

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Baiama 40 mg/ml, injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 40 mg afliberceptu*.

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,09 ml, čo zodpovedá najmenej 3,6 mg afliberceptu. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml obsahujúcej 2 mg afliberceptu.

*Aflibercept, je fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1 a vytvorený rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO) K1.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20 (E 432).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry, bezfarebný až bledožltý, izo-osmotický roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Baiama je indikovaná dospelým na liečbu

- neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného makulárnym edémom v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (oklúzia vetvy sietnicovej žily (BRVO, Branch Retinal Vein Occlusion) alebo oklúzia centrálnej sietnicovej žily (CRVO, Central Retinal Vein Occlusion) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného diabetickým makulárnym edémom (DME) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Baiama je len na intravitreálne podanie.

Baiama musí podávať iba kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Dávkovanie

Vlhká forma VPDM

Odporúčaná dávka Baiama je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Baiama sa začína jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami. Liečebný interval sa potom predĺži na 2 mesiace.

Na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom, možno liečebný interval zachovať na 2 mesiacoch alebo ho ešte viac predĺžiť použijúc režim „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly medzi injekciami predlžujú o 2 alebo 4 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky.

Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Medzi injekciami nie je potrebné monitorovanie. Na základe posúdenia lekárom byť môže plán monitorovacích návštev častejší ako plán návštev, kedy je podávaná injekcia.

Liečebný interval medzi injekciami dlhší ako 4 mesiace alebo kratší ako 4 týždne sa neskúmal (pozri časť 5.1).

Makulárny edém v dôsledku BRVO alebo CRVO

Odporúčaná dávka Baiama je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Po počiatočnej injekcii sa liek podáva raz mesačne. Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak zrakové a anatomické výsledky ukazujú, že pokračovanie liečby nie je pre pacienta prínosom, podávanie Baiama sa má prerušiť.

Liečba pokračuje mesačne, do dosiahnutia maximálnej novej zrakovej ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia. Môže byť potrebné podať tri alebo viac injekcií v mesačnom intervale.

Liečba potom môže pokračovať v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami (treat and extend regimen) s postupne sa predlžujúcimi intervalmi liečby tak, aby sa udržali stabilné zrakové a anatomické výsledky. Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje na to, aby bolo možné určiť dĺžku intervalov. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Plán monitorovacích a liečebných návštev má určovať ošetrojúci lekár na základe individuálnej odpovede pacienta.

Sledovanie aktivity ochorenia môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo použitie zobrazovacích techník (napr. optickej koherentnej tomografie alebo fluoresceínovej angiografie).

Diabetický makulárny edém

Odporúčaná dávka Baiama je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Baiama sa začína jednou injekciou mesačne po dobu piatich po sebe nasledujúcich mesiacov, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace.

Na základe zrakových a/alebo anatomických výsledkov posúdených lekárom, možno liečebný interval udržiavať na 2 mesiacoch alebo môže byť individuálny, ako je to pri režime „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly liečby zvyčajne

predlžujú o 2 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky. K dispozícii sú obmedzené údaje o liečebných intervaloch dlhších ako 4 mesiace. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť. Liečebné intervaly kratšie ako 4 týždne sa neskúmali (pozri časť 5.1).

Plán monitorovacích návštev má preto určovať ošetrojúci lekár.

Ak zrakové a anatomické výsledky naznačujú, že pokračujúca liečba neprináša pacientovi prospech, liečba Baiama sa má ukončiť.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Odporúčaná dávka Baiama je jednorazová intravitreálna injekcia 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Ďalšie dávky možno podať, ak zrakové a/alebo anatomické výsledky ukazujú, že ochorenie pretrváva. Návrat stavu sa má liečiť ako nový prejav ochorenia.

Plán monitorovacích návštev určí ošetrojúci lekár.

Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek

Žiadne špecifické klinické skúšania s afliberceptom sa nevykonali u pacientov s poškodením funkcie pečene a/alebo obličiek.

Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky Baiama u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Nie sú potrebné žiadne zvláštne opatrenia. K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s použitím u pacientov s DME starších ako 75 rokov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Baiama sa u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neskúmala. U detí a dospievajúcich neexistuje relevantné použitie afliberceptu v indikáciách na vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickú CNV.

Spôsob podávania

Intravitreálne podanie injekcií musí vykonať, v súlade s lekáorskymi štandardmi a platnými postupmi, kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií. Vo všeobecnosti sa musí zabezpečiť adekvátna anestézia a asepsa, vrátane podania širokospektrálneho lokálneho mikrobicídneho prípravku (napr. jódovaný povidón sa nanáša na kožu okolo oka, očné viečko a povrch oka). Odporúča sa chirurgická dezinfekcia rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného spekula očného viečka (alebo náhrady).

Okamžite po intravitreálnom podaní injekcie by mali byť pacienti monitorovaní kvôli zvýšeniu vnútroočného tlaku. Primeraný monitoring má pozostávať z kontroly perfúzie terča zrakového nervu alebo tonometrie. Ak je to potrebné, majú byť k dispozícii sterilné nástroje na paracentézu.

Po intravitreálnom podaní injekcie majú byť pacienti poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek symptómy nasvedčujúce endoftalmitíde (napr. bolesť oka, sčervenanie oka, fotofóbia, rozmazané videnie).

Každá naplnená injekčná striekačka sa má použiť len na liečbu jedného oka. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej naplnenej injekčnej striekačky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml injekčného roztoku). Extrahovateľný objem injekčnej striekačky je množstvo, ktoré možno z injekčnej striekačky vystreknúť ale nesmie sa použiť celé. Pre Baiama naplnené injekčné striekačky je extrahovateľný objem najmenej 0,09 ml. **Pred podaním odporúčanej dávky sa musí prebytočný objem odstrániť** (pozri časť 6.6).

Pri aplikácii celého objemu naplnenej injekčnej striekačky môže dôjsť k predávkovaniu. Na odstránenie vzduchových bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest tak, aby **okraj kuželovitého piesta (nie hrot kuželovitého piesta) bol zarovnaný s dávkovacou ryskou na injekčnej striekačke** (čo zodpovedá 0,05 ml, t.j. 2 mg afliberceptu) (pozri časť 4.9 a 6.6).

Injekčná ihla sa zavádza 3,5-4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa aplikuje objem injekcie 0,05 ml; pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére.

Po podaní injekcie sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna alebo suspektná očná alebo periokulárna infekcia.

Aktívny závažný vnútroočný zápal.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie spojené s podaním intravitreálnych injekcií

Podanie intravitreálnych injekcií, vrátane injekcií afliberceptu, sa spájajú s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhegmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podávaní afliberceptu sa musia vždy používať primerané aseptické injekčné postupy. Okrem toho počas týždňa po podaní injekcie má byť pacient sledovaný, čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie. Pacienti majú byť poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde alebo ktorejkoľvek príhode uvedenej vyššie.

Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Pred podaním sa musí prebytočný objem odstrániť (pozri časti 4.2 a 6.6).

V priebehu 60 minút po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane injekcií afliberceptu, sa pozorovali zvýšenia vnútroočného tlaku (pozri časť 4.8). Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s nedostatočne kontrolovaným glaukómom (nepodávajúte Baiama pokým je vnútroočný tlak ≥ 30 mmHg). Vo všetkých prípadoch sa preto musí monitorovať a primerane manažovať vnútroočný tlak aj perfúzia terča zrakového nervu.

Imunogenita

Baiama je terapeutický proteín, preto je možná imunogenita s Baiama (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek znaky alebo symptómy nasvedčujúce vnútroočnému zápalu, napríklad bolesť, fotofóbiu alebo začervenanie, ktoré môžu byť klinickým príznakom hypersenzitivity.

Systémové účinky

Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF sa hlásili systémové nežiaduce udalosti, vrátane mimoočného krvácania a arteriálnych tromboembolických príhod, a existuje teoretické riziko, že môžu súvisieť s inhibíciou VEGF. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonalí cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo infarkt myokardu, sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DME alebo myopickej CNV. Pri liečbe takýchto pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Iné

Tak ako pri iných intravitreálnych liečbach s anti-VEGF sa na liečbu vekom podmienenej degenerácie makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV vzťahuje tiež nasledovné:

- Bezpečnosť a účinnosť liečby afliberceptom pri súčasnom podaní do oboch očí sa systematicky neskúmali (pozri časť 5.1). Pri liečbe oboch očí v rovnakom čase môže dôjsť k zvýšenej systémovej expozícii, čo by mohlo zvýšiť riziko systémových nežiaducich udalostí.
- Súčasné použitie iných anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor). Nie sú k dispozícii údaje o súčasnom používaní afliberceptu s inými anti-VEGF liekmi (systémovými alebo okulárnymi).
- Rizikové faktory spojené so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po liečbe anti-VEGF pri vlhkej forme VPDMD zahŕňajú rozsiahle a/alebo vysoké odlúpenie pigmentového epitelu sietnice. Pri začatí liečby afliberceptom je potrebná opatrnosť u pacientov s týmito rizikovými faktormi trhlín v pigmentovom epiteli sietnice.
- Liečba sa má ukončiť u pacientov s regmatogénnym odlúpením sietnice alebo makulárnymi dierami 3. alebo 4. stupňa.
- V prípade diery sietnice sa má dávkovanie prerušiť a liečba sa nemá opäť začať, kým sa sietnica dostatočne nezahojí.
- Dávka sa nemá podať a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako počas najbližšej plánovanej návštevy v prípade:
 - o poklesu najlepšie korigovanej zrakovéj ostrosti (BCVA) o ≥ 30 písmen v porovnaní s posledným stanovením zrakovéj ostrosti,
 - o subretinálneho krvácania postihujúceho stred foveálnej oblasti, alebo ak rozsah krvácania je ≥ 50 % celkovej plochy lézie.
- Dávka sa nemá podať 28 dní pred plánovaným intraokulárnym chirurgickým zákrokom a 28 dní po vykonaní intraokulárneho chirurgického zákroku.
- Aflibercept sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.6).
- S liečbou pacientov s ischemickou chronickou CRVO a BRVO sú obmedzené skúsenosti. Liečba sa neodporúča u pacientov s klinickými znakmi nevratnej ischemickej straty zrakovéj funkcie.

Populácie, pre ktoré sú k dispozícii iba obmedzené údaje

U pacientov s DME spôsobeným diabetom typu I alebo u diabetických pacientov s HbA1c nad 12 % alebo s proliferatívnou diabetickou retinopatiou sú k dispozícii len obmedzené skúsenosti s liečbou. Aflibercept sa neskúmal u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami ani u pacientov s inými súbežnými očnými ochoreniami, ako je napríklad odlúpenie sietnice alebo makulárna diera. Tiež nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou afliberceptom u diabetických pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Tento nedostatok informácií má zvážiť lekár pri ošetrovaní takýchto pacientov.

Pre myopickú CNV nie sú žiadne skúsenosti s afliberceptom v liečbe pacientov iného, ako ázijskeho pôvodu, taktiež pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV ako aj pacientov s extrafoveálnymi léziami.

Informácia o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 0,015 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania.

Prídavné použitie fotodynamickej liečby (PDT) verteporfinom a afliberceptu sa neskúmalo, preto sa bezpečnostný profil nestanovil.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú dispozícii žiadne údaje o použití afliberceptu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3).

Aj keď je systémová expozícia po podaní do oka veľmi nízka, aflibercept sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov u ľudí sa aflibercept môže v nízkych hladinách vylučovať do materského mlieka. Aflibercept je veľká molekula proteínu a očakáva sa, že množstvo lieku, ktoré dojča absorbuje bude minimálne. Účinky afliberceptu na dojčeného novorodenca/dojča nie sú známe.

Ako preventívne opatrenie sa počas používania afliberceptu neodporúča dojčiť.

Fertilita

Výsledky zo štúdií na zvieratách s vysokou systémovou expozíciou naznačujú, že aflibercept môže narušiť fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Takéto účinky sa neočakávajú po očnom podaní s veľmi nízkou systémovou expozíciou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Injekcia afliberceptu má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vzhľadom k možným dočasným poruchám videnia súvisiacich s aplikáciou injekcie alebo očným vyšetrením. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým sa ich zrakové funkcie dostatočne nezlepšia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Populáciu na vyhodnotenie bezpečnosti tvorilo spolu 3 102 pacientov z ôsmich klinických skúšaní fázy III. Z nich bolo 2 501 liečených odporúčanou dávkou 2 mg.

Závažné očné nežiaduce reakcie v skúšanom oku súvisiace s podaním injekcie sa vyskytli pri menej ako 1 z 1 900 intravitreálnych injekčných podaní afliberceptu a zahŕňali slepotu, endoftalmitídu, odlúpenie sietnice, traumatickú kataraktu, kataraktu, krvácanie do sklovca, odlúčenie sklovca a zvýšený vnútroočný tlak (pozri časť 4.4).

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami (u minimálne 5 % pacientov liečených afliberceptom) boli spojovkové krvácanie (25 %), retinálne krvácanie (11 %), znížená zraková ostrosť

(11 %), bolesť oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšený vnútroočný tlak (8 %), odlúčenie sklovca (7 %) a zákaly sklovca (7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie popísané údaje bezpečnosti zahŕňajú všetky nežiaduce reakcie z ôsmich klinických skúšaní fázy III v indikáciách vlhkej formy VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV pravdepodobne súvisiace s podaním injekcie alebo liekom samotným.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánového systému a frekvencie pomocou nasledovnej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce liekové reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Všetky nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaní fázy III (súhrnné údaje z klinických skúšaní fázy III pre indikácie vlhkej formy VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV) alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	precitlivenosť***
Poruchy oka	Veľmi časté	znížená zraková ostrosť, retinálne krvácanie, spojkovkové krvácanie, bolesť oka
	Časté	trhlina v pigmentovom epiteli sietnice*, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, degenerácia sietnice, krvácanie do sklovca, katarakta, kortikálna katarakta, nukleárna katarakta, subkapsulárna katarakta, erózia rohovky, abrázia rohovky, zvýšený vnútroočný tlak, rozmazané videnie, zákaly sklovca, odlúčenie sklovca, bolesť v mieste podania injekcie, pocit cudzieho telesa v očiach, zvýšené slzenie, opuch očného viečka, krvácanie v mieste podania injekcie, bodkovitá keratitída, hyperémia spojoviek, okulárna hyperémia
	Menej časté	endoftalmitída**, odlúpenie sietnice, trhlina sietnice, iritída, uveitída, iridocyklitída, lentikulárne opacity, porušenie epitelu rohovky, podráždenie v mieste podania injekcie, abnormálne pocity v oku, podráždenie očného viečka, zápal prednej očnej komory, opuch rohovky
	Zriedkavé	slepota, traumatická katarakta, vitritída, hypopyon
	Neznáme	skleritída****

* Stavy známe ako súvisiace s vlhkou formou VPDM. Pozorované iba v klinických skúšaní vlhkej formy VPDM.

** Endoftalmitída s pozitívnou a negatívnou kultiváciou.

*** Počas sledovania po uvedení lieku na trh, hlásenia precitlivenosti zahŕňajúce vyrážku, svrbenie, žihľavku a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.

**** Z hlásení po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaniach fázy III pri vlhkej forme VPDM sa u pacientov užívajúcich antitrombotické látky vyskytla zvýšená incidencia spojovkového krvácania. Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a afliberceptom.

Arteriálne trombembolické príhody (ATEs) sú nežiaduce príhody potenciálne súvisiace so systémovou inhibíciou VEGF. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko arteriálnych trombembolických príhod, vrátane mozgovej príhody a infarktu myokardu.

V klinických skúšaniach s afliberceptom bola u pacientov s VPDM, DME, RVO a myopickou CNV pozorovaná nízka miera výskytu arteriálnych trombembolických príhod. Ani v jednej indikácii nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel medzi skupinami liečenými afliberceptom a príslušnými porovnávacími skupinami.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Baiama existuje možnosť imunogenity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach sa použili dávky až do 4 mg v mesačných intervaloch a vyskytli sa ojedinelé prípady predávkovaní s 8 mg.

Predávkovanie zvýšeným objemom injekcie môže zvýšiť vnútroočný tlak. Preto sa má v prípade predávkovania monitorovať vnútroočný tlak a ak to považuje ošetrojúci lekár za nevyhnutné, má sa začať primeraná liečba (pozri časť 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká/antineovaskularizačné liečivá
ATC kód: S01LA05

Aflibercept je rekombinantný fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1.

Aflibercept je tvorený rekombinantnou DNA technológiou v K1 bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Aflibercept pôsobí ako solubilný náhradný receptor, ktorý viaže VEGF-A a PlGF s vyššou afinitou ako ich prirodzené receptory, a tým môže inhibovať väzbovosť a aktiváciu týchto analogických VEGF receptorov.

Baiama je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor-A (VEGF-A) a placentárny rastový faktor (PlGF) sú členmi rodiny angiogénnych faktorov VEGF, ktoré môžu pôsobiť ako silné mitogénne, chemotaktické faktory

a faktory vaskulárnej permeability endotelových buniek. VEGF pôsobí prostredníctvom dvoch receptorov tyrozínkináz; VEGFR-1 a VEGFR-2 prítomných na povrchu endotelových buniek. PlGF sa viaže iba na VEGFR-1, ktorý je prítomný aj na povrchu leukocytov. Nadmerná aktivácia týchto receptorov sprostredkovaná VEGF-A môže mať za následok patologickú neovaskularizáciu a nadmernú vaskulárnu permeabilitu. PlGF môže spolupôsobiť s VEGF-A v týchto procesoch, a tiež je známe, že podporuje infiltráciu leukocytmi a vaskulárny zápal.

Farmakodynamické účinky

Vlhká forma VPDM

Vlhká vekom podmienená degenerácia makuly sa prejavuje patologickou choroidálnou neovaskularizáciou (CNV). Presakovanie krvi a tekutiny z CNV môže spôsobiť zhrubnutie sietnice alebo opuch a/alebo krvácanie pod sietnicu/do sietnice, čo vedie k strate zrakovéj ostrosti.

U pacientov liečených afliberceptom (jednou injekciou mesačne 3 po sebe nasledujúce mesiace, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace) sa krátko po začatí liečby znížila hrúbka strednej časti sietnice [CRT] a znížila sa priemerná veľkosť ložiska CNV, čo je v súlade s výsledkami pozorovanými po liečbe 0,5 mg ranibizumabom mesačne.

V klinickom skúšaní VIEW1 bolo v 52. týždni priemerné zníženie CRT pri optickej koherentnej tomografii (OCT) (-130 mikrometrov v skupine s afliberceptom 2 mg každé dva mesiace a -129 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). V klinickom skúšaní VIEW2 tiež v 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT (-149 mikrometrov v skupine s afliberceptom 2 mg každé dva mesiace a -139 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). Redukcia veľkosti CNV a zníženie CRT sa vo všeobecnosti zachovali v druhom roku klinických skúšaní.

Klinické skúšanie ALTAIR sa vykonalo u predtým neliečených japonských pacientov s VPDM, s podobnými výsledkami ako pri klinickom skúšaní VIEW, s počiatočným podaním 3 injekcií afliberceptu 2 mg každý mesiac, nasledované jednou injekciou po 2 mesiacoch, po ktorej nasledovala liečba v režime „treat and extend“ s variabilnými liečebnými intervalmi (2-týždňové alebo 4-týždňové) až do maximálne 16-týždňového intervalu podľa vopred stanovených kritérií. V 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT -134,4 mikrometrov pre skupinu s 2-týždňovými intervalmi a -126,1 mikrometrov pre skupinu so 4-týždňovými intervalmi. Podiel pacientov bez tekutiny pri OCT bol v 52. týždni 68,3 % v skupine s dvojtýždňovými intervalmi a 69,1 % v skupine s 4-týždňovými intervalmi. V druhom roku klinického skúšania ALTAIR sa zníženie CRT vo všeobecnosti zachovalo v oboch liečebných ramenách.

ARIES bolo klinické skúšanie navrhnuté na preskúmanie non-inferiority afliberceptu 2 mg v dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý sa začal okamžite po podaní 3 úvodných injekcií podávaných mesačne a jednej ďalšej injekcie po 2 mesiacoch v porovnaní s dávkovacím režimom “treat and extend” začatom po jednom roku liečby. U pacientov, ktorí najmenej jedenkrát počas trvania skúšania potrebovali častejšie dávkovanie ako každých 8 týždňov, zostala CRT vyššia, ale priemerné zníženie CRT od východiskovej hodnoty po hodnotu v 104. týždni bolo -160,4 mikrometrov, podobne ako u pacientov liečených každých 8 týždňov, alebo pri menej častých intervaloch.

Makulárny edém v dôsledku CRVO a BRVO

Pri CRVO a BRVO dochádza k ischémii sietnice, čo je signálom pre uvoľňovanie VEGF, ktoré následne destabilizuje tesné spojenia a vyvoláva proliferáciu endotelových buniek. Zvýšená tvorba VEGF je spojená s narušením hematoretinálnej bariéry, zvýšením cievnej priepustnosti, edémom sietnice a komplikáciami spojenými s neovaskularizáciou.

U pacientov liečených šiestimi po sebe nasledujúcimi injekciami afliberceptu 2 mg v mesačnom intervale bola pozorovaná konzistentná, rýchla a robustná morfológická odpoveď (meraná ako zlepšenie priemernej hodnoty CRT). V 24. týždni bolo zníženie CRT štatisticky významne väčšie

v porovnaní s kontrolou vo všetkých troch skúšaniach (COPERNICUS s CRVO: -457 vs. -145 mikrometrov; GALILEO s CRVO: -449 vs. -169 mikrometrov, VIBRANT s BRVO: -280 vs. -128 mikrometrov).

Zníženie hodnoty v porovnaní s východiskovými hodnotami CRT sa zachovalo do konca každého skúšania, COPERNICUS v 100. týždni skúšania, GALILEO v 76. týždni skúšania a VIBRANT v 52. týždni skúšania.

Diabetický makulárny edém

Diabetický makulárny edém je dôsledok diabetickej retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou vazopermeabilitou a poškodením sietnicových kapilár, čo môže spôsobiť stratu zrakovej ostrosti. U pacientov liečených afliberceptom, z ktorých väčšina mala diagnostikovaný diabetes typu II, sa skoro po začatí liečby pozorovala rýchla a výrazná morfológická odpoveď (CRT, DRSS skóre).

V klinických skúšaniach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} boli v 52. týždni skúšaní pozorované štatisticky významne väčšie priemerné zníženia hodnôt CRT v porovnaní s východiskovými hodnotami v skupine s afliberceptom ako v kontrolnej skupine s laserom, -192,4 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -183,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s afliberceptom 2Q8 a -66,2 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -73,3 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine. V 100. týždni sa tieto zníženia hodnôt udržiavali na úrovni -195,8 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -191,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s afliberceptom 2Q8 a -85,7 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -83,9 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine.

V klinických skúšaniach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sa vyhodnocovalo vopred určeným spôsobom zlepšenie DRSS o ≥ 2 kroky. DRSS skóre bolo možné vyhodnotiť u 73,7 % pacientov v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientov v klinickom skúšaní VISTA^{DME}. V 52. týždni došlo u 27,7 % a 29,1 % pacientov v skupinách s afliberceptom 2Q8 a u 7,5 % a 14,3 % pacientov v kontrolných skupinách k zlepšeniu DRSS o ≥ 2 kroky. V 100. týždni dosahovali príslušné percentuálne podiely 32,6 % a 37,1 % v skupinách s afliberceptom 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolných skupinách.

Klinické skúšanie VIOLET porovnávalo tri rôzne dávkovacie režimy afliberceptu 2 mg na liečbu DME po najmenej jednom roku liečby v pevne stanovených intervaloch, kedy sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovalo dávkovanie každé 2 mesiace. V 52. a 100. týždni skúšania, t. j. v druhom a treťom roku liečby, boli priemerné zmeny v CRT klinicky podobné pri režimoch *treat and extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) a fixnom 2Q8, v uvedenom poradí, -2,1, 2,2 a -18,8 mikrometrov v 52. týždni a 2,3, -13,9 a -15,5 mikrometrov v 100. týždni.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii (myopická CNV) je častou príčinou straty zraku u dospelých s patologickou krátkozrakosťou. Rozvíja sa ako mechanizmus hojenia rany spôsobenej prasknutím Bruchovej membrány a predstavuje udalosť, ktorá najviac ohrozuje zrak pri patologickej krátkozrakosti.

U pacientov liečených afliberceptom v klinickom skúšaní MYRROR (jedna injekcia na začiatku liečby, s ďalšími injekciami podanými v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia), sa skoro po začatí liečby znížila CRT v prospech afliberceptu v 24. týždni (-79 mikrometrov pre liečebnú skupinu s afliberceptom 2 mg a -4 mikrometre pre kontrolnú skupinu), ktoré pretrvávali aj počas 48. týždňa. Navyše sa znížila priemerná veľkosť CNV lézie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vlhká forma VPDM

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s vlhkou vekom podmienenou degeneráciou makuly (VIEW1 a VIEW2), kde sa u celkovo 2 412 liečených pacientov (1 817 s afliberceptom) hodnotila účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 49 do 99 rokov s priemerným vekom 76 rokov. V týchto klinických skúšaniach približne 89 % pacientov (1 616/1 817) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 63 % (1 139/1 817) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V každom klinickom skúšaní boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1:1 do 1 zo 4 dávkovacích schém:

- 1) 2 mg afliberceptu sa podávali každých 8 týždňov po 3 začiatkových mesačných dávkach (aflibercept 2Q8);
- 2) 2 mg afliberceptu sa podávali každé 4 týždne (aflibercept 2Q4);
- 3) 0,5 mg afliberceptu sa podávalo každé 4 týždne (aflibercept 0.5Q4); a
- 4) 0,5 mg ranibizumabu sa podávalo každé 4 týždne (ranibizumab 0.5Q4).

V druhom roku klinických skúšaní dostávali pacienti dávku podľa úvodnej randomizácie, no v modifikovanej dávkovacej schéme podľa vyhodnotenia zrakových a anatomických výsledkov, s protokolom definovaným maximálnym dávkovacím intervalom 12 týždňov.

V obidvoch klinických skúšaniach bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov liečených podľa protokolu, u ktorých zostal zachovaný vízus, t.j. strata menej ako 15 písmen zrakovkej ostrosti v 52. týždni oproti východiskovému stavu.

V klinickom skúšaní VIEW1 v 52. týždni malo 95,1 % pacientov v skupine s afliberceptom 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V klinickom skúšaní VIEW2 v 52. týždni malo 95,6 % pacientov v skupine s afliberceptom 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V obidvoch skúšaniach aflibercept preukázal, že je non-inferiórna a klinicky ekvivalentná so skupinou ranibizumab 0.5Q4.

Detailné výsledky zo súhrnnej analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 2 a na obrázku 1.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti v 52. týždni (primárna analýza) a 96. týždni; súhrnné údaje z klinických skúšaní VIEW1 a VIEW2^{B)}

Výsledok účinnosti	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (2 mg afliberceptu každých 8 týždňov po 3 začiatkových mesačných dávkach) (n = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týždne) (n = 595)	
	52. týždeň	96. týždeň	52. týždeň	96. týždeň
Priemerný počet injekcií	7,6	11,2	12,3	16,5
Priemerný počet injekcií od 52. do 96. týždňa		4,2		4,7
Podiel pacientov so stratou < 15 písmen oproti východiskovému stavu (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % _{B)}	91,60 %
Rozdiel ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	0,9 % (-1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3, 3,8) ^{F)}		
Priemerná zmena BCVA oproti východiskovému stavu skóre písmen podľa meraní ETDRS ^{A)}	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdiel v LS ^{A)} priemerná zmena (ETDRS písmená) ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Rozdiel ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

PPS: Per Protocol Set (Skupina podľa protokolu)

B) Celkový analyzovaný súbor (Full Analysis Set, FAS), výsledky z posledného dokumentovaného vyšetrenia (Last Observation Carried Forward, LOCF) pre všetky analýzy okrem podielu pacientov so zachovanou zrakovou ostrosťou v 52. týždni, čo je PPS

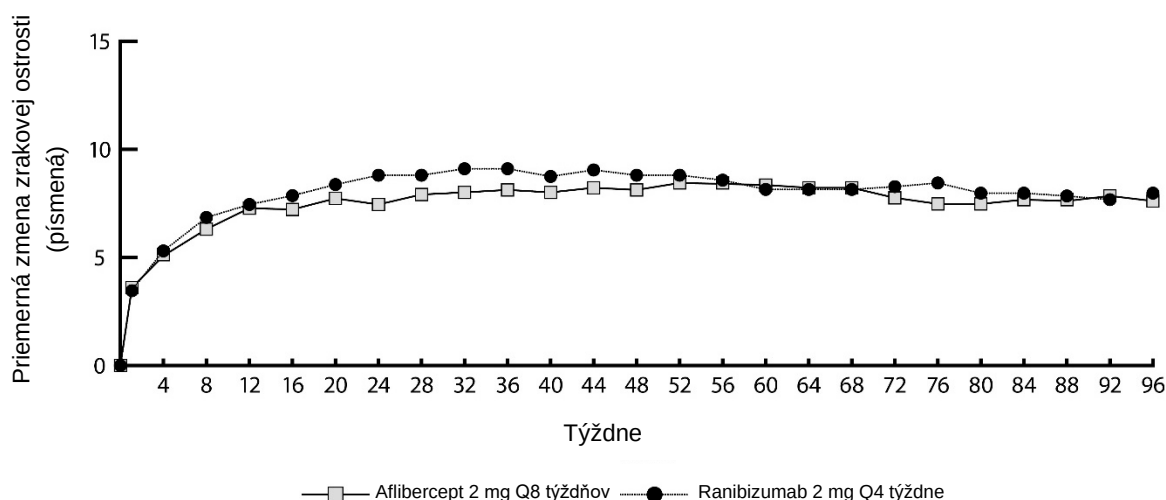
C) Rozdiel je hodnota skupiny s afliberceptom mínus hodnota skupiny s ranibizumabom. Pozitívna hodnota zvyhodňuje aflibercept.

D) Interval spoľahlivosti (IS) vypočítaný pomocou normálneho rozdelenia

E) Po začatí liečby tromi mesačnými dávkami

F) Interval spoľahlivosti ležiaci úplne nad -10 %, ktorý poukazuje na non-inferioritu afliberceptu voči ranibizumabu

Obrázok 1. Priemerná zmena zrakovej ostrosti oproti východiskovému stavu do 96. týždňa pre súhrnné údaje z klinických skúšaní View1 a View2



Súhrnná analýza údajov z VIEW1 a VIEW2 s afliberceptom preukázala klinicky významné zmeny oproti východiskovému stavu vo vopred špecifikovanom sekundárnom ukazovateli účinnosti stanovenom National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdielov oproti ranibizumabu. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaní a zodpovedali získaniu 15 písmen najlepšie korigovanej zrakovnej ostrosti (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

V druhom roku skúšaní bola účinnosť vo všeobecnosti zachovaná až do posledného hodnotenia v 96. týždni. U 2-4 % pacientov bolo potrebné podať všetky injekcie s intervalom jeden mesiac a u tretiny pacientov bolo potrebné podať najmenej jednu injekciu s intervalom jeden mesiac.

Zníženia priemernej plochy CNV boli preukázané vo všetkých dávkovacích skupinách v oboch klinických skúšaní.

Výsledky účinnosti vo všetkých hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, typ lézie, veľkosť lézie) v každom klinickom skúšaní a v súhrnnej analýze a boli zhodné s výsledkami v celkovej populácii.

ALTAIR bolo 96-týždňové multicentrické, randomizované, otvorené klinické skúšanie u 247 japonských pacientov s predtým neliečenou VPDM, ktoré bolo dizajnované na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti afliberceptu v dávkovacom režime „treat and extend“ s dvomi rozdielnymi úpravami liečebných intervalov (2-týždňovým a 4-týždňovým).

Všetkým pacientom sa raz mesačne podával aflibercept 2 mg počas 3 mesiacov, po čom nasledovala jedna injekcia po 2-mesačnom intervale. V 16. týždni boli pacienti randomizovaní 1: 1 do dvoch liečebných skupín: 1) aflibercept „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne a 2) aflibercept „treat and extend“ s úpravami intervalov o 4 týždne. Predĺženie alebo skrátenie intervalu liečby sa rozhodlo na základe zrakových a/alebo anatomických kritérií definovaných protokolom, s maximálnym intervalom liečby 16 týždňov pre obe skupiny.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola priemerná zmena BCVA od východiskovej hodnoty k 52. týždni. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí nestratili ≥ 15 písmen a podiel pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa.

V 52. týždni pacienti v skupine „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne získali v priemere 9,0 písmen oproti východiskovému stavu v porovnaní s 8,4 písmenami u pacientov v skupine

s úpravami intervalov o 4 týždne [LS priemerný rozdiel písmen (95 % CI): -0,4 (-3,8,3,0), ANCOVA]. Podiel pacientov, ktorí nestratili ≥ 15 písmen bol v oboch liečebných skupinách podobný (96,7 % v skupine s 2 týždňovou a 95,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou). Podiel pacientov, ktorí v 52. týždni získali ≥ 15 písmen, bol v 2-týždňovej skupine 32,5 % a 30,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou. Podiel pacientov, ktorí mali interval liečby predĺžený na 12 týždňov alebo viac, bol v skupine s 2-týždňovou úpravou 42,3 % a 49,6 % v 4-týždňovej skupine. Okrem toho sa u 40,7 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou predĺžil interval liečby na 16 týždňov. Pri poslednej návšteve až do 52. týždňa malo 56,8 % pacientov v skupine s 2-týždňovou úpravou a 57,8 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou naplánovanú svoju ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac.

V druhom roku klinického skúšania sa účinnosť vo všeobecnosti zachovala až do, a vrátane, posledného hodnotenia v 96. týždni a to s priemerným ziskom 7,6 písmen oproti východiskovému stavu v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 6,1 písmen u pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Podiel pacientov, u ktorých bol interval liečby predĺžený na 12 týždňov a dlhšie, bol 56,9 % v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 60,2 % v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Pri poslednej návšteve pred 96. týždňom malo 64,9 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 61,2 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne naplánovanú ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac. Počas druhého roku liečby dostali pacienti v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne v priemere 3,6 injekcií a pacienti v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne priemerne 3,7 injekcií. Počas 2 ročnej liečby dostali pacienti priemerne 10,4 injekcií.

Očné a systémové bezpečnostné profily boli podobné tým, ktoré boli pozorované v pilotných skúšaniach VIEW1 a VIEW2.

ARIES bolo 104-týždňové, multicentrické, randomizované, otvorené, aktívne kontrolované klinické skúšanie u 269 pacientov s vlhkou formou VPDM bez predchádzajúcej liečby, zamerané na hodnotenie non-inferiority z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti liečby pri dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý začal po 3 po sebe podaných mesačných dávkach nasledovaných predĺžením na 2-mesačný liečebný interval v porovnaní s režimom “treat and extend” začatom po prvom roku liečby.

Klinické skúšanie ARIES taktiež skúmalo percento pacientov, ktorí na základe rozhodnutia skúšajúceho potrebovali častejšiu liečbu ako každých 8 týždňov. 62 z 269 pacientov dostalo najmenej raz v priebehu skúšania častejšie dávkovanie. Títo pacienti zostali v skúšaní a boli liečení podľa najlepšieho klinického posúdenia skúšajúceho, nedostávali však dávku častejšie ako každé 4 týždne a ich liečebné intervaly sa potom opäť mohli predĺžiť. Priemerný liečebný interval po rozhodnutí o častejšej liečbe bol 6,1 týždňa. BCVA v 104. týždni bola nižšia u pacientov, ktorí vyžadovali intenzívnejšiu liečbu najmenej raz v priebehu štúdie v porovnaní s pacientmi, ktorí ju nevyžadovali a priemerná zmena BCVA na konci skúšania v porovnaní s východiskovou hodnotou bola $+2,3 \pm 15,6$ písmen. U pacientov liečených častejšie si 85,5 % udržalo vízus, t.j. stratilo menej ako 15 písmen a 19,4 % získalo 15 a viac písmen. Bezpečnostný profil pacientov liečených častejšie ako každých 8 týždňov bol porovnateľný s bezpečnostnými údajmi v skúšaniach VIEW 1 a VIEW 2.

Makulárny edém v dôsledku CRVO

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, simulovanou injekciou kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s makulárnym edémom v dôsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO), kde sa u celkovo 358 liečených pacientov (217 s afliberceptom) hodnotila sa účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 22 do 89 rokov s priemerným vekom 64 rokov. V CRVO klinických skúšaniach približne 52 % pacientov (112/2017) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 18 % (32/217) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V oboch klinických skúšaniach boli pacienti náhodne zaradení v pomere 3:2, buď do skupiny dostávajúcej 2 mg afliberceptu každé 4 týždne (2Q4), alebo do kontrolnej skupiny dostávajúcej simulované injekcie každé 4 týždne s celkovým počtom 6 injekcií.

Po 6 injekciách po sebe, užívaných raz za mesiac, pacienti dostávali liečbu iba v prípade, ak splnili vopred stanovené kritériá pre opätovnú liečbu s výnimkou pacientov v kontrolnej skupine v klinickom

skúšaní GALILEO, ktorým sa naďalej simulovalo podávanie injekcie (ponechanie v kontrolnej skupine) až do 52. týždňa. Od tohto časového bodu boli liečení všetci pacienti, ak splnili vopred stanovené kritériá.

V oboch klinických skúšaniach bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o najmenej 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech afliberceptu v oboch klinických skúšaniach. Maximálne zlepšenie ostrosti zraku bolo dosiahnuté v 3. mesiaci s následnou stabilizáciou zrakovej ostrosti a CRT až do 6. mesiaca. Štatisticky významný rozdiel sa zachoval do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 3 a na obrázku 2.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v 24. týždni, 52. týždni a 76./100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF^{C)}) v klinických skúšaníach COPERNICUS a GALILEO

Výsledky účinnosti	COPERNICUS						GALILEO					
	24 týždňov		52 týždňov		100 týždňov		24 týždňov		52 týždňov		76 týždňov	
	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 114)	Komparátor (n = 73)	Aflibercept 2 mg (n = 114)	Komparátor ^{E)} (n = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (n = 114)	Komparátor ^{E,F)} (n = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 103)	Komparátor (n = 68)	Aflibercept 2 mg (n = 103)	Komparátor (n = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (n = 103)	Komparátor ^{G)} (n = 68)
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdiel ^{A,B)} (95 % IS) Hodnota p	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3)		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	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS ^{C)} skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{A,C,D)} (95 % IS) Hodnota p	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1)	
					p < 0,0001						p = 0,0070	

A) Rozdiel je aflibercept 2 mg Q4 týždne mínus komparátor

B) Rozdiel a interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Hénszelovho (CMH) testu upraveného pre danú oblasť (Amerika verzus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verzus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA (> 20/200 a $\leq$ 20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

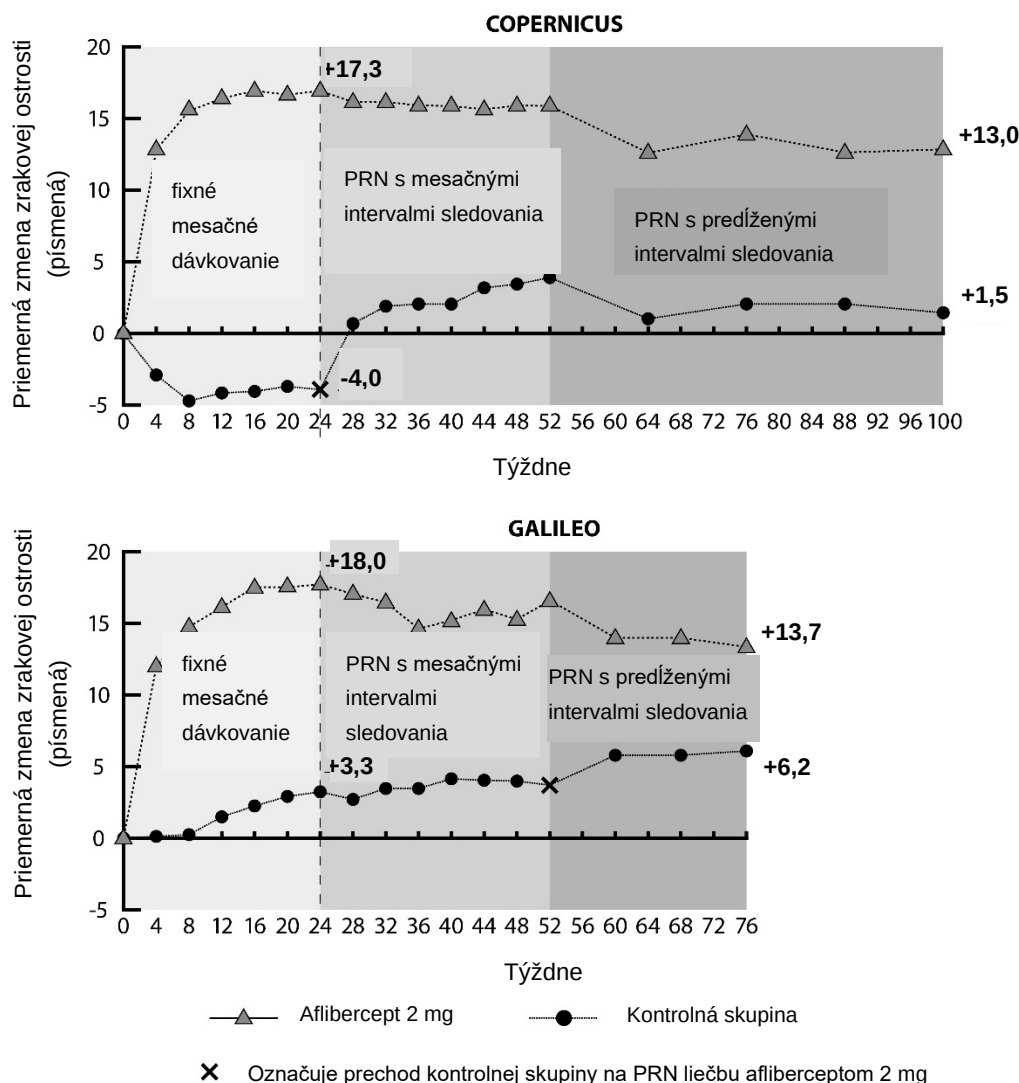
LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

SD: Standard deviation (smerodajná odchýlka)

LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

- D) Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, oblasťou (Amerika verzus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPENICUS a Európa verzus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA ($> 20/200$ a $\leq 20/200$) ako faktormi
- E) V klinickom skúšaní COPENICUS mohla kontrolná skupina pacientov dostávať aflibercept na báze podľa potreby každé 4 týždne počas 24. týždňa až 52. týždňa; pacienti chodili na prehliadky každé 4 týždne.
- F) V klinickom skúšaní COPENICUS pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s afliberceptom 2 mg dostávali aflibercept 2 mg *na báze* podľa potreby každé 4 týždne počínajúc od 52. týždňa do 96. týždňa; pacienti chodili na povinné štvrťročné prehliadky, ale v prípade potreby ich mohli absolvovať aj každé 4 týždne.
- G) V klinickom skúšaní GALILEO dostávali pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s afliberceptom 2 mg aflibercept 2 mg na báze podľa potreby každých 8 týždňov počínajúc od 52. týždňa do 68. týždňa; pacienti chodili na povinné prehliadky každých 8 týždňov.

Obrázok 2: Priemerná zmena zrakovej ostrosti z východiskového stavu do 76/100. týždňa podľa liečebných skupín pre klinické skúšania COPENICUS a GALILEO (celkový analyzovaný súbor)



V klinickom skúšaní GALILEO malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 86,4 % (n = 89) pacientov v skupine s afliberceptom a 79,4 % (n = 54) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 91,8 % (n = 89) pacientov v skupine s afliberceptom a 85,5 % (n = 47) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 76. týždňa, 84,3 % (n = 75) pacientov v skupine s afliberceptom a 84 % (n = 42) pacientov v skupine so simulovanou injekciou.

V klinickom skúšaní COPENICUS malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 67,5 % (n = 77) pacientov v skupine s afliberceptom a 68,5 % (n = 50) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 87,4 % (n = 90) pacientov v skupine s afliberceptom a 58,6 % (n = 34) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 100. týždňa, 76,8 % (n = 76) pacientov v skupine s afliberceptom a 78 % (n = 39) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Pacientom zo skupiny so simulovanou injekciou bolo umožnené dostávať aflibercept od 24. týždňa.

Pozitívny účinok liečby afliberceptom na zrakové funkcie vo východiskových podskupinách pacientov s perfúziou a bez perfúzie bol podobný. Účinky liečby v ostatných hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, trvanie CRVO) boli v každom klinickom skúšaní vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkovej populácii.

V kombinovanej analýze údajov z klinických skúšaní GALILEO a COPENICUS preukázal aflibercept klinicky významné zmeny vo vopred špecifikovaných sekundárnych ukazovateľoch

účinnosti NEI VFQ-25 v porovnaní s východiskovým stavom. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaní a zodpovedali získaniu 15 písmen s najlepšie korigovanou zrakovou ostrosťou (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Makulárny edém v dôsledku BRVO

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s makulárnym edémom v dôsledku BRVO (VIBRANT), ktoré zahŕňalo oklúziu hemicentrálnej sietnicovej žily. Hodnotila sa účinnosť u 181 liečených pacientov (91 s afliberceptom). Vekové rozpätie pacientov bolo od 42 do 94 rokov s priemerným vekom 65 rokov. V BRVO skúšaní malo približne 58 % (53/91) pacientov randomizovaných na liečbu afliberceptom 65 rokov alebo viac a približne 23 % (21/91) malo 75 rokov alebo viac. V tomto skúšaní boli pacienti náhodne randomizovaní v pomere 1:1, buď im bol podávaný aflibercept 2 mg každých 8 týždňov po 6 počiatočných injekciách v mesačnom intervale alebo podstúpili na začiatku liečby laserovú fotokoaguláciu (kontrolná skupina liečená laserom). Pacienti zo skupiny liečenej laserom mohli, v prípade potreby, podstúpiť od 12. týždňa ďalšiu laserovú fotokoaguláciu (nazývanú 'záchranná laserová liečba') s minimálnym intervalom 12 týždňov. Na základe vopred špecifikovaných kritérií sa mohla od 24. týždňa podávať pacientom zo skupiny liečenej laserom záchranná liečba afliberceptom 2 mg, ktorá sa podávala 3 mesiace každé 4 týždne a následne každých 8 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bol podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o minimálne 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Skupina s afliberceptom preukázala superioritu v porovnaní so skupinou liečenou laserom.

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bola zmena zrakovéj ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, ktorá bola štatisticky významná v prospech afliberceptu. Zlepšenie vízu bolo rýchle a maximálne zlepšenie bolo dosiahnuté v 3. mesiaci so zachovaním účinku do 12. mesiaca.

Od začiatku 24. týždňa bola 67 pacientom zo skupiny liečenej laserom podávaná záchranná liečba afliberceptom (skupina aktívny komparátor (laser)/aflibercept 2 mg), čo viedlo k zlepšeniu zrakovéj ostrosti o 5 písmen od 24. do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania VIBRANT sú uvedené nižšie v tabuľke 4 a na obrázku 3.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni a 52. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinickom skúšaní VIBRANT

Výsledky účinnosti	VIBRANT			
	24 týždňov		52 týždňov	
	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 91)	Aktívny komparátor (laser) (n = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (n = 91) ^{D)}	Aktívny komparátor (laser)/aflibercept 2 mg ^{E)} (n = 90)
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdiel ^{A,B)} (%) (95 % IS) Hodnota p	26,6 % (13,0; 40,1) P = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{A,C)} (95 % IS) Hodnota p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p < 0,0035 ^{F)}	

A) Rozdiel je aflibercept 2 mg Q4 týždne mínus komparátor (laser)

B) Rozdiel a 95 % interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Mantelovho-Hénszelovho testu upraveného pre danú oblasť (Severná Amerika verzus Japonsko) a východiskovou kategóriou BCVA ($> 20/200$ a $\leq 20/200$)

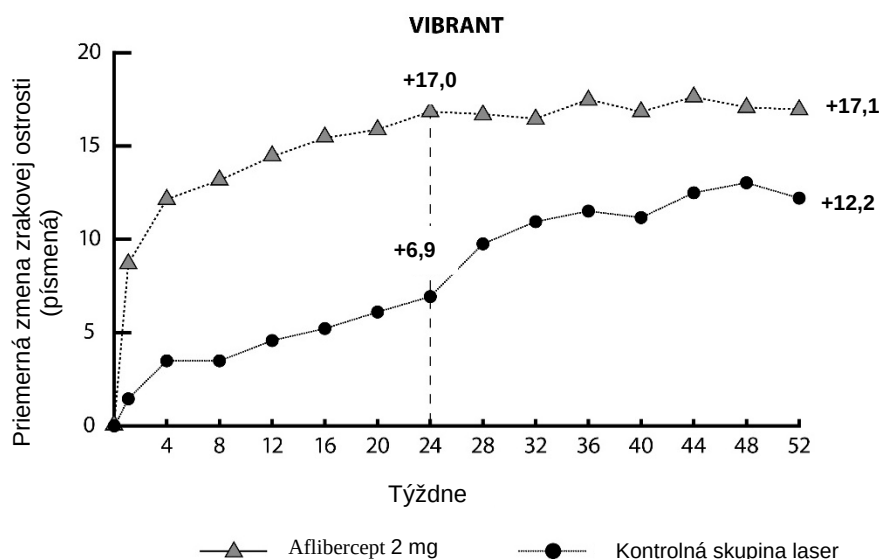
C) Rozdiel priemerných hodnôt a interval spoľahlivosti (95 % IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, východiskovou kategóriou BCVA ($> 20/200$ a $\leq 20/200$) a oblasťou (Amerika verzus Japonsko) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom

D) Od 24. týždňa liečby v skupine s afliberceptom bol všetkým subjektom predĺžený interval zo 4 týždňov na 8 týždňov až do 48. týždňa.

E) Od 24. týždňa mohla skupina pacientov liečených laserom začať dostávať aflibercept, ak splnili aspoň jedno vopred dané kritérium spôsobilosti. Celkovo 67 subjektov z tejto skupiny dostávali záchrannú liečbu afliberceptom. Fixný režim pre záchrannú liečbu afliberceptom bol 3-krát aflibercept 2 mg každé 4 týždne a následne injekcie každých 8 týždňov.

F) Nominálna hodnota p

Obrázok 3: Priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu, merané pomocou skóre ETDRS písmen v klinickom skúšaní VIBRANT



Na začiatku liečby bol podiel pacientov s perfúziou v skupine s afliberceptom 60 % a v skupine s laserom 68 %. V 24. týždni bol tento podiel 80 % a 67 %. V skupine s afliberceptom sa podiel pacientov s perfúziou udržiaval až do 52. týždňa. V skupine s laserom, kde mohli pacienti od 24. týždňa začať dostávať záchrannú liečbu afliberceptom, sa do 52. týždňa zvýšil podiel pacientov s perfúziou na 78 %.

Diabetický makulárny edém

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s DME (VIVID^{DME} a VISTA^{DME}). Z celkovo 862 pacientov bolo 576 pacientov liečených a bola u nich hodnotená účinnosť afliberceptu. Vekové rozpätie pacientov bolo od 23 do 87 rokov s priemerným vekom 63 rokov. V skúšaniach DME približne 47 % pacientov (268/576) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 9 % (52/576) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Väčšina pacientov v oboch klinických skúšaniach mala diabetes typu II.

V oboch skúšaniach boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1 do 1 z 3 dávkovacích schém:

- 1) 2 mg afliberceptu podávané každých 8 týždňov po 5 počiatočných mesačných injekčných podaniach (aflibercept 2Q8),
- 2) 2 mg afliberceptu podávané každé 4 týždne (aflibercept 2Q4) a
- 3) makulárna laserová fotokoagulácia (aktívny komparátor).

Od 24. týždňa pacienti spĺňajúci vopred stanovenú hranicu straty zraku mohli dostať ďalšiu liečbu: pacienti v skupine s afliberceptom mohli podstúpiť laserovú liečbu a pacienti v kontrolnej skupine mohli dostávať aflibercept.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch klinických skúšaniach bola priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu a skupina s afliberceptom 2Q8 aj s afliberceptom 2Q4 preukázala štatistickú superioritu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Tento prínos sa zachoval do 100. týždňa.

Podrobné výsledky z analýzy klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 4 nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v 52. týždni a 100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME}

Výsledky účinnosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 týždňov			100 týždňov			52 týždňov			100 týždňov		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (n = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 136)	Aktívny komparátor (laser) (n = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktívny komparátor (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (n = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 154)	Aktívny komparátor (laser) (n = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktívny komparátor (laser) (N = 154)
Priemerná zmena BCVA, merané podľa skóre ETDR ^E písmen oproti východiskovému stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{B,C,E} (97,5 % IS)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdiel ^{D,C,E} (97,5 % IS)	24 % (13,5; 34,9)	23 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5; 33,1)	34 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

^A Po začatí liečby piatimi mesačnými injekciami

^B Priemerná hodnota zistená metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s meraním východiskovej BCVA ako kovariančnou premennou a faktorom liečebnej skupiny. Okrem toho sa zahrnula oblasť (Európa/Austrália verzus Japonsko) ako faktor pre klinické skúšanie VIVID^{DME} a IM a/alebo CVA v anamnéze ako faktor pre klinické skúšanie VISTA^{DME}.

