

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 uveiitti

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 uveitiin 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 suoja tuuin 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 silmääläkärin harkinnan mukaan.

Potilasta pitää tarkkailla toimenpiteen jälkeen mahdollisten komplikaatioiden, kuten endoftalmiitin, kohonneen silmänpaineen, verkkokalvon irtoamisen ja lasiaisverenvuodon 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 fluosinoloniasetonidia vapautuu pitkään, noin 36 kuukauden ajan (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Iluvien-implantaatin asettaminen silmän lasiaiseen 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 lasiaiseen annettaviin injektioihin on liittynyt endoftalmiittia, kohonnuttua tai alentunutta silmänpainetta, verkkokalvon irtoaminen ja lasiaisverenvuotoa tai lasiaisen irtoaminen. Potilasta pitää kehottaa ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittin 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 lasiaiseen annettavat kortikosteroidit saattavat aiheuttaa kaihia, kohonnuttua 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).

Näköhäiriö

Systeemisesti tai topikaalisesti käytettävien kortikosteroidien käytön yhteydessä saatetaan ilmoittaa näköhäiriöistä. Jos potilaalla esiintyy oireita, kuten näön hämärtymistä tai muita näköhäiriöitä, potilas on ohjattava silmääläkärille, joka arvioi oireiden mahdolliset syyt. Niitä voivat olla kaihi, glaukooma tai harvinaiset sairaudet, kuten sentraalinen seroosi korioretinopatia, joista on ilmoitettu systeemisten tai topikaalisten kortikosteroidien käytön jälkeen.

Diabeettista makulaturvotusta koskevat vaiheen 3 tutkimukset (FAME)

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

38 % fluosinoloniaasetonidilla hoidetuista potilaista tarvitsi silmänpainetta alentavaa lääkitystä (ks. kohta 4.8). Fluosinoloniaasetonidin 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 vitrektomialla.

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).

Fluosinoloniaasetonidin 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

Fluosinoloniaasetonidihoitoa 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 fluosinoloniaasetonidihoitoa 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 ei ole mykiön takakoteloä tai takakotelo on viallinen tai siinä on repeämä silmäleikkausten jälkeen. Hoitamattomasta implantaatin siirtymisestä voi aiheutua sarveiskalvoturvotusta, ja vaikea-asteisissa tapauksissa se voi johtaa sarveiskalvosirteen vaatimaan sarveiskalvovaurioon. Jos potilaalla on näköhäiriöitä, hänet on tutkittava implantaatin siirtymisen toteamiseksi ja hoitamiseksi varhaisvaiheessa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Silmän lasiaiseen annetun fluosinoloniaasetonidin käytöstä raskaana oleville naisille on vähän tietoja. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita silmän lasiaiseen annetun fluosinoloniaasetonidin aiheuttaman lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Vaikka silmään paikallisesti annettu

fluosinoloniasetonidi ei ole todettavissa isossa verenkierrrossa hoidon jälkeen, se on silti vahva kortikosteroidi, ja jo hyvin pieni systeeminen altistus voi olla jonkinasteinen riski kehittyvälle sikiölle. Varotoimen suositellaan Iluvien-valmisteen käytön välttämistä raskaana olevalle potilaalle.

Imetys

Systeemisesti annettu fluosinoloniasetonidi erittyy rintamaitoon. Vaikka fluosinoloniasetonidin 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 kaihileikkaus, 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 biohajoamattomien implantaattien pitkän aikavälin turvallisuutta koskevia vaikutuksia ei tunneta. Kliinisten FAME-tutkimusten kolme vuotta kattavat tiedot osoittavat, että kaihia, kohonnutta silmänpainetta ja lasiaiskellujia 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 uveittiä 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 kliinisissä tutkimuksissa (diabeettinen makulaturvotus ja uveiitti) 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 hämärtyminen (ks. myös kohta 4.4) 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), josta voi aiheutua sarveiskalvoturvotusta

* *Havaittu vain uveiittipotilailla*

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 kaihtyyppi. 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 uusintahoitona 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 %) trabekulektomiolla, 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)	
	Fluosinolonias etonidi-implantaatti	Lumeinjektio	Fluosinolonias etonidi-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, n (%)	37 (42,5)	10 (23,8)	29 (47,5)	11 (31,4)
Hypotonia, n (%)	9 (10,3)	5 (11,9)	13 (12,9)	0 (0,0)

Uveiittia 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. Terveystieteiden 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.

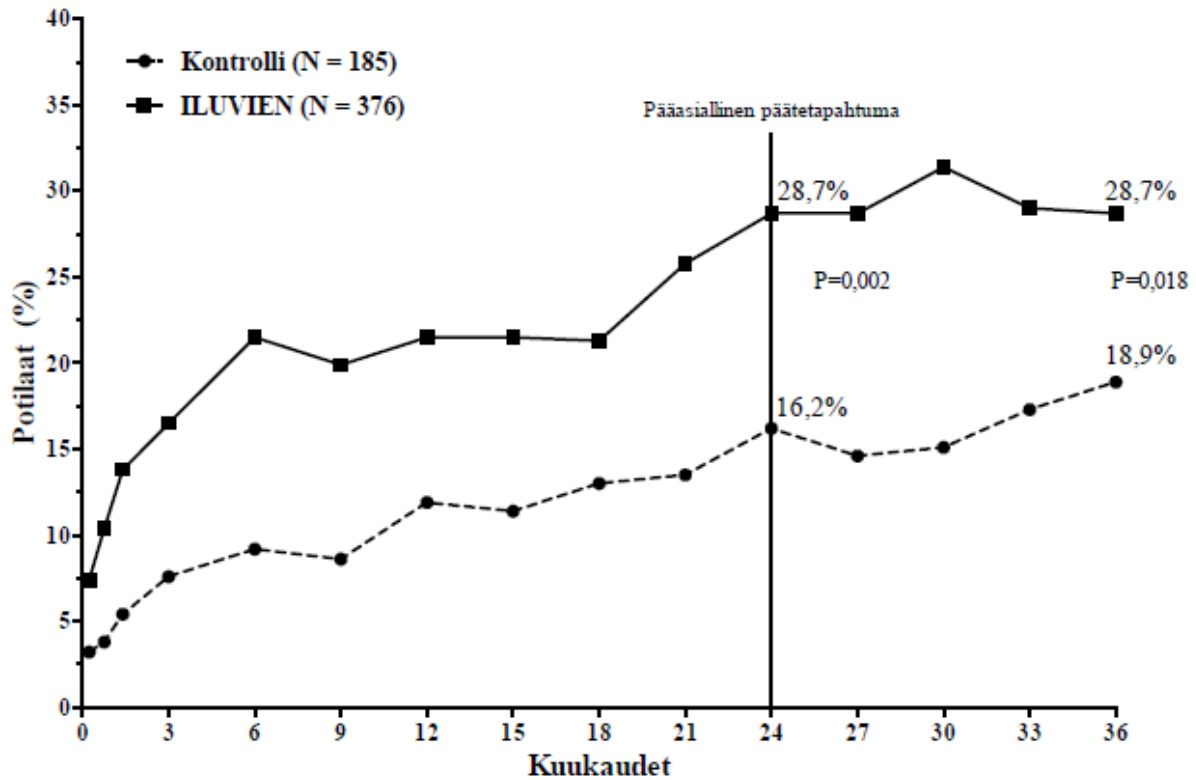
Kortikosteroidien oletetaan vaikuttavan indusoimalla fosfolipaasi A₂:ta estäviä proteiineja, joita kutsutaan yhteisnimellä lipokortiniitit. Näiden proteiinien oletetaan säätelevän voimakkaiden tulehduksenvälittäjäaineiden, kuten prostaglandiinien ja leukotrieenien, biosynteesiä estämällä niiden yhteisen 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

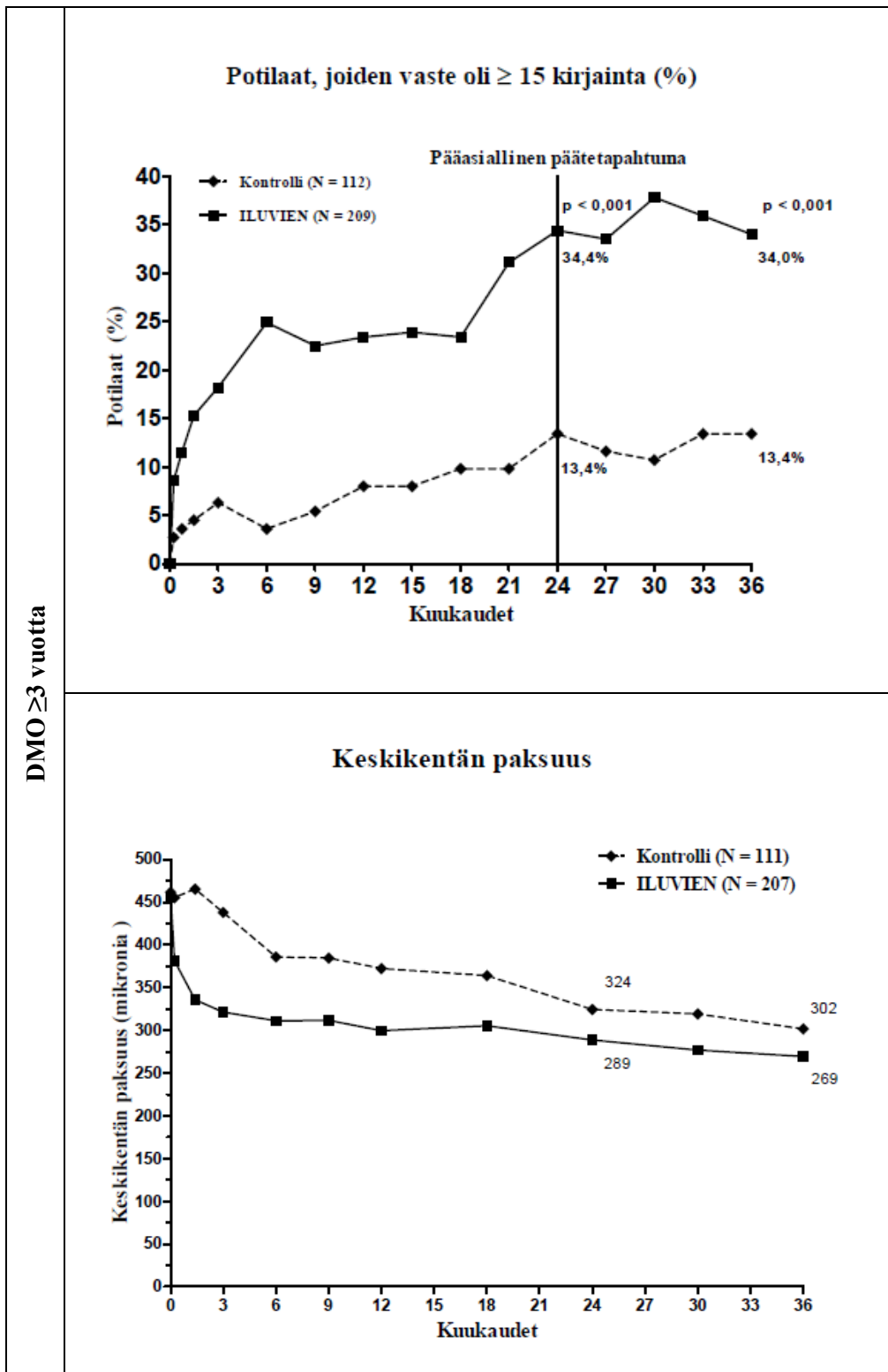
tutkimuksessa kolmen vuoden ajan. 74,4 % tutkittavista sai hoitona yhden implantaatin, 21,6 % sai kaksi implantaattia, 3,5 % sai kolme implantaattia ja 0,5 % sai neljä implantaattia (ja 0 % sai yli neljä implantaattia). Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kummassakin tutkimuksessa niiden potilaiden 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: Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani lähtötilanteesta ≥ 15 kirjainta (FAME-tutkimusten yhdistetyt tulokset)



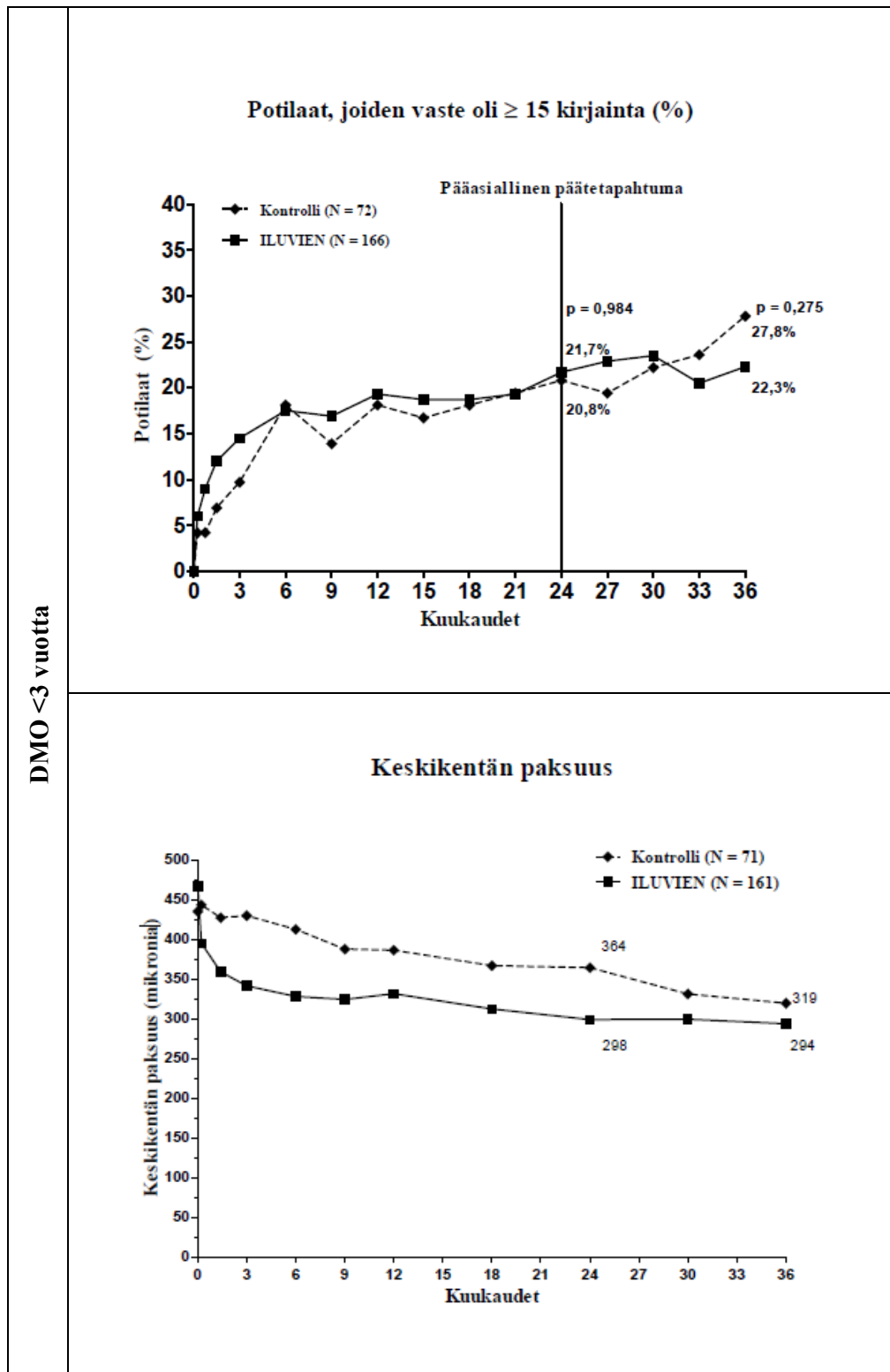
Kun tehoa arvioitiin taudin keston funktiona, potilailla, joiden diabeettisen makulaturvotuksen kesto oli yli mediaanin (≥ 3 vuotta), oli merkittävän suotuisa vaste Iluviiniin, kun taas potilailla, joiden diabeettinen makulaturvotus oli kestänyt lyhyemmän aikaa, näön paraneminen ei osoittautunut verrokkiryhmää 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 lasella 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



6-vuotinen myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehty turvallisuutta koskenut IRISS-rekisteritutkimus (M-01-12-001) päättyi. Tutkimuksessa oli mukana 556 potilaasta (695 silmästä) saadut tiedot, eikä siinä todettu turvallisuutta koskevia riskejä niiden lisäksi, jotka tunnistettiin jo FAME-tutkimuksissa.

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). Soveltuvuus kriteerit 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 (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko, ITT): PSV-FAI-001 ja PSV-FAI-005

Hoitoaikkeen 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:

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

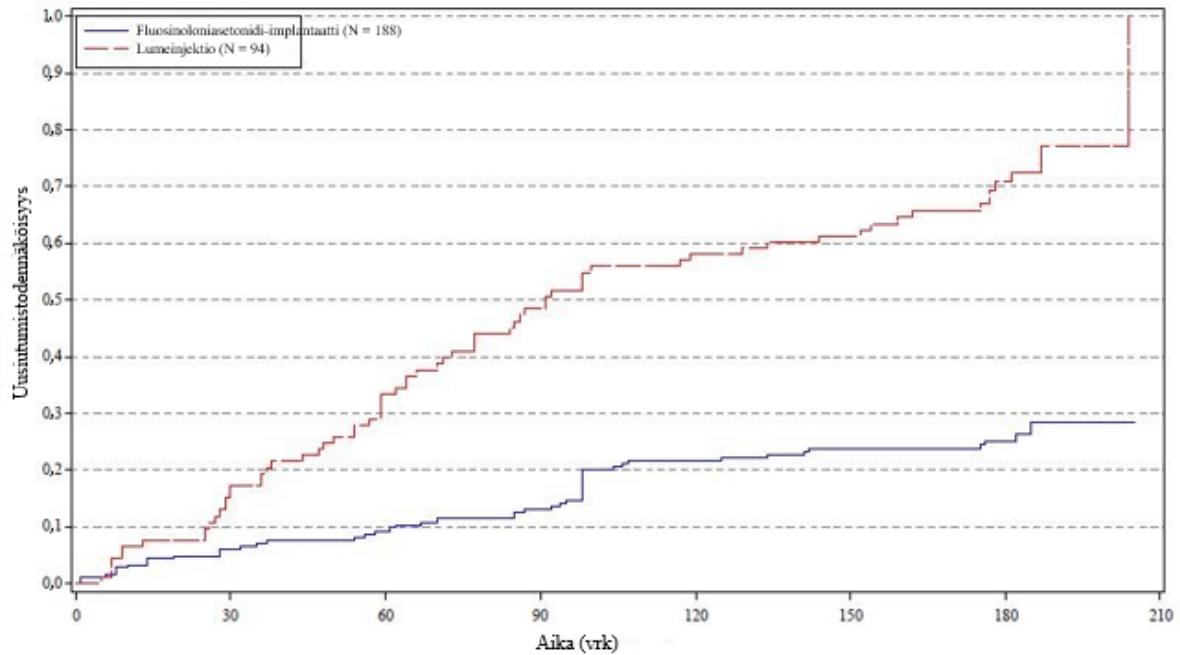
Taulukko 4. Niiden tutkittavien osuus, joilla uveitti uusiutui tutkimuksessa hoidettavassa silmässä 6 kuukauden kuluessa (hoitoaikeen mukainen potilasjoukko, ITT): yhdistetyt uveittitutkimukset

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 hoide ttavassa 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 hoitoaikkeen mukaisessa potilasjoukossa huomattavasti ($p < 0,001$) harvinaisempaa Iluvien-ryhmässä (37,9 %) verrattuna lumeinjektioita saaneeseen ryhmään (97,6 %); lumeinjektioiden 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 uveiitti uusiutui, verrataan lumevalmistetta saaneeseen vertailuryhmään sekä kuva, jossa esitetään vertailu ajasta uveiitin uusiutumiseen näissä hoitoryhmissä).

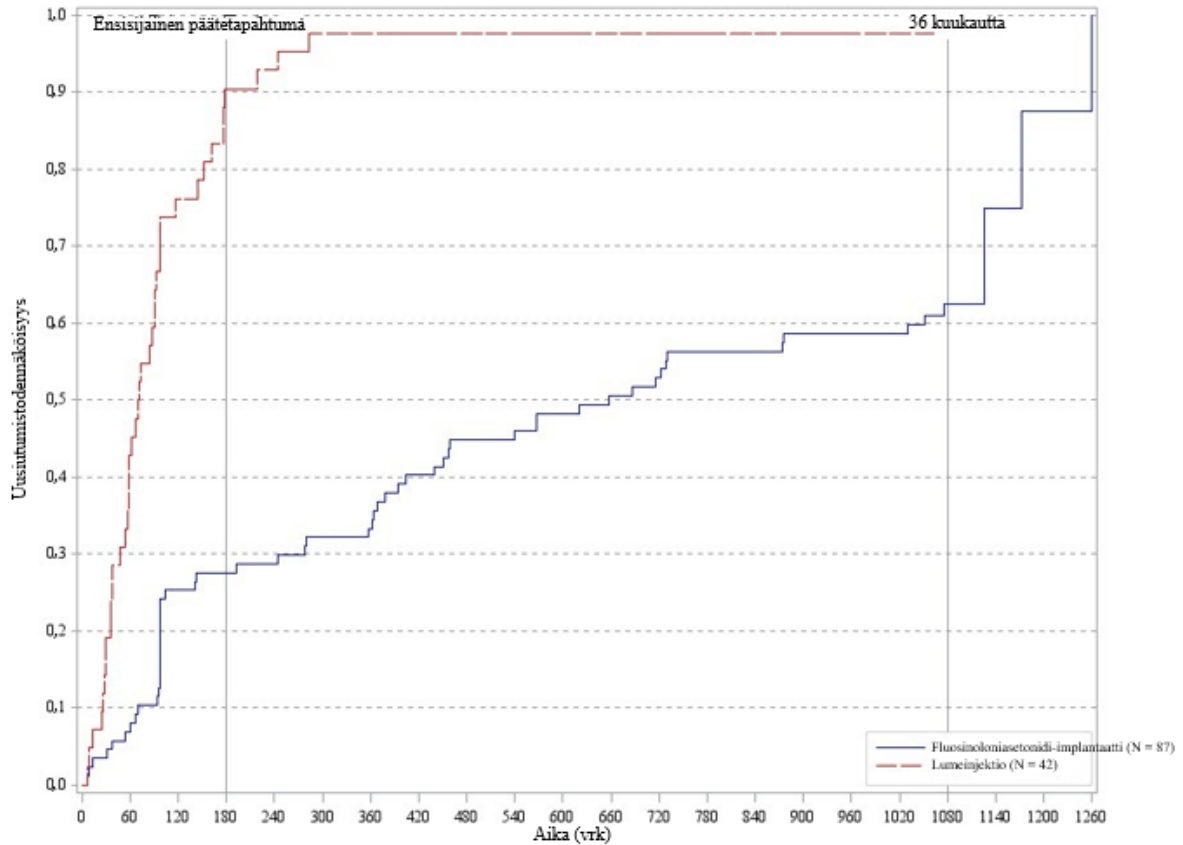
Taulukko 5. Niiden tutkittavien osuus, joiden tutkimuksessa hoide ttavassa silmässä uveiitti uusiutui 36 kuukauden kuluessa (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko, ITT) PSV-FAI-001

Hoitoaikkeen 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 lumeinjektioon verrattuna ¹		
Kerroinsuhde	21,58	
95 %:n luottamusväli	(2,83; 164,70)	
p-arvo	< 0,001	
Ero lumeinjektioon 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 uveiitti 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 (hoitoaikkeen mukainen potilasjoukko, ITT): PSV-FAI-001



Hoitoaikkeen 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	

¹ p-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 uveiitin 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 uveiitin 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 lukumääriä, 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		
	Fluorinoloniasetonidi-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 lukumääriä, jotka olivat tai eivät olleet saaneet lisähoitoa.

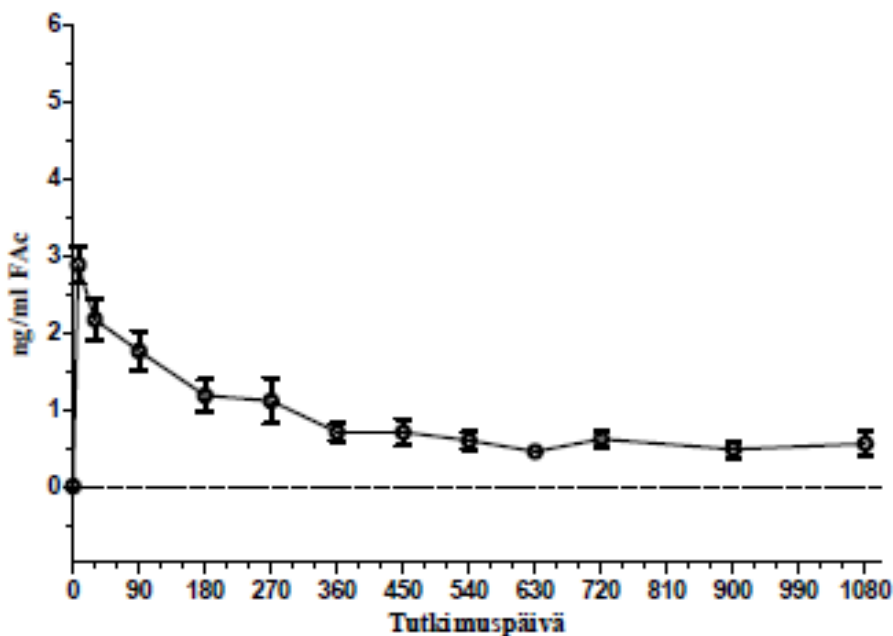
Merkittävästi harvemmat Iluvien-hoitoa saaneet potilaat verrattuna lumeinjektioon saaneisiin potilaisiin tarvitsivat lisähoitoa silmän sisään/ silmää ympäröivään kudokseen annettavilla steroideilla (19,5 % vs 69,0 %, < 0,001) tai paikallisesti käytettävillä steroideilla (27,6 % vs 57,1 %, p = 0,001).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

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset lasiaiseen annettavan fluosinoloniaetonidin 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 määrittämisen 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 fluosinoloniaetonidin 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 fluosinoloniaetonidin on osoitettu olevan teratogeeninen hiirille ja kaniineille. Silmän lasiaiseen annettavaa fluosinoloniaetonidia koskevia mutageenisuus-, karsinogeenisuus-, lisääntymis- tai kehitystoksisuustietoja ei ole saatavilla. Silmän lasiaiseen annettava fluosinoloniaetonidi 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. Tämantyyppistä 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 Kestoaika

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 pakkausaluusta 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 pakkausaluustaan, 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

25.08.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iluvien 190 mikrogram intravitrealt implantat i applikator

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 implantat innehåller 190 mikrogram fluocinolonacetamid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Intravitrealt implantat i applikator.

Ljusbrun cylinder med en storlek på cirka 3,5 mm x 0,37 mm.

Implantatapplikator med 25 gauge nål.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Iluvien är avsett för behandling av synnedsättning på grund av kroniskt diabetiskt makulaödem (DMO), som bedöms svara otillräckligt på tillgängliga behandlingar (se avsnitt 5.1).

Iluvien är avsett för att förebygga återfall av återkommande icke-infektiös uveit som påverkar det bakre ögonsegmentet (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Rekommenderad dos är ett Iluvien-implantat i det påverkade ögat. Administrering i båda ögonen samtidigt rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Varje Iluvien-implantat frigör fluocinolonacetamid i upp till 36 månader.

Diabetiskt makulaödem

Ytterligare ett implantat kan administreras efter 12 månader om patienten får försämrad syn eller ökad retinal tjocklek sekundärt till återkommande eller förvärrat diabetiskt makulaödem (se avsnitt 5.1).

Upprepade behandlingar bör inte ges såvida inte de potentiella fördelarna uppväger riskerna.

Endast patienter som har svarat otillräckligt på tidigare behandling med laserfotokoagulation eller andra tillgängliga behandlingar för diabetiskt makulaödem bör behandlas med Iluvien.

Icke-infektiös uveit som påverkar det bakre segmentet

Det saknas data som stöder återbehandling av patienter med ett nytt implantat vid användning för att förebygga återkommande icke-infektiös uveit som påverkar det bakre ögonsegmentet.

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av intravitrealt administrerat fluocinolonacetamid för en pediatrisk population för indikationen diabetiskt makulaödem.

Säkerhet och effekt för pediatrika patienter vid behandling av uveit har inte fastställts.

Särskilda populationer

Inga dosjusteringar är nödvändiga hos äldre patienter eller hos dem med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Administreringssätt

ENDAST FÖR INTRAVITREAL ANVÄNDNING.

Behandling med Iluvien är endast avsedd för intravitreal användning och ska administreras av en oftalmolog med erfarenhet av intravitreal injektioner. Den intravitreal injektionsproceduren ska göras under kontrollerade aseptiska förhållanden, vilket inkluderar användning av sterila handskar, en steril duk och ett sterilt ögonlocksspekulum (eller motsvarande). Adekvat anestesi och en bredspektrummikrobicid ska ges före injektionen.

Injektionsproceduren för Iluvien är följande:

1. Preoperativa antibiotikadroppar kan ges efter bedömning av behandlande oftalmolog.
2. Precis före injektionen ges lokalanestesi på injektionsstället (inferotemporal kvadrant rekommenderas) som en droppe följd av antingen en applikator med bomullsspets indränkt med anestetikum eller subkonjunktival administrering av lämplig anestesi.
3. Administrera 2-3 droppar av lämpligt lokalt antiseptikum i nedre fornix. Ögonlocken kan tvättas med applikatorer med bomullsspets indränkt med ett lämpligt lokalt antiseptikum. Placera ett sterilt ögonlocksspekulum. Låt patienten titta uppåt och sätt en applikator med bomullsspets indränkt med lämpligt antiseptikum mot injektionsstället. Låt det lokala antiseptikumet torka i 30-60 sekunder innan Iluvien injiceras.
4. Brickans utsida ska inte betraktas som steril. En assistent (icke-steril) ska ta ut brickan ur kartongen och undersöka att brickan och locket inte är skadade. Om de är skadade ska förpackningen inte användas. Om förpackningen är i acceptabelt skick ska assistenten dra av locket från brickan utan att vidröra insidan.
5. Kontrollera visuellt genom den förfyllda applikatorns fönster att det finns ett läkemedelsimplantat inuti.
6. Ta upp applikatorn från brickan med sterila handskar på händerna och ***vidrör endast den sterila ytan och applikatorn.*** Skyddshylsan på nålen ska inte avlägsnas innan Iluvien är klart för injektion. Före injiceringen ska applikatorns spets hållas höjt över horisontalt läge för att säkerställa att implantatet är i korrekt läge i applikatorn.
7. För att minska den mängd luft som administreras tillsammans med implantatet kräver administrationsproceduren en tvåstegsmetod. Innan nålen sticks in i ögat trycks knappen ned och skjuts till det första stoppet (vid de böjda svarta markeringarna längs med knappsskåran). Vid första stoppet släpps knappen och den kommer då att flytta sig till UPP-läget. Om knappen inte flyttas till UPP-läget, ska denna applikator inte användas.
8. Den optimala placeringen av implantatet är under synnervspapillen och bakom ekvatorn i ögat. Mät 4 millimeter inferotemporalt från hornhinnekanten med hjälp av passare.
9. Ta försiktigt av skyddshylsan från nålen och inspektera spetsen för att säkerställa att den inte är böjd.

10. Flytta försiktigt på bindhinnan så att de konjunktivala och sklerala nålingångsställena inte bildar rak linje när nålen har dragits ut. Försiktighet bör iakttas för att undvika kontakt mellan nålen och ögonlockskanten eller ögonfransarna. Stick in nålen i ögat. För att frigöra implantatet, medan knappen är i UPP-läget, skjut knappen framåt till slutet av knappskåran och dra ut nålen. Observera: Försäkra dig om att knappen är skjuten till slutet av skåran innan nålen dras ut.
11. Ta bort ögonlocksspekulumet och gör indirekt oftalmoskopi för att verifiera placeringen av implantatet, adekvat central retinal artärperfusion och frånvaro av andra komplikationer. Nedtryckning av sklera kan förbättra visualisering av implantatet. Undersökningen bör omfatta kontroll av perfusion av synnervshuvudet omedelbart efter injektionen. Omedelbar mätning av intraokulärt tryck (IOP) kan utföras efter bedömning av oftalmologen.

Efter behandlingen ska patienterna övervakas med avseende på eventuella komplikationer såsom endoftalmit, ökat intraokulärt tryck, näthinneavlossning och blödningar i glaskroppen eller glaskroppsavlossning och okulär hypotoni (har observerats upp till 8 dagar efter behandling). Biomikroskopi med tonometri ska göras mellan två och sju dagar efter injektion av implantatet.

Därefter rekommenderas att patienterna kontrolleras minst en gång i kvartalet med avseende på eventuella komplikationer, på grund av den förlängda frisättningen av fluocinolonacetonid, i cirka 36 månader (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Ett intravitreal implantat med Iluvien är kontraindicerat vid preexisterande glaukom eller aktiv eller misstänkt okulär eller periokulär infektion inklusive de flesta virusjukdomar i hornhinnan och bindhinnan, inklusive aktiv epitelial *herpes simplex*-keratit (dendritisk keratit), vaccinia-, varicella-, mykobakterieinfektioner och svampsjukdomar.

Iluvien är kontraindicerat hos patienter med:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- infektiös uveit.

4.4 Varningar och försiktighet

Intravitreal injektioner har varit förknippade med endoftalmit, ökat eller minskat intraokulärt tryck, näthinneavlossning och glaskroppsblödning eller glaskroppsavlossning. Patienterna ska instrueras att utan dröjsmål rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit. Patientövervakning inom två till åtta dagar efter injektionen kan möjliggöra tidig identifiering och behandling av ögoninfektion, minskat eller ökat intraokulärt tryck eller annan komplikation. Det rekommenderas att det intraokulära trycket därefter kontrolleras minst en gång i kvartalet.

Användning av intravitreal kortikosteroider kan orsaka katarakter, ökat intraokulärt tryck, glaukom och öka risken för sekundära infektioner.

Säkerhet och effekt för Iluvien som administreras i båda ögonen samtidigt har inte studerats. Det rekommenderas att implantatet inte administreras i båda ögonen under samma besök. Samtidig behandling av båda ögonen rekommenderas inte förrän patientens systemiska och okulära svar på det första implantatet är känt (se avsnitt 4.2).

Synrubbing

Synrubbing kan rapporteras vid systemisk och topisk användning av kortikosteroider. Om en patient inkommer med symtom såsom dimsyn eller andra synrubbingar bör man överväga att remittera patienten till en oftalmolog för utredning av möjliga orsaker. Dessa kan innefatta katarakt, glaukom eller sällsynta sjukdomar såsom central serös korioretinopati (CSCR), som har rapporterats efter användning av systemiska och topiska kortikosteroider.

Fas 3 studier vid diabetiskt makulaödem (FAME)

80 % av de fakiska försökspersoner som behandlades med fluocinolonacetonid genomgick kataraktkirurgi (se avsnitt 4.8). Fakiska patienter ska noggrant observeras för tecken på katarakt efter behandlingen.

38 % av de patienter som behandlades med fluocinolonacetonid behövde behandling med läkemedel som sänkte det intraokulära trycket (se avsnitt 4.8). Fluocinolonacetonid ska användas med försiktighet hos patienter med högt intraokulärt tryck före behandling och det intraokulära trycket måste övervakas noga. Om det intraokulära trycket inte skulle svara på läkemedel eller behandlingar som sänker det intraokulära trycket kan Iluvien-implantatet avlägsnas med vitrektomi.

24 % av försökspersonerna i den shambehandlade gruppen behandlades vid någon tidpunkt med antingen antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande läkemedel jämfört med 27 % av de Iluvien-behandlade försökspersonerna. Försökspersoner som behandlades med Iluvien samtidigt eller inom 30 dagar efter avslutad behandling med antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande läkemedel fick en något högre incidens av konjunktival blödning jämfört med shambehandlade försökspersoner (0,5 % hos shambehandlade och 2,7 % hos Iluvien-behandlade). Den enda andra händelse som rapporterades med högre incidenstal hos Iluvien-behandlade försökspersoner var ögonoperationskomplikation (0 % hos shambehandlade och 0,3 % hos Iluvien-behandlade).

Det finns begränsad erfarenhet av effekten av fluocinolonacetonid i ögon efter vitrektomi. Det är troligt att läkemedelsclearance ökar efter vitrektomi, även om jämviktskoncentrationerna inte förväntas bli påverkade. Detta kan förkorta implantatets effektduration.

Fas 3 studier vid uveit

I studierna gällande uveit genomgick patienter som behandlades med fluocinolonacetonid intravitreal implantat kataraktkirurgi. Fakiska patienter ska noggrant observeras för tecken på katarakt efter behandlingen.

Dessutom fick vissa patienter förhöjt intraokulärt tryck som krävde behandling med läkemedel som sänker det intraokulära trycket.

I studier fick patienter som behandlades med fluocinolonacetonid hypotoni som uppkom efter några dagars behandling, flera fall dag 1 och det flesta förbättrades inom en vecka. Det rekommenderas att patienterna kontrolleras för ökning eller minskning av det intraokulära trycket genast efter och inom två till åtta dagar efter injektionen.

Vid behandling av patienter med uveit är det mycket viktigt att utesluta eventuella infektiösa orsaker till uveit innan behandling med Iluvien inleds.

Det är möjligt att implantatet förflyttar sig till den främre ögonkammaren, särskilt hos patienter som saknar bakre linskapsel eller har någon defekt eller bristning i bakre kapseln efter intraokulära operationer. Om implantatmigrationen inte behandlas kan det leda till hornhinneödem och i svåra fall till skador på hornhinnan som kräver ett hornhinnetransplantat. Patienter som klagar på synstörningar ska undersökas för att möjliggöra tidig diagnos och hantering av implantatmigration.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av intravitreal administrerad fluocinolonacetonid hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter för intravitreal administrerad fluocinolonacetonid (se avsnitt 5.3). Även om fluocinolonacetonid inte kan detekteras i den systemiska cirkulationen efter lokal intraokulär behandling, är fluocinolonacetonid

trots allt en potent kortikosteroid och även mycket låga nivåer av systemisk exponering kan utgöra en risk för det växande fostret. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att undvika användning av Iluvien under graviditet.

Amning

Systemiskt administrerad fluocinolonacetonid utsöndras i bröstmjölk. Trots att den systemiska exponeringen hos ammande kvinnor förväntas vara mycket låg då fluocinolonacetonid administreras intravitreallyt, måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avstå från behandling med Iluvien efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata. Effekter på fertilitet hos män eller kvinnor är osannolika eftersom den systemiska exponeringen för intravitreallyt administrerad fluocinolonacetonid är mycket låg.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Iluvien har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna kan få tillfälligt nedsatt syn efter administrering av Iluvien och bör avstå från att framföra fordon och använda maskiner tills synen har normaliserats.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Diabetiskt makulaödem

Intravitreallyt administrerad fluocinolonacetonid utvärderades hos 768 försökspersoner (375 personer i gruppen med en Iluvien-dos på 0,2 mikrog/dag och 393 personer i gruppen med en Iluvien-dos på 0,5 mikrog/dag) med diabetiskt makulaödem i de kliniska FAME-prövningarna. De mest frekvent rapporterade läkemedelsbiverkningarna omfattade kataraktoperation, katarakt och ökat intraokulärt tryck.

I fas 3-studierna behövde 38,4 % av de försökspersoner som behandlades med Iluvien få läkemedel som sänkte det intraokulära trycket och 4,8 % behövde genomgå operationer som sänkte det intraokulära trycket. Användningen av läkemedel som sänkte det intraokulära trycket var likartad hos försökspersoner som fick två eller flera behandlingar med Iluvien.

Två fall av endoftalmit rapporterades hos försökspersoner som behandlades med Iluvien under fas 3-studierna. Detta motsvarar ett incidenstal på 0,2 % (2 fall delat med 1 022 injektioner).

Då majoriteten av försökspersonerna i de kliniska FAME-prövningarna endast fick ett implantat (se avsnitt 5.1), är de långsiktiga säkerhetskONSEKVENSerna av retention av det icke biologiskt nedbrytbara implantatet inuti ögat inte kända. I de kliniska FAME-prövningarna visade 3-årsdata att händelser såsom katarakt, ökat intraokulärt tryck och glaskroppsgrumlingar förekom endast något oftare hos försökspersoner som fick två eller fler implantat. Detta anