

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Iluvien 190 mikrogrammaa, implantaatti silmän lasiaiseen, asetin

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi implantaatti sisältää 190 mikrogrammaa fluosinoloniasetonidia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Implantaatti silmän lasiaiseen, asetin.
Vaaleanruskea lieriö, kooltaan noin 3,5 mm x 0,37 mm.
Implantaattiasetin, jossa 25 gaugen neula.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Iluvien on tarkoitettu krooniseen diabeettiseen makulaturvotukseen liittyvän näön heikkenemisen hoitoon, kun vasteen muihin saatavilla oleviin hoitomuotoihin ei katsota olevan riittävä (ks. kohta 5.1).

Iluvien on tarkoitettu silmän takaosaan vaikuttavan toistuvan ei-infektiivisen uveitin uusiutumisen estohoitoon (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on yksi Iluvien-implantaatti hoidettavaan silmään. Implantaatin asettamista kumpaankin silmään samalla kertaa ei suositella (ks. kohta 4.4).

Iluvien-implantaatista vapautuu fluosinoloniasetonidia jopa 36 kuukauden ajan.

Diabeettinen makulaturvotus

Lisäimplantaatti voidaan asettaa 12 kuukauden kuluttua, jos potilaan näkö on heikentynyt tai verkkokalvo on paksuuntunut diabeettisen makulaturvotuksen uusiutumisen tai pahenemisen seurauksena (ks. kohta 5.1).

Uutta implantaattia ei pidä asettaa, elleivät mahdolliset hyödyt ole riskejä suuremmat.

Iluvien-implantaatin saa asettaa vain, jos potilaan vaste aiempaan valopolttohoitoon tai diabeettisen makulaturvotuksen muihin saatavilla oleviin hoitoihin on ollut riittämätön.

Silmän takaosaan vaikuttava ei-infektiivinen uveitti

Käytettäessä implantaatteja silmän takaosaan vaikuttavan toistuvan ei-infektiivisen uveitin uusiutumisen estohoitoon lisäimplantaatilla toteutettavan uusintahoidon tueksi ei ole tietoja saatavissa.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää silmän lasiaiseen annosteltavaa fluosinoloniaasetonidia lasten diabeettisen makulaturvotuksen hoitoon.

Turvallisuutta ja tehoa lasten uveitin hoidossa ei ole varmistettu.

Erityisryhmät

Iäkkäiden potilaiden ja potilaiden, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, annostusta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

VAIN SILMÄN LASIAISEEN.

Iluvien on tarkoitettu vain asetettavaksi silmän lasiaiseen, ja sen saa asettaa vain silmälääkäri, jolla on kokemusta silmän lasiaiseen annettavista injektioista. Valmiste on injisoitava silmän lasiaiseen kontrolloiduissa aseptisissä olosuhteissa, ja käytössä on oltava myös steriilit käsineet, steriili leikkausliina ja steriili luomenlevitin (tai vastaava). Potilaalle pitää antaa ennen injektiota riittävä puudutus ja laajakirjoista mikrobilääkettä.

Iluvien-valmiste injisoidaan seuraavasti:

1. Silmään voidaan hoitavan silmälääkärin harkinnan mukaan tiputtaa ennen toimenpidettä antibioottitippoja.
2. Tiputa injektiokohtaan (suositeltu injektio kohta inferotemporaalinen neljännes) juuri ennen injektiota yksi tippa paikallispuudutetta ja varmista sen jälkeen riittävä puudutus puuduteaineella kostutetun vanupuikon avulla tai antamalla puudutetta sidekalvon alle.
3. Tiputa 2–3 tippaa sopivaa paikallisesti käytettävää antiseptistä ainetta alaluomen pohjukkaan. Luomet voi puhdistaa paikallisesti käytettävällä antiseptisellä aineella kostutetuilla vanupuikoilla. Aseta steriili luomenlevitin. Pyydä potilasta katsomaan ylöspäin ja aseta sopivalla antiseptisellä aineella kostutettu vanupuikko injektio kohtaa vasten. Anna paikallisesti käytettävän antiseptisen aineen kuivua 30–60 sekunnin ajan ennen Iluvien-injektiota.
4. Alustan ulkopintaa ei tarvitse pitää steriilinä pintana. Avustajan (ei-steriili) pitää poistaa alusta ulkopakkauksesta ja tarkastaa alusta ja sen kansi vaurioiden varalta. Jos vaurioita on, älä käytä kyseistä laitetta.
Jos pakkaus on kunnossa, avustaja vetää alustan kannen pois koskettamatta sisäpintaa.
5. Varmista esiladatun asettimen tarkistusikkunasta, että asettimen sisällä on lääkeimplantaatti.
6. Ota asetin steriilein käsinein suojauihin käsin alustasta **vain steriiliä pintaa ja asetinta koskettaen**.
Poista neulan suojakorkki vasta kun Iluvien on valmis injisoitavaksi.
Pidä asettimen kärki ennen injektiota vaakatasoa ylempänä, jotta implantaatti pysyy asettimessa varmasti oikeassa asennossa.
7. Implantaatti pitää asettaa kaksivaiheisesti, jotta voidaan vähentää implantaatin mukana kulkeutuvaa ilmamäärää. Ennen kuin pistät neulan silmään, paina painike alas ja liu'uta se ensimmäiseen pysäytyskohtaan (painikeuran kaarevien mustien merkkien kohdalle). Vapauta painike ensimmäisessä pysäytyskohdassa, jolloin se nousee YLÄasentoon. Jos painike ei nouse YLÄasentoon, älä käytä kyseistä laitetta.
8. Implantaatin optimaalinen asetuskohta on näköhermon nystyn alapuolella ja silmän keskiviivan takana. Mittaa mittalaitteen avulla neljä millimetriä inferotemporaalisesti limbuksesta.
9. Poista neulan suojakorkki varovasti ja tarkista, että neulankärki on suora.

10. Siirrä sidekalvoa varovasti niin, että neulan sisäänvientikohdat sidekalvossa ja kovakalvossa eivät neulan poiston jälkeen ole enää samassa linjassa. Neulalla luomen reunaan tai silmäripsiin koskettamista on varottava tarkoin. Pistä neula silmään. Kun painike on YLÄasennossa, vapauta implantaatti liu'uttamalla painike eteenpäin painikeuran päähän asti ja vedä neula pois. Tärkeää: Varmista, että painike on painikeuran päässä ennen kuin vedät neulan pois.
11. Poista luomenlevitin ja varmista epäsuoralla silmäntähystyksellä, että implantaatti on asettunut oikein, verkkokalvon keskusvaltimon perfuusio on riittävä ja ettei ole muita komplikaatioita. Implantaatti saattaa näkyä paremmin, jos kovakalvoa painetaan. Heti implantaatin injisoinnin jälkeen tehtävän tutkimuksen yhteydessä pitää tarkistaa näköhermon pään perfuusio. Silmänpaine voidaan mitata heti silmälääkärin harkinnan mukaan.

Potilasta pitää tarkkailla toimenpiteen jälkeen mahdollisten komplikaatioiden, kuten endoftalmiitin, kohonneen silmänpaineen, verkkokalvon irtoamisen ja lasiasverenvuodon tai lasiaisen irtoamisen sekä matalan silmänpaineen (havaitaan 8 päivän kuluessa hoidon jälkeen), havaitsemiseksi. Toisen ja seitsemännen päivän välillä implantaatin injisoinnin jälkeen on tehtävä mittaus biomikroskooppiin kiinnitetyllä tonometrillä.

Potilasta suositellaan seuraamaan tämän jälkeen vähintään neljännesvuosittain mahdollisten komplikaatioiden havaitsemiseksi, koska fluosinoloniaetonidia vapautuu pitkään, noin 36 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Iluvien-implantaatin asettaminen silmän lasiaseen on vasta-aiheista, jos potilaalla on ennestään glaukooma tai aktiivinen tai epäilty silmän tai silmää ympäröivän alueen infektio, mukaan lukien useimmat sarveiskalvon ja sidekalvon virussairaudet, kuten aktiivinen epiteliaalinen *herpes simplex*-keratiitti (sarveiskalvon haarova pintatulehdus), lehmärokko, vesirokko, mykobakteeri-infektiot ja sienitaudit.

Iluvien on vasta-aiheista

- jos potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- jos potilaalla on infektiivinen uveitti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Silmän lasiaseen annettaviin injektioihin on liittynyt endoftalmiittia, kohonnutta tai alentunutta silmänpainetta, verkkokalvon irtoaminen ja lasiasverenvuotoa tai lasiaisen irtoaminen. Potilasta pitää kehottaa ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin viittaavista oireista. Kun potilaan vointi tarkistetaan 2–8 päivän kuluttua injektioista, silmäinfektio, kohonnut tai alentunut silmänpaine tai muu komplikaatio voidaan tunnistaa ja hoitaa varhaisvaiheessa. Silmänpainetta suositellaan seuraamaan tämän jälkeen vähintään neljännesvuosittain.

Silmän lasiaseen annettavat kortikosteroidit saattavat aiheuttaa kaihia, kohonnutta silmänpainetta tai glaukooman ja saattavat lisätä hoidosta aiheutuvien infektioiden riskiä.