^C Rozdiel sa vypočíta ako skupina s afliberceptom mínus skupina s aktívnym komparátorom (laser)

^D Rozdiel s intervalom spoľahlivosti (IS) a štatistickým testom sa vypočíta pomocou Mantelovej-Haenszelovej váženej schémy upravenej podľa oblasti (Európa/Austrália verzus Japonsko) v prípade klinického skúšania VIVID^{DME} a podľa IM alebo CVA v anamnéze v prípade klinického skúšania VISTA^{DME}

^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

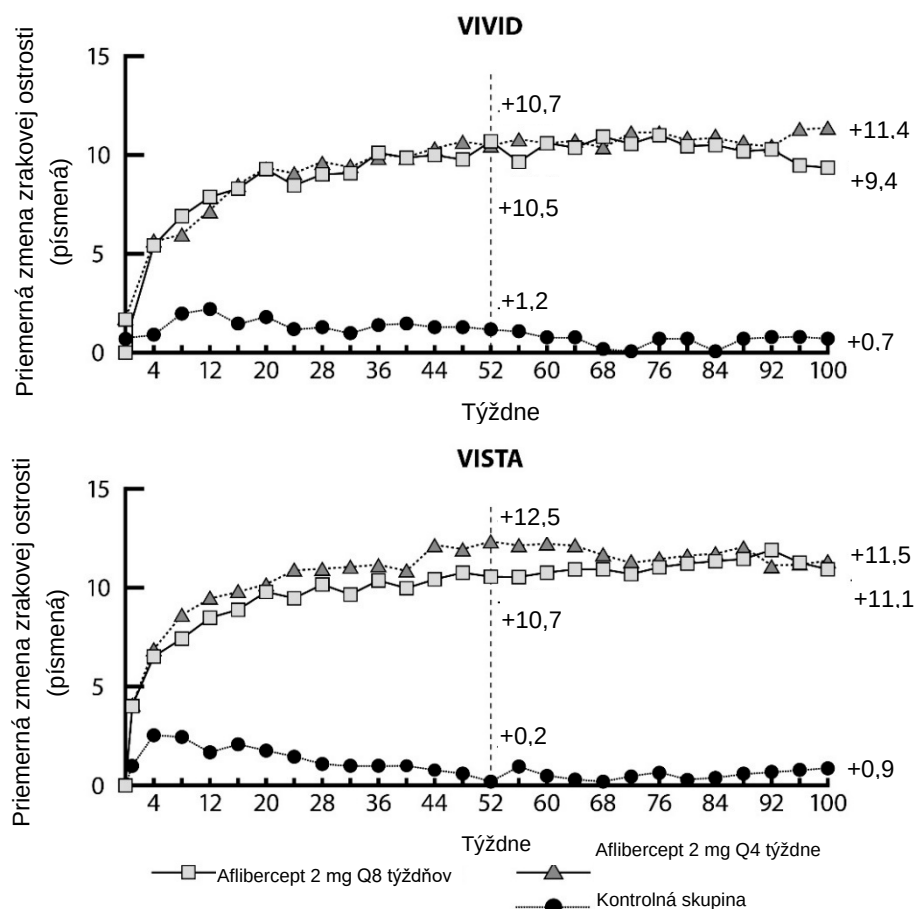
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

LS: Least square means derived from ANCOVA (priemerné hodnoty vypočítané metódou najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA)

IS: Interval spoľahlivosti

Obrázok 4: Priemerná zmena BCVA podľa merania skóre ETDRS písmen od východiskového stavu do 100. týždňa v klinických skúšaníach VIVID^{DME} a VISTA^{DME}



Účinky liečby vo vyhodnotiteľných podskupinách (napríklad vek, pohlavie, rasa, východisková HbA1c, východisková zraková ostrosť, predchádzajúca liečba anti-VEGF) v každom klinickom skúšaní a v kombinovanej analýze boli vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkových populáciách.

V klinických skúšaníach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} dostávalo predchádzajúcu liečbu anti-VEGF 36 (9 %) resp. 197 (43 %) pacientov, v uvedenom poradí, s najmenej 3-mesačným obdobím bez liečby. Účinky liečby v podskupine pacientov, ktorí boli liečení nejakým inhibítorom VEGF, boli podobné účinkom liečby pozorovaným u pacientov, ktorí sa neliečili žiadnym inhibítorom VEGF.

Pacienti s bilaterálnym ochorením boli spôsobilí absolvovať anti-VEGF liečbu druhého oka, ak to lekár vyhodnotil ako potrebné. V klinickom skúšaní VISTA^{DME} dostávalo 217 (70,7 %) pacientov liečených afliberceptom bilaterálne injekcie afliberceptu do 100. týždňa a v klinickom skúšaní VIVID^{DME} dostávalo 97 (35,8 %) pacientov liečených afliberceptom nejakú inú anti-VEGF liečbu druhého oka.

Pri nezávislom komparatívnom skúšaní (DRCR.net protokol T) sa použil flexibilný dávkovací režim, kde sa liečba opakovala pri dosiahnutí stanovených kritérií vyšetrení OCT a zrakové ostrosť. V skupine liečenej afliberceptom (n = 224) viedol v 52. týždni tento liečebný režim k podaniu v priemere 9,2 injekcií, čo je podobné počtu dávok v skupine s afliberceptom 2Q8 v VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, zatiaľ čo celková účinnosť v skupine liečenej afliberceptom v Protokole T bola porovnateľná so skupinou s afliberceptom 2Q8 vo VIVID^{DME} a VISTA^{DME}. Pri priemernom zisku 13,3 písmen sa v Protokole T u 42 % pacientov pozoroval zisk viac ako 15 písmen v porovnaní

s východiskovým stavom. Výsledky bezpečnosti preukázali, že celkový výskyt očných a nekulárnych nežiaducich udalostí (vrátane ATEs) bol porovnateľný vo všetkých liečebných skupinách v každom zo skúšaní a medzi skúšaniami.

V 100-týždňovom multicentrickom, randomizovanom, otvorenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní VIOLET sa u pacientov s DME porovnávali tri rôzne dávkovacie režimy afliberceptu 2 mg na liečbu DME po najmenej jednom roku liečby s fixnými intervalmi, kde sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovali dávky každé 2 mesiace. V klinickom skúšaní sa hodnotila noninferiorita afliberceptu 2 mg v dávkach podľa režimu *treat and extend* (podávanie a predlžovanie intervalov, (2T&E, kde sa intervaly medzi injekciami udržiavali minimálne na 8 týždňoch a postupne sa predlžovali na základe klinických a anatomických výsledkov)) a afliberceptu 2 mg v dávkach podľa potreby (2PRN, kde boli pacienti sledovaní každé 4 týždne a podľa potreby im bola podaná injekcia na základe klinických a anatomických výsledkov), v porovnaní s afliberceptom 2 mg podávaným každých 8 týždňov (2Q8fix) v druhom a treťom roku liečby.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (zmena BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa) bol $0,5 \pm 6,7$ písmen v skupine s 2T&E a $1,7 \pm 6,8$ písmen v skupine s 2PRN v porovnaní s $0,4 \pm 6,7$ písmenami v skupine s 2Q8fix, čím sa dosiahla štatistická noninferiorita ($p < 0,0001$ pre obe porovnania; hranica noninferiority 4 písmená). Zmeny v BCVA od východiskovej hodnoty do 100. týždňa boli v súlade s výsledkami z 52. týždňa: $-0,1 \pm 9,1$ písmen v skupine 2T&E a $1,8 \pm 9,0$ písmen v skupine 2PRN v porovnaní s $0,1 \pm 7,2$ písmenami v skupine 2Q8fix. Priemerný počet injekcií za 100 týždňov bol 12,3 pre 2Q8fix, 10,0 pre 2T&E a 11,5 pre 2PRN.

Očné a systémové bezpečnostné profily vo všetkých 3 liečených skupinách boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v kľúčových klinických skúšaniach VIVID a VISTA.

V skupine 2T&E boli predlžovania a skracovania injekčných intervalov podľa uváženia skúšajúceho; v skúšaní sa odporúčali predlžovania intervalov o 2 týždne.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, simulovanou injekciou kontrolovanom klinickom skúšaní u predtým neliečených pacientov ázijského pôvodu s myopickou CNV. Celkovo sa liečilo a bolo vhodných na vyhodnotenie účinnosti 121 pacientov (90 s afliberceptom). Vekové rozpätie pacientov bolo od 27 do 83 rokov s priemerným vekom 58 rokov. V skúšaniach myopickej CNV približne 36 % pacientov (33/91) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 10 % (9/91) bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:1 buď na intravitreálne podanie 2 mg afliberceptu alebo na podanie simulovanej injekcie, podanej jedenkrát na začiatku klinického skúšania, s ďalšími injekciami podávanými mesačne v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia do 24. týždňa, kedy sa vyhodnocoval primárny ukazovateľ. V 24. týždni bolo pacientom, ktorí boli najprv randomizovaní do skupiny so simulovanou injekciou, umožnené dostať prvú dávku afliberceptu. Potom pacienti z oboch skupín mohli dostať ďalšie injekcie v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech afliberceptu pre primárny cieľový ukazovateľ (zmena v BCVA) a potvrdzujúci sekundárny ukazovateľ účinnosti (pomer pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen v BCVA) v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Rozdiely pre oba ukazovatele sa zachovali do 48. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania MYRROR sú uvedené nižšie v tabuľke 6 a na obrázku 5.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 24. týždni (primárna analýza) a v 48. týždni v klinickom skúšaní MYRROR (celkový analyzovaný súbor s LOCF^{A)})

Výsledky účinnosti	MYRROR			
	24 týždňov		48 týždňov	
	Aflibercept 2mg ^{B)} (n = 90)	Simulovaná injekcia (n = 31)	Aflibercept 2mg ^{C)} (n = 90)	Simulovaná injekcia/ aflibercept 2mg ^{D)} (n = 31)
Priemerná zmena v BCVA ^{B)} podľa meraní ETDR skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{C,D,E)} (95% IS)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	38,9 %	9,7%	50,0%	29,0 %
Vážený rozdiel ^{D,F)} (95% IS)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

^{A)} LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

^{B)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

SD: Standard Deviation (smerodajná odchýlka)

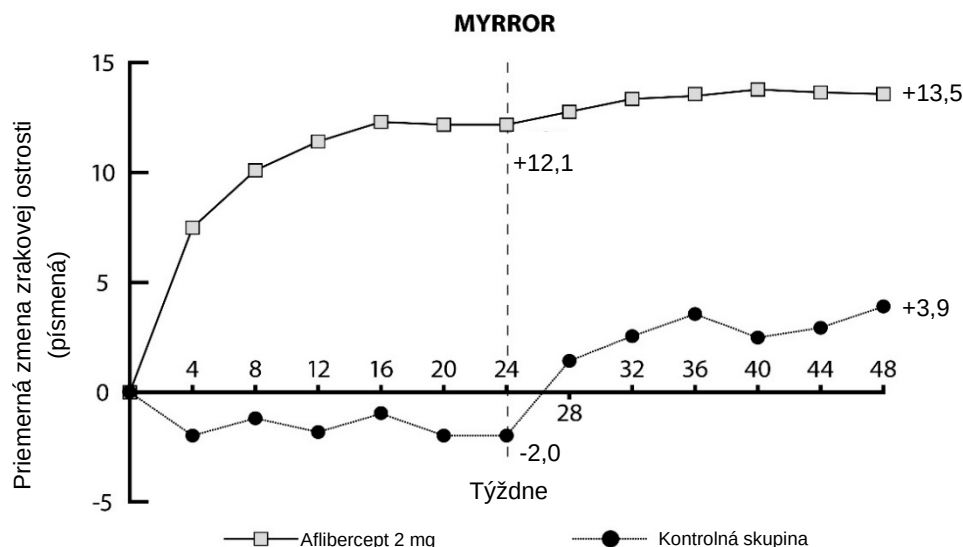
^{C)} LS znamená: metóda najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA

^{D)} IS: Interval spoľahlivosti

^{E)} Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a 95 % IS na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou a krajinou (označenia krajiny) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom.

^{F)} Rozdiel a 95 % IS sa vypočítajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho (CMH) testu upraveného pre danú krajinu (označenia krajiny)

Obrázok 5: Priemerná zmena zrakovej ostrosti od východiskovej hodnoty do 48. týždňa podľa liečebnej skupiny pre klinické skúšanie MYRROR (celkový analyzovaný súbor, LOCF)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s afliberceptom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickú CNV (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na dosiahnutie lokálnych účinkov v oku sa aflibercept podáva priamo do sklovca.

Absorpcia/distribúcia

Aflibercept je po intravitreálnom podaní pomalv absorbovaný z oka do systémového obehu a v systémovom obehu je prevažne pozorovaný ako neaktívny, stabilný komplex s VEGF. Iba „voľný aflibercept“ je však schopný viazať endogenny VEGF.

Vo farmakokinetickej podštúdii so 6 pacientmi s neovaskulárnou vlhkou formou VPD s častým odberom vzoriek boli v priebehu 1 až 3 dní po intravitreálnom podaní injekcie 2 mg maximálne plazmatické koncentrácie voľného afliberceptu (systémová C_{max}) nízke, so strednou hodnotou približne 0,02 mikrogramu/ml (rozsah od 0 do 0,054) a takmer u všetkých pacientov boli nedetekovateľné dva týždne po podaní. Aflibercept sa nekumuluje v plazme pri podávaní intravitreálne každé 4 týždne.

Stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu je približne 50 až 500-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na inhibíciu biologickej aktivity systémového VEGF o 50 % na modeloch zvierat, u ktorých sa pozorovali zmeny krvného tlaku po cirkulujúcich hladinách voľného afliberceptu dosahujúceho približne 10 mikrogramov/ml a vrátili sa na východiskovú hodnotu po poklese hladín pod približne 1 mikrogram/ml. Odhaduje sa, že po intravitreálnom podaní 2 mg pacientom je stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu viac ako 100-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na naviazanie maximálne polovice systémového VEGF (2,91 mikrogramov/ml) v klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi. Preto nie sú pravdepodobné systémové farmakodynamické účinky, ako sú zmeny tlaku krvi.

Vo farmakokinetických podštúdiách u pacientov s CRVO, BRVO, DME alebo s myopickou CNV boli priemerné hodnoty C_{max} voľného afliberceptu v plazme podobné, s hodnotami v rozsahu od 0,03 do 0,05 mikrogramu/ml a individuálne hodnoty neprekročili 0,14 mikrogramu/ml. Vo všeobecnosti v priebehu 1 týždňa po podaní injekcie klesali hladiny voľného afliberceptu v krvnej plazme pod hranicu alebo blízko spodnej hranice kvantifikácie; do 4 týždňov po podaní klesli koncentrácie pod detekčný limit u všetkých pacientov.

Eliminácia

Keďže aflibercept je liek proteínového charakteru, nevykonali sa žiadne metabolické klinické skúšania.

Voľný aflibercept viaže VEGF za vzniku stabilného, inertného komplexu. Predpokladá sa, že tak ako iné veľké proteíny aj voľný i viazaný aflibercept sa budú rozkladať proteolytickým katabolizmom.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa s afliberceptom nevykonali žiadne špeciálne klinické skúšania.

Farmakokinetická analýza pacientov v klinickom skúšaní VIEW2, v ktorej malo 40 % poškodenú funkciu obličiek (24 % mierne, 15 % stredne ťažko a 1 % ťažko) neodhalila žiadne rozdiely v súvislosti s plazmatickými koncentraciami liečiva po intravitreálnom podávaní každé 4 alebo 8 týždňov.

Podobné výsledky sa pozorovali u pacientov s CRVO v klinickom skúšaní GALILEO, u pacientov s DME v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u pacientov s myopickou CNV v klinickom skúšaní MYRROR.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí po intravitreálnom podaní stanovenej klinickej dávky, čo poukazuje na malý význam pre klinické použitie.

Erózie a ulcerácie dýchacieho epitelu v nosových mušliach opíc liečených afliberceptom intravitreálne sa pozorovali pri vyšších systémových expozíciách, ako je maximálna expozícia u ľudí. Systémová expozícia na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu bola približne 200- respektíve 700-násobne vyššia (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) 0,5 mg/oko u opíc bola systémová expozícia 42- respektíve 56-násobne vyššia (v uvedenom poradí) na základe C_{max} a AUC.

Na mutagénny alebo karcinogénny potenciál afliberceptu sa nerobili žiadne štúdie.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u gravidných králikov s intravenóznym (3 až 60 mg/kg) aj subkutánnym (0,1 až 1 mg/kg) podávaním bol preukázaný účinok afliberceptu na vnútromaternicový vývoj. Materská NOAEL bola pri dávke 3 mg/kg alebo 1 mg/kg, v uvedenom poradí. Vývojová NOAEL nebola zistená. Pri dávke 0,1 mg/kg boli systémové expozície na základe C_{max} a kumulatívnej hodnoty AUC voľného afliberceptu približne 17- respektíve 10-násobne vyššie (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg.

Účinky na fertilitu samcov a samíc sa hodnotili ako časť 6-mesačnej štúdie na opiciach s intravenóznym podávaním afliberceptu v rozsahu dávok od 3 do 30 mg/kg. Pri všetkých hladinách dávok sa pozorovali chýbajúce alebo nepravidelné menštruácie, ktoré súviseli so zmenami hladín samičích pohlavných hormónov a zmeny morfológie a pohyblivosti spermií. Na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu pozorovaných pri intravenózne dávke 3 mg/kg boli systémové expozície približne 4 900-násobne respektíve 1 500-násobne vyššie (v uvedenom poradí) než expozícia pozorovaná u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Všetky zmeny boli reverzibilné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 20 (E 432)
Monohydrát histidínium-chloridu (na úpravu pH)
Histidín (na úpravu pH)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Neotvorené blistrové balenie sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín. Po otvorení blistra dodržiavajte aseptické podmienky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Roztok v naplnenej injekčnej striekačke (cyklický olefinový polymér) označenej dávkovacou ryskou s piestovou zátkou (chlórobutylová guma) a s adaptérom Luer Lock s uzáverom injekčnej striekačky (chlórobutylová guma). Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,09 ml. Veľkosť balenia je 1 naplnená injekčná striekačka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Naplnená injekčná striekačka je len na jednorazové použitie do jedného oka. Odobratie viacerých dávok z naplnenej injekčnej striekačky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie. Neotvárajte sterilný blister s naplnenou injekčnou striekačkou mimo čistej miestnosti na podávanie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac, ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml).

Injekčný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu zafarbenia alebo fyzikálneho vzhľadu. V prípade takýchto zistení liek zlikvidujte.

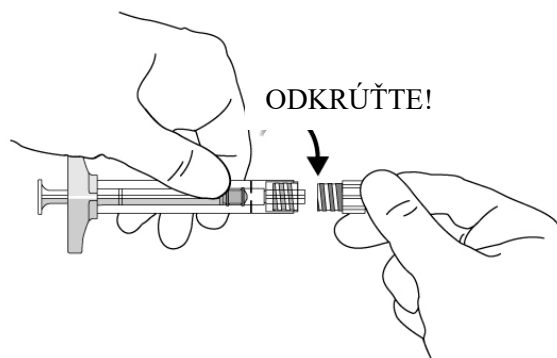
Na intravitreálne podanie injekciu sa má použiť injekčná ihla 30 G × ½ palca. Táto zdravotnícka pomôcka nie je súčasťou balenia.

Pokyny na používanie naplnenej injekčnej striekačky:

Na prípravu naplnenej injekčnej striekačky na podanie dospelým postupujte podľa všetkých nižšie uvedených krokov.

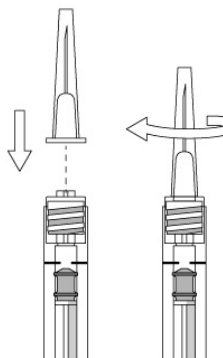
1. Keď ste pripravený na podanie Baiama, otvorte škatuľku a vyberte sterilné blistrové balenie. Opatrne otvorte blistrové balenie, tak aby ste zabezpečili sterilitu jeho obsahu. Injekčnú striekačku nechajte v sterilnom zásobníku, kým sa pripravíte na kompletizáciu.
2. Použitím aseptického postupu vyberte injekčnú striekačku zo sterilného blistrového balenia.

3. Pri odstraňovaní uzáveru injekčnej striekačky držte injekčnú striekačku v jednej ruke, zatiaľ čo palcom a ukazovákom druhej ruky uchopíte uzáver injekčnej striekačky. Upozornenie: Uzáver injekčnej striekačky odkrúťte (uzáver neodlamujte).

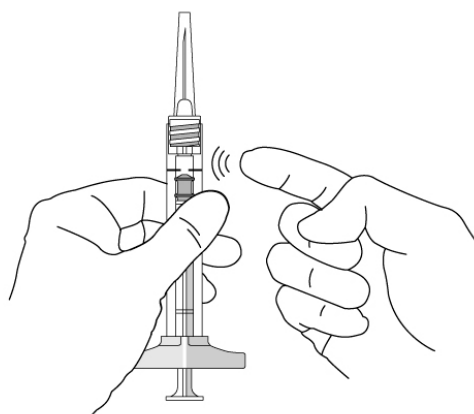


4. Poznámka: Aby sa zamedzilo strate sterility lieku, piest nie je pripevnený ku gumovej zátke.

5. Použitím aseptickkej techniky pootočením pevne nasadíte injekčnú ihlu na Luer lock hrot injekčnej striekačky.

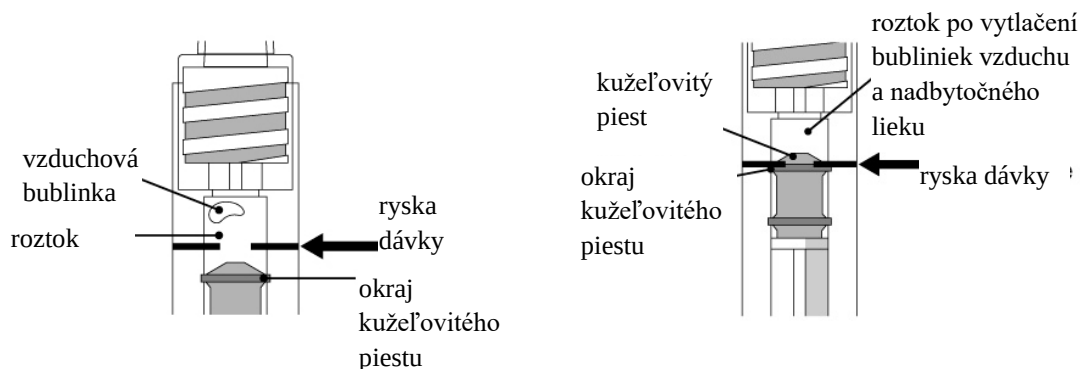


6. Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek, injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.



7. Nadbytočný objem sa musí pred podaním zlikvidovať. Na odstránenie všetkých bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj kužeľovitého piesta (nie hrot kužeľovitého piesta) s dávkovacou ryskou na injekčnej striekačke (čo zodpovedá 0,05 ml, t.j. 2 mg afliberceptu).

Poznámka: Toto presné nastavenie piesta je veľmi dôležité, pretože jeho nesprávne umiestnenie môže viesť k podaniu väčšej alebo menšej dávky, ako je odporúčané.



8. Injekciu podávajte opatrne a za stáleho stláčania piesta. Akonáhle piest dosiahne dno injekčnej striekačky, už ďalej na piest netlačte. **Nepodávajte žiadny zvyškový roztok, ktorý v injekčnej striekačke spozorujete.**
9. Naplnená injekčná striekačka je len na jednorazové použitie. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej naplnenej striekačky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1887/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. január 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Baiama 40 mg/ml, injekčný roztok v injekčnej liekovke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 40 mg afliberceptu*.

Jedna injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml, čo zodpovedá najmenej 4 mg afliberceptu. To poskytuje použiteľné množstvo na podanie jednorazovej dávky 0,05 ml obsahujúcej 2 mg afliberceptu.

*Aflibercept, je fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor) receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1 a vytvorený rekombinantnou DNA technológiou v bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO) K1.

Pomocná látka so známym účinkom

Každý ml injekčného roztoku obsahuje 0,3 mg polysorbátu 20 (E 432).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry, bezfarebný až bledožltý, izo-osmotický roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Baiama je indikovaná dospelým na liečbu

- neovaskulárnej (vlhkej) vekom podmienenej degenerácie makuly (VPDM) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného makulárnym edémom v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (oklúzia vetvy sietnicovej žily (BRVO, Branch Retinal Vein Occlusion) alebo oklúzia centrálnej sietnicovej žily (CRVO, Central Retinal Vein Occlusion) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného diabetickým makulárnym edémom (DME) (pozri časť 5.1).
- poškodenia zraku spôsobeného choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV) (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Baiama je len na intravitreálne podanie.

Baiama musí podávať iba kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií.

Dávkovanie

Vlhká forma VPDM

Odporúčaná dávka Baiama je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Baiama sa začína jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami. Liečebný interval sa potom predĺži na 2 mesiace.

Na základe posúdenia zrakových a/alebo anatomických výsledkov lekárom, možno liečebný interval zachovať na 2 mesiacoch alebo ho ešte viac predĺžiť použitím režimu „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly medzi injekciami predlžujú o 2 alebo 4 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky.

Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Medzi injekciami nie je potrebné monitorovanie. Na základe posúdenia lekárom byt' môže plán monitorovacích návštev častejší ako plán návštev, kedy je podávaná injekcia.

Liečebný interval medzi injekciami dlhší ako 4 mesiace alebo kratší ako 4 týždne sa neskúmal (pozri časť 5.1).

Makulárny edém v dôsledku BRVO alebo CRVO

Odporúčaná dávka Baiama je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Po počiatočnej injekcii sa liek podáva raz mesačne. Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak zrakové a anatomické výsledky ukazujú, že pokračovanie liečby nie je pre pacienta prínosom, podávanie Baiama sa má prerušiť.

Liečba pokračuje mesačne, do dosiahnutia maximálnej nožnej zrakovoj ostrosti a/alebo kým nie sú prítomné prejavy aktivity ochorenia. Môže byť potrebné podať tri alebo viac injekcií v mesačnom intervale.

Liečba potom môže pokračovať v režime podávania a predlžovania intervalov medzi podaniami (treat and extend regimen) s postupne sa predlžujúcimi intervalmi liečby tak, aby sa udržali stabilné zrakové a anatomické výsledky. Nie sú však k dispozícii dostatočné údaje na to, aby bolo možné určiť dĺžku intervalov. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť.

Plán monitorovacích a liečebných návštev má určovať ošetrujúci lekár na základe individuálnej odpovede pacienta.

Sledovanie aktivity ochorenia môže zahŕňať klinické vyšetrenie, testovanie funkcie alebo použitie zobrazovacích techník (napr. optickej koherentnej tomografie alebo fluoresceínovej angiografie).

Diabetický makulárny edém

Odporúčaná dávka Baiama je 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Liečba Baiama sa začína jednou injekciou mesačne po dobu piatich po sebe nasledujúcich mesiacov, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace.

Na základe zrakových a/alebo anatomických výsledkov posúdených lekárom, možno liečebný interval udržiavať na 2 mesiacoch alebo môže byť individuálny, ako je to pri režime „treat and extend“ (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), keď sa intervaly liečby zvyčajne

predlžujú o 2 týždne tak, aby sa udržali stabilné zrakové a/alebo anatomické výsledky. K dispozícii sú obmedzené údaje o liečebných intervaloch dlhších ako 4 mesiace. Ak sa zrakové a/alebo anatomické výsledky zhoršujú, interval medzi podaniami sa má primerane skrátiť. Liečebné intervaly kratšie ako 4 týždne sa neskúmali (pozri časť 5.1).

Plán monitorovacích návštev má preto určovať ošetrojúci lekár.

Ak zrakové a anatomické výsledky naznačujú, že pokračujúca liečba neprináša pacientovi prospech, liečba Baiama sa má ukončiť.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Odporúčaná dávka Baiama je jednorazová intravitreálna injekcia 2 mg afliberceptu, čo zodpovedá 0,05 ml.

Ďalšie dávky možno podať, ak zrakové a/alebo anatomické výsledky ukazujú, že ochorenie pretrváva. Návrat stavu sa má liečiť ako nový prejav ochorenia.

Plán monitorovacích návštev určí ošetrojúci lekár.

Interval medzi dvomi dávkami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Osobitné skupiny pacientov

Pacienti s poruchou funkcie pečene a/alebo obličiek

Žiadne špecifické klinické skúšania s afliberceptom sa nevykonali u pacientov s poškodením funkcie pečene a/alebo obličiek.

Dostupné údaje nenaznačujú potrebu úpravy dávky Baiama u týchto pacientov (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Nie sú potrebné žiadne zvláštne opatrenia. K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s použitím u pacientov s DME starších ako 75 rokov.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Baiama sa u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neskúmala. U detí a dospievajúcich neexistuje relevantné použitie afliberceptu v indikáciách na vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickú CNV.

Spôsob podávania

Intravitreálne podanie injekcií musí vykonať, v súlade s lekáorskymi štandardmi a platnými postupmi, kvalifikovaný lekár so skúsenosťami s podávaním intravitreálnych injekcií. Vo všeobecnosti sa musí zabezpečiť adekvátna anestézia a aseptika, vrátane podania širokospektrálneho lokálneho mikrobicídneho prípravku (napr. jódovaný povidón sa nanáša na kožu okolo oka, očné viečko a povrch oka). Odporúča sa chirurgická dezinfekcia rúk, použitie sterilných rukavíc, sterilného rúška a sterilného spekula očného viečka (alebo náhrady).

Injekčná ihla sa zavádza 3,5-4,0 mm za limbom do dutiny sklovca, vyhýba sa horizontálnemu poludníku a smeruje do centra očnej gule. Potom sa aplikuje objem injekcie 0,05 ml; pri následných injekciách sa má použiť iné miesto na sklére.

Okamžite po intravitreálnom podaní injekcie by mali byť pacienti monitorovaní kvôli zvýšeniu vnútroočného tlaku. Primeraný monitoring má pozostávať z kontroly perfúzie terča zrakového nervu alebo tonometrie. Ak je to potrebné, majú byť k dispozícii sterilné nástroje na paracentézu.

Po intravitreálnom podaní injekcie majú byť pacienti poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek symptómy nasvedčujúce endoftalmitíde (napr. bolesť oka, sčervenanie oka, fotofóbia, rozmazané videnie).

Každá injekčná liekovka sa má použiť len na liečbu jedného oka. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej injekčnej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml injekčného roztoku). Extrahovateľný objem injekčnej liekovky je množstvo, ktoré možno z injekčnej liekovky vytiahnuť ale nesmie sa použiť celé. Pre Baiama injekčné liekovky je extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml. **Pred podaním odporúčanej dávky sa musí prebytočný objem odstrániť** (pozri časť 6.6).

Pri aplikácii celého objemu injekčnej liekovky môže dôjsť k predávkovaniu. Na odstránenie vzduchových bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest tak, aby sa okraj plochého piesta zarovnal s ryskou, ktorá označuje 0,05 ml na injekčnej striekačke (čo zodpovedá 0,05 ml, t.j. 2 mg afliberceptu (pozri časť 4.9 a 6.6).

Po podaní injekcie sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Pokyny na zaobchádzanie s liekom pred jeho podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Aktívna alebo suspektná očná alebo periokulárna infekcia.

Aktívny závažný vnútroočný zápal.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie spojené s podaním intravitreálnych injekcií

Podanie intravitreálnych injekcií, vrátane injekcií afliberceptu, sa spájajú s endoftalmitídou, vnútroočným zápalom, rhegmatogénnym odlúčením sietnice, trhlinou v sietnici a iatrogénnou traumatickou kataraktou (pozri časť 4.8). Pri podávaní afliberceptu sa musia vždy používať primerané aseptické injekčné postupy. Okrem toho počas týždňa po podaní injekcie má byť pacient sledovaný, čo umožní včasnú liečbu v prípade infekcie. Pacienti majú byť poučení, aby bez meškania hlásili akékoľvek prejavy nasvedčujúce endoftalmitíde alebo ktorejkoľvek príhode uvedenej vyššie.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Pred podaním sa musí prebytočný objem odstrániť (pozri časti 4.2 a 6.6).

V priebehu 60 minút po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane injekcií afliberceptu, sa pozorovali zvýšenia vnútroočného tlaku (pozri časť 4.8). Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov s nedostatočne kontrolovaným glaukómom (nepodávajte Baiama pokým je vnútroočný tlak ≥ 30 mmHg). Vo všetkých prípadoch sa preto musí monitorovať a primerane manažovať vnútroočný tlak aj perfúzia terča zrkovitého nervu.

Imunogenita

Baiama je terapeutický proteín, preto je možná imunogenita s Baiama (pozri časť 4.8).

Pacienti majú byť poučení, aby hlásili akékoľvek znaky alebo symptómy nasvedčujúce vnútroočnému zápalu, napríklad bolesť, fotofóbiu alebo začervenanie, ktoré môžu byť klinickým príznakom hypersenzitivity.

Systémové účinky

Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF sa hlásili systémové nežiaduce udalosti, vrátane mimoočného krvácania a arteriálnych tromboembolických príhod, a existuje teoretické riziko, že môžu súvisieť s inhibíciou VEGF. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonalí cievnu mozgovú príhodu, tranzitórny ischemický atak alebo infarkt myokardu, sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DME alebo myopickej CNV. Pri liečbe takýchto pacientov sa má postupovať s opatrnosťou.

Iné

Tak ako pri iných intravitreálnych liečbach s anti-VEGF sa na liečbu vekom podmienenej degenerácie makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV vzťahuje tiež nasledovné:

- Bezpečnosť a účinnosť liečby afliberceptom pri súčasnom podaní do oboch očí sa systematicky neskúmali (pozri časť 5.1). Pri liečbe oboch očí v rovnakom čase môže dôjsť k zvýšenej systémovej expozícii, čo by mohlo zvýšiť riziko systémových nežiaducich udalostí.
- Súčasné použitie iných anti-VEGF (vaskulárny endoteliálny rastový faktor). Nie sú k dispozícii údaje o súčasnom používaní afliberceptu s inými anti-VEGF liekmi (systémovými alebo okulárnymi).
- Rizikové faktory spojené so vznikom trhliny v pigmentovom epiteli sietnice po liečbe anti-VEGF pri vlhkej forme VPDMD zahŕňajú rozsiahle a/alebo vysoké odlúpenie pigmentového epitelu sietnice. Pri začatí liečby afliberceptom je potrebná opatrnosť u pacientov s týmito rizikovými faktormi trhlín v pigmentovom epiteli sietnice.
- Liečba sa má ukončiť u pacientov s regmatogénnym odlúpením sietnice alebo makulárnymi dierami 3. alebo 4. stupňa.
- V prípade diery sietnice sa má dávkovanie prerušiť a liečba sa nemá opäť začať, kým sa sietnica dostatočne nezahojí.
- Dávka sa nemá podať a v liečbe sa nemá pokračovať skôr ako počas najbližšej plánovanej návštevy v prípade:
 - o poklesu najlepšie korigovanej zrakovéj ostrosti (BCVA) o ≥ 30 písmen v porovnaní s posledným stanovením zrakovéj ostrosti,
 - o subretinálneho krvácania postihujúceho stred foveálnej oblasti, alebo ak rozsah krvácania je ≥ 50 % celkovej plochy lézie.
- Dávka sa nemá podať 28 dní pred plánovaným intraokulárnym chirurgickým zákrokom a 28 dní po vykonaní intraokulárneho chirurgického zákroku.
- Aflibercept sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6).
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.6).
- S liečbou pacientov s ischemickou chronickou CRVO a BRVO sú obmedzené skúsenosti. Liečba sa neodporúča u pacientov s klinickými znakmi nevratnej ischemickej straty zrakovéj funkcie.

Populácie, pre ktoré sú k dispozícii iba obmedzené údaje

U pacientov s DME spôsobeným diabetom typu I alebo u diabetických pacientov s HbA1c nad 12 % alebo s proliferatívnou diabetickou retinopatiou sú k dispozícii len obmedzené skúsenosti s liečbou. Aflibercept sa neskúmal u pacientov s aktívnymi systémovými infekciami ani u pacientov s inými súbežnými očnými ochoreniami, ako je napríklad odlúpenie sietnice alebo makulárna diera. Tiež nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou afliberceptom u diabetických pacientov s nekontrolovanou hypertenziou. Tento nedostatok informácií má zvážiť lekár pri ošetrovaní takýchto pacientov.

Pre myopickú CNV nie sú žiadne skúsenosti s afliberceptom v liečbe pacientov iného, ako ázijskeho pôvodu, taktiež pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV ako aj pacientov s extrafoveálnymi léziami.

Informácia o pomocných látkach

Tento liek obsahuje 0,015 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné klinické skúšania.

Prídavné použitie fotodynamickej liečby (PDT) verteporfinom a afliberceptu sa neskúmalo, preto sa bezpečnostný profil nestanovil.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a najmenej 3 mesiace po poslednej intravitreálnej injekcii afliberceptu (pozri časť 4.4).

Gravidita

Nie sú dispozícii žiadne údaje o použití afliberceptu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali embryofetálnu toxicitu (pozri časť 5.3).

Aj keď je systémová expozícia po podaní do oka veľmi nízka, aflibercept sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži potenciálne riziko pre plod.

Dojčenie

Na základe veľmi obmedzených údajov u ľudí sa aflibercept môže v nízkych hladinách vylučovať do materského mlieka. Aflibercept je veľká molekula proteínu a očakáva sa, že množstvo lieku, ktoré dojča absorbuje bude minimálne. Účinky afliberceptu na dojčeného novorodenca/dojča nie sú známe.

Ako preventívne opatrenie sa počas používania afliberceptu neodporúča dojčiť.

Fertilita

Výsledky zo štúdií na zvieratách s vysokou systémovou expozíciou naznačujú, že aflibercept môže narušiť fertilitu samcov a samíc (pozri časť 5.3). Takéto účinky sa neočakávajú po očnom podaní s veľmi nízkou systémovou expozíciou.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Injekcia afliberceptu má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, vzhľadom k možným dočasným poruchám videnia súvisiacich s aplikáciou injekcie alebo očným vyšetrením. Pacienti nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje, kým sa ich zrakové funkcie dostatočne nezlepšia.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Populáciu na vyhodnotenie bezpečnosti tvorilo spolu 3 102 pacientov z ôsmich klinických skúšaní fázy III. Z nich bolo 2 501 liečených odporúčanou dávkou 2 mg.

Závažné očné nežiaduce reakcie v skúmanom oku súvisiace s podaním injekcie sa vyskytli pri menej ako 1 z 1 900 intravitreálnych injekčných podaní afliberceptu a zahŕňali slepotu, endoftalmitídu, odlúpenie sietnice, traumatickú kataraktu, kataraktu, krvácanie do sklovca, odlúčenie sklovca a zvýšený vnútroočný tlak (pozri časť 4.4).

Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi reakciami (u minimálne 5 % pacientov liečených afliberceptom) boli spojkovkové krvácanie (25 %), retinálne krvácanie (11 %), znížená zraková ostrosť

(11 %), bolesť oka (10 %), katarakta (8 %), zvýšený vnútroočný tlak (8 %), odlúčenie sklovca (7 %) a zákaly sklovca (7 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nižšie popísané údaje bezpečnosti zahŕňajú všetky nežiaduce reakcie z ôsmich klinických skúšaní fázy III v indikáciách vlhkej formy VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV pravdepodobne súvisiace s podaním injekcie alebo liekom samotným.

Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánového systému a frekvencie pomocou nasledovnej konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce liekové reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Všetky nežiaduce liekové reakcie hlásené u pacientov v klinických skúšaní fázy III (súhrnné údaje z klinických skúšaní fázy III pre indikácie vlhkej formy VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickej CNV) alebo počas sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánového systému	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Menej časté	precitlivenosť***
Poruchy oka	Veľmi časté	znížená zraková ostrosť, retinálne krvácanie, spojkovkové krvácanie, bolesť oka
	Časté	trhlina v pigmentovom epiteli sietnice*, odlúčenie pigmentového epitelu sietnice, degenerácia sietnice, krvácanie do sklovca, katarakta, kortikálna katarakta, nukleárna katarakta, subkapsulárna katarakta, erózia rohovky, abrázia rohovky, zvýšený vnútroočný tlak, rozmazané videnie, zákaly sklovca, odlúčenie sklovca, bolesť v mieste podania injekcie, pocit cudzieho telesa v očiach, zvýšené slzenie, opuch očného viečka, krvácanie v mieste podania injekcie, bodkovitá keratitída, hyperémia spojoviek, okulárna hyperémia
	Menej časté	endoftalmitída**, odlúpenie sietnice, trhlina sietnice, iritída, uveitída, iridocyklitída, lentikulárne opacity, porušenie epitelu rohovky, podráždenie v mieste podania injekcie, abnormálne pocity v oku, podráždenie očného viečka, zápal prednej očnej komory, opuch rohovky
	Zriedkavé	slepota, traumatická katarakta, vitritída, hypopyon
	Neznáme	skleritída****

* Stavy známe ako súvisiace s vlhkou formou VPDM. Pozorované iba v klinických skúšaní vlhkej formy VPDM.

** Endoftalmitída s pozitívnou a negatívnou kultiváciou

*** Počas sledovania po uvedení lieku na trh, hlásenia precitlivenosti zahŕňajúce vyrážku, svrbenie, žihľavku a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií

**** Z hlásení po uvedení lieku na trh.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

V klinických skúšaníach fázy III pri vlhkej forme VPDM sa u pacientov užívajúcich antitrombotické látky vyskytla zvýšená incidencia spojovkového krvácania. Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a afliberceptom.

Arteriálne trombembolické príhody (ATEs) sú nežiaduce príhody potenciálne súvisiace so systémovou inhibíciou VEGF. Po intravitreálnom použití inhibítorov VEGF existuje teoretické riziko arteriálnych trombembolických príhod, vrátane mozgovej príhody a infarktu myokardu.

V klinických skúšaníach s afliberceptom bola u pacientov s VPDM, DME, RVO a myopickou CNV pozorovaná nízka miera výskytu arteriálnych trombembolických príhod. Ani v jednej indikácii nebol pozorovaný žiadny významný rozdiel medzi skupinami liečenými afliberceptom a príslušnými porovnávacími skupinami.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Baiama existuje možnosť imunogenity.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaníach sa použili dávky až do 4 mg v mesačných intervaloch a vyskytli sa ojedinelé prípady predávkovaní s 8 mg.

Predávkovanie zvýšeným objemom injekcie môže zvýšiť vnútroočný tlak. Preto sa má v prípade predávkovania monitorovať vnútroočný tlak a ak to považuje ošetrojúci lekár za nevyhnutné, má sa začať primeraná liečba (pozri časť 6.6).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: oftalmologiká/antineovaskularizačné liečivá
ATC kód: S01LA05

Aflibercept je rekombinantný fúzny proteín, ktorý obsahuje fragmenty extracelulárnych domén ľudských VEGF receptorov 1 a 2 naviazaných na Fc fragment ľudského IgG1.

Aflibercept je tvorený rekombinantnou DNA technológiou v K1 bunkách ovárií čínskeho škrečka (CHO).

Aflibercept pôsobí ako solubilný náhradný receptor, ktorý viaže VEGF-A a PlGF s vyššou afinitou ako ich prirodzené receptory, a tým môže inhibovať väzbovosť a aktiváciu týchto analogických VEGF receptorov.

Baiama je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Vaskulárny endoteliálny rastový faktor-A (VEGF-A) a placentárny rastový faktor (PlGF) sú členmi rodiny angiogénnych faktorov VEGF, ktoré môžu pôsobiť ako silné mitogénne, chemotaktické faktory

a faktory vaskulárnej permeability endotelových buniek. VEGF pôsobí prostredníctvom dvoch receptorov tyrozínkináz; VEGFR-1 a VEGFR-2 prítomných na povrchu endotelových buniek. PlGF sa viaže iba na VEGFR-1, ktorý je prítomný aj na povrchu leukocytov. Nadmerná aktivácia týchto receptorov sprostredkovaná VEGF-A môže mať za následok patologickú neovaskularizáciu a nadmernú vaskulárnu permeabilitu. PlGF môže spolupôsobiť s VEGF-A v týchto procesoch, a tiež je známe, že podporuje infiltráciu leukocytmi a vaskulárny zápal.

Farmakodynamické účinky

Vlhká forma VPDM

Vlhká vekom podmienená degenerácia makuly sa prejavuje patologickou choroidálnou neovaskularizáciou (CNV). Presakovanie krvi a tekutiny z CNV môže spôsobiť zhrubnutie sietnice alebo opuch a/alebo krvácanie pod sietnicu/do sietnice, čo vedie k strate zrakovéj ostrosti.

U pacientov liečených afliberceptom (jednou injekciou mesačne 3 po sebe nasledujúce mesiace, po ktorých sa pokračuje jednou injekciou každé 2 mesiace) sa krátko po začatí liečby znížila hrúbka strednej časti sietnice [CRT] a znížila sa priemerná veľkosť ložiska CNV, čo je v súlade s výsledkami pozorovanými po liečbe 0,5 mg ranibizumabom mesačne.

V klinickom skúšaní VIEW1 bolo v 52. týždni priemerné zníženie CRT pri optickej koherentnej tomografii (OCT) (-130 mikrometrov v skupine s afliberceptom 2 mg každé dva mesiace a -129 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). V klinickom skúšaní VIEW2 tiež v 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT (-149 mikrometrov v skupine s afliberceptom 2 mg každé dva mesiace a -139 mikrometrov v skupine ranibizumab 0,5 mg mesačne). Redukcia veľkosti CNV a zníženie CRT sa vo všeobecnosti zachovali v druhom roku klinických skúšaní.

Klinické skúšanie ALTAIR sa vykonalo u predtým neliečených japonských pacientov s VPDM, s podobnými výsledkami ako pri klinickom skúšaní VIEW, s počiatočným podaním 3 injekcií afliberceptu 2 mg každý mesiac, nasledované jednou injekciou po 2 mesiacoch, po ktorej nasledovala liečba v režime „treat and extend“ s variabilnými liečebnými intervalmi (2-týždňové alebo 4-týždňové) až do maximálne 16-týždňového intervalu podľa vopred stanovených kritérií. V 52. týždni bolo priemerné zníženie CRT pri OCT -134,4 mikrometrov pre skupinu s 2-týždňovými intervalmi a -126,1 mikrometrov pre skupinu so 4-týždňovými intervalmi. Podiel pacientov bez tekutiny pri OCT bol v 52. týždni 68,3 % v skupine s dvojtýždňovými intervalmi a 69,1 % v skupine s 4-týždňovými intervalmi. V druhom roku klinického skúšania ALTAIR sa zníženie CRT vo všeobecnosti zachovalo v oboch liečebných ramenách.

ARIES bolo klinické skúšanie navrhnuté na preskúmanie non-inferiority afliberceptu 2 mg v dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý sa začal okamžite po podaní 3 úvodných injekcií podávaných mesačne a jednej ďalšej injekcie po 2 mesiacoch v porovnaní s dávkovacím režimom “treat and extend” začatom po jednom roku liečby. U pacientov, ktorí najmenej jedenkrát počas trvania skúšania potrebovali častejšie dávkovanie ako každých 8 týždňov, zostala CRT vyššia, ale priemerné zníženie CRT od východiskovej hodnoty po hodnotu v 104. týždni bolo -160,4 mikrometrov, podobne ako u pacientov liečených každých 8 týždňov, alebo pri menej častých intervaloch.

Makulárny edém v dôsledku CRVO a BRVO

Pri CRVO a BRVO dochádza k ischémií sietnice, čo je signálom pre uvoľňovanie VEGF, ktoré následne destabilizuje tesné spojenia a vyvoláva proliferáciu endotelových buniek. Zvýšená tvorba VEGF je spojená s narušením hematoretinálnej bariéry, zvýšením cievnej priepustnosti, edémom sietnice a komplikáciami spojenými s neovaskularizáciou.

U pacientov liečených šiestimi po sebe nasledujúcimi injekciami afliberceptu 2 mg v mesačnom intervale bola pozorovaná konzistentná, rýchla a robustná morfológická odpoveď (meraná ako zlepšenie priemernej hodnoty CRT). V 24. týždni bolo zníženie CRT štatisticky významne väčšie

v porovnaní s kontrolou vo všetkých troch skúšaní (COPERNICUS s CRVO: -457 vs. -145 mikrometrov; GALILEO s CRVO: -449 vs. -169 mikrometrov, VIBRANT s BRVO: -280 vs. -128 mikrometrov).

Zníženie hodnoty v porovnaní s východiskovými hodnotami CRT sa zachovalo do konca každého skúšania, COPERNICUS v 100. týždni skúšania, GALILEO v 76. týždni skúšania a VIBRANT v 52. týždni skúšania.

Diabetický makulárny edém

Diabetický makulárny edém je dôsledok diabetickej retinopatie a je charakterizovaný zvýšenou vazopermeabilitou a poškodením sietnicových kapilár, čo môže spôsobiť stratu zrakovkej ostrosti. U pacientov liečených afliberceptom, z ktorých väčšina mala diagnostikovaný diabetes typu II, sa skoro po začatí liečby pozorovala rýchla a výrazná morfológická odpoveď (CRT, DRSS skóre).

V klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME} boli v 52. týždni skúšaní pozorované štatisticky významne väčšie priemerné zníženia hodnôt CRT v porovnaní s východiskovými hodnotami v skupine s afliberceptom ako v kontrolnej skupine s laserom, -192,4 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -183,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s afliberceptom 2Q8 a -66,2 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -73,3 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine. V 100. týždni sa tieto zníženia hodnôt udržiavali na úrovni -195,8 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -191,1 mikrometrov (VISTA^{DME}) v skupine s afliberceptom 2Q8 a -85,7 mikrometrov (VIVID^{DME}) a -83,9 mikrometrov (VISTA^{DME}) v kontrolnej skupine.

V klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sa vyhodnocovalo vopred určeným spôsobom zlepšenie DRSS o ≥ 2 kroky. DRSS skóre bolo možné vyhodnotiť u 73,7 % pacientov v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u 98,3 % pacientov v klinickom skúšaní VISTA^{DME}. V 52. týždni došlo u 27,7 % a 29,1 % pacientov v skupinách s afliberceptom 2Q8 a u 7,5 % a 14,3 % pacientov v kontrolných skupinách k zlepšeniu DRSS o ≥ 2 kroky. V 100. týždni dosahovali príslušné percentuálne podiely 32,6 % a 37,1 % v skupinách s afliberceptom 2Q8 a 8,2 % a 15,6 % v kontrolných skupinách.

Klinické skúšanie VIOLET porovnávalo tri rôzne dávkovacie režimy afliberceptu 2 mg na liečbu DME po najmenej jednom roku liečby v pevne stanovených intervaloch, kedy sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovalo dávkovanie každé 2 mesiace. V 52. a 100. týždni skúšania, t. j. v druhom a treťom roku liečby, boli priemerné zmeny v CRT klinicky podobné pri režimoch *treat and extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) a fixnom 2Q8, v uvedenom poradí, -2,1, 2,2 a -18,8 mikrometrov v 52. týždni a 2,3, -13,9 a -15,5 mikrometrov v 100. týždni.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii (myopická CNV) je častou príčinou straty zraku u dospelých s patologickou krátkozrakosťou. Rozvíja sa ako mechanizmus hojenia rany spôsobenej prasknutím Bruchovej membrány a predstavuje udalosť, ktorá najviac ohrozuje zrak pri patologickej krátkozrakosti.

U pacientov liečených afliberceptom v klinickom skúšaní MYRROR (jedna injekcia na začiatku liečby, s ďalšími injekciami podanými v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia), sa skoro po začatí liečby znížila CRT v prospech afliberceptu v 24. týždni (-79 mikrometrov pre liečebnú skupinu s afliberceptom 2 mg a -4 mikrometre pre kontrolnú skupinu), ktoré pretrvávali aj počas 48. týždňa. Navyše sa znížila priemerná veľkosť CNV lézie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Vlhká forma VPDM

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s vlhkou vekom podmienenou degeneráciou makuly (VIEW1 a VIEW2), kde sa u celkovo 2 412 liečených pacientov (1 817 s afliberceptom) hodnotila účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 49 do 99 rokov s priemerným vekom 76 rokov. V týchto klinických skúšaniach približne 89 % pacientov (1 616/1 817) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 63 % (1 139/1 817) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V každom klinickom skúšaní boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1:1 do 1 zo 4 dávkovacích schém:

- 1) 2 mg afliberceptu sa podávali každých 8 týždňov po 3 začiatkových mesačných dávkach (aflibercept 2Q8);
- 2) 2 mg afliberceptu sa podávali každé 4 týždne (aflibercept 2Q4);
- 3) 0,5 mg afliberceptu sa podávalo každé 4 týždne (aflibercept 0.5Q4); a
- 4) 0,5 mg ranibizumabu sa podávalo každé 4 týždne (ranibizumab 0.5Q4).

V druhom roku klinických skúšaní dostávali pacienti dávku podľa úvodnej randomizácie, no v modifikovanej dávkovacej schéme podľa vyhodnotenia zrakových a anatomických výsledkov, s protokolom definovaným maximálnym dávkovacím intervalom 12 týždňov.

V obidvoch klinických skúšaniach bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov liečených podľa protokolu, u ktorých zostal zachovaný vízus, t.j. strata menej ako 15 písmen zrakovkej ostrosti v 52. týždni oproti východiskovému stavu.

V klinickom skúšaní VIEW1 v 52. týždni malo 95,1 % pacientov v skupine s afliberceptom 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V klinickom skúšaní VIEW2 v 52. týždni malo 95,6 % pacientov v skupine s afliberceptom 2Q8 zachovaný vízus, v porovnaní s 94,4 % pacientmi v skupine ranibizumab 0.5Q4. V obidvoch skúšaniach aflibercept preukázal, že je non-inferiórna a klinicky ekvivalentná so skupinou ranibizumab 0.5Q4.

Detailné výsledky zo súhrnnej analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 2 a na obrázku 1.

Tabuľka 2: Výsledky účinnosti v 52. týždni (primárna analýza) a 96. týždni; súhrnné údaje z klinických skúšaní VIEW1 a VIEW2^{B)}

Výsledok účinnosti	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (2 mg afliberceptu každých 8 týždňov po 3 začiatkových mesačných dávkach) (n = 607)		Ranibizumab 0.5Q4 (ranibizumab 0,5 mg každé 4 týždne) (n = 595)	
	52. týždeň	96. týždeň	52. týždeň	96. týždeň
Priemerný počet injekcií	7,6	11,2	12,3	16,5
Priemerný počet injekcií od 52. do 96. týždňa		4,2		4,7
Podiel pacientov so stratou < 15 písmen oproti východiskovému stavu (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Rozdiel ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	0,9 % (-1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3, 3,8) ^{F)}		
Priemerná zmena BCVA oproti východiskovému stavu skóre písmen podľa meraní ETDRS ^{A)}	8,40	7,62	8,74	7,89
Rozdiel v LS ^{A)} priemerná zmena (ETDRS písmená) ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Rozdiel ^{C)} (95 % IS) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (Klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

PPS: Per Protocol Set (Skupina podľa protokolu)

B) Celkový analyzovaný súbor (Full Analysis Set, FAS), výsledky z posledného dokumentovaného vyšetrenia (Last Observation Carried Forward, LOCF) pre všetky analýzy okrem podielu pacientov so zachovanou zrakovou ostrosťou v 52. týždni, čo je PPS

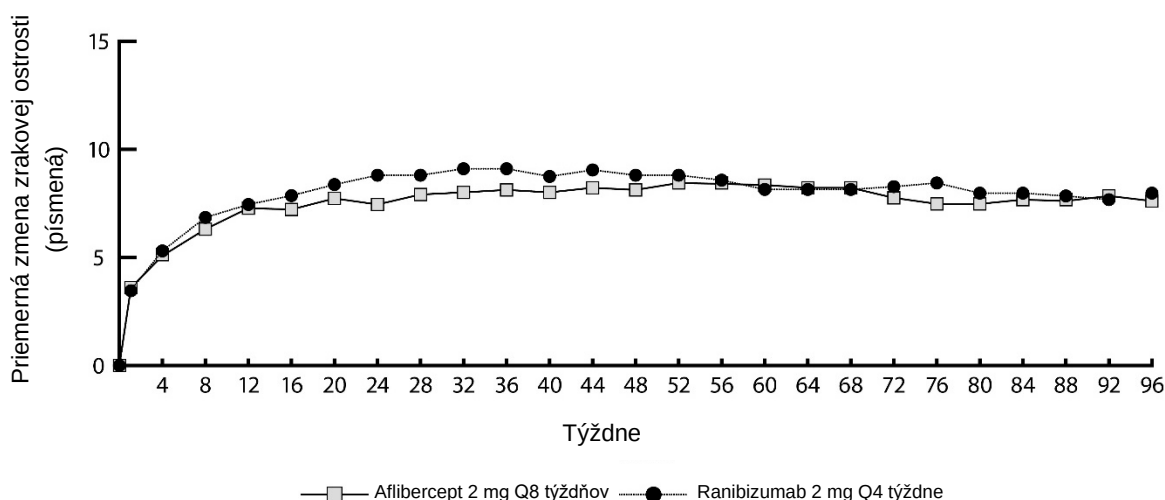
C) Rozdiel je hodnota skupiny s afliberceptom mínus hodnota skupiny s ranibizumabom. Pozitívna hodnota zvyhodňuje aflibercept.

D) Interval spoľahlivosti (IS) vypočítaný pomocou normálneho rozdelenia

E) Po začatí liečby tromi mesačnými dávkami

F) Interval spoľahlivosti ležiaci úplne nad -10 %, ktorý poukazuje na non-inferioritu afliberceptu voči ranibizumabu

Obrázok 1. Priemerná zmena zrakovej ostrosti oproti východiskovému stavu do 96. týždňa pre súhrnné údaje z klinických skúšaní View1 a View2



Súhrnná analýza údajov z VIEW1 a VIEW2 s afliberceptom preukázala klinicky významné zmeny oproti východiskovému stavu vo vopred špecifikovanom sekundárnom ukazovateli účinnosti stanovenom National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) bez klinicky významných rozdielov oproti ranibizumabu. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaní a zodpovedali získaniu 15 písmen najlepšie korigovanej zrakovnej ostrosti (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

V druhom roku skúšaní bola účinnosť vo všeobecnosti zachovaná až do posledného hodnotenia v 96. týždni. U 2-4 % pacientov bolo potrebné podať všetky injekcie s intervalom jeden mesiac a u tretiny pacientov bolo potrebné podať najmenej jednu injekciu s intervalom jeden mesiac.

Zníženia priemernej plochy CNV boli preukázané vo všetkých dávkovacích skupinách v oboch klinických skúšaní.

Výsledky účinnosti vo všetkých hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, typ lézie, veľkosť lézie) v každom klinickom skúšaní a v súhrnnej analýze a boli zhodné s výsledkami v celkovej populácii.

ALTAIR bolo 96-týždňové multicentrické, randomizované, otvorené klinické skúšanie u 247 japonských pacientov s predtým neliečenou VPDM, ktoré bolo dizajnované na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti afliberceptu v dávkovacom režime „treat and extend“ s dvomi rozdielnymi úpravami liečebných intervalov (2-týždňovým a 4-týždňovým).

Všetkým pacientom sa raz mesačne podával aflibercept 2 mg počas 3 mesiacov, po čom nasledovala jedna injekcia po 2-mesačnom intervale. V 16. týždni boli pacienti randomizovaní 1: 1 do dvoch liečebných skupín: 1) aflibercept „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne a 2) aflibercept „treat and extend“ s úpravami intervalov o 4 týždne. Predĺženie alebo skrátenie intervalu liečby sa rozhodlo na základe zrakových a/alebo anatomických kritérií definovaných protokolom, s maximálnym intervalom liečby 16 týždňov pre obe skupiny.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bola priemerná zmena BCVA od východiskovej hodnoty k 52. týždni. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov, ktorí nestratili ≥ 15 písmen a podiel pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa.

V 52. týždni pacienti v skupine „treat and extend“ s úpravami intervalov o 2 týždne získali v priemere 9,0 písmen oproti východiskovému stavu v porovnaní s 8,4 písmenami u pacientov v skupine

s úpravami intervalov o 4 týždne [LS priemerný rozdiel písmen (95 % CI): -0,4 (-3,8,3,0), ANCOVA]. Podiel pacientov, ktorí nestratili ≥ 15 písmen bol v oboch liečebných skupinách podobný (96,7 % v skupine s 2 týždňovou a 95,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou). Podiel pacientov, ktorí v 52. týždni získali ≥ 15 písmen, bol v 2-týždňovej skupine 32,5 % a 30,9 % v skupine so 4-týždňovou úpravou. Podiel pacientov, ktorí mali interval liečby predĺžený na 12 týždňov alebo viac, bol v skupine s 2-týždňovou úpravou 42,3 % a 49,6 % v 4-týždňovej skupine. Okrem toho sa u 40,7 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou predĺžil interval liečby na 16 týždňov. Pri poslednej návšteve až do 52. týždňa malo 56,8 % pacientov v skupine s 2-týždňovou úpravou a 57,8 % pacientov v skupine so 4-týždňovou úpravou naplánovanú svoju ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac.

V druhom roku klinického skúšania sa účinnosť vo všeobecnosti zachovala až do, a vrátane, posledného hodnotenia v 96. týždni a to s priemerným ziskom 7,6 písmen oproti východiskovému stavu v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 6,1 písmen u pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Podiel pacientov, u ktorých bol interval liečby predĺžený na 12 týždňov a dlhšie, bol 56,9 % v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 60,2 % v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne. Pri poslednej návšteve pred 96. týždňom malo 64,9 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne a 61,2 % pacientov v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne naplánovanú ďalšiu injekciu v intervale 12 týždňov alebo viac. Počas druhého roku liečby dostali pacienti v skupine s úpravami intervalov o 2 týždne v priemere 3,6 injekcií a pacienti v skupine s úpravami intervalov o 4 týždne priemerne 3,7 injekcií. Počas 2 ročnej liečby dostali pacienti priemerne 10,4 injekcií.

Očné a systémové bezpečnostné profily boli podobné tým, ktoré boli pozorované v pilotných skúšaniach VIEW1 a VIEW2.

ARIES bolo 104-týždňové, multicentrické, randomizované, otvorené, aktívne kontrolované klinické skúšanie u 269 pacientov s vlhkou formou VPDM bez predchádzajúcej liečby, zamerané na hodnotenie non-inferiority z hľadiska účinnosti aj bezpečnosti liečby pri dávkovacom režime “treat and extend” (podávanie a predlžovanie intervalov medzi podaniami), ktorý začal po 3 po sebe podaných mesačných dávkach nasledovaných predĺžením na 2-mesačný liečebný interval v porovnaní s režimom “treat and extend” začatom po prvom roku liečby.

Klinické skúšanie ARIES taktiež skúmalo percento pacientov, ktorí na základe rozhodnutia skúšajúceho potrebovali častejšiu liečbu ako každých 8 týždňov. 62 z 269 pacientov dostalo najmenej raz v priebehu skúšania častejšie dávkovanie. Títo pacienti zostali v skúšaní a boli liečení podľa najlepšieho klinického posúdenia skúšajúceho, nedostávali však dávku častejšie ako každé 4 týždne a ich liečebné intervaly sa potom opäť mohli predĺžiť. Priemerný liečebný interval po rozhodnutí o častejšej liečbe bol 6,1 týždňa. BCVA v 104. týždni bola nižšia u pacientov, ktorí vyžadovali intenzívnejšiu liečbu najmenej raz v priebehu štúdie v porovnaní s pacientmi, ktorí ju nevyžadovali a priemerná zmena BCVA na konci skúšania v porovnaní s východiskovou hodnotou bola $+2,3 \pm 15,6$ písmen. U pacientov liečených častejšie si 85,5 % udržalo vízus, t.j. stratilo menej ako 15 písmen a 19,4 % získalo 15 a viac písmen. Bezpečnostný profil pacientov liečených častejšie ako každých 8 týždňov bol porovnateľný s bezpečnostnými údajmi v skúšaniach VIEW 1 a VIEW 2.

Makulárny edém v dôsledku CRVO

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito maskovaných, simulovanou injekciou kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s makulárnym edémom v dôsledku CRVO (COPERNICUS a GALILEO), kde sa u celkovo 358 liečených pacientov (217 s afliberceptom) hodnotila sa účinnosť. Pacienti boli vo vekovom rozmedzí od 22 do 89 rokov s priemerným vekom 64 rokov. V CRVO klinických skúšaniach približne 52 % pacientov (112/2017) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 18 % (32/217) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. V oboch klinických skúšaniach boli pacienti náhodne zaradení v pomere 3:2, buď do skupiny dostávajúcej 2 mg afliberceptu každé 4 týždne (2Q4), alebo do kontrolnej skupiny dostávajúcej simulované injekcie každé 4 týždne s celkovým počtom 6 injekcií.

Po 6 injekciách po sebe, užívaných raz za mesiac, pacienti dostávali liečbu iba v prípade, ak splnili vopred stanovené kritériá pre opätovnú liečbu s výnimkou pacientov v kontrolnej skupine v klinickom

skúšaní GALILEO, ktorým sa naďalej simulovalo podávanie injekcie (ponechanie v kontrolnej skupine) až do 52. týždňa. Od tohto časového bodu boli liečení všetci pacienti, ak splnili vopred stanovené kritériá.

V oboch klinických skúšaniach bol primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o najmenej 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovou hodnotou.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech afliberceptu v oboch klinických skúšaniach. Maximálne zlepšenie ostrosti zraku bolo dosiahnuté v 3. mesiaci s následnou stabilizáciou zrakovej ostrosti a CRT až do 6. mesiaca. Štatisticky významný rozdiel sa zachoval do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy oboch klinických skúšaní sú uvedené nižšie v tabuľke 3 a na obrázku 2.

Tabuľka 3: Výsledky účinnosti v 24. týždni, 52. týždni a 76./100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF^{C)}) v klinických skúšaníach COPERNICUS a GALILEO

Výsledky účinnosti	COPERNICUS						GALILEO					
	24 týždňov		52 týždňov		100 týždňov		24 týždňov		52 týždňov		76 týždňov	
	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 114)	Komparátor (n = 73)	Aflibercept 2 mg (n = 114)	Komparátor ^{E)} (n = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (n = 114)	Komparátor ^{E,F)} (n = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 103)	Komparátor (n = 68)	Aflibercept 2 mg (n = 103)	Komparátor (n = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (n = 103)	Komparátor ^{G)} (n = 68)
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vážený rozdiel ^{A,B)} (95 % IS) Hodnota p	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3)		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	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS ^{C)} skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{A,C,D)} (95 % IS) Hodnota p	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0)		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1)	
					p < 0,0001						p = 0,0070	

A) Rozdiel je aflibercept 2 mg Q4 týždne mínus komparátor

B) Rozdiel a interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Hénszelovho (CMH) testu upraveného pre danú oblasť (Amerika verzus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPERNICUS a Európa verzus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA (> 20/200 a ≤ 20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

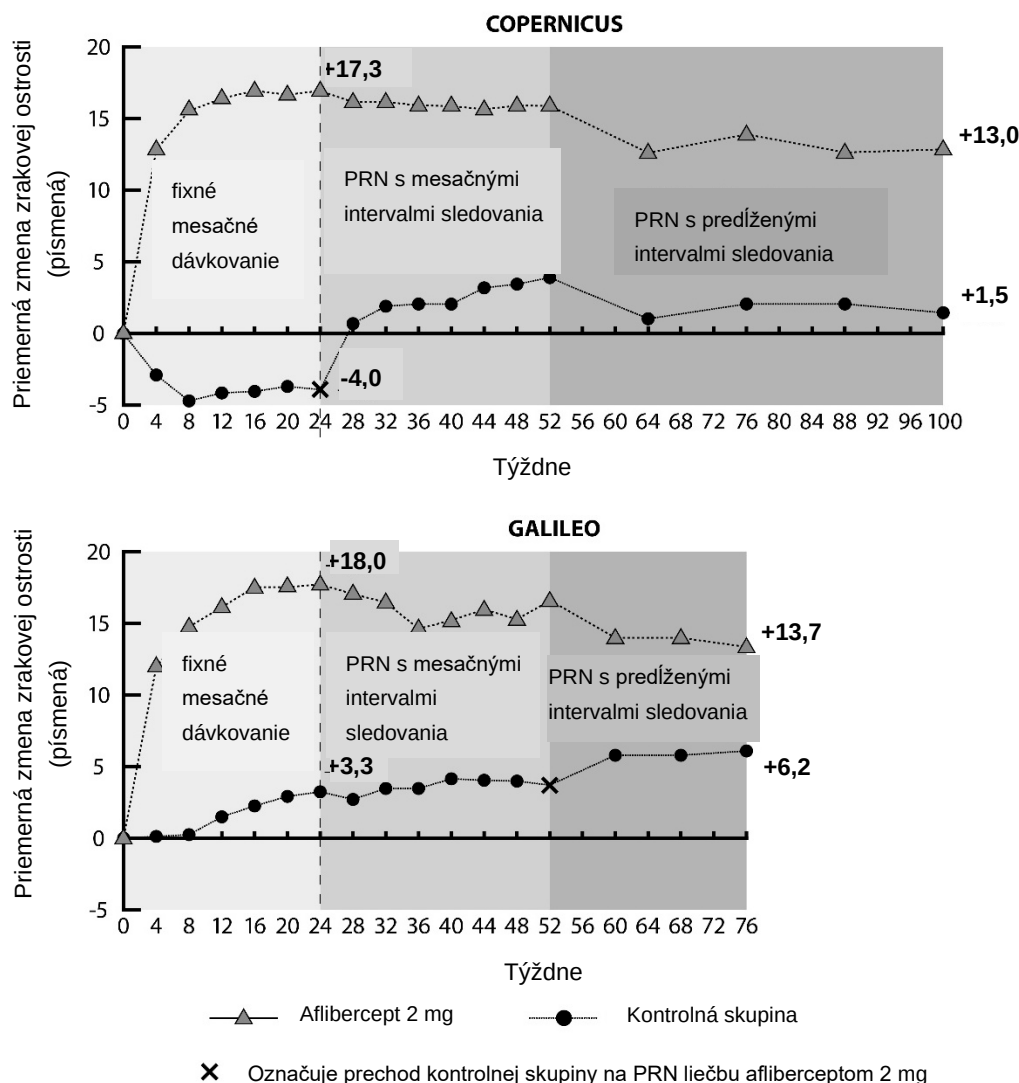
LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

SD: Standard deviation (smerodajná odchýlka)

LS: Least square means derived from ANCOVA (Priemery najmenších štvorcov vypočítané na základe modelu ANCOVA)

- D) Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, oblasťou (Amerika verzus zvyšok sveta v prípade klinického skúšania COPENICUS a Európa verzus Ázia/Tichomorská oblasť v prípade klinického skúšania GALILEO) a východiskovou kategóriou BCVA ($> 20/200$ a $\leq 20/200$) ako faktormi
- E) V klinickom skúšaní COPENICUS mohla kontrolná skupina pacientov dostávať aflibercept na báze podľa potreby každé 4 týždne počas 24. týždňa až 52. týždňa; pacienti chodili na prehliadky každé 4 týždne.
- F) V klinickom skúšaní COPENICUS pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s afliberceptom 2 mg dostávali aflibercept 2 mg *na báze* podľa potreby každé 4 týždne počínajúc od 52. týždňa do 96. týždňa; pacienti chodili na povinné štvrťročné prehliadky, ale v prípade potreby ich mohli absolvovať aj každé 4 týždne.
- G) V klinickom skúšaní GALILEO dostávali pacienti v kontrolnej skupine aj v skupine s afliberceptom 2 mg aflibercept 2 mg na báze podľa potreby každých 8 týždňov počínajúc od 52. týždňa do 68. týždňa; pacienti chodili na povinné prehliadky každých 8 týždňov.

Obrázok 2: Priemerná zmena zrakovej ostrosti z východiskového stavu do 76/100. týždňa podľa liečebných skupín pre klinické skúšania COPENICUS a GALILEO (celkový analyzovaný súbor)



V klinickom skúšaní GALILEO malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 86,4 % (n = 89) pacientov v skupine s afliberceptom a 79,4 % (n = 54) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 91,8 % (n = 89) pacientov v skupine s afliberceptom a 85,5 % (n = 47) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 76. týždňa, 84,3 % (n = 75) pacientov v skupine s afliberceptom a 84 % (n = 42) pacientov v skupine so simulovanou injekciou.

V klinickom skúšaní COPENICUS malo CRVO s perfúziou na začiatku skúšania 67,5 % (n = 77) pacientov v skupine s afliberceptom a 68,5 % (n = 50) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. V 24. týždni to bolo 87,4 % (n = 90) pacientov v skupine s afliberceptom a 58,6 % (n = 34) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Tento pomer sa udržal do 100. týždňa, 76,8 % (n = 76) pacientov v skupine s afliberceptom a 78 % (n = 39) pacientov v skupine so simulovanou injekciou. Pacientom zo skupiny so simulovanou injekciou bolo umožnené dostávať aflibercept od 24. týždňa.

Pozitívny účinok liečby afliberceptom na zrakové funkcie vo východiskových podskupinách pacientov s perfúziou a bez perfúzie bol podobný. Účinky liečby v ostatných hodnotených podskupinách (napr. vek, pohlavie, rasa, východisková zraková ostrosť, trvanie CRVO) boli v každom klinickom skúšaní vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkovej populácii.

V kombinovanej analýze údajov z klinických skúšaní GALILEO a COPENICUS preukázal aflibercept klinicky významné zmeny vo vopred špecifikovaných sekundárnych ukazovateľoch

účinnosti NEI VFQ-25 v porovnaní s východiskovým stavom. Intenzita týchto zmien bola podobná tým, ktoré boli publikované v klinických skúšaní a zodpovedali získaniu 15 písmen s najlepšie korigovanou zrakovou ostrosťou (Best Corrected Visual Acuity, BCVA).

Makulárny edém v dôsledku BRVO

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní u pacientov s makulárnym edémom v dôsledku BRVO (VIBRANT), ktoré zahŕňalo oklúziu hemicentrálnej sietnicovej žily. Hodnotila sa účinnosť u 181 liečených pacientov (91 s afliberceptom). Vekové rozpätie pacientov bolo od 42 do 94 rokov s priemerným vekom 65 rokov. V BRVO skúšaní malo približne 58 % (53/91) pacientov randomizovaných na liečbu afliberceptom 65 rokov alebo viac a približne 23 % (21/91) malo 75 rokov alebo viac. V tomto skúšaní boli pacienti náhodne randomizovaní v pomere 1:1, buď im bol podávaný aflibercept 2 mg každých 8 týždňov po 6 počiatočných injekciách v mesačnom intervale alebo podstúpili na začiatku liečby laserovú fotokoaguláciu (kontrolná skupina liečená laserom). Pacienti zo skupiny liečenej laserom mohli, v prípade potreby, podstúpiť od 12. týždňa ďalšiu laserovú fotokoaguláciu (nazývanú 'záchranná laserová liečba') s minimálnym intervalom 12 týždňov. Na základe vopred špecifikovaných kritérií sa mohla od 24. týždňa podávať pacientom zo skupiny liečenej laserom záchranná liečba afliberceptom 2 mg, ktorá sa podávala 3 mesiace každé 4 týždne a následne každých 8 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bol podiel pacientov, ktorým sa zlepšila BCVA o minimálne 15 písmen v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Skupina s afliberceptom preukázala superioritu v porovnaní so skupinou liečenou laserom.

Sekundárnym ukazovateľom účinnosti v klinickom skúšaní VIBRANT bola zmena zrakovej ostrosti v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom, ktorá bola štatisticky významná v prospech afliberceptu. Zlepšenie vízu bolo rýchle a maximálne zlepšenie bolo dosiahnuté v 3. mesiaci so zachovaním účinku do 12. mesiaca.

Od začiatku 24. týždňa bola 67 pacientom zo skupiny liečenej laserom podávaná záchranná liečba afliberceptom (skupina aktívny komparátor (laser)/aflibercept 2 mg), čo viedlo k zlepšeniu zrakovej ostrosti o 5 písmen od 24. do 52. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania VIBRANT sú uvedené nižšie v tabuľke 4 a na obrázku 3.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v 24. týždni a 52. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinickom skúšaní VIBRANT

Výsledky účinnosti	VIBRANT			
	24 týždňov		52 týždňov	
	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 91)	Aktívny komparátor (laser) (n = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (n = 91) ^{D)}	Aktívny komparátor (laser)/aflibercept 2 mg ^{E)} (n = 90)
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vážený rozdiel ^{A,B)} (%) (95 % IS) Hodnota p	26,6 % (13,0; 40,1) P = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Priemerná zmena v BCVA podľa meraní ETDRS skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{A,C)} (95 % IS) Hodnota p	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p < 0,0035 ^{F)}	

A) Rozdiel je aflibercept 2 mg Q4 týždne mínus komparátor (laser)

B) Rozdiel a 95 % interval spoľahlivosti (IS) sa vypočítavajú použitím Mantelovho-Hénszelovho testu upraveného pre danú oblasť (Severná Amerika verzus Japonsko) a východiskovou kategóriou BCVA ($> 20/200$ a $\leq 20/200$)

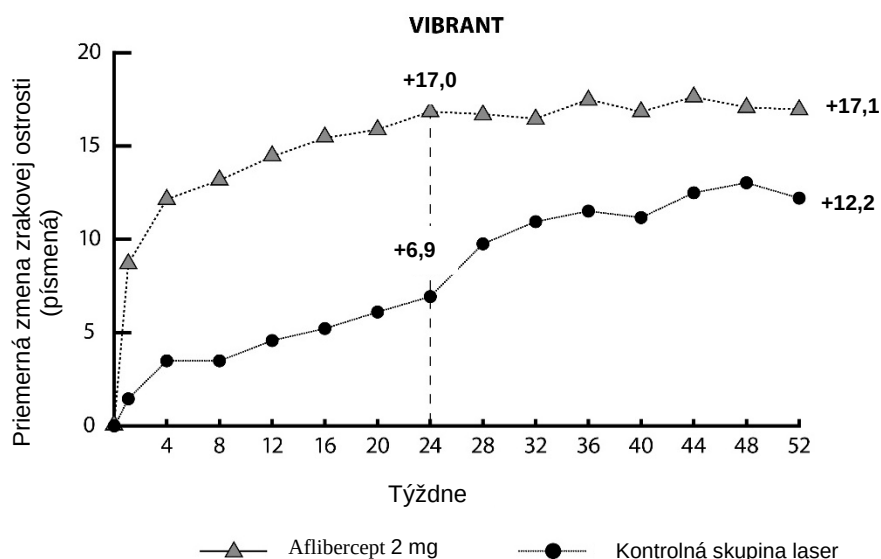
C) Rozdiel priemerných hodnôt a interval spoľahlivosti (95 % IS) na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou, východiskovou kategóriou BCVA ($> 20/200$ a $\leq 20/200$) a oblasťou (Amerika verzus Japonsko) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom

D) Od 24. týždňa liečby v skupine s afliberceptom bol všetkým subjektom predĺžený interval zo 4 týždňov na 8 týždňov až do 48. týždňa.

E) Od 24. týždňa mohla skupina pacientov liečených laserom začať dostávať aflibercept, ak splnili aspoň jedno vopred dané kritérium spôsobilosti. Celkovo 67 subjektov z tejto skupiny dostávali záchrannú liečbu afliberceptom. Fixný režim pre záchrannú liečbu afliberceptom bol 3-krát aflibercept 2 mg každé 4 týždne a následne injekcie každých 8 týždňov.

F) Nominálna hodnota p

Obrázok 3: Priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu, merané pomocou skóre ETDRS písmen v klinickom skúšaní VIBRANT



Na začiatku liečby bol podiel pacientov s perfúziou v skupine s afliberceptom 60 % a v skupine s laserom 68 %. V 24. týždni bol tento podiel 80 % a 67 %. V skupine s afliberceptom sa podiel pacientov s perfúziou udržiaval až do 52. týždňa. V skupine s laserom, kde mohli pacienti od 24. týždňa začať dostávať záchrannú liečbu afliberceptom, sa do 52. týždňa zvýšil podiel pacientov s perfúziou na 78 %.

Diabetický makulárny edém

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v dvoch randomizovaných, multicentrických, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných klinických skúšaniach u pacientov s DME (VIVID^{DME} a VISTA^{DME}). Z celkovo 862 pacientov bolo 576 pacientov liečených a bola u nich hodnotená účinnosť afliberceptu. Vekové rozpätie pacientov bolo od 23 do 87 rokov s priemerným vekom 63 rokov. V skúšaniach DME približne 47 % pacientov (268/576) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 9 % (52/576) bolo vo veku 75 rokov alebo starších. Väčšina pacientov v oboch klinických skúšaniach mala diabetes typu II.

V obidvoch skúšaniach boli pacienti náhodne pridelení v pomere 1:1:1 do 1 z 3 dávkovacích schém:

- 1) 2 mg afliberceptu podávané každých 8 týždňov po 5 počiatočných mesačných injekčných podaniach (aflibercept 2Q8),
- 2) 2 mg afliberceptu podávané každé 4 týždne (aflibercept 2Q4) a
- 3) makulárna laserová fotokoagulácia (aktívny komparátor).

Od 24. týždňa pacienti spĺňajúci vopred stanovenú hranicu straty zraku mohli dostať ďalšiu liečbu: pacienti v skupine s afliberceptom mohli podstúpiť laserovú liečbu a pacienti v kontrolnej skupine mohli dostávať aflibercept.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti v oboch klinických skúšaniach bola priemerná zmena BCVA v 52. týždni oproti východiskovému stavu a skupina s afliberceptom 2Q8 aj s afliberceptom 2Q4 preukázala štatistickú superioritu v porovnaní s kontrolnou skupinou. Tento prínos sa zachoval do 100. týždňa.

Podrobné výsledky z analýzy klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME} sú uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 4 nižšie.

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v 52. týždni a 100. týždni (celkový analyzovaný súbor s LOCF) v klinických skúšaní VIVID^{DME} a VISTA^{DME}

Výsledky účinnosti	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 týždňov			100 týždňov			52 týždňov			100 týždňov		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (n = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 136)	Aktívny komparátor (laser) (n = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktívny komparátor (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (n = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (n = 154)	Aktívny komparátor (laser) (n = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktívny komparátor (laser) (N = 154)
Priemerná zmena BCVA, merané podľa skóre ETDR ^E písmen oproti východiskovému stavu	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{B,C,E} (97,5 % IS)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Upravený rozdiel ^{D,C,E} (97,5 % IS)	24 % (13,5; 34,9)	23 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5; 33,1)	34 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

^A Po začatí liečby piatimi mesačnými injekciami

^B Priemerná hodnota zistená metódou najmenších štvorcov a interval spoľahlivosti (IS) na základe modelu ANCOVA s meraním východiskovej BCVA ako kovariančnou premennou a faktorom liečebnej skupiny. Okrem toho sa zahrnula oblasť (Európa/Austrália verzus Japonsko) ako faktor pre klinické skúšanie VIVID^{DME} a IM a/alebo CVA v anamnéze ako faktor pre klinické skúšanie VISTA^{DME}.

^C Rozdiel sa vypočíta ako skupina s afliberceptom mínus skupina s aktívnym komparátorom (laser)

^D Rozdiel s intervalom spoľahlivosti (IS) a štatistickým testom sa vypočíta pomocou Mantelovej-Haenszelovej váženej schémy upravenej podľa oblasti (Európa/Austrália verzus Japonsko) v prípade klinického skúšania VIVID^{DME} a podľa IM alebo CVA v anamnéze v prípade klinického skúšania VISTA^{DME}

^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

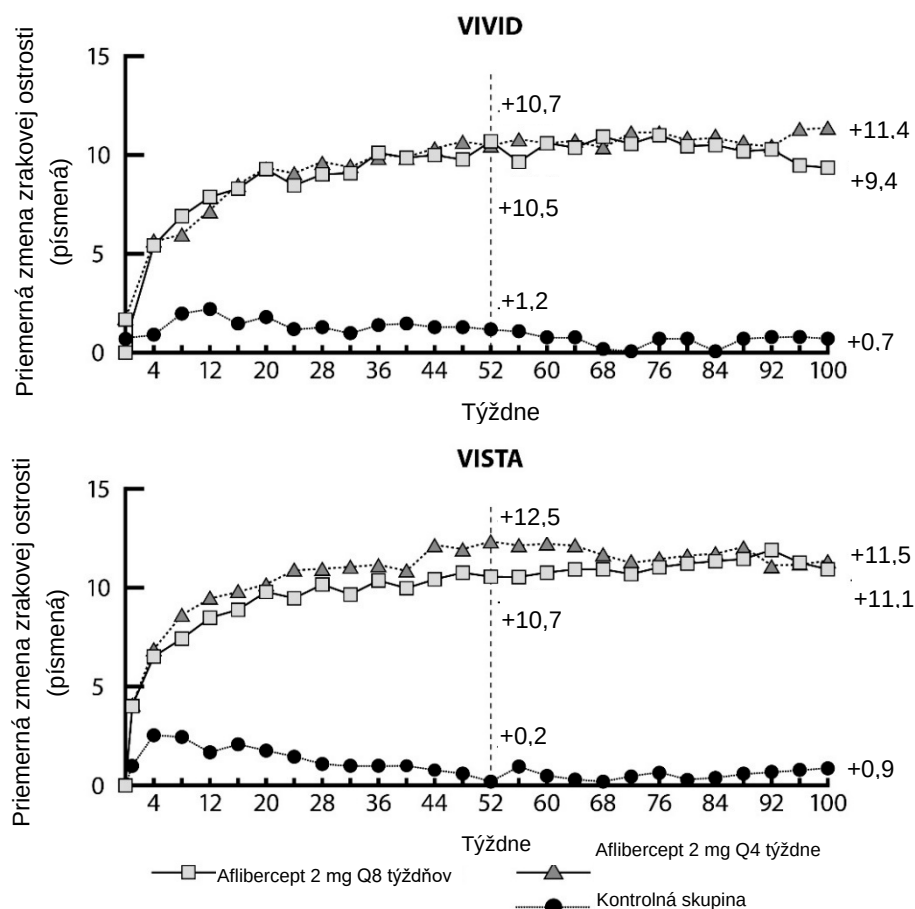
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

LS: Least square means derived from ANCOVA (priemerné hodnoty vypočítané metódou najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA)

IS: Interval spoľahlivosti

Obrázok 4: Priemerná zmena BCVA podľa merania skóre ETDRS písmen od východiskového stavu do 100. týždňa v klinických skúšaníach VIVID^{DME} a VISTA^{DME}



Účinky liečby vo vyhodnotiteľných podskupinách (napríklad vek, pohlavie, rasa, východisková HbA1c, východisková zraková ostrosť, predchádzajúca liečba anti-VEGF) v každom klinickom skúšaní a v kombinovanej analýze boli vo všeobecnosti v súlade s výsledkami v celkových populáciách.

V klinických skúšaníach VIVID^{DME} a VISTA^{DME} dostávalo predchádzajúcu liečbu anti-VEGF 36 (9 %) resp. 197 (43 %) pacientov, v uvedenom poradí, s najmenej 3-mesačným obdobím bez liečby. Účinky liečby v podskupine pacientov, ktorí boli liečení nejakým inhibítorom VEGF, boli podobné účinkom liečby pozorovaným u pacientov, ktorí sa neliečili žiadnym inhibítorom VEGF.

Pacienti s bilaterálnym ochorením boli spôsobilí absolvovať anti-VEGF liečbu druhého oka, ak to lekár vyhodnotil ako potrebné. V klinickom skúšaní VISTA^{DME} dostávalo 217 (70,7 %) pacientov liečených afliberceptom bilaterálne injekcie afliberceptu do 100. týždňa a v klinickom skúšaní VIVID^{DME} dostávalo 97 (35,8 %) pacientov liečených afliberceptom nejakú inú anti-VEGF liečbu druhého oka.

Pri nezávislom komparatívnom skúšaní (DRCR.net protokol T) sa použil flexibilný dávkovací režim, kde sa liečba opakovala pri dosiahnutí stanovených kritérií vyšetrení OCT a zrakovéj ostrości. V skupine liečenej afliberceptom (n = 224) viedol v 52. týždni tento liečebný režim k podaniu v priemere 9,2 injekcií, čo je podobné počtu dávok v skupine s afliberceptom 2Q8 v VIVID^{DME} a VISTA^{DME}, zatiaľ čo celková účinnosť v skupine liečenej afliberceptom v Protokole T bola porovnateľná so skupinou s afliberceptom 2Q8 vo VIVID^{DME} a VISTA^{DME}. Pri priemernom zisku 13,3 písmen sa v Protokole T u 42 % pacientov pozoroval zisk viac ako 15 písmen v porovnaní

s východiskovým stavom. Výsledky bezpečnosti preukázali, že celkový výskyt očných a nekulárnych nežiaducich udalostí (vrátane ATEs) bol porovnateľný vo všetkých liečebných skupinách v každom zo skúšaní a medzi skúšaniami.

V 100-týždňovom multicentrickom, randomizovanom, otvorenom, aktívne kontrolovanom klinickom skúšaní VIOLET sa u pacientov s DME porovnávali tri rôzne dávkovacie režimy afliberceptu 2 mg na liečbu DME po najmenej jednom roku liečby s fixnými intervalmi, kde sa liečba začala 5 po sebe nasledujúcimi mesačnými dávkami, po ktorých nasledovali dávky každé 2 mesiace. V klinickom skúšaní sa hodnotila noninferiorita afliberceptu 2 mg v dávkach podľa režimu *treat and extend* (podávanie a predlžovanie intervalov, (2T&E, kde sa intervaly medzi injekciami udržiavali minimálne na 8 týždňoch a postupne sa predlžovali na základe klinických a anatomických výsledkov)) a afliberceptu 2 mg v dávkach podľa potreby (2PRN, kde boli pacienti sledovaní každé 4 týždne a podľa potreby im bola podaná injekcia na základe klinických a anatomických výsledkov), v porovnaní s afliberceptom 2 mg podávaným každých 8 týždňov (2Q8fix) v druhom a treťom roku liečby.

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti (zmena BCVA od východiskovej hodnoty do 52. týždňa) bol $0,5 \pm 6,7$ písmen v skupine s 2T&E a $1,7 \pm 6,8$ písmen v skupine s 2PRN v porovnaní s $0,4 \pm 6,7$ písmenami v skupine s 2Q8fix, čím sa dosiahla štatistická noninferiorita ($p < 0,0001$ pre obe porovnania; hranica noninferiority 4 písmená). Zmeny v BCVA od východiskovej hodnoty do 100. týždňa boli v súlade s výsledkami z 52. týždňa: $-0,1 \pm 9,1$ písmen v skupine 2T&E a $1,8 \pm 9,0$ písmen v skupine 2PRN v porovnaní s $0,1 \pm 7,2$ písmenami v skupine 2Q8fix. Priemerný počet injekcií za 100 týždňov bol 12,3 pre 2Q8fix, 10,0 pre 2T&E a 11,5 pre 2PRN.

Očné a systémové bezpečnostné profily vo všetkých 3 liečených skupinách boli podobné tým, ktoré sa pozorovali v kľúčových klinických skúšaniach VIVID a VISTA.

V skupine 2T&E boli predlžovania a skracovania injekčných intervalov podľa uváženia skúšajúceho; v skúšaní sa odporúčali predlžovania intervalov o 2 týždne.

Choroidálna neovaskularizácia pri myopii

Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu sa hodnotili v randomizovanom, multicentrickom, dvojito zaslepenom, simulovanou injekciou kontrolovanom klinickom skúšaní u predtým neliečených pacientov ázijského pôvodu s myopickou CNV. Celkovo sa liečilo a bolo vhodných na vyhodnotenie účinnosti 121 pacientov (90 s afliberceptom). Vekové rozpätie pacientov bolo od 27 do 83 rokov s priemerným vekom 58 rokov. V skúšaniach myopickej CNV približne 36 % pacientov (33/91) randomizovaných na liečbu afliberceptom bolo vo veku 65 rokov alebo starších a približne 10 % (9/91) bolo vo veku 75 rokov alebo starších.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:1 buď na intravitreálne podanie 2 mg afliberceptu alebo na podanie simulovanej injekcie, podanej jedenkrát na začiatku klinického skúšania, s ďalšími injekciami podávanými mesačne v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia do 24. týždňa, kedy sa vyhodnocoval primárny ukazovateľ. V 24. týždni bolo pacientom, ktorí boli najprv randomizovaní do skupiny so simulovanou injekciou, umožnené dostať prvú dávku afliberceptu. Potom pacienti z oboch skupín mohli dostať ďalšie injekcie v prípade pretrvávania alebo rekurencie ochorenia.

Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol štatisticky významný v prospech afliberceptu pre primárny cieľový ukazovateľ (zmena v BCVA) a potvrdzujúci sekundárny ukazovateľ účinnosti (pomer pacientov, ktorí získali najmenej 15 písmen v BCVA) v 24. týždni v porovnaní s východiskovým stavom. Rozdiely pre oba ukazovatele sa zachovali do 48. týždňa.

Detailné výsledky z analýzy klinického skúšania MYRROR sú uvedené nižšie v tabuľke 6 a na obrázku 5.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v 24. týždni (primárna analýza) a v 48. týždni v klinickom skúšaní MYRROR (celkový analyzovaný súbor s LOCF^{A)})

Výsledky účinnosti	MYRROR			
	24 týždňov		48 týždňov	
	Aflibercept 2mg ^{B)} (n = 90)	Simulovaná injekcia (n = 31)	Aflibercept 2mg ^{C)} (n = 90)	Simulovaná injekcia/ aflibercept 2mg ^{D)} (n = 31)
Priemerná zmena v BCVA ^{B)} podľa meraní ETDR skóre písmen oproti východiskovému stavu (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Rozdiel v priemernej hodnote LS ^{C,D,E)} (95% IS)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Podiel pacientov, ktorí získali ≥ 15 písmen oproti východiskovému stavu	38,9 %	9,7%	50,0%	29,0 %
Vážený rozdiel ^{D,F)} (95% IS)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

^{A)} LOCF: Last Observation Carried Forward (posledné dokumentované vyšetrenie)

^{B)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (najlepšie korigovaná zraková ostrosť)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (klinické skúšanie včasnej liečby diabetickej retinopatie)

SD: Standard Deviation (smerodajná odchýlka)

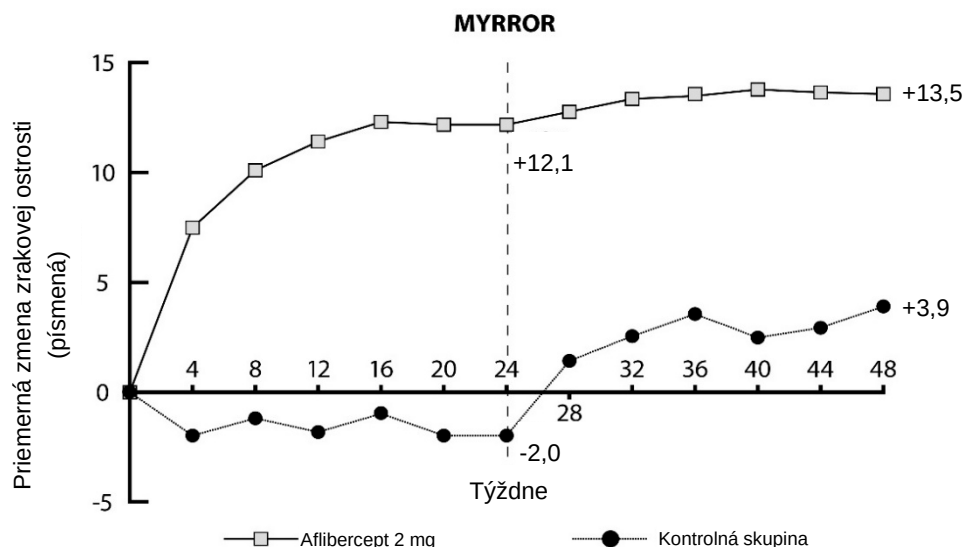
^{C)} LS znamená: metóda najmenších štvorcov na základe modelu ANCOVA

^{D)} IS: Interval spoľahlivosti

^{E)} Rozdiel priemerných hodnôt zistených metódou najmenších štvorcov a 95 % IS na základe modelu ANCOVA s liečebnou skupinou a krajinou (označenia krajiny) ako fixnými vplyvmi a východiskovým BCVA ako kofaktorom.

^{F)} Rozdiel a 95 % IS sa vypočítajú použitím Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho (CMH) testu upraveného pre danú krajinu (označenia krajiny)

Obrázok 5: Priemerná zmena zrakovej ostrosti od východiskovej hodnoty do 48. týždňa podľa liečebnej skupiny pre klinické skúšanie MYRROR (celkový analyzovaný súbor, LOCF)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky klinických skúšaní s afliberceptom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre vlhkú vekom podmienenú degeneráciu makuly, CRVO, BRVO, DME a myopickú CNV (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Na dosiahnutie lokálnych účinkov v oku sa aflibercept podáva priamo do sklovca.

Absorpcia/distribúcia

Aflibercept je po intravitreálnom podaní pomalv absorbovaný z oka do systémového obehu a v systémovom obehu je prevažne pozorovaný ako neaktívny, stabilný komplex s VEGF. Iba „voľný aflibercept“ je však schopný viazať endogenny VEGF.

Vo farmakokinetickej podštúdii so 6 pacientmi s neovaskulárnou vlhkou formou VPDM s častým odberom vzoriek boli v priebehu 1 až 3 dní po intravitreálnom podaní injekcie 2 mg maximálne plazmatické koncentrácie voľného afliberceptu (systémová C_{max}) nízke, so strednou hodnotou približne 0,02 mikrogramu/ml (rozsah od 0 do 0,054) a takmer u všetkých pacientov boli nedetekovateľné dva týždne po podaní. Aflibercept sa nekumuluje v plazme pri podávaní intravitreálne každé 4 týždne.

Stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu je približne 50 až 500-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na inhibíciu biologickej aktivity systémového VEGF o 50 % na modeloch zvierat, u ktorých sa pozorovali zmeny krvného tlaku po cirkulujúcich hladinách voľného afliberceptu dosahujúceho približne 10 mikrogramov/ml a vrátili sa na východiskovú hodnotu po poklese hladín pod približne 1 mikrogram/ml. Odhaduje sa, že po intravitreálnom podaní 2 mg pacientom je stredná maximálna plazmatická koncentrácia voľného afliberceptu viac ako 100-násobne nižšia ako koncentrácia afliberceptu potrebná na naviazanie maximálne polovice systémového VEGF (2,91 mikrogramov/ml) v klinickom skúšaní so zdravými dobrovoľníkmi. Preto nie sú pravdepodobné systémové farmakodynamické účinky, ako sú zmeny tlaku krvi.

Vo farmakokinetických podštúdiách u pacientov s CRVO, BRVO, DME alebo s myopickou CNV boli priemerné hodnoty C_{max} voľného afliberceptu v plazme podobné, s hodnotami v rozsahu od 0,03 do 0,05 mikrogramu/ml a individuálne hodnoty neprekročili 0,14 mikrogramu/ml. Vo všeobecnosti v priebehu 1 týždňa po podaní injekcie klesali hladiny voľného afliberceptu v krvnej plazme pod hranicu alebo blízko spodnej hranice kvantifikácie; do 4 týždňov po podaní klesli koncentrácie pod detekčný limit u všetkých pacientov.

Eliminácia

Keďže aflibercept je liek proteínového charakteru, nevykonali sa žiadne metabolické klinické skúšania.

Voľný aflibercept viaže VEGF za vzniku stabilného, inertného komplexu. Predpokladá sa, že tak ako iné veľké proteíny aj voľný i viazaný aflibercept sa budú rozkladať proteolytickým katabolizmom.

Poškodenie funkcie obličiek

U pacientov s poškodením funkcie obličiek sa s afliberceptom nevykonali žiadne špeciálne klinické skúšania.

Farmakokinetická analýza pacientov v klinickom skúšaní VIEW2, v ktorej malo 40 % poškodenú funkciu obličiek (24 % mierne, 15 % stredne ťažko a 1 % ťažko) neodhalila žiadne rozdiely v súvislosti s plazmatickými koncentraciami liečiva po intravitreálnom podávaní každé 4 alebo 8 týždňov.

Podobné výsledky sa pozorovali u pacientov s CRVO v klinickom skúšaní GALILEO, u pacientov s DME v klinickom skúšaní VIVID^{DME} a u pacientov s myopickou CNV v klinickom skúšaní MYRROR.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Účinky v predklinických štúdiách toxicity pri opakovanom podávaní sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí po intravitreálnom podaní stanovenej klinickej dávky, čo poukazuje na malý význam pre klinické použitie.

Erózie a ulcerácie dýchacieho epitelu v nosových mušliach opíc liečených afliberceptom intravitreálne sa pozorovali pri vyšších systémových expozíciách, ako je maximálna expozícia u ľudí. Systémová expozícia na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu bola približne 200- respektíve 700-násobne vyššia (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Pri hladine bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) 0,5 mg/oko u opíc bola systémová expozícia 42- respektíve 56-násobne vyššia (v uvedenom poradí) na základe C_{max} a AUC.

Na mutagénny alebo karcinogénny potenciál afliberceptu sa nerobili žiadne štúdie.

V štúdiách embryofetálneho vývoja u gravidných králikov s intravenóznym (3 až 60 mg/kg) aj subkutánnym (0,1 až 1 mg/kg) podávaním bol preukázaný účinok afliberceptu na vnútromaternicový vývoj. Materská NOAEL bola pri dávke 3 mg/kg alebo 1 mg/kg, v uvedenom poradí. Vývojová NOAEL nebola zistená. Pri dávke 0,1 mg/kg boli systémové expozície na základe C_{max} a kumulatívnej hodnoty AUC voľného afliberceptu približne 17- respektíve 10-násobne vyššie (v uvedenom poradí) v porovnaní so zodpovedajúcimi hodnotami pozorovanými u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg.

Účinky na fertilitu samcov a samíc sa hodnotili ako časť 6-mesačnej štúdie na opiciach s intravenóznym podávaním afliberceptu v rozsahu dávok od 3 do 30 mg/kg. Pri všetkých hladinách dávok sa pozorovali chýbajúce alebo nepravidelné menštruácie, ktoré súviseli so zmenami hladín samičích pohlavných hormónov a zmeny morfológie a pohyblivosti spermií. Na základe C_{max} a AUC voľného afliberceptu pozorovaných pri intravenózne dávke 3 mg/kg boli systémové expozície približne 4 900-násobne respektíve 1 500-násobne vyššie (v uvedenom poradí) než expozícia pozorovaná u ľudí po intravitreálnej dávke 2 mg. Všetky zmeny boli reverzibilné.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Polysorbát 20 (E 432)
Monohydrát histidínium-chloridu (na úpravu pH)
Histidín (na úpravu pH)
Chlorid sodný
Sacharóza
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C - 8 °C).
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Neotvorená liekovka sa môže uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín. Po otvorení dodržiavajte aseptické podmienky.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Roztok v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (z elastomérovej butylovej gummy). Každá injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml. Veľkosť balenia je 1 injekčná liekovka.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie do jedného oka.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Prebytočný objem sa musí pred podaním odstrániť.

Injekčný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu zafarbenia alebo fyzikálneho vzhľadu. V prípade takýchto zistení liek zlikvidujte.

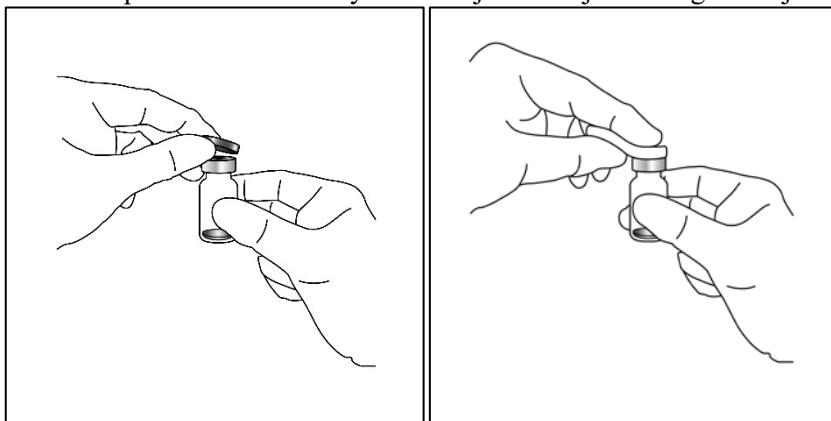
Na prípravu a intravitreálne podanie sú potrebné nasledujúce jednorazové zdravotnícke pomôcky:

- sterilná ihla s 5-mikrometrovým filtrom (18 G × 1½-palca),
- 1-ml sterilná injekčná striekačka s nadstavcom so závitom („Luer lock“),
- Sterilná injekčná ihla 30 G × ½ palca potrebná na intravitreálnu injekciu.

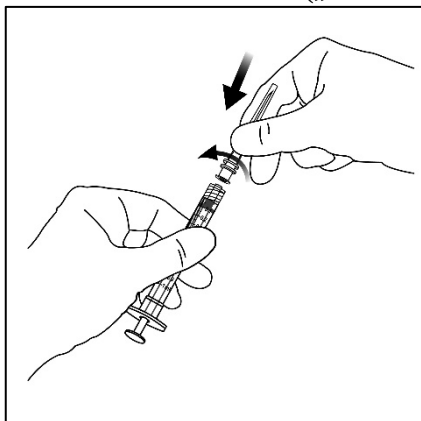
Tieto zdravotnícke pomôcky nie sú súčasťou balenia.

Pokyny na používanie injekčnej liekovky:

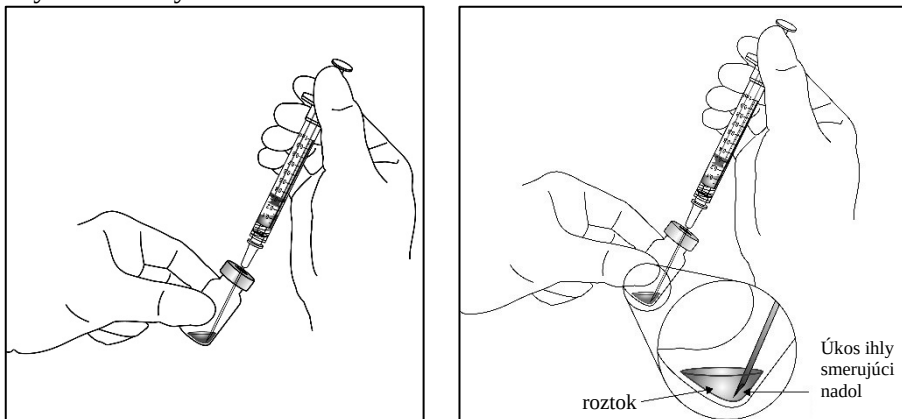
1. Odstráňte plastové viečko a vydezinfikujte vonkajšiu časť gumenej zátky injekčnej liekovky:



2. Nasadíte 18 G injekčnú ihlu s 5-mikrometrovým filtrom na 1-ml sterilnú injekčnú striekačku s nastavcom so závitom („Luer lock“):

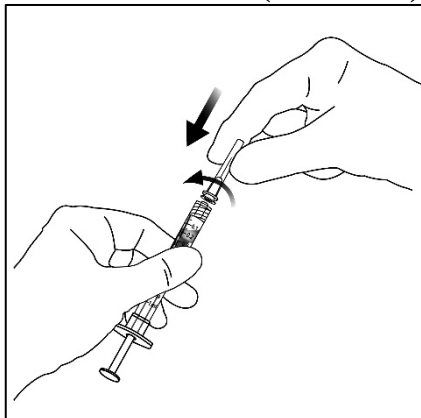


3. Vtlačte injekčnú ihlu s filtrom do stredu zátky injekčnej liekovky až kým nie je celá injekčná ihla v injekčnej liekovke a špička ihly sa dotýka dna alebo okraja dna injekčnej liekovky.
4. Použitím aseptického postupu odoberte celý obsah injekčnej liekovky s Baiama do injekčnej striekačky. Držte injekčnú liekovku vo zvislej polohe, mierne naklonenú, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu. Uistite sa, že je úkos ihly ponorený do roztoku, aby sa zabránilo nasatiu vzduchu. Pokračujte v ňaťahovaní lieku s naklonenou liekovkou a ponoreným úkosom filtračnej ihly do tekutiny:

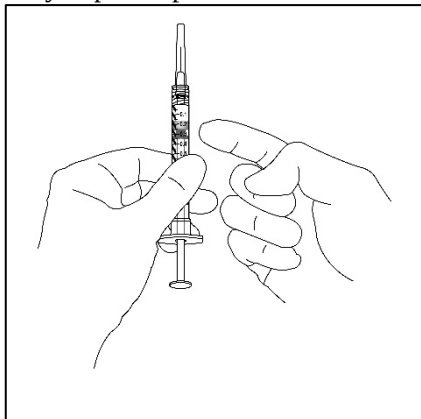


5. Dbajte na to, aby ste pri vyprázdňovaní injekčnej liekovky dostatočne vytiahli piest, aby sa injekčná ihla s filtrom úplne vyprázdnila.

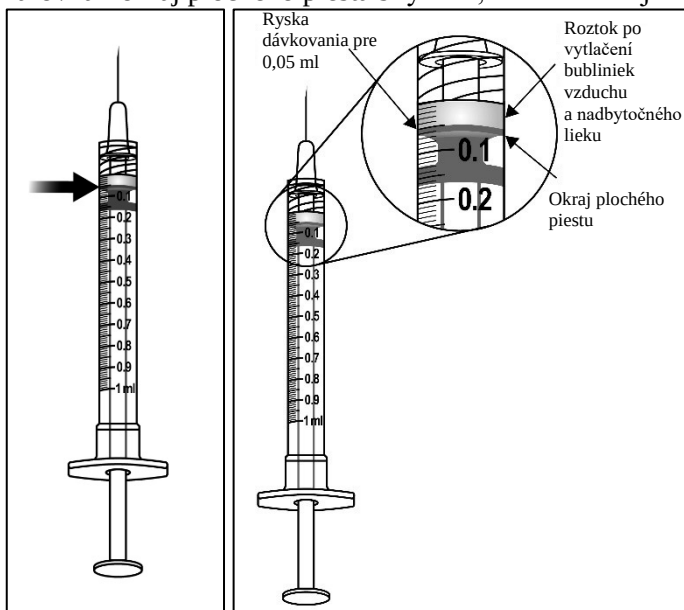
6. Odstráňte injekčnú ihlu z injekčnej striekačky s filtrom a zlikvidujte ju správnym spôsobom. Poznámka: Injekčná ihla s filtrom sa nesmie použiť na intravitreálne podanie injekcie.
7. Použitím aseptického postupu pootočením pevne nasadíte injekčnú ihlu 30 G × ½ palca na nadstavec so závitom („Luer lock“) na injekčnú striekačku:



8. Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch:



9. Na odstránenie všetkých bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj plochého piesta s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke 0,05 ml:



10. Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Rozdeľovanie viacerých dávok

z jednej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/24/1887/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. január 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
(BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

V prípade, že sa dátum predloženia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUR) zhoduje s dátumom aktualizácie RMP, môžu sa predložiť súčasne.

Systém dohľadu nad liekmi

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku musí zabezpečiť zavedenie systému dohľadu nad liekmi predloženého v rámci modulu 1.8.1. registrácie lieku ako aj jeho fungovanie pred uvedením lieku na trh a v čase, keď už je uvedený na trhu.

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) sa dohodol, že poskytne v EU vzdelávací materiál pre Baiama. Pred uvedením na trh sa má v každom členskom štáte držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) dohodnúť na konečnej verzii vzdelávacieho materiálu s príslušným národným úradom.

MAH po prerokovaní a dohodách s príslušnými národnými orgánmi zabezpečí v každom členskom štáte, kde je Baiama uvedený na trh, aby sa aktualizovaný balík informácií pre lekára poskytol všetkým oftalmologickým klinikám, kde sa očakáva použitie Baiama na liečbu dospelých pacientov. Aktualizovaný balík informácií pre lekára má obsahovať nasledujúce prvky:

- Brožúra informácií pre lekára
- Videozáznam podania intravitreálnej injekcie
- Piktogram podania intravitreálnej injekcie
- Balík informácií pre pacienta

Informácie pre lekára vo vzdelávacom materiáli obsahujú nasledujúce kľúčové prvky:

- Techniky podania intravitreálnej injekcie vrátane použitia 30 G ihly a uhla podania injekcie
- Potvrdenie, že injekčná liekovka a naplnená injekčná striekačka sú len na jednorazové použitie u dospelých
- Potrebu odstrániť nadbytočné množstvo z naplnenej injekčnej striekačky pred podaním Baiama, aby sa zabránilo predávkovaniu
- Sledovanie pacienta po podaní intravitreálnej injekcie, vrátane sledovania zrakovej ostrosti a zvýšenia vnútroočného tlaku po podaní injekcie
- Kľúčové prejavy a príznaky nežiaducich udalostí súvisiacich s intravitreálnou injekciou, vrátane endoftalmitídy, vnútroočného zápalu, zvýšeného vnútroočného tlaku, trhliny v pigmentovom epiteli sietnice a katarakty
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu a tehotné ženy nemajú používať Baiama

Informačný balíček pre pacienta vzdelávacieho materiálu obsahuje príručku s informáciami pre pacienta „Vaša príručka k Baiama“ a jej zvukovú verziu. Príručka s informáciami pre pacienta obsahuje tieto kľúčové prvky:

- Písomnú informáciu pre používateľa
- Kto sa má liečiť Baiama
- Ako sa pripraviť na liečbu Baiama
- Aké sú kroky po liečbe Baiama
- Kľúčové prejavy a príznaky závažných nežiaducich udalostí vrátane endoftalmitídy, vnútroočného zápalu, zvýšeného vnútroočného tlaku, trhliny v pigmentovom epiteli sietnice a katarakty
- Kedy vyhľadať okamžitú pomoc od svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti
- Pacientky vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu a tehotné ženy nemajú používať Baiama

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽKA****NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA****1. NÁZOV LIEKU**

Baiama 40 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
aflibercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje 3,6 mg afliberceptu v 0,09 ml roztoku (40 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Polysorbát 20 (E 432), monohydrát histidínium-chloridu, histidín, chlorid sodný, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 naplnená injekčná striekačka obsahuje 3,6 mg afliberceptu v 0,09 ml roztoku (40 mg/ml).
Jedna dávka: 2 mg/0,05 ml

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na intravitreálne použitie.
Len na jednorazové použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Sterilný blister otvorte iba v čistej sále určenej na podávanie lieku.
Pred podaním injekcie odstráňte prebytočný objem.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1887/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

FÓLIA BLISTRA

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU

Baiama 40 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
aflibercept
Na intravitreálne použitie.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Formycon AG

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

3,6 mg/0,09 ml

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK**

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Baiama 40 mg/ml injekcia
aflibercept
Na intravitreálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

3,6 mg/0,09 ml

6. INÉ

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULKA**

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU

Baiama 40 mg/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke
aflibercept

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 4 mg afliberceptu v 0,1 ml roztoku (40 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Polysorbát 20 (E 432), monohydrát histidínium-chloridu, histidín, chlorid sodný, sacharóza, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

1 injekčná liekovka obsahuje 4 mg afliberceptu v 0,1 ml roztoku (40 mg/ml).
4 mg/0,1 ml

Jedna dávka: 2 mg/0,05 ml

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na intravitreálne použitie.

Len na jednorazové použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Pred podaním injekcie odstráňte prebytočný objem.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO
DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/24/1887/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Baiama 40 mg/ml injekcia
aflibercept
Na intravitreálne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

4 mg/0,1 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Baiama 40 mg/ml injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

aflibercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Baiama a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Baiama
3. Ako vám podajú Baiama
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Baiama
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Baiama a na čo sa používa

Baiama je roztok, ktorý sa podáva injekčne do oka na liečbu očných ochorení u dospelých nazývaných

- neovaskulárna (vlhká) vekom podmienená degenerácia makuly (vlhká VPDM),
- poškodenie zraku spôsobené makulárnym edémom v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (vetvy sietnicovej žily (BRVO) alebo centrálnej sietnicovej žily (CRVO)),
- poškodenie zraku spôsobené diabetickým makulárnym edémom (DME),
- poškodenie zraku spôsobené choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV).

Aflibercept, liečivo v Baiama, blokuje činnosť skupiny faktorov známych ako vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGF-A) a placentárny rastový faktor (PlGF).

U pacientov s vlhkou VPDM a myopickou CNV sa tieto faktory, v prípade ich nadbytku, podieľajú na abnormálnej tvorbe nových krvných ciev v oku. Tieto nové krvné cievy môžu spôsobiť prepúšťanie krvných zložiek do oka a napokon môžu poškodiť tkanivá v oku, zodpovedné za videnie.

U pacientov s CRVO dochádza k upchatiu hlavnej krvnej cievy, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká opuch makuly (oblasť sietnice, ktorá je zodpovedná za ostré videnie), čo sa nazýva makulárny edém. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálné videnie bude rozmazané.

U pacientov s BRVO dochádza k upchatiu jednej alebo viacerých vetiev sietnicovej žily, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká opuch makuly.

Diabetický makulárny edém je opuch sietnice vyskytujúci sa u pacientov s diabetom z dôvodu presakovania tekutiny z krvných ciev do makuly. Makula je časť sietnice umožňujúca ostré videnie. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálné videnie bude rozmazané.

Preukázalo sa, že aflibercept zastavuje rast nových nezvyčajných krvných ciev v oku, ktoré často prepúšťajú tekutinu alebo krvácajú. Aflibercept môže pomôcť stabilizovať stratu zraku, a v mnohých prípadoch zlepšuje stratu zraku súvisiacu s vlhkou VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Baiama

Baiama vám nepodajú:

- ak ste alergický na aflibercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte v oku alebo v okolí oka aktívnu infekciu alebo je na ňu podozrenie (infekcia oka alebo jeho okolia),
- ak máte ťažký zápal oka (prejavujúci sa bolesťou alebo sčervenaním).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Baiama, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte glaukóm (zelený zákal),
- ak sa u vás vyskytlo videnie zábleskov svetla alebo náhly väčší počet malých čiastočiek pohybujúcich sa v zrakovom poli,
- ak vám bola vykonaná operácia oka počas uplynulých štyroch týždňov alebo ak sa plánuje počas nasledujúcich štyroch týždňov,
- ak máte ťažkú formu CRVO alebo BRVO (ischemická CRVO alebo BRVO), liečba Baiama sa neodporúča.

Okrem toho je dôležité, aby ste vedeli, že:

- Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu pri súčasnom podávaní do oboch očí sa neskúmali a v prípade takéhoto použitia môže viesť k zvýšenému riziku výskytu vedľajších účinkov.
- Injekčné podanie Baiama môže u niektorých pacientov v priebehu 60 minút po podaní injekcie zapríčiniť zvýšenie tlaku v oku (vnútroočného tlaku). Váš lekár vás bude kontrolovať po každom podaní injekcie.
- Ak sa u vás vyvinie infekcia alebo zápal vo vnútri oka (endofthalmitída) alebo iné komplikácie, môžete mať bolesť oka alebo zhoršenie nepríjemných pocitov v oku, zhoršenie sčervenania oka, rozmazané alebo oslabené videnie a zvýšenú citlivosť na svetlo. Je dôležité, aby sa všetky príznaky čo najrýchlejšie diagnostikovali a liečili.
- Váš lekár preverí, či máte ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť trhliny alebo oddelenia jednej z vrstiev v zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina sietnice; a odlúčenie alebo trhlina pigmentového epitelu sietnice), kedy sa bude aflibercept musieť podávať s opatnosťou.
- Aflibercept sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa.
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Baiama.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tej, ktorá je obsiahnutá v Baiama, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálne tromboembolické príhody), čo môže viesť k srdcovému záchvatu alebo mozgovej mŕtvici. Po podaní injekcie Baiama do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu, prechodný ischemický záchvat alebo infarkt myokardu sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DME alebo myopickej CNV. Ak sa vás týkajú niektoré z uvedených skutočností, Baiama vám bude podávaný s opatnosťou.

K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s liečbou

- pacientov s DME spôsobeným diabetom typu I,
- diabetikov s veľmi vysokými priemernými hladinami glykémie (HbA1c nad 12 %),
- diabetikov s ochorením nazývaným proliferatívna diabetická retinopatia (ochorenie očí spôsobené diabetom).

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou

- pacientov s akútnymi infekciami,
- pacientov s inými očnými poruchami, ako sú napríklad odlúčenie sietnice alebo makulárna diera,
- pacientov s nekontrolovaným vysokým krvným tlakom,
- pacientov iného, ako ázijského pôvodu s myopickou CNV,
- pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV,
- pacientov s poškodením okolia centrálnej časti makuly (extrafoveálne lézie) s myopickou CNV.

Ak sa vás týkajú niektoré z vyššie uvedených skutočností, váš lekár to zvaží pri vašej liečbe Baiama.

Deti a dospievajúci

Použitie afliberceptu u detí alebo dospievajúcich do 18 rokov sa neskúmalo, pretože vlhká VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopická CNV sa vyskytujú hlavne u dospelých. Preto jej použitie v tejto vekovej skupine nie je relevantné.

Iné lieky a Baiama

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Baiama.
- Nie sú skúsenosti s použitím afliberceptu u tehotných žien. Baiama sa nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa. Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, pred začatím liečby Baiama sa poraďte so svojim lekárom.
- Malé množstvá afliberceptu môžu prechádzať do materského mlieka. Účinky na dojčených novorodencov/dojčatá nie sú známe. Baiama sa neodporúča počas dojčenia. Ak dojčíte, pred liečbou Baiama sa poraďte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní injekcie s Baiama môžete mať niektoré prechodné poruchy videnia. Pokiaľ pretrvávajú, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Baiama obsahuje polysorbát a sodík

Baiama obsahuje polysorbát 20 (E 432) a chlorid sodný.

Tento liek obsahuje 0,015 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako vám podajú Baiama

Lekár so skúsenosťami s podávaním injekcií do oka vám podá Baiama do oka za aseptických (čistých a sterilných) podmienok.

Odporúčaná dávka je 2 mg afliberceptu (0,05 ml).

Baiama sa podáva ako injekcia do oka (intravitreálna injekcia).

Pred podaním injekcie použije lekár očný dezinfekčný prostriedok na dôkladné vypláchnutie vášho oka na zabránenie vzniku infekcie. Lekár vám podá aj lokálne anestetikum na zmiernenie alebo zabránenie akejkoľvek bolesti, ktorú by ste mohli mať v súvislosti s podaním injekcie.

Vlhká VPDM

Pacienti s vlhkou VPDM sa budú liečiť jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami, po ktorých sa pokračuje injekciou po ďalších dvoch mesiacoch. Váš lekár potom rozhodne, či môže liečebný interval medzi injekciami zostať dva mesiace alebo, ak bude váš stav stabilný, môže sa postupne predlžovať v 2- alebo 4-týždňových intervaloch.

Ak sa váš stav zhorší, interval medzi injekciami sa môže skrátiť.

Ak sa u vás nevyskytnú žiadne problémy alebo ak vám váš lekár neodporučil inak, medzi jednotlivými injekciami nie je potrebné navštevovať lekára.

Makulárny edém v dôsledku BRVO alebo CRVO

Váš lekár vám určí najvhodnejší liečebný rozpis. Vaša liečba začne sériou injekcií Baiama podávaných raz mesačne.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak pokračujúca liečba nie je pre vás prínosom, váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Baiama.

Kým sa váš stav stabilizuje, bude vaša liečba pokračovať podávaním injekcií v mesačných intervaloch. Môže byť potrebné podať tri alebo aj viac injekcií.

Váš lekár bude sledovať, ako reagujete na liečbu a môže v liečbe pokračovať postupným predlžovaním intervalu medzi injekciami tak, aby sa udržal stabilný stav. Ak sa váš stav pri predĺžených intervaloch začne zhoršovať, váš lekár primerane skráti intervaly.

Na základe toho, ako budete reagovať na liečbu, vám lekár naplánuje kontrolné vyšetrenia a liečbu.

Diabetický makulárny edém (DME)

Pacienti s DME sa budú liečiť jednou injekciou mesačne po dobu prvých piatich mesiacov a následne jednou injekciou každé dva mesiace.

Liečebný interval sa môže udržiavať na 2 mesiacoch alebo sa môže prispôsobiť vášmu stavu na základe lekárskeho vyšetrenia. Váš lekár stanoví rozvrh následných vyšetrení.

Váš lekár sa môže rozhodnúť liečbu ukončiť, ak vám pokračujúca liečba Baiama neprináša prospech.

Myopická CNV

Pacienti s myopickou CNV sa budú liečiť jednorazovou injekciou. Ďalšie injekcie dostanete, iba ak vyšetrenie u vášho lekára ukáže, že sa váš stav nezlepšil.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak sa váš stav zlepší a neskôr sa ochorenie vráti, váš lekár môže znovu začať liečbu.

Váš lekár stanoví plán následných vyšetrení.

Podrobné pokyny na používanie sú uvedené na konci tejto písomnej informácie v časti „Ako pripraviť a podať Baiama“.

Ak sa vynechá dávka Baiama

Dohodnite si novú návštevu na vyšetrenie a podanie injekcie.

Ak prestanete užívať Baiama

Pred ukončením liečby kontaktujte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Môžu sa objaviť **alergické reakcie** (precitlivenosť). **Tieto môžu byť závažné a vyžadujú, aby ste okamžite kontaktovali vášho lekára.**

S podaním afliberceptu môžu byť spojené niektoré vedľajšie účinky postihujúce oči, ktoré sú spôsobené samotným postupom podania injekcie. Niektoré z nich môžu byť **závažné** a zahŕňajú **slepotu, závažnú infekciu alebo zápal vo vnútri oka** (endoftalmitída), **trhlinu, odlúčenie alebo krvácanie svetlocitlivej vrstvy v zadnej časti oka** (trhlina alebo odlúčenie sietnice), **zákal šošovky** (katarakta), **krvácanie do oka** (krvácanie do sklovca), **odlúčenie gélovej substancie vo vnútri oka od sietnice** (odlúčenie sklovca) a **zvýšenie tlaku vo vnútri oka**, pozri časť 2. Tieto závažné vedľajšie účinky postihujúce oči sa vyskytovali u menej než 1 z každých 1 900 injekcií v klinických skúšaníach.

Ak sa vám po podaní injekcie náhle zhorší videnie alebo ak sa bolesť oka a začervenanie zhorší, **obráťte sa ihneď na svojho lekára.**

Zoznam hlásených vedľajších účinkov

Nasleduje zoznam vedľajších účinkov hlásených ako pravdepodobne súvisiacich s injekčným postupom alebo liekom. Neznepokojujte sa tým, pretože u vás sa nemusia vyskytnúť žiadne z nich. Vždy prediskutujte akékoľvek podozrenie na vedľajšie účinky s vaším lekárom.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- zhoršenie zraku,
- krvácanie v zadnej časti oka (retinálne krvácanie),
- krvou podliate oko, čo je spôsobené krvácaním z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka,
- bolesť oka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- trhlina alebo oddelenie jednej z vrstiev v zadnej časti oka, ktoré sa prejavujú ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli, ktoré môžu viesť k strate zraku (trhlina/odlúčenie v pigmentovom epiteli sietnice*, trhlina/odlúčenie sietnice),
- degenerácia sietnice (spôsobujúca zhoršenie zraku),
- krvácanie do oka (krvácanie do sklovca),
- niektoré formy zákalu šošovky (katarakta),
- poškodenie prednej vrstvy očnej gule (rohovky),
- zvýšený tlak v oku,
- pohybujúce sa škvrny pri videní (zákaly sklovca),
- odlúčenie látky podobnej gélu vo vnútri oka od sietnice (odlúčenie sklovca, ktoré sa prejavuje ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli),
- pocit prítomnosti niečoho v oku,
- zvýšená tvorba slz,
- opuch očného viečka,
- krvácanie v mieste podania injekcie,
- sčervenanie oka.

* Stav známy ako súvisiace s vlhkom VPDM; pozorované iba u pacientov s vlhkom VPDM.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- alergické reakcie (precitlivenosť)**,

- závažný zápal alebo infekcia vo vnútri oka (endoftalmitída),
- zápal očnej dúhovky alebo iných častí oka (iritída, uveitída, iridocyklitída, zápal prednej očnej komory),
- zvláštny pocit v oku,
- podráždenie očného viečka,
- opuch prednej vrstvy očnej gule (rohovky).

**** Boli hlásené reakcie ako: vyrážka, svrbenie (pruritus), žihľavka (urticaria) a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.**

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):

- slepota,
- zákal šošovky po poškodení (traumatická katarakta),
- zápal látky podobnej gélu vo vnútri oka,
- hnis v oku.

Neznáme (z dostupných údajov):

- zápal bielej časti oka spojený so začervenaním a bolesťou (skleritída).

V klinických skúšaníach bol u pacientov s vlhkou VPDM dostávajúcich lieky na riedenie krvi zvýšený výskyt krvácania z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka (spojovkové krvácanie). Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a afliberceptom.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tým, ktoré sú obsiahnuté v Baiama, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálnych trombembolických príhod), ktoré môžu viesť k srdcovému infarktu alebo cievnej mozgovej príhode. Po podaní injekcie afliberceptu do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Baiama existuje možnosť imunitnej reakcie (tvorba protilátok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Baiama

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a na označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Neotvorený blister môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.
- Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Baiama obsahuje

- Liečivo je: aflibercept. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,09 ml, čo zodpovedá najmenej 3,6 mg afliberceptu. Jedna naplnená injekčná striekačka poskytuje dávku 2 mg afliberceptu v 0,05 ml.
- Ďalšie zložky sú: polysorbát 20 (E432), monohydrát histidínium-chloridu (na úpravu pH), histidín (na úpravu pH), chlorid sodný, sacharóza, voda na injekcie. Pozri časť 2 „Baiama obsahuje polysorbát a sodík“.

Ako vyzerá Baiama a obsah balenia

Baiama je injekčný roztok (injekcia) v naplnenej injekčnej striekačke. Roztok je bezfarebný až bledožltý.

Veľkosť balenia: 1 naplnená injekčná striekačka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Ako pripraviť a podať Baiama

Naplnená injekčná striekačka je určená **len na liečbu jedného oka**.

Neotvárajte sterilný blister s naplnenou injekčnou striekačkou mimo čistej miestnosti na podávanie lieku.

Naplnená injekčná striekačka obsahuje viac, ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Prebytočný objem sa musí pred podaním odstrániť.

Injekčný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu zafarbenia alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. Injekčnú liekovku nepoužívajte ak sú viditeľné častice, zakalenie alebo zmena farby. V prípade, že niečo také zistíte, liek zlikvidujte.

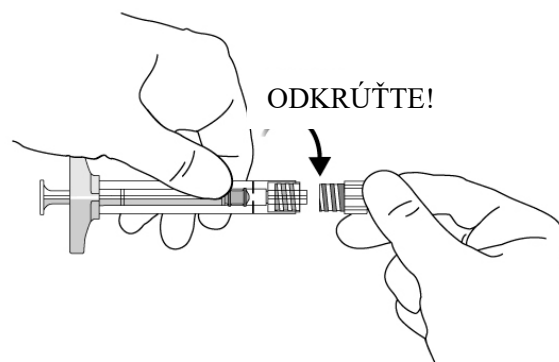
Neotvorené blistrové balenie môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín. Po otvorení blistra dodržiavajte aseptické podmienky.

Na intravitreálne podanie injekcie sa má použiť injekčná ihla 30 G × ½ palca. Táto zdravotnícka pomôcka nie je súčasťou balenia.

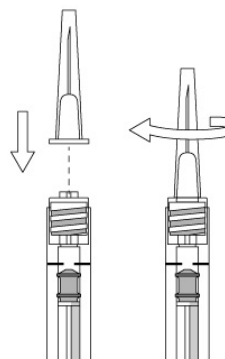
Pokyny na používanie naplnenej injekčnej striekačky:

1. Keď ste pripravený na podanie Baiama, otvorte škatuľku a vyberte sterilné blistrové balenie. Opatrne otvorte blistrové balenie, tak aby ste zabezpečili sterilitu jeho obsahu. Injekčnú striekačku nechajte v sterilnom zásobníku, kým sa pripravíte na kompletizáciu.
2. Použitím aseptického postupu vyberte injekčnú striekačku zo sterilného blistrového balenia.

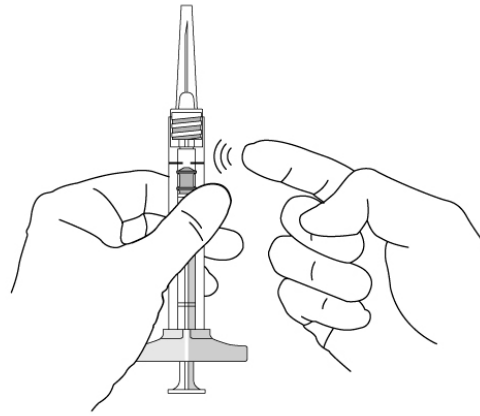
3. Pri odstraňovaní uzáveru injekčnej striekačky držte injekčnú striekačku v jednej ruke, zatiaľ čo palcom a ukazovákom druhej ruky uchopíte uzáver injekčnej striekačky. Upozornenie: Uzáver injekčnej striekačky odkrúťte (uzáver neodlamujte).



4. Poznámka: Aby sa zamedzilo strate sterility lieku, piest nie je pripevnený ku gumovej zátke.
5. Použitím aseptickej techniky pootočením pevne nasadíte injekčnú ihlu na Luer lock hrot injekčnej striekačky.

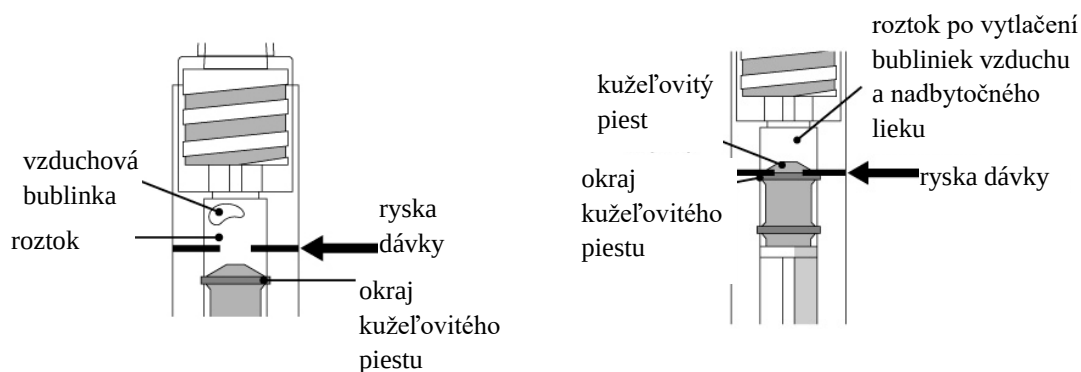


6. Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch.



7. Na odstránenie všetkých bubliniek a **nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste zarovnali okraj kužeľovitého piesta (nie hrot kužeľovitého piesta) s dávkovacou ryskou na injekčnej striekačke** (čo zodpovedá 0,05 ml, t.j. 2 mg afliberceptu).

Poznámka: Toto presné nastavenie piesta je veľmi dôležité, pretože jeho nesprávne umiestnenie môže viesť k podaniu väčšej alebo menšej dávky, ako je odporúčané.



8. Injekciu podávajte opatrne a za stáleho stláčania piesta. Akonáhle piest dosiahne dno injekčnej striekačky, už ďalej na piest netlačte. **Nepodávajte žiadny zvyškový roztok, ktorý v injekčnej striekačke spozorujete.**
9. Naplnená injekčná striekačka je len na jednorazové použitie. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej naplnenej striekačky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Písomná informácia pre používateľa

Baiama 40 mg/ml injekčný roztok v injekčnej liekovke

aflibercept

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete:

1. Čo je Baiama a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Baiama
3. Ako vám podajú Baiama
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Baiama
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

4. Čo je Baiama a na čo sa používa

Baiama je roztok, ktorý sa podáva injekčne do oka na liečbu očných ochorení u dospelých nazývaných

- neovaskulárna (vlhká) vekom podmienená degenerácia makuly (vlhká VPDM),
- poškodenie zraku spôsobené makulárnym edémom v dôsledku oklúzie sietnicovej žily (vetvy sietnicovej žily (BRVO) alebo centrálnej sietnicovej žily (CRVO)),
- poškodenie zraku spôsobené diabetickým makulárnym edémom (DME),
- poškodenie zraku spôsobené choroidálnou neovaskularizáciou pri myopii (myopická CNV).

Aflibercept, liečivo v Baiama, blokuje činnosť skupiny faktorov známych ako vaskulárny endoteliálny rastový faktor A (VEGF-A) a placentárny rastový faktor (PlGF).

U pacientov s vlhkou VPDM a myopickou CNV sa tieto faktory, v prípade ich nadbytku, podieľajú na abnormálnej tvorbe nových krvných ciev v oku. Tieto nové krvné cievy môžu spôsobiť prepúšťanie krvných zložiek do oka a napokon môžu poškodiť tkanivá v oku, zodpovedné za videnie.

U pacientov s CRVO dochádza k upchatiu hlavnej krvnej cievy, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká opuch makuly (oblasť sietnice, ktorá je zodpovedná za ostré videnie), čo sa nazýva makulárny edém. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálné videnie bude rozmazané.

U pacientov s BRVO dochádza k upchatiu jednej alebo viacerých vetiev sietnicovej žily, ktorá odvádza krv zo sietnice. Tým dochádza k zvýšeniu hladiny VEGF, čo spôsobuje presakovanie tekutiny do sietnice, a tým vzniká opuch makuly.

Diabetický makulárny edém je opuch sietnice vyskytujúci sa u pacientov s diabetom z dôvodu presakovania tekutiny z krvných ciev do makuly. Makula je časť sietnice umožňujúca ostré videnie. Keď sa v makule nahromadí tekutina, centrálné videnie bude rozmazané.

Preukázalo sa, že aflibercept zastavuje rast nových nezvyčajných krvných ciev v oku, ktoré často prepúšťajú tekutinu alebo krvácajú. Aflibercept môže pomôcť stabilizovať stratu zraku, a v mnohých prípadoch zlepšuje stratu zraku súvisiacu s vlhkou VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopickou CNV.

5. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Baiama

Baiama vám nepodajú:

- ak ste alergický na aflibercept alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte v oku alebo v okolí oka aktívnu infekciu alebo je na ňu podozrenie (infekcia oka alebo jeho okolia),
- ak máte ťažký zápal oka (prejavujúci sa bolesťou alebo sčervenaním).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Baiama, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte glaukóm (zelený zákal),
- ak sa u vás vyskytlo videnie zábleskov svetla alebo náhly väčší počet malých čiastočiek pohybujúcich sa v zrakovom poli,
- ak vám bola vykonaná operácia oka počas uplynulých štyroch týždňov alebo ak sa plánuje počas nasledujúcich štyroch týždňov,
- ak máte ťažkú formu CRVO alebo BRVO (ischemická CRVO alebo BRVO), liečba Baiama sa neodporúča.

Okrem toho je dôležité, aby ste vedeli, že:

- Bezpečnosť a účinnosť afliberceptu pri súčasnom podávaní do oboch očí sa neskúmali a v prípade takéhoto použitia môže viesť k zvýšenému riziku výskytu vedľajších účinkov.
- Injekčné podanie Baiama môže u niektorých pacientov v priebehu 60 minút po podaní injekcie zapríčiniť zvýšenie tlaku v oku (vnútroočného tlaku). Váš lekár vás bude kontrolovať po každom podaní injekcie.
- Ak sa u vás vyvinie infekcia alebo zápal vo vnútri oka (endofthalmitída) alebo iné komplikácie, môžete mať bolesť oka alebo zhoršenie nepríjemných pocitov v oku, zhoršenie sčervenania oka, rozmazané alebo oslabené videnie a zvýšenú citlivosť na svetlo. Je dôležité, aby sa všetky príznaky čo najrýchlejšie diagnostikovali a liečili.
- Váš lekár preverí, či máte ďalšie rizikové faktory, ktoré môžu zvýšiť možnosť trhliny alebo oddelenia jednej z vrstiev v zadnej časti oka (odlúčenie alebo trhlina sietnice; a odlúčenie alebo trhlina pigmentového epitelu sietnice), kedy sa bude aflibercept musieť podávať s opatnosťou.
- Aflibercept sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa.
- Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Baiama.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tej, ktorá je obsiahnutá v Baiama, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálne tromboembolické príhody), čo môže viesť k srdcovému záchvatu alebo mozgovej mŕtvici. Po podaní injekcie Baiama do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod. U pacientov, ktorí v priebehu posledných 6 mesiacov prekonali cievnu mozgovú príhodu, prechodný ischemický záchvat alebo infarkt myokardu sú k dispozícii iba obmedzené údaje o bezpečnosti liečby CRVO, BRVO, DME alebo myopickej CNV. Ak sa vás týkajú niektoré z uvedených skutočností, Baiama vám bude podávaný s opatnosťou.

K dispozícii sú iba obmedzené skúsenosti s liečbou

- pacientov s DME spôsobeným diabetom typu I,
- diabetikov s veľmi vysokými priemernými hladinami glykémie (HbA1c nad 12 %),
- diabetikov s ochorením nazývaným proliferatívna diabetická retinopatia (ochorenie očí spôsobené diabetom).

Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s liečbou

- pacientov s akútnymi infekciami,
- pacientov s inými očnými poruchami, ako sú napríklad odlúčenie sietnice alebo makulárna diera,
- pacientov s nekontrolovaným vysokým krvným tlakom,
- pacientov iného, ako ázijského pôvodu s myopickou CNV,
- pacientov, ktorí už podstúpili liečbu myopickej CNV,
- pacientov s poškodením okolia centrálnej časti makuly (extrafoveálne lézie) s myopickou CNV.

Ak sa vás týkajú niektoré z vyššie uvedených skutočností, váš lekár to zváži pri vašej liečbe Baiama.

Deti a dospievajúci

Použitie afliberceptu u detí alebo dospievajúcich do 18 rokov sa neskúmalo, pretože vlhká VPDM, CRVO, BRVO, DME a myopická CNV sa vyskytujú hlavne u dospelých. Preto jej použitie v tejto vekovej skupine nie je relevantné.

Iné lieky a Baiama

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

- Ženy v plodnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a po dobu najmenej troch ďalších mesiacov po poslednej injekcii Baiama.
- Nie sú skúsenosti s použitím afliberceptu u tehotných žien. Baiama sa nesmie používať počas tehotenstva, pokiaľ možný prínos liečby nepreváži možné riziko pre nenarodené dieťa. Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, pred začatím liečby Baiama sa poraďte so svojim lekárom.
- Malé množstvá afliberceptu môžu prechádzať do materského mlieka. Účinky na dojčených novorodencov/dojčatá nie sú známe. Baiama sa neodporúča počas dojčenia. Ak dojčíte, pred liečbou Baiama sa poraďte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Po podaní injekcie s Baiama môžete mať niektoré prechodné poruchy videnia. Pokiaľ pretrvávajú, nevedzte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Baiama obsahuje polysorbát a sodík

Baiama obsahuje polysorbát 20 (E 432) a chlorid sodný.

Tento liek obsahuje 0,015 mg polysorbátu 20 v každej podanej dávke 0,05 ml, čo zodpovedá 0,3 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

6. Ako vám podajú Baiama

Lekár so skúsenosťami s podávaním injekcií do oka vám podá Baiama do oka za aseptických (čistých a sterilných) podmienok.

Odporúčaná dávka je 2 mg afliberceptu (0,05 ml).

Baiama sa podáva ako injekcia do oka (intravitreálna injekcia).

Pred podaním injekcie použije lekár očný dezinfekčný prostriedok na dôkladné vypláchnutie vášho oka na zabránenie vzniku infekcie. Lekár vám podá aj lokálne anestetikum na zmiernenie alebo zabránenie akejkoľvek bolesti, ktorú by ste mohli mať v súvislosti s podaním injekcie.

Vlhká VPDM

Pacienti s vlhkou VPDM sa budú liečiť jednou injekciou mesačne tromi po sebe nasledujúcimi dávkami, po ktorých sa pokračuje injekciou po ďalších dvoch mesiacoch. Váš lekár potom rozhodne, či môže liečebný interval medzi injekciami zostať dva mesiace alebo, ak bude váš stav stabilný, môže sa postupne predlžovať v 2- alebo 4-týždňových intervaloch.

Ak sa váš stav zhorší, interval medzi injekciami sa môže skrátiť.

Ak sa u vás nevyskytnú žiadne problémy alebo ak vám váš lekár neodporučil inak, medzi jednotlivými injekciami nie je potrebné navštevovať lekára.

Makulárny edém v dôsledku BRVO alebo CRVO

Váš lekár vám určí najvhodnejší liečebný rozpis. Vaša liečba začne sériou injekcií Baiama podávaných raz mesačne.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak pokračujúca liečba nie je pre vás prínosom, váš lekár môže rozhodnúť o ukončení liečby Baiama.

Kým sa váš stav stabilizuje, bude vaša liečba pokračovať podávaním injekcií v mesačných intervaloch. Môže byť potrebné podať tri alebo aj viac injekcií.

Váš lekár bude sledovať, ako reagujete na liečbu a môže v liečbe pokračovať postupným predlžovaním intervalu medzi injekciami tak, aby sa udržal stabilný stav. Ak sa váš stav pri predĺžených intervaloch začne zhoršovať, váš lekár primerane skráti intervaly.

Na základe toho, ako budete reagovať na liečbu, vám lekár naplánuje kontrolné vyšetrenia a liečbu.

Diabetický makulárny edém (DME)

Pacienti s DME sa budú liečiť jednou injekciou mesačne po dobu prvých piatich mesiacov a následne jednou injekciou každé dva mesiace.

Liečebný interval sa môže udržiavať na 2 mesiacoch alebo sa môže prispôsobiť vášmu stavu na základe lekárskeho vyšetrenia. Váš lekár stanoví rozvrh následných vyšetrení.

Váš lekár sa môže rozhodnúť liečbu ukončiť, ak vám pokračujúca liečba Baiama neprináša prospech.

Myopická CNV

Pacienti s myopickou CNV sa budú liečiť jednorazovou injekciou. Ďalšie injekcie dostanete, iba ak vyšetrenie u vášho lekára ukáže, že sa váš stav nezlepšil.

Interval medzi dvomi injekciami nemá byť kratší ako jeden mesiac.

Ak sa váš stav zlepší a neskôr sa ochorenie vráti, váš lekár môže znovu začať liečbu.

Váš lekár stanoví plán následných vyšetrení.

Ak sa vynechá dávka Baiama

Dohodnite si novú návštevu na vyšetrenie a podanie injekcie.

Ak prestanete užívať Baiama

Pred ukončením liečby kontaktujte svojho lekára.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Môžu sa objaviť **alergické reakcie** (precitlivenosť). **Tieto môžu byť závažné a vyžadujú, aby ste okamžite kontaktovali vášho lekára.**

S podaním afliberceptu môžu byť spojené niektoré vedľajšie účinky postihujúce oči, ktoré sú spôsobené samotným postupom podania injekcie. Niektoré z nich môžu byť **závažné** a zahŕňajú **slepotu, závažnú infekciu alebo zápal vo vnútri oka** (endoftalmitída), **trhlinu, odlúčenie alebo krvácanie svetlocitlivej vrstvy v zadnej časti oka** (trhlina alebo odlúčenie sietnice), **zákal šošovky** (katarakta), **krvácanie do oka** (krvácanie do sklovca), **odlúčenie gélovej substancie vo vnútri oka od sietnice** (odlúčenie sklovca) a **zvýšenie tlaku vo vnútri oka**, pozri časť 2. Tieto závažné vedľajšie účinky postihujúce oči sa vyskytovali u menej než 1 z každých 1 900 injekcií v klinických skúšaníach.

Ak sa vám po podaní injekcie náhle zhorší videnie alebo ak sa bolesť oka a začervenanie zhorší, **obráťte sa ihneď na svojho lekára.**

Zoznam hlásených vedľajších účinkov

Nasleduje zoznam vedľajších účinkov hlásených ako pravdepodobne súvisiacich s injekčným postupom alebo liekom. Neznepokojujte sa tým, pretože u vás sa nemusia vyskytnúť žiadne z nich. Vždy prediskutujte akékoľvek podozrenie na vedľajšie účinky s vaším lekárom.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 ľudí):

- zhoršenie zraku,
- krvácanie v zadnej časti oka (retinálne krvácanie),
- krvou podliate oko, čo je spôsobené krvácaním z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka,
- bolesť oka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí):

- trhlina alebo oddelenie jednej z vrstiev v zadnej časti oka, ktoré sa prejavujú ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli, ktoré môžu viesť k strate zraku (trhlina/odlúčenie v pigmentovom epiteli sietnice*, trhlina/odlúčenie sietnice),
- degenerácia sietnice (spôsobujúca zhoršenie zraku),
- krvácanie do oka (krvácanie do sklovca),
- niektoré formy zákalu šošovky (katarakta),
- poškodenie prednej vrstvy očnej gule (rohovky),
- zvýšený tlak v oku,
- pohybujúce sa škvrny pri videní (zákaly sklovca),
- odlúčenie látky podobnej gélu vo vnútri oka od sietnice (odlúčenie sklovca, ktoré sa prejavuje ako záblesky svetla s plávajúcimi škvrnami v zornom poli),
- pocit prítomnosti niečoho v oku,
- zvýšená tvorba slz,
- opuch očného viečka,
- krvácanie v mieste podania injekcie,
- sčervenanie oka.

* Stavý známe ako súvisiace s vlhkom VPDM; pozorované iba u pacientov s vlhkom VPDM.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 ľudí):

- alergické reakcie (precitlivenosť)**,
- závažný zápal alebo infekcia vo vnútri oka (endoftalmitída),
- zápal očnej dúhovky alebo iných častí oka (iritída, uveitída, iridocyklitída, zápal prednej očnej komory),

- zvláštny pocit v oku,
 - podráždenie očného viečka,
 - opuch prednej vrstvy očnej gule (rohovky).
- ** Boli hlásené reakcie ako: vyrážka, svrbenie (pruritus), žihľavka (urticaria) a ojedinelé prípady závažných anafylaktických/anafylaktoidných reakcií.**

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 ľudí):

- slepota,
- zákal šošovky po poškodení (traumatická katarakta),
- zápal látky podobnej gélu vo vnútri oka,
- hnis v oku.

Neznáme (z dostupných údajov):

- zápal bielej časti oka spojený so začervenaním a bolesťou (skleritída).

V klinických skúšaní bol u pacientov s vlhkou VPDM dostávajúcich lieky na riedenie krvi zvýšený výskyt krvácania z malých krvných ciev vo vonkajších vrstvách oka (spojkovkové krvácanie). Tento zvýšený výskyt bol porovnateľný u pacientov liečených ranibizumabom a afliberceptom.

Systémové používanie inhibítorov VEGF, látok podobných tým, ktoré sú obsiahnuté v Baiama, môže súvisieť s rizikom vzniku krvných zrazenín upchávajúcich krvné cievy (arteriálnych trombembolických príhod), ktoré môžu viesť k srdcovému infarktu alebo cievnej mozgovej príhode. Po podaní injekcie afliberceptu do oka existuje teoretické riziko takýchto príhod.

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch, aj pri Baiama existuje možnosť imunitnej reakcie (tvorba protilátok).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Baiama

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatulke a na označení obalu po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke (pri teplote 2 °C až 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Neotvorenú injekčnú liekovku môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín.
- Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Baiama obsahuje

- Liečivo je: aflibercept. Jedna injekčná liekovka obsahuje extrahovateľný objem najmenej 0,1 ml, čo zodpovedá najmenej 4 mg afliberceptu. Jedna injekčná liekovka poskytuje dávku 2 mg afliberceptu v 0,05 ml.
- Ďalšie zložky sú: polysorbát 20 (E432), monohydrát histidínium-chloridu (na úpravu pH), histidín (na úpravu pH), chlorid sodný, sacharóza, voda na injekcie. Pozri časť 2 „Baiama obsahuje polysorbát a sodík“.

Ako vyzerá Baiama a obsah balenia

Baiama je injekčný roztok (injekcia) v injekčnej liekovke. Roztok je bezfarebný až bledožltý.
Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Injekčná liekovka je určená **len na liečbu jedného oka**.

Injekčná liekovka obsahuje viac ako je odporúčaná dávka 2 mg afliberceptu (čo zodpovedá 0,05 ml). Prebytočný objem sa musí pred podaním odstrániť.

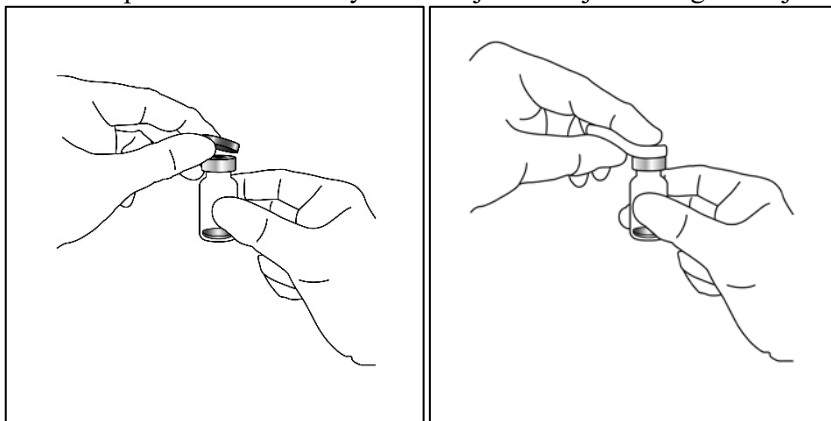
Injekčný roztok pred podaním vizuálne skontrolujte na prítomnosť cudzorodých častíc a/alebo zmenu zafarbenia alebo zmenu fyzikálneho vzhľadu. Injekčnú liekovku nepoužívajte ak sú viditeľné častice, zakalenie alebo zmena farby. V prípade, že niečo také zistíte, liek zlikvidujte.

Neotvorenú injekčnú liekovku môžete uchovávať mimo chladničky pri teplote do 25 °C počas 24 hodín. Po otvorení injekčnej liekovky dodržiavajte aseptické podmienky.

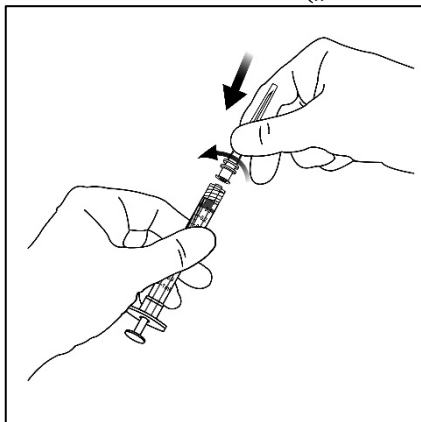
Na prípravu a intravitreálne podanie sú potrebné nasledujúce jednorazové zdravotnícke pomôcky: sterilná filtračná ihla s 5-mikrometrovým filtrom (18 G × 1½-palca), 1-ml sterilná injekčná striekačka s nastavcom so závitom („Luer lock“), Sterilná injekčná ihla 30 G × ½ palca potrebná na intravitreálnu injekciu. Tieto zdravotnícke pomôcky nie sú súčasťou balenia.

Pokyny na používanie injekčnej liekovky:

1. Odstráňte plastové viečko a vydezinfikujte vonkajšiu časť gumenej zátky injekčnej liekovky:

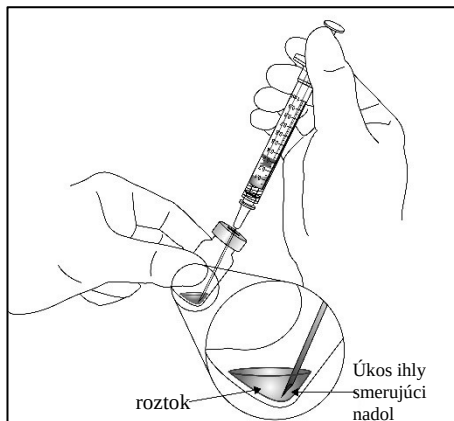
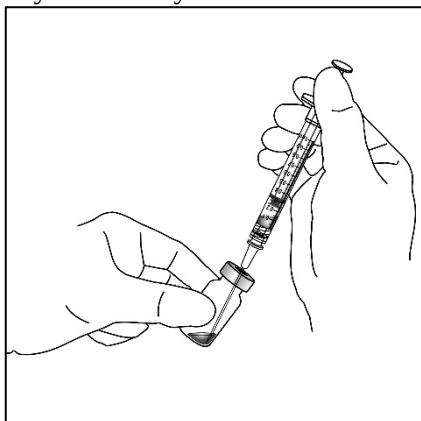


2. Nasadíte 18 G injekčnú ihlu s 5-mikrometrovým filtrom na 1-ml sterilnú injekčnú striekačku s nastavcom so závitom („Luer lock“):

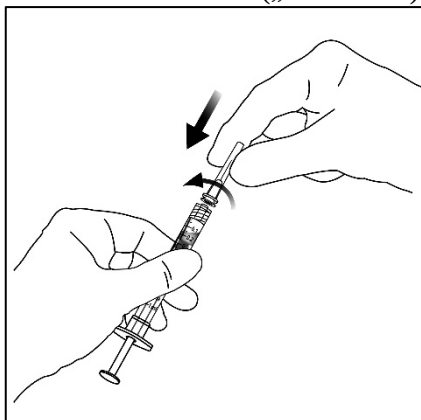


3. Vtlačte injekčnú ihlu s filtrom do stredu zátky injekčnej liekovky až kým nie je celá injekčná ihla v injekčnej liekovke a špička ihly sa dotýka dna alebo okraja dna injekčnej liekovky.
4. Použitím aseptického postupu odoberte celý obsah injekčnej liekovky s Baiama do injekčnej

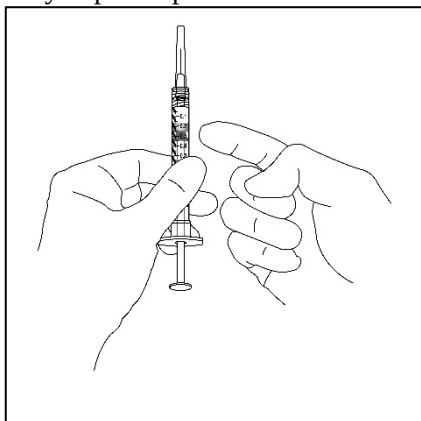
striekačky. Držte injekčnú liekovku vo zvislej polohe, mierne naklonenú, aby sa uľahčilo úplné odobratie obsahu. Uistite sa, že je úkos ihly ponorený do roztoku, aby sa zabránilo nasatiu vzduchu. Pokračujte v naťahovaní lieku s naklonenou liekovkou a ponoreným úkosom filtračnej ihly do tekutiny:



5. Dbajte na to, aby ste pri vyprázdňovaní injekčnej liekovky dostatočne vytiahli piest, aby sa injekčná ihla s filtrom úplne vyprázdnila.
6. Odstráňte injekčnú ihlu s filtrom z injekčnej striekačky a zlikvidujte ju správnym spôsobom. Poznámka: Injekčná ihla s filtrom sa nesmie použiť na intravitreálne podanie injekcie.
7. Použitím aseptického postupu pootočením pevne nasadíte injekčnú ihlu 30 G $\times$ ½ palca na nastavac so závitom („Luer lock“) na injekčnú striekačku:

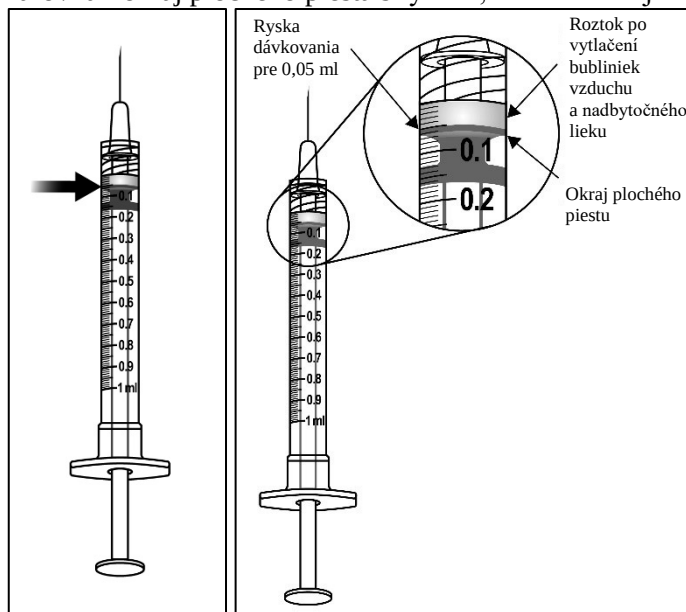


8. Injekčnú striekačku s ihlou držte smerom nahor, skontrolujte v nej prítomnosť bubliniek. V prípade prítomnosti bubliniek injekčnú striekačku jemne poklepte prstom, kým bublinky nevystúpia na povrch:



9. Na odstránenie všetkých bubliniek a nadbytočného lieku pomaly zatlačte na piest, aby ste

zarovnali okraj plochého piesta s ryskou, ktorá označuje na injekčnej striekačke 0,05 ml:



10. Injekčná liekovka je len na jednorazové použitie. Rozdeľovanie viacerých dávok z jednej liekovky môže zvýšiť riziko kontaminácie a následnej infekcie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.