinikai vizsgálatokban azoknál a nedves AMD-s betegeknél, akik vérhígítókat kaptak, gyakoribb volt a szem bevérvése, amelyet a kis vérekből a szem külső rétegeibe történő vérzés okoz (kötőhártyavérzés). A gyakoribb előfordulás összehasonlítható volt a ranibizumabbal és az aflibercepttel kezelt betegek között.

A VEGF-gátlók szisztémás (az egész szervezetet érintő) alkalmazása – ezekhez hasonló anyagok találhatók a Baiama-ban is – feltehetően a véreket elzáró vérrögök (artériás tromboembóliás események) kockázatával járhatnak, amelyek szívrohamhoz vagy szélütéshez vezethetnek. Az aflibercept szembe adott injekcióját követően fennáll az ilyen események elméleti kockázata.

Az immunreakciók (ellenanyagok keletkezése) kialakulásának eshetősége, mint minden terápiás fehérjénél, a Baiama esetén is fennáll.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Baiama-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a címkén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni.
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Baiama?

- A készítmény hatóanyaga: az aflibercept. Egy injekciós üveg legalább 0,1 ml kinyerhető térfogatot tartalmaz, amely megfelel legalább 4 mg afliberceptnek. Egy injekciós üveg 0,05 ml-ben oldott 2 mg aflibercept beadására alkalmas.
- Egyéb összetevők: poliszorbát 20 (E 432), hisztidin-hidroklorid-monohidrát (pH beállításhoz), hisztidin (pH beállításhoz), nátrium-klorid, szacharóz, injekcióhoz való víz. Lásd 2. pont: „A Baiama poliszorbátot és nátriumot tartalmaz”

Milyen a Baiama külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Baiama oldatos injekció (injekció) injekciós üvegben. Az oldat átlátszó vagy halványsárga.

Kiszerelés: 1 db injekciós üveg.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Formycon AG
Tel.: + 49 89 864667 100

BE / LU:

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

DK / FI / SE:

Horus Pharma Nordic AB

Tel.: +46 703 796 603

ES:

Horus Pharma Iberica

Tel.: +34 930 156 528

FR:

Horus Pharma

Tel.: +33 4 93 19 54 03

IT:

NTC s.r.l.

Tel.: +39 02 4385041

NL:

Horus Pharma Nederland BV

Tel.: +31 10 282 12 35

RO:

Inocare Pharm SRL

Tel.: +40 743 199 938

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az injekciós üveg kizárólag **egy szem kezelésére használható**.

Az injekciós üveg többet tartalmaz a 2 mg aflibercept (megfelel 0,05 ml-nek) ajánlott dózissnál. A felesleges mennyiséget el kell távolítani az alkalmazás megkezdése előtt!

Felhasználás előtt az oldatot vizuálisan meg kell vizsgálni, hogy tartalmaz-e idegen szemcséket és/vagy elszíneződést vagy bármilyen eltérést a fizikai megjelenésében. Amennyiben az előbbiek bármelyike megfigyelhető, a gyógyszert dobja ki.

A bontatlan injekciós üveget legfeljebb 24 óráig lehet hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25 °C-on tárolni. Az injekciós üveg felbontása után aseptikus körülmények között járjon el.

Az előkészítéshez és intravitrealis injekciózáshoz a következő egyszer használatos orvosi eszközökre van szükség:

5 mikronos steril filteres tű (18 G × ½ hüvelykes),

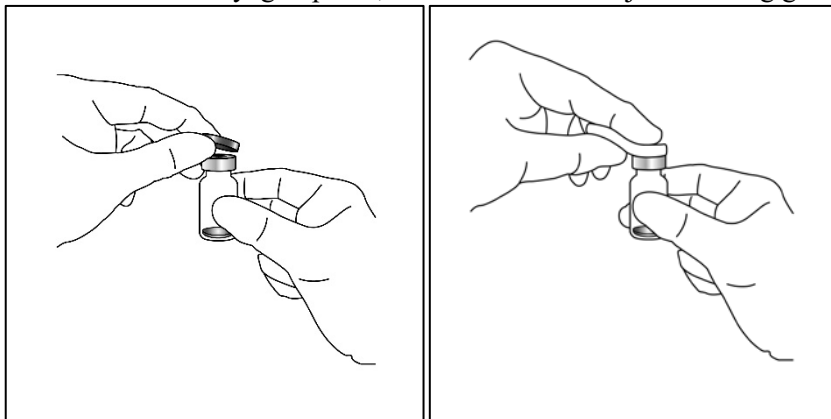
1 ml-es steril Luer-záras fecskendő,

30 G × ½ hüvelykes steril injekciós tű, amely az intravitrealis injekcióhoz kell.

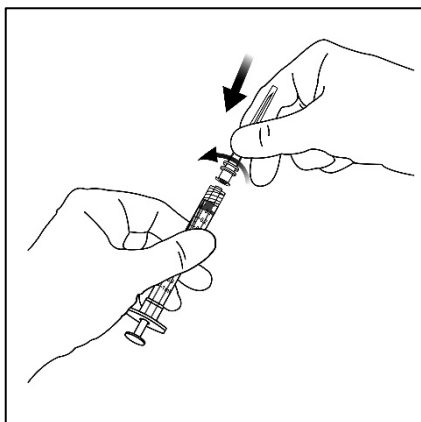
Ezen orvosi eszközöket nem tartalmazza a csomag.

Az injekciós üveggel kapcsolatos használati utasítás

1. Távolítsa el a műanyag kupakot, és fertőtlenítse az injekciós üveg gumidugójának külső részét:

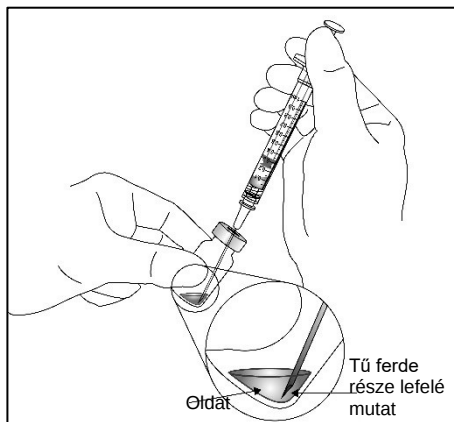
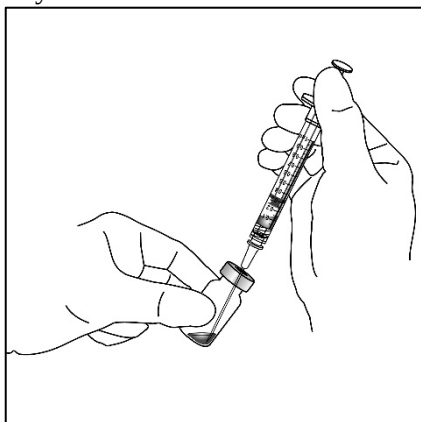


2. Csatlakoztasson egy 18 G-s, 5 mikronos szűrővel (filter) ellátott tűt egy 1 ml-es, steril Luer-záras fecskendőre:

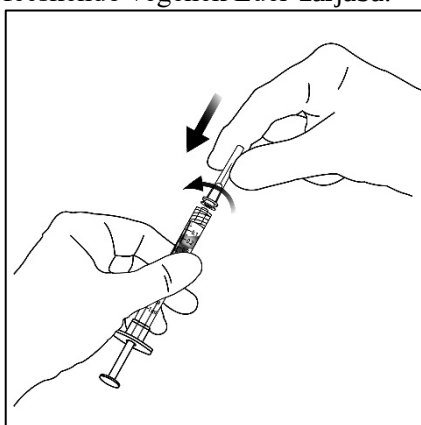


3. Nyomja bele a filteres tűt az injekciós üveg gumidugójának közepébe olyan mélyre, hogy teljesen belemenjen az üvegbe és a tű hegye elérje az injekciós üveg alját vagy az aljának a peremét.

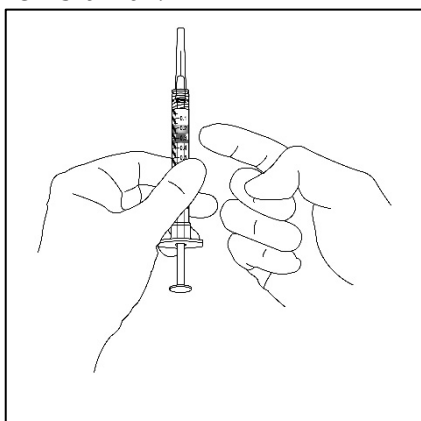
4. Aszeptikus technika alkalmazásával, szívja fel a fecskendőbe a Baiama injekciós üvegének teljes tartalmát úgy, hogy eközben az injekciós üveget függőleges helyzetben, kicsit döntve tartja, ezzel elősegítve az üveg teljes tartalmának felszívását. A levegő bejutásának megakadályozása érdekében biztosítsa, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban. Az üveget tartsa megdöntve a felszívás alatt, hogy a filteres tű ferde része elmerüljön a folyadékban:



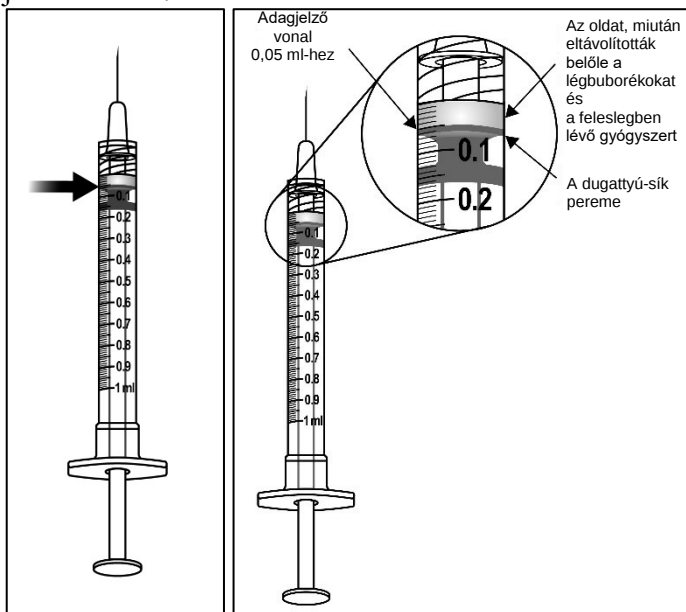
5. Az injekciós üvegből történő felszívás során győződjön meg róla, hogy a dugattyúszár teljes mértékben hátra van húzva azért, hogy teljesen kiürülhessen a filteres tű.
6. Távolítsa el a filteres tűt a fecskendőről, és megfelelően dobja ki a filteres tűt. Megjegyzés: A filteres tű nem használható intravitrealis injekciózáshoz.
7. Aszeptikus technika alkalmazásával, stabilan csavarjon egy 30 G $\times$ ½ hüvelykes injekciós tűt a fecskendő végének Luer-zárjába:



8. A fecskendőt a tűvel felfelé tartva ellenőrizze, hogy nincs-e buborék a fecskendőben. Ha buborékokat lát, akkor az ujjával óvatosan kocogtassa meg a fecskendőt, amíg a buborékok fel nem szállnak:



9. Az összes buborék, valamint a feleslegben lévő gyógyszer eltávolításához lassan nyomja előre a dugattyút addig, amíg a dugattyú sík pereme egyvonalba kerül a fecskendőn lévő, 0,05 ml-t jelző vonallal:



10. Az injekciós üveg kizárólag egyszer használatos. Az injekciós üveg többszöri adagolási alkalmazása növelheti a kontamináció és a következményes fertőzések kockázatát.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.