Iluvien-implantaatin turvallisuutta ja tehoa kumpaankin silmään samalla kertaa asetettuna ei ole tutkittu. Implantaatin asettamista kumpaankin silmään samalla kertaa ei suositella. Kummankin silmän samanaikaista hoitoa ei suositella ennen kuin potilaan systeeminen ja silmässä todettava vaste ensimmäiseen implantaattiin on tiedossa (ks. kohta 4.2).

Diabeettista makulaturvotusta koskevat vaiheen 3 tutkimukset (FAME)

80 %:lle fluosinoloniaetonidilla hoidetuista faakkisista potilaista tehtiin kaihileikkaus (ks. kohta 4.8). Faakkista potilasta on hoidon jälkeen seurattava tarkoin kaihen merkkien varalta.

38 % fluosinoloniaetonidilla hoidetuista potilaista tarvitsi silmänpainetta alentavaa lääkitystä (ks. kohta 4.8). Fluosinoloniaetonidin käytössä pitää olla varovainen, jos potilaan silmänpaine on korkea

ennen hoitoa, ja silmänpainetta pitää seurata tarkasti. Jos silmänpaine nousee eikä reagoi silmänpainetta alentaviin lääkkeisiin tai silmänpainetta alentaviin toimenpiteisiin, Iluvien-implantaatti voidaan poistaa vitrektomiolla.

24 % lumehoitoryhmän tutkittavista sai jossakin vaiheessa hoitoa joko antikoagulantilla tai trombosyyttien toimintaa estävillä lääkeaineilla verrattuna 27 %:iin Iluvien-hoitoa saaneen ryhmän tutkittavista. Jos tutkittavalle asetettiin Iluvien-implantaatti antikoagulantin tai trombosyyttien toimintaa estävien lääkkeiden käytön aikana tai 30 päivän kuluessa tällaisen lääkehoidon lopettamisesta, tutkittavilla esiintyi hieman yleisemmin sidekalvon verenvuotoa verrattuna lumehoitoa saaneisiin tutkittaviin (0,5 % lumehoitoa saaneilla ja 2,7 % Iluvien-hoitoa saaneilla). Ainoa muu Iluvien-hoitoa saaneilla potilailla yleisemmin raportoitu tapahtuma oli silmäleikkauskomplikaatiot (0 % lumehoitoa saaneilla ja 0,3 % Iluvien-hoitoa saaneilla).

Fluosinoloniaetonidin vaikutuksesta silmiin lasiaisen poiston jälkeen on vähän kokemusta. Lasiaisen poiston jälkeen lääkkeen puhdistuma todennäköisesti nopeutuu, mutta vakaan tilan pitoisuuksiin se ei oletettavasti vaikuta. Tämä voi lyhentää implantaatin vaikutuksen kestoa.

Uveittia koskevat vaiheen 3 tutkimukset

Fluosinoloniaetonidihoitoa lasiaiseen asetettavalla implantaatilla hoitoa uveittitutkimuksissa saaneille potilaille tehtiin kaihileikkaus. Faakkisia potilaita pitää seurata tarkoin kaihin oireiden havaitsemiseksi hoidon jälkeen.

Lisäksi joidenkin potilaiden silmänpaine kohosi ja vaati silmänpainetta alentavaa lääkehoitoa.

Tutkimuksissa fluosinoloniaetonidihoitoa saaneille potilaille kehittyi hypotonia, joka ilmeni hoidon jälkeisinä päivinä, monilla 1. päivänä ja hävisi useimmiten 1 viikon kuluessa ilmenemisestä. Potilaan silmänpaineen kohoamista tai alenemista suositellaan seuraamaan heti injektion jälkeen sekä 2.–8. päivänä injektion jälkeen.

Uveittipotilaiden hoidossa on erittäin tärkeää sulkea pois uveitiin mahdollinen infektiivinen syy ennen Iluvien-hoidon aloittamista.

Implantaatti voi kulkeutua silmän etukammioon, etenkin jos potilaalla on mykiönkotelon takaosassa jokin poikkeavuus, kuten repeämiä. Tämä on pidettävä mielessä tutkittaessa potilasta, joka hoidon jälkeen ilmoittaa kärsineensä näköhäiriöstä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Silmän lasiaiseen annetun fluosinoloniaetonidin käytöstä raskaana oleville naisille on vähän tietoja. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita silmän lasiaiseen annetun fluosinoloniaetonidin aiheuttaman lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Vaikka silmään paikallisesti annettu fluosinoloniaetonidi ei ole todettavissa isossa verenkierrossa hoidon jälkeen, se on silti vahva kortikosteroidi, ja jo hyvin pieni systeeminen altistus voi olla jonkinasteinen riski kehittyvälle sikiölle. Varotoimena suositellaan Iluvien-valmisteen käytön välttämistä raskaana olevalle potilaalle.

Imetys

Systeemisesti annettu fluosinoloniaetonidi erittyy rintamaitoon. Vaikka fluosinoloniaetonidin anto silmän lasiaiseen aiheuttaa imettävässä naisessa odotettavasti vain hyvin vähäisen systeemisen

altistuksen, on joko keskeytettävä rintaruokinta tai pidättäydyttävä Iluvien-hoidosta sen mukaan, mikä on lapsen rintaruokinnasta saama hyöty ja naisen hoidosta saama hyöty.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyteen liittyviä tietoja ei ole saatavilla. Valmiste ei todennäköisesti vaikuta kummankaan sukupuolen hedelmällisyyteen, koska fluosinoloniasetonidin silmän lasiaiseen annosta aiheutuva systeeminen altistus on hyvin vähäinen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Iluvien-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilailla saattaa esiintyä tilapäistä näön heikkenemistä Iluvien-implantaatin asettamisen jälkeen, joten potilaan pitää olla ajamatta autoa ja käyttämättä koneita, kunnes näkökyky on palautunut.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Diabeettinen makulaturvotus

Silmän lasiaiseen annettavaa fluosinoloniasetonidia tutkittiin kliinisten FAME-tutkimusten aikana 768 tutkittavalla (375:llä ryhmässä, jossa Iluvien-annos oli 0,2 mikrog/vrk, ja 393:lla ryhmässä, jossa Iluvien-annos oli 0,5 mikrog/vrk), joilla oli diabeettista makulaturvotusta. Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset olivat kaihi-epäily, kaihi ja kohonnut silmänpaine.

Vaiheen 3 tutkimuksissa 38,4 % Iluvien-hoitoa saaneista tutkittavista tarvitsi silmänpainetta alentavaa lääkitystä ja 4,8 % tarvitsi silmänpainetta alentavan leikkauksen. Silmänpainetta alentavan lääkehoidon käytössä ei ollut eroja niiden tutkittavien välillä, jotka olivat saaneet vähintään kaksi Iluvien-hoitoa.

Iluvien-hoitoa saaneilla tutkittavilla raportoitiin vaiheen 3 tutkimusten aikana kaksi endoftalmiittitapausta. Ilmaantuvuus on tällöin 0,2 % (2 tapausta 1022 injektiota kohden).

Koska suurin osa kliinisten FAME-tutkimusten tutkittavista sai vain yhden implantaatin (ks. kohta 5.1), silmän sisälle jääneiden biohajomattomien implantaattien pitkän aikavälin turvallisuutta koskevia vaikutuksia ei tunneta. Kliinisten FAME-tutkimusten kolme vuotta kattavat tiedot osoittavat, että kaihia, kohonnutta silmänpainetta ja lasiaiskelluja esiintyi vain hieman yleisemmin tutkittavilla, jotka saivat vähintään kaksi implantaattia. Tämän katsotaan johtuvan pikemminkin lisääntyneestä altistuksesta lääkkeelle kuin itse implantaatin vaikutuksesta. Ei-kliinisissä tutkimuksissa ei todettu muita viitteitä turvallisuutta koskevien ongelmien lisääntymisestä kuin mykiömuutokset kaniinien silmissä, kun niillä oli 2–4 implantaattia 24 kuukauden aikana. Implantaatti on valmistettu polyimidistä, ja se on oleellisesti samankaltainen kuin tekomykiön haptiikkaosa, minkä vuoksi siitä ei oleteta aiheutuvan reaktioita silmän sisällä.

Silmän takaosaan vaikuttava ei-infektiivinen uveitti

Silmän takaosaan vaikuttavan ei-infektiivisen uveitin turvallisuusprofiili perustuu kahteen 36 kuukautta kestäneeseen uveittia koskeneeseen pivotaalitutkimukseen (PSV-FAI-001 ja PSV-FAI-005). Tietoja on tällä hetkellä saatavana 36 kuukauden ajanjaksolta tutkimuksesta PSV-FAI-001 ja 12 kuukauden ajanjaksolta tutkimuksesta PSV-FAI-005. Yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat kohonnut silmänpaine, kaihi ja sidekalvon verenvuoto. Harvemmin raportoituja, mutta vakavampia, haittavaikutuksia olivat näköhermon nystyn verenvuoto ja verkkokalvon irtauma.

Haittavaikutusluettelo

Seuraavien vaiheen III kliinissä tutkimuksissa (diabeettinen makulaturvotus ja uveitti) ja spontaanisti raportoitujen haittavaikutusten arvioitiin liittyvän hoitoon, ja ne on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Infektiot	<i>Melko harvinainen:</i> endoftalmiitti
Hermosto	<i>Melko harvinainen:</i> päänsärky
Silmät	<i>Hyvin yleinen:</i> kaihi ¹ , kohonnut silmänpaine ² <i>Yleinen:</i> glaukooma ³ , verkkokalvon irtauma, näköhermon nystyn verenvuoto*, lasiaisverenvuoto, heikentynyt näöntarkkuus, skotooma*, makulan fibroosi*, sidekalvon verenvuoto ⁴ , näön sumeneminen ⁵ , matala silmänpaine ⁶ , lasiaiskellujat ⁷ , silmän etukammion solut*, lasiaissamentuma*, rikantunne silmässä*, kuivat silmät*, fotopsia*, silmäkipu ⁸ <i>Melko harvinainen:</i> verkkokalvon suonitukos ⁹ , näköhermon häiriö, makulopatia, näköhermon surkastuma, sidekalvon haavauma, iiriksen uudissuonittuminen, tulehdusnesteen tihkuminen verkkokalvosta, lasiaisen rappeuma, lasiaisen irtauma, suonikalvon irtauma*, sarveiskalvon eroosio*, kertymät sarveiskalvossa, mykiönkotelon samentuminen, iiriksen kiinnikkeet, blefarospasmi*, silmän turvotus* ¹⁰ , silmän hyperemia, kovakalvon oheneminen, silmän eritevuoto, silmän kutina
Vammat ja myrkytykset	<i>Melko harvinainen:</i> implantaatin työntyminen ulos silmästä, implantaatti näkökentässä, toimenpiteestä aiheutuva komplikaatio, toimenpiteeseen liittyvä kipu
Kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	<i>Hyvin yleinen:</i> kaihileikkaus <i>Yleinen:</i> trabekulektomia, glaukoomaleikkaus, vitrektomia, trabekuloplastia <i>Melko harvinainen:</i> ulos työntyneen implantaatin poisto kovakalvosta
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Melko harvinainen:</i> laitteen siirtyminen pois paikoiltaan (implantaatin siirtyminen)

* Havaittu vain uveittipotilailla

¹ Sisältää MedDRA-termit kaihi (määrittämätön), subkapsulaarinen kaihi, kuorikaihi, tumakaihi ja diabeteskaihi.

² Sisältää MedDRA-termit kohonnut silmänsisäinen paine ja okulaarinen hypertensio

³ Sisältää MedDRA-termit glaukooma, avokulmaglaukooma, rajalaatuinen glaukooma, näköhermon nystyn kovertuminen ja suurentunut näköhermon nystyn kuopan ja näköhermon nystyn suhde.

⁴ Sisältää MedDRA-termit sidekalvon verenvuoto, sidekalvon hyperemia.

⁵ Sisältää MedDRA-termit sumentunut näkö ja näkökyvyn heikentyminen.

⁶ Sisältää MedDRA-termit alentunut silmänpaine.

⁷ Sisältää MedDRA-termit myiodesopsia.

⁸ Sisältää MedDRA-termit silmäkipu, silmän ärsytys ja epämukava tunne silmässä.

⁹ Sisältää MedDRA-termit verkkokalvon laskimotukos, verkkokalvon valtimotukos ja verkkokalvon verisuonitukos.

¹⁰ Sisältää MedDRA-termit silmän turvotus, sidekalvon turvotus, sarveiskalvon turvotus.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Kortikosteroidien pitkäaikainen käyttö voi aiheuttaa kaihia ja kohonnutta silmänpainetta. Seuraavassa esitetyt yleisyydet kuvastavat kaikkien FAME-tutkimuksissa mukana olleiden potilaiden löydöksiä. Havaitut yleisyydet potilailla, joilla on kroonista diabeettista makulaturvotusta, eivät eronneet merkittävästi koko potilasjoukon löydöksistä.

Diabeettista makulaturvotusta koskevat vaiheen 3 tutkimukset

Kaihin ilmaantuvuus faakkisille potilaille oli vaiheen 3 kliinisissä lääketutkimuksissa Iluvien-hoitoa saaneilla tutkittavilla noin 82 % ja lumehoitoa saaneilla tutkittavilla 50 %. Iluvien-hoitoa saaneista faakkisista potilaista 80 % tarvitsi kaihileikkauksen 3. vuoteen mennessä. Lumehoitoa saaneiden tutkittavien vastaava osuus oli 27 %, joista useimmat potilaat tarvitsivat leikkauksen 21. kuukauteen mennessä. Posteriorinen subkapsulaarinen kaihi on yleisin kortikosteroidihoitoon liittyvä kaihityyppi. Tämän tyyppisen kaihin leikkaus on vaikeampi, ja siihen voi liittyä suurempi leikkauskomplikaatioiden riski.

Diabeettista makulaturvotusta koskeneisiin -tutkimuksiin ei otettu mukaan tutkittavia, joiden silmänpaine oli lähtötilanteessa > 21 mmHg. Kohonnutta silmänpainetta esiintyi 37 %:lla tutkittavista, ja 38 % tutkittavista tarvitsi silmänpainetta alentavaa lääkitystä, ja puolet näistä tarvitsi ainakin kahta lääkettä silmänpaineen saamiseksi hallintaan. Silmänpainetta alentavan lääkehoidon käyttö oli samankaltaista tutkittavilla, joille asetettiin tutkimuksen aikana uusintahoidona lisäimplantaatti. Lisäksi 5,6 % (21/375) tutkittavista, joille implantaatti asetettiin, tarvitsi kirurgisen tai lasertoimenpiteen silmänpaineen saamiseksi hallintaan (trabekuloplastia 5 [1,3 %], trabekulektomia 10 [2,7 %], endosykloablaatio 2 [0,5 %] ja muut kirurgiset toimenpiteet 6 [1,6 %]).

Niiden potilaiden osajoukossa, joiden silmänpaine oli lähtötilanteessa mediaania korkeampi (≥ 15 mmHg), 47 % tarvitsi silmänpainetta alentavaa lääkehoitoa, ja kirurgisten tai lasertoimenpiteiden osuus nousi 7,1 %:iin. Tässä osajoukossa 5 (2,2 %) tutkittavaa hoidettiin trabekuloplastialla, 7 (3,1 %) trabekulektomialla, 2 (0,9 %) endosykloablaatiolla ja 4 (1,8 %) muilla glaukooman kirurgisilla toimenpiteillä.

Uveiittia koskevat vaiheen 3 tutkimukset

Taulukko 1. Silmänpainetta, kaihia ja hypotoniaa koskevat haittavaikutukset tutkimusten PSV-FAI-001 ja PSV-FAI-005 hoitoaikeen mukaisissa (intention-to-treat, ITT) potilasjoukoissa

Hoitoaikeen mukainen potilasjoukko				
	PSV-FAI-001 (36 kuukautta)		PSV-FAI-005 (12 kuukautta)	
	Fluosinoloniasetonidi-implantaatti	Lumeinjektio	Fluosinoloniasetonidi-implantaatti	Lumeinjektio
Satunnaistettujen tutkittavien lukumäärä	87	42	101	52
Altistuksen kesto (vrk), keskiarvo (keskihajonta)	1055 (139,47)	1029 (191,09)	354 (37,56)	354 (37,56)
Silmänpainetta alentava lääkitys, n (%)	37 (42,5)	14 (33,3)	51 (50,5)	27 (51,9)
Silmänpaine > 25 mmHg, n (%)	21 (24,1)	10 (23,8)	22 (21,8)	2 (3,8)
Silmänpaine > 30 mmHg, n (%)	14 (16,1)	5 (11,9)	15 (14,9)	1 (1,9)
Silmänpainetta alentava leikkaus, n (%)	5 (5,7)	5 (11,9)	1 (1,0)	0
Silmänpainetta koskeva haittavaikutus, n (%)	28 (32,2)	13 (31,0)	30 (29,7)	1 (1,9)
Kaihileikkaus, n (%) perustuu faakkisiin potilaisiin	31 (73,8)	5 (23,8)	11 (18)	4 (11,4)
Kaihia koskeva haittavaikutus,	37 (42,5)	10 (23,8)	29 (47,5)	11 (31,4)

n (%)				
Hypotonia, n (%)	9 (10,3)	5 (11,9)	13 (12,9)	0 (0,0)

Uveittia koskeneiden vaiheen 3 tutkimusten fluosinoloniaasetonidia saaneessa ryhmässä ei esiintynyt endoftalmiittia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Tulehduslääkkeet, kortikosteroidit

ATC-koodi: S01BA15

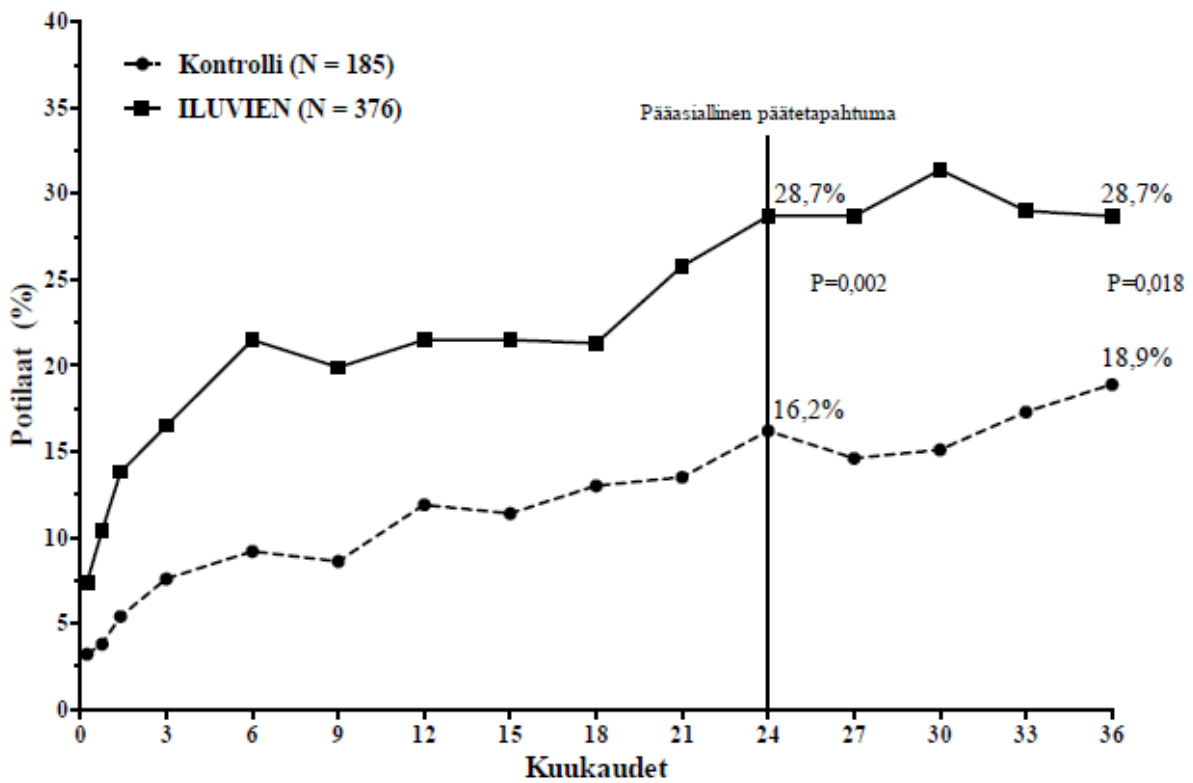
Kortikosteroidit estävät inflammatorista vastetta moniin erilaisiin tulehduksenaiheuttajiin. Ne estävät tulehdukseen liittyvää turvotusta, fibriinin kertymistä, hiussuonten laajenemista, leukosyyttien migraatiota, hiussuonten proliferaatiota, fibroblastien proliferaatiota, kollageenin kertymistä ja arpeutumista.

Kortikosteroidien oletetaan vaikuttavan indusoimalla fosfolipaasi A₂:ta estäviä proteiineja, joita kutsutaan yhteisnimellä lipokortiinit. Näiden proteiinien oletetaan säätelevän voimakkaiden tulehduksenvälittäjäaineiden, kuten prostaglandiinien ja leukotrieenien, biosynteesiä estämällä niiden yhteisen esiasteen, arakidonihapon, vapautumista. Arakidonihappo vapautuu fosfolipaasi A₂:n vaikutuksesta solukalvon fosfolipideistä. Kortikosteroidien on osoitettu myös pienentävän verisuonten läpäisevyyttä lisäävän ja turvotusta aiheuttavan proteiinin endoteelikasvutekijän pitoisuutta.

Diabeettinen makulaturvotus

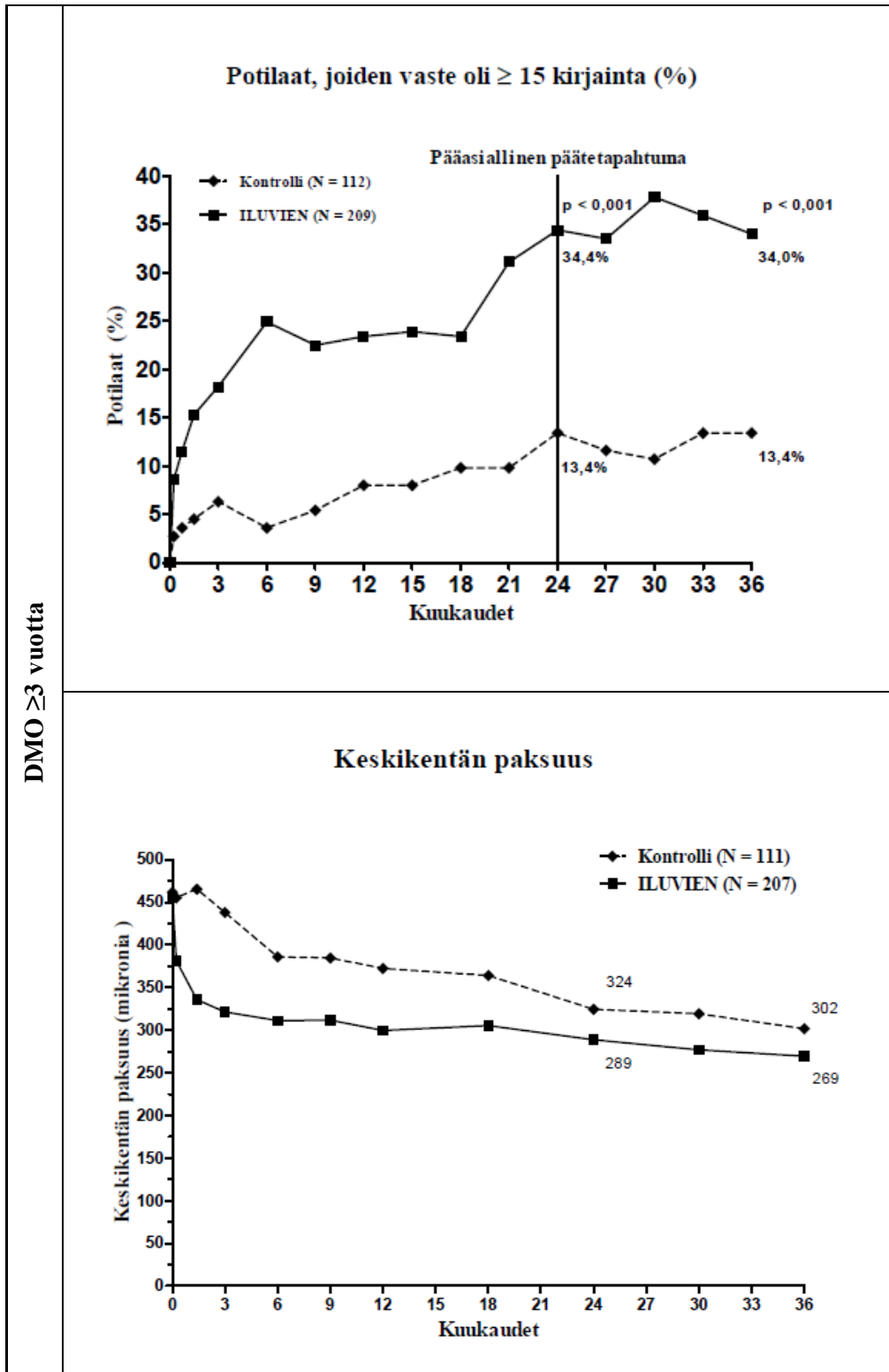
Iluvienin tehoa on arvioitu kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa rinnakkaisryhmillä toteutetussa monikeskustutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli diabeettista makulaturvotusta ja joita oli vähintään kerran aiemmin hoidettu valopolttohoidolla. Potilaita seurattiin kummassakin tutkimuksessa kolmen vuoden ajan. 74,4 % tutkittavista sai hoitona yhden implantaatin, 21,6 % sai kaksi implantaattia, 3,5 % sai kolme implantaattia ja 0,5 % sai neljä implantaattia (ja 0 % sai yli neljä implantaattia). Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kummassakin tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joiden näkö parani 24 kuukauden jälkeen 15 kirjainta tai enemmän. Iluvien-hoidolla saavutettiin kummassakin tutkimuksessa ensisijainen päätetapahtuma (ks. kuvasta 1 tehon ensisijaisen päätetapahtuman yhdistetyt tulokset).

Kuva 1: Näiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani lähtötilanteesta ≥ 15 kirjainta (FAME-tutkimusten yhdistetyt tulokset)



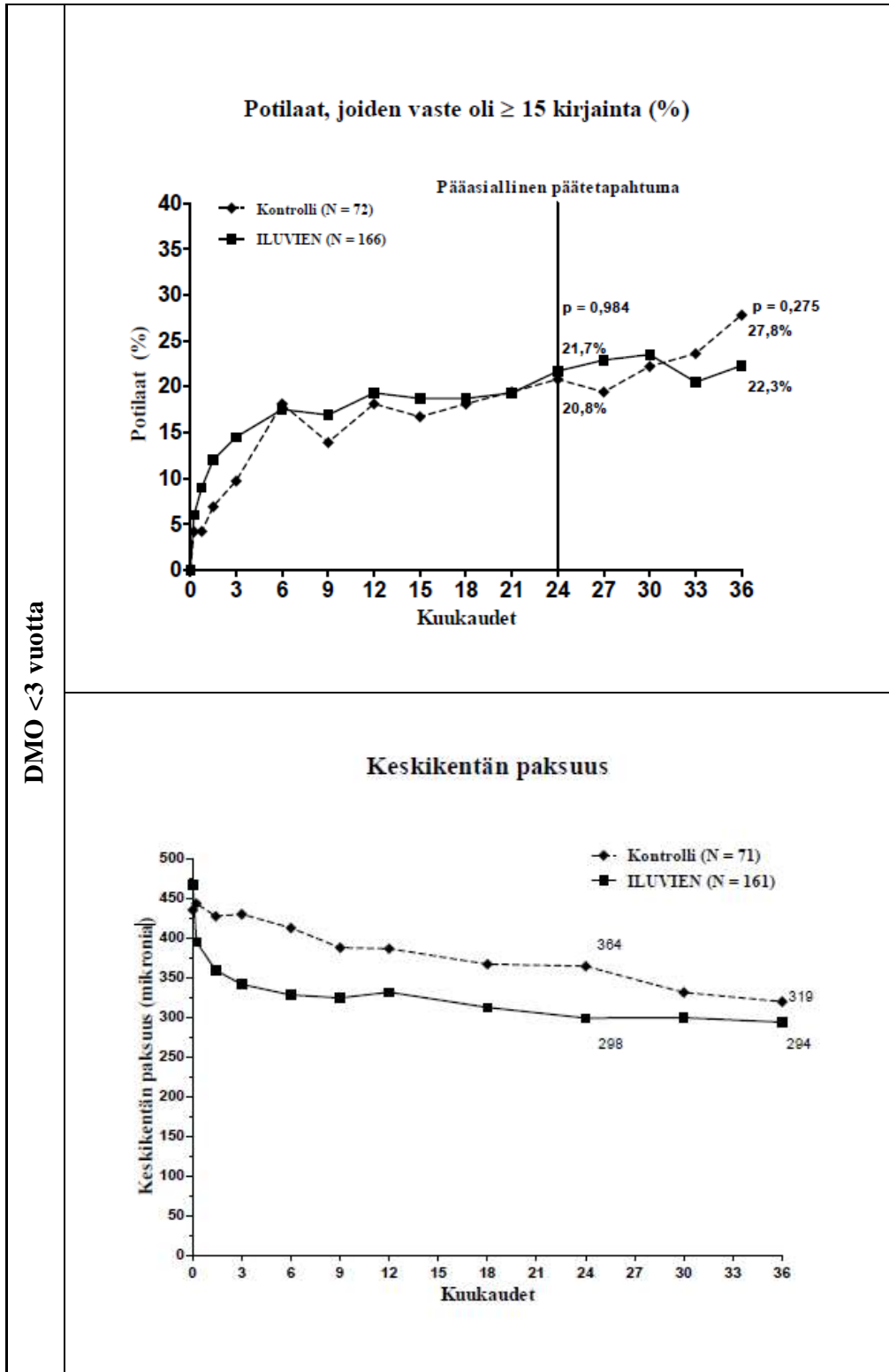
Kun tehoa arvioitiin taudin keston funktiona, potilailla, joiden diabeettisen makulaturvotuksen kesto oli yli mediaanin (≥ 3 vuotta), oli merkittävän suotuisa vaste Iluviiniin, kun taas potilailla, joiden diabeettinen makulaturvotus oli kestänyt lyhyemmän aikaa, näön paraneminen ei osoittautunut verrokkiryhmää paremmaksi (kuvat 2 ja 3). Nämä alaryhmätiedot tukevat kohdan 4.1 käyttöaihetta hoidon käytöstä kroonista diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla (kesto vähintään 3 vuotta).

Kuva 2: Vertailu niiden potilaiden prosentiosuuksista, joiden näkökyky parani ≥ 15 kirjainta lähtötilanteen lasilla korjatusta näöntarkkuudesta (BCVA), ja keskikentän paksuuden keskimääräisestä muutoksesta lähtötilanteeseen nähden **potilaiden osajoukossa, jossa diabeettisen makulaturvotuksen (DMO) kesto aika ≥ 3 vuotta**



Kuva 3:

Vertailu keskikentän paksuuden keskimääräisestä muutoksesta lähtötilanteeseen näiden ja niiden potilaiden prosentiosuudesta, joiden näkökyky parani ≥ 15 kirjainta lähtötilanteen laseilla korjatusta näöntarkkuudesta (BCVA) **potilaiden osajoukossa, jonka diabeettisen makulaturvotuksen (DMO) kestoaika < 3 vuotta**



Silmän takaosan ei-infektiivinen uveitti

Silmän takaosaan vaikuttavan ei-infektiivisen uveitin Iluvien-hoitoa koskeva kehitysohjelma koostuu kahdesta vaiheen 3 tutkimuksesta, joissa arvioidaan fluosinoloniaasetonidiannosten 0,2 mikrog/vrk turvallisuutta ja tehoa lumeinjektioihin verrattuna 36 kuukauden pituisen ajanjakson aikana. Kumpikin tutkimus on prospektiivinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu lumeinjektiokontroloitu monikeskustutkimus, ja niissä oli mukana yhteensä 282 potilasta, jotka saivat kertahoitona joko fluosinoloniaasetonidia (188 tutkittavaa) tai lumeinjektion (94 tutkittavaa). Soveltuvuusstandardit oli määritelty siten, että tutkimuksiin otettiin mukaan vain tutkittavia, joilla oli uusiutunut tai pitkittynyt tauti. Tutkimuksiin mukaan otettujen potilaiden silmien ominaisuudet lähtötilanteessa esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2. Tutkimuksessa hoidettavien silmien ominaisuudet lähtötilanteessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT): PSV-FAI-001 ja PSV-FAI-005

Hoitoaikeen mukainen potilasjoukko				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	Fluosinolonia-asetonidi-implantaatti (N = 87)	Lumeinjektio (N = 42)	Fluosinolonia-asetonidi-implantaatti (N = 101)	Lumeinjektio (N = 52)
Laseilla korjattu näöntarkkuus, kirjainta, keskiarvo (keskihajonta)	66,9 (15,49)	64,9 (15,53)	66,4 (15,85)	63,6 (16,82)
Lasiaissamentuman vaikeusaste 0/0.5+	48 (55,2)	21 (50,0)	37 (36,6)	14 (27,0)
1/2+	39 (44,8)	21 (50,0)	64 (63,3)	38 (73,1)
3/4+	0	0	0	0
Etukammion soluja 0/0.5+	77 (88,5)	33 (78,6)	93 (92,0)	49 (94,3)
1/2+	10 (11,5)	9 (21,4)	8 (7,9)	3 (5,8)
3/4+	0	0	0	0
Silmänpaine, keskiarvo (keskihajonta)	13,9 (3,12)	13,6 (3,15)	13,3 (3,07)	13,1 (2,60)
Makulaturvotuksen vaikeusaste (mikrom) CST < 300	37 (42,5)	14 (33,3)	70 (69,3)	36 (69,2)
CST ≥ 300	48 (55,2)	27 (64,3)	30 (29,7)	14 (26,9)

CST = verkkokalvon keskikuopan (keskikentän) paksuus

Tiedot ovat lkm (%), ellei muuta ole mainittu.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma perustui niiden tutkittavien osuuteen, joiden uveitti ei uusiutunut satunnaistamisen ja 6. hoitokuukauden välisenä aikana, kun uusiutumiseksi määriteltiin:

a) ≥ 2 yksikön lisäys solumäärässä per HPF-kenttä (high powered field) verrattuna lähtötilanteeseen tai mihinkään käyntiajankohtaan ennen 6. hoitokuukautta tai

b) lasiaissamentuman lisäys ≥ 2 yksikköä verrattuna lähtötilanteeseen tai mihinkään käyntiajankohtaan ennen 6. hoitokuukautta tai

c) laseilla korjatun näöntarkkuuden heikentyminen ≥ 15 kirjainta verrattuna lähtötilanteeseen tai mihinkään käyntiajankohtaan ennen 6. hoitokuukautta.

Kaikkien uusiutumisen määrittämiseen käytettyjen kriteerien piti liittyä vain ei-infektiiviseen uveittiin. Jos tutkittavalla ei aiemmin ollut kohdissa a, b tai c määriteltyä uusiutumista, mutta tutkittava käytti tutkimuksessa hoidettavan silmän hoitoon jotakin systeemistä kortikosteroidia tai immunosuppressiivista lääkeainetta tai silmän sisään / silmää ympäröivään kudokseen annosteltavaa tai paikallisesti käytettävää kortikosteroidia milloin tahansa tutkimuksen aikana ennen 6. hoitokuukautta, taudin katsottiin uusiutuneen. Uusiutuminen voitiin hoitaa tutkimussuunnitelmassa määriteltyjen kriteerien mukaan tavanomaista hoitokäytäntöä noudattaen.

Kummassakin vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa saavutettiin ensisijainen päätetapahtuma (ks. taulukot 3 ja 4) ensisijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman tulosten osalta, kun tutkimuksessa hoidettavan silmän uveittiin uusiutumisen osuutta verrattiin lumeinjektion saaneeseen vertailuryhmään.

Taulukko 3. Niiden tutkittavien osuus, joilla uveitti uusiutui tutkimuksessa hoidettavassa silmässä 6 kuukauden kuluessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT): PSV-FAI-001 ja PSV-FAI-005

Hoitoaikeen mukainen potilasjoukko				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	Fluosinoloni-asetonidi-implantaatti (N = 87)	Lumeinjektio (N = 42)	Fluosinoloni-asetonidi-implantaatti (N = 101)	Lumeinjektio (N = 52)
Uusiutuminen 6 kuukauden kuluessa, n (%)	24 (27,6)	38 (90,5)	26 (25,7 %)	31 (59,6 %)
Ei uusiutumista 6 kuukauden kuluessa, n (%)	63 (72,4)	4 (9,5)	75 (74,3 %)	21 (40,4 %)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹				
Kerroinsuhde	24,94		4,26	
95 %:n luottamusväli	8,04; 77,39		2,09; 8,67	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
Ero lumeinjektioon verrattuna ²				
Prosentuaalinen ero	62,9 %		33,9 %	
95 %:n luottamusväli	(50,0 %; 75,8 %)		(18,0 %; 49,7 %)	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	

¹ Kerroinsuhde ja 95 %:n luottamusväli perustuvat Mantel-Haenszelin testiin. p-arvo on saatu jatkuvuuskorjatusta khiin neliö -testistä, jossa tutkimusryhmien välillä verrattiin niiden tutkittavien lukumäärää, joilla uveitti oli tai ei ollut uusiutunut 6. hoitokuukauden jälkeen.

² p-arvo perustuu yleistä yhteyttä selvittäneeseen Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testiin, jossa hoitoryhmien välillä verrattiin niiden tutkittavien lukumäärää, joilla uveitti oli tai ei ollut uusiutunut 6. hoitokuukauden jälkeen.

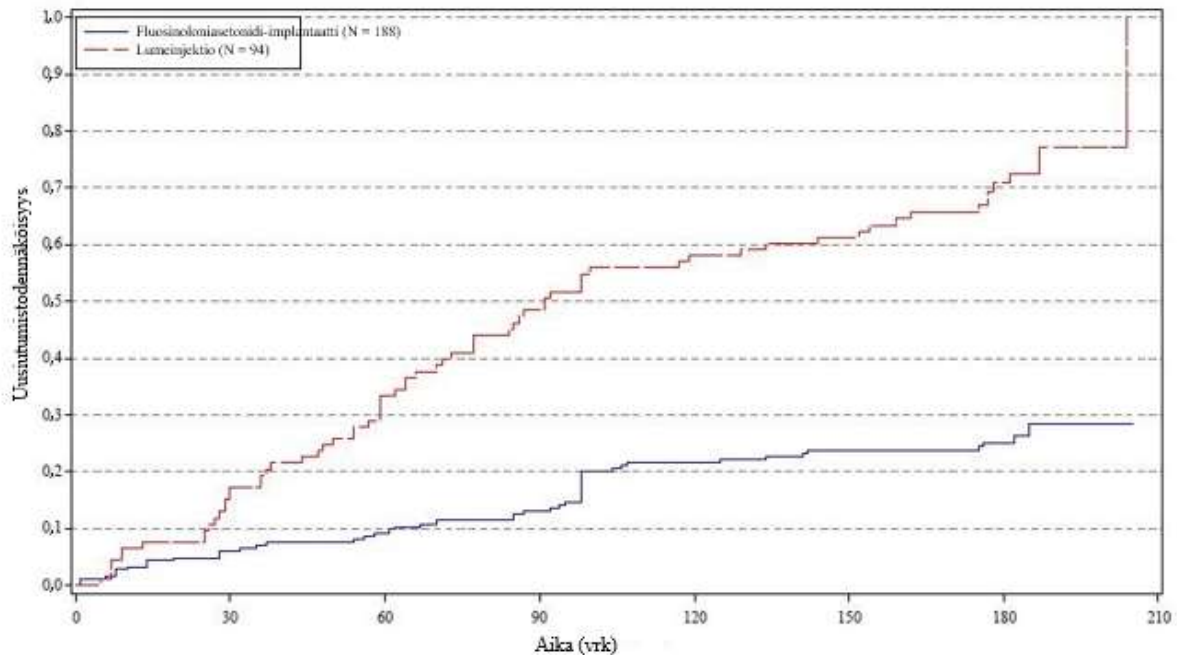
Taulukko 4. Niiden tutkittavien osuus, joilla uveitti uusiutui tutkimuksessa hoidettavassa silmässä 6 kuukauden kuluessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT): yhdistetyt uveittitutkimukset

Hoitoaikeen mukainen potilasjoukko		
	Fluosinoloni-asetonidi-implantaatti (N = 188)	Lumeinjektio (N = 94)
Uusiutuminen 6 kuukauden kuluessa, n (%)	50 (26,6)	69 (73,4)
Ei uusiutumista 6 kuukauden kuluessa, n (%)	138 (73,4)	25 (26,6)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹		
Kerroinsuhde	7,62	
95 %:n luottamusväli	(4,35; 13,34)	
p-arvo	< 0,001	
Ero lumeinjektioon verrattuna ²		
Prosentuaalinen ero	46,8 %	
95 %:n luottamusväli	(35,9 %; 57,8 %)	
p-arvo	< 0,001	

¹ Kerroinsuhde ja 95 %:n luottamusväli perustuvat Mantel-Haenszelin testiin. p-arvo on saatu jatkuvuuskorjatusta khiin neliö -testistä, jossa tutkimusryhmien välillä verrattiin niiden tutkittavien lukumäärää, joilla uveitti oli tai ei ollut uusiutunut 6. hoitokuukauden jälkeen.

² p-arvo perustuu yleistä yhteyttä selvittäneeseen Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testiin, jossa hoitoryhmien välillä verrattiin niiden tutkittavien lukumäärää, joilla uveitti oli tai ei ollut uusiutunut 6. hoitokuukauden jälkeen.

Kuva 4. Kaplan-Meierin kuvaaja ajasta uveiitin ensimmäiseen uusiutumiseen tutkimuksessa hoidettavassa silmässä 6. hoitokuukauden jälkeen (ITT): yhdistetyt uveiittitutkimukset



Uveiitin uusiutumiseen kuluneen ajan kahta jakaumaa vertaileva p-arvo ($p < 0,001$) perustuu log-rank-testiin. Tutkimuksessa hoidetun silmän uveiitin uusiutumisen 6. hoitokuukauden jälkeen raportoitiin olleen hoitoaikeiden mukaisessa potilasjoukossa huomattavasti ($p < 0,001$) harvinaisempaa iluvieryhmässä (37,9 %) verrattuna lumenjektioita saaneeseen ryhmään (97,6 %); lumenjektioiden suhteen todetun eron kerroinsuhde oli 67,09 (95 %:n luottamusväli: 8,81, 511,06).

Ensimmäiseksi käynnistyneen vaiheen 3 tutkimuksen (PSV-FAI-001) 36 kuukauden tulokset osoittivat tehon säilyneen (ks. taulukosta tutkimuksen PSV-FAI-001 ensisijaista tehon päätetapahtumaa koskevat tulokset, joissa niiden potilaiden osuutta, joiden tutkimuksessa hoidetussa silmässä uveitti uusiutui, verrataan lumevalmistetta saaneeseen vertailuryhmään sekä kuva, jossa esitetään vertailu ajasta uveiitin uusiutumiseen näissä hoitoryhmissä).

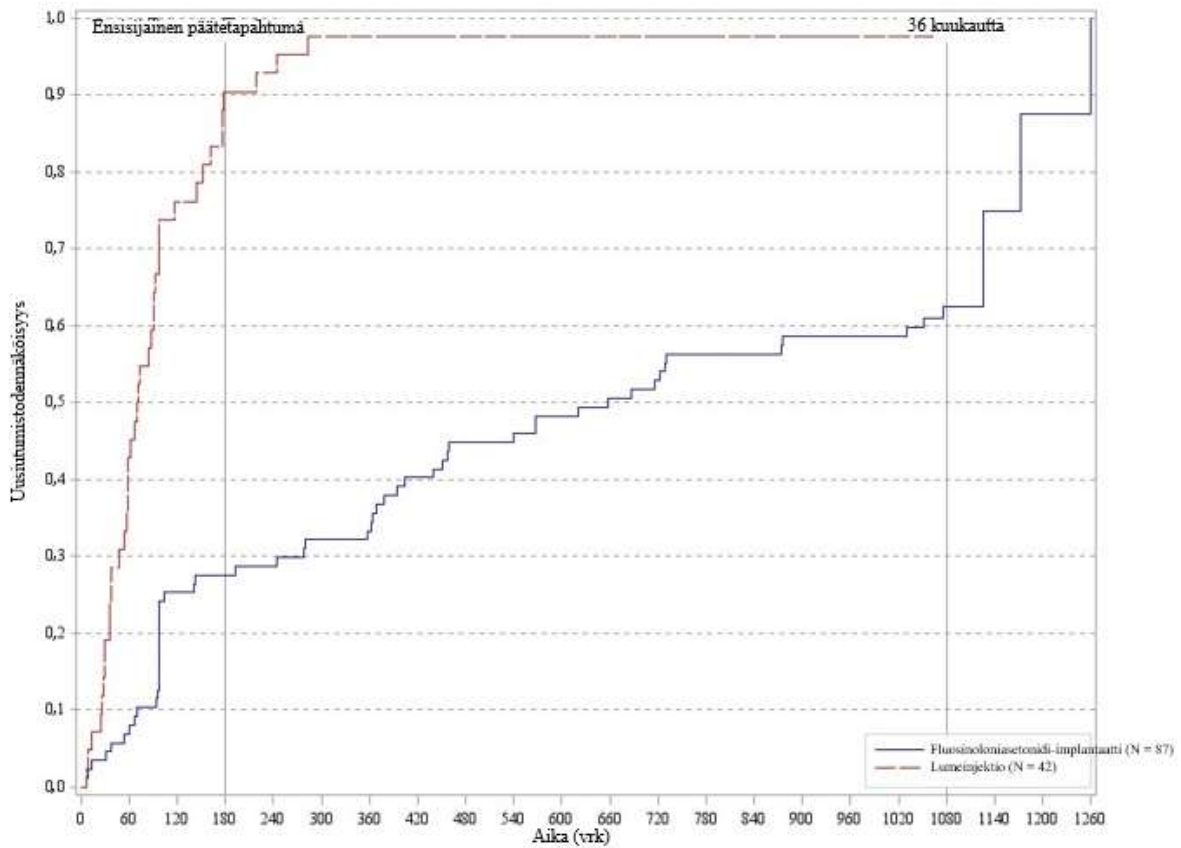
Taulukko 5. Niiden tutkittavien osuus, joiden tutkimuksessa hoidettavassa silmässä uveitti uusiutui 36 kuukauden kuluessa (hoitoaikeiden mukainen potilasjoukko, ITT) PSV-FAI-001

Hoitoaikeiden mukainen potilasjoukko		
	Fluosinoloniasetonidi-implantaatti (N = 87)	Lumeinjektio (N = 42)
Uusiutuminen 36 kuukauden kuluessa, n (%)	57 (65,5 %)	41 (97,6 %)
Ei uusiutumista 36 kuukauden kuluessa, n (%)	30 (34,5 %)	1 (2,4 %)
Ero lumenjektioon verrattuna ¹		
Kerroinsuhde	21,58	
95 %:n luottamusväli	(2,83; 164,70)	
p-arvo	< 0,001	
Ero lumenjektioon verrattuna ²		
Prosentuaalinen ero	32,1 %	
95 %:n luottamusväli	(21,1 %; 43,1 %)	
p-arvo	< 0,001	

¹ Kerroinsuhde ja 95 %:n luottamusväli perustuvat Mantel-Haenszelin testiin. p-arvo on saatu jatkuvuuskorjatusta khiin neliö -testistä, jossa tutkimusryhmien välillä verrattiin niiden tutkittavien lukumäärää, joilla uveitti oli tai ei ollut uusiutunut 36 kuukauden jälkeen.

² p-arvo perustuu yleistä yhteyttä selvittäneeseen Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testiin, jossa hoitoryhmien välillä verrattiin niiden tutkittavien lukumäärää, joilla uveitti oli tai ei ollut uusiutunut 36 kuukauden jälkeen.

Kuva 5. Kaplan-Meierin kuvaaja ajasta uveittiin ensimmäiseen uusiutumiseen tutkimuksessa hoidettavassa silmässä 36 kuukauden jälkeen (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT): PSV-FAI-001



Hoitoaikeen mukaisessa (ITT) potilasjoukossa tutkimuksessa hoidetun silmän uveitin uusiutumisen 36 kuukauden kuluessa raportoitiin olleen huomattavasti harvinaisempaa ($p < 0,001$) Iluvien-ryhmässä verrattuna lumeinjektioita saaneeseen ryhmään.

Taulukko 6. Tutkimuksessa hoidettavassa silmässä 6 kuukauden kuluessa tapahtuneiden uveiitin uusiutumisten lukumäärä (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT): PSV-FAI-001 ja PSV-FAI-005

Hoitoaikeen mukainen potilasjoukko				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	Fluosinoloniasetonidi-implantaatti (N = 87)	Lumeinjektio (N = 42)	Fluosinoloniasetonidi-implantaatti (N = 101)	Lumeinjektio (N = 52)
Uusiutumisten kokonaislukumäärä	36	70	59	53
Niiden potilaiden lukumäärä, joilla vähintään yksi uusiutumiskerta	24	38	26	31
Uusiutumiskertojen lukumäärä potilasta kohden				
N	87	42	101	52
Keskiarvo (keskihajonta)	0,4 (0,76)	1,7 (1,07)	0,6 (1,34)	1,0 (1,21)
Mediaani	0,0	1,0	0,0	1,0
Minimi, maksimi	(0; 3)	(0; 5)	(0; 9)	(0; 6)
0	63 (72,4 %)	4 (9,5 %)	75 (74,3 %)	21 (40,4 %)
1	14 (16,1 %)	18 (42,9 %)	12 (11,9 %)	18 (34,6 %)
2	8 (9,2 %)	10 (23,8 %)	4 (4,0 %)	8 (15,4 %)
3	2 (2,3 %)	9 (21,4 %)	7 (6,9 %)	3 (5,8 %)
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,9 %)
5	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
> 5	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,9 %)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹				
Estimaatti	-1,3		-0,4	
95 %:n luottamusväli	(-1,62; -0,88)		(-0,87; 0,00)	
p-arvo	< 0,001		0,051	

¹p-arvo perustuu yhden näytteen varianssianalyysiin, jossa hoitoryhmä on kiinteä vaikutus verrattaessa uveiitin uusiutumiskertojen lukumäärää 36 kuukauden aikana.

Taulukko 7. Tutkimuksessa hoidettavassa silmässä 36 kuukauden kuluessa tapahtuneiden uveiitin uusiutumisten lukumäärä (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT): PSV-FAI-001

Hoitoaikeen mukainen potilasjoukko		
	Fluosinoloniasetonidi-implantaatti (N = 87)	Lumeinjektio (N = 42)
Uusiutumisten kokonaislukumäärä	149	223
Niiden potilaiden lukumäärä, joilla vähintään yksi uusiutumiskerta	57	41
Uusiutumiskertojen lukumäärä potilasta kohden		
N	87	42
Keskiarvo (keskihajonta)	1,7 (2,42)	5,3 (3,84)
Mediaani	1,0	5,0
Minimi, maksimi	(0, 15)	(0, 15)
0	30 (34,5 %)	1 (2,4 %)
1	29 (33,3 %)	5 (11,9 %)
2	7 (8,0 %)	7 (16,7 %)

3	8 (9,2 %)	4 (9,5 %)
4	4 (4,6 %)	3 (7,1 %)
5	2 (2,3 %)	5 (11,9 %)
> 5	7 (8,0 %)	17 (40,5 %)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹		
Estimaatti	-3,6	
95 %:n luottamusväli	(-4,89, -2,30)	
p-arvo	< 0,001	

¹ p-arvo perustuu yhden näytteen varianssianalyysiin, jossa hoitoryhmä on kiinteä vaikutus verrattaessa uveitiin uusiutumiskertojen lukumäärää 36 kuukauden aikana.

Iluvien-hoitoa saaneilla potilailla oli merkittävästi vähemmän uusiutumiskertoja 36 kuukauden aikana verrattuna lumehoitoa saaneisiin (1,7 uusiutumiskertaa vs. 5,3 uusiutumiskertaa, $p < 0,001$).

Taulukko 8. Tutkimuksessa hoidettavaan silmään uveitiin vuoksi annettujen lisähoitokertojen lukumäärä 6 kuukauden kuluessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT): PSV-FAI-001 ja PSV-FAI-005

Hoitoaikeen mukainen potilasjoukko				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	Fluosiinoloniasetonidi-implantaatti (N = 87)	Lumeinjektio (N = 42)	Fluosiinoloniasetonidi-implantaatti (N = 101)	Lumeinjektio (N = 52)
Systeemisesti käytettävät steroidit tai immunosuppressiiviset lääkkeet				
Uusiutumiskertojen kokonaislukumäärä	21	24	25	14
Niiden tutkittavien lukumäärä, joilla vähintään yksi uusiutumiskerta	13 (14,9 %)	16 (38,1 %)	14 (13,9 %)	11 (21,2 %)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹				
Prosentuaalinen ero	23,2 %		7,3 %	
95 %:n luottamusväli	(6,7 %; 39,6 %)		(-5,7 %; 20,3 %)	
p-arvo	0,003		0,249	
Silmän sisään / silmää ympäröivään kudokseen annettavat steroidit				
Uusiutumiskertojen kokonaislukumäärä	5	35	2	19
Niiden tutkittavien lukumäärä, joilla vähintään yksi uusiutumiskerta	5 (5,7 %)	24 (57,1 %)	2 (2 %)	19 (36,5 %)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹				
Prosentuaalinen ero	51,4 %		34,6 %	
95 %:n luottamusväli	(35,7 %; 67,1 %)		(21,2 %; 47,9 %)	
p-arvo	< 0,001		< 0,001	
Paikallisesti käytettävät steroidit				
Uusiutumiskertojen kokonaislukumäärä	17	22	11	17

Niiden tutkittavien lukumäärä, joilla vähintään yksi uusiutumiskerta	15 (17,2 %)	18 (42,9 %)	10 (9,9 %)	12 (23,1 %)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹				
Prosentuaalinen ero	25,6 %		13,2 %	
95 %:n luottamusväli	(8,7 %; 42,6 %)		(0,3 %, 26,0 %)	
p-arvo	0,002		0,028	

¹ p-arvo perustuu yleistä yhteyttä selvittäneeseen Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testiin, jossa hoitoryhmien välillä verrattiin niiden tutkittavien lukumäärää, jotka olivat tai eivät olleet saaneet lisähoitoa.

Taulukko 9. Tutkimuksessa hoidettavaan silmään uveiitin vuoksi annettujen lisähoitokertojen lukumäärä 36 kuukauden kuluessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT): PSV-FAI-001

Hoitoaikeen mukainen potilasjoukko		
	Fluorinolonia- implantaatti (N = 87)	Lumeinjektio (N = 42)
Systemisesti käytettävät steroidit tai immunosuppressiiviset lääkkeet		
Uusiutumiskertojen kokonaislukumäärä	61	45
Niiden tutkittavien lukumäärä, joilla vähintään yksi uusiutumiskerta	30 (34,5 %)	21 (50,0 %)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹		
Prosentuaalinen ero	15,5 %	
95 %:n luottamusväli	(-2,6 %, 33,6 %)	
p-arvo	0,092	
silmän sisään / silmää ympäröivään kudokseen annettavat steroidit		
Uusiutumiskertojen kokonaislukumäärä	23	99
Niiden tutkittavien lukumäärä, joilla vähintään yksi uusiutumiskerta	17 (19,5 %)	29 (69,0 %)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹		
Prosentuaalinen ero	49,5 %	
95 %:n luottamusväli	(33,2 %, 65,8 %)	
p-arvo	< 0,001	
Paikallisesti käytettävät steroidit		
Uusiutumiskertojen kokonaislukumäärä	40	47
Niiden tutkittavien lukumäärä, joilla vähintään yksi uusiutumiskerta	24 (27,6 %)	24 (57,1 %)
Ero lumeinjektioon verrattuna ¹		
Prosentuaalinen ero	29,6 %	
95 %:n luottamusväli	(11,9 %, 47,2 %)	
p-arvo	0,001	

¹ p-arvo perustuu yleistä yhteyttä selvittäneeseen Cochran-Mantel-Haenszelin khiin neliö -testiin, jossa hoitoryhmien välillä verrattiin niiden tutkittavien lukumäärää, jotka olivat tai eivät olleet saaneet lisähoitoa.

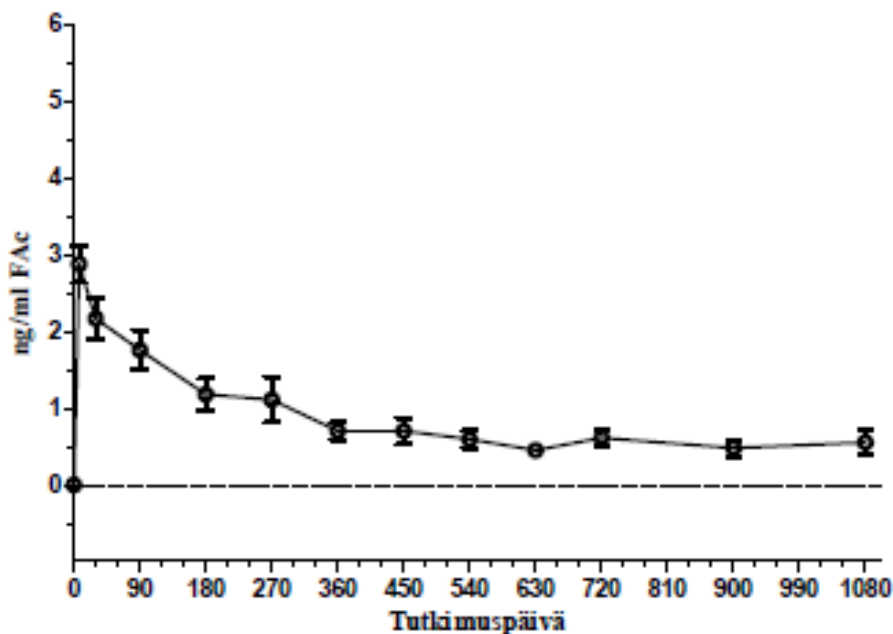
Merkittävästi harvemmat Iluvien-hoitoa saaneet potilaat verrattuna lumeinjektioon saaneisiin potilaisiin tarvitsivat lisähoitoa silmän sisään / silmää ympäröivään kudokseen annettavilla steroideilla (19,5 % vs 69,0 %, < 0,001) tai paikallisesti käytettävillä steroideilla (27,6 % vs 57,1 %, p = 0,001). Harvemmat potilaat tarvitsivat lisähoitoa systeemisillä steroideilla tai immunosuppressiivista hoitoa (34,5 % vs 50,0 %, p = 0,092),

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset lasiaiseen annettavan fluosinoloniaetonidinin käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisellä tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa (C-01-06-002, FAMOUS-tutkimus) plasman fluosinoloniaetonidipitoisuudet olivat kaikkina ajankohtina päivästä 1 kuukauteen 36 kvantitatiivisen määrittelyn alarajan (100 pg/ml) alapuolella. Kammiovedessä maksimaaliset fluosinoloniaetonidipitoisuudet havaittiin useimmilla tutkittavilla päivänä 7. Kammioveden fluosinoloniaetonidipitoisuudet laskivat ensimmäisten 3–6 kuukauden aikana ja pysyivät oleellisesti samoina kuukauden 36 loppuun asti, jos tutkittavan hoitoa ei uusittu. Jos tutkittavan hoito uusittiin, esiintyi toinen fluosinoloniaetonidinin pitoisuushuippu, joka oli samankaltainen kuin ensimmäisen annoksen jälkeen. Kammioveden fluosinoloniaetonidipitoisuudet palasivat uuden hoidon jälkeen suunnilleen samankaltaiselle tasolle kuin ensimmäisen hoidon aikana havaittiin.

Kuva 6. Kammioveden fluosinoloniaetonidipitoisuudet tutkittavilla, jotka saivat yhden Iluvien-implantaatin (FAMOUS-tutkimus)



5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeemisesti annetun fluosinoloniaetonidinin on osoitettu olevan teratogeeninen hiirille ja kaniineille. Silmän lasiaiseen annettavaa fluosinoloniaetonidia koskevia mutageenisuus-, karsinogeenisuus-, lisääntymis- tai kehitystoksisuustietoja ei ole saatavilla. Silmän lasiaiseen annettava fluosinoloniaetonidini ei ollut kuitenkaan systeemisesti mitattavissa, joten systeemisiä vaikutuksia ei odoteta ilmenevän.

Kun kaniinien silmän lasiaiseen annettiin suurempi fluosinoloniaetonidiannos kuin käytännön hoitotyössä, havaittiin paikallisia vaikutuksia (fokaalisia rappeumavaurioita mykiön takaosan polaaristen ja kortikaalisten osien säikeissä). Paikallisia vaikutuksia (fokaalista arpimuodostusta verkkokalvossa) todettiin myös kaniineilla, joita hoidettiin sekä lumelääkettä että fluosinoloniaetonidia sisältävällä laitteella. Tämäntyyppistä arpimuodostusta ei todettu kliinisesti ihmisellä, ja sen oletetaan johtuvan kaniinin ja ihmisen silmien anatomisista eroista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polyvinyylialkoholi
Polyimidiputki
Silikoniliima

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käytä välittömästi sen jälkeen, kun kansi on avattu.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.
Avaa sinetöity pakkausaluista vasta juuri ennen käyttöä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko

Implantaatti toimitetaan kertakäyttöisessä 25 gaugen neulalla varustetussa asettimessa. Yksi steriili asetin sisältää vaaleanruskean 3,5 mm pituisen lieriön muotoisen implantaatin. Asetin on pakattu muoviseen pakkausaluistaan, joka on suljettu kannella.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Hävitä asetin turvallisesti viiltävälle ja pistävälle tartuntavaaralliselle jätteelle tarkoitettussa säiliössä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alimera Sciences Europe Limited
77 Sir John Rogerson's Quay
Dublin 2
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

32121

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.1.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.3.2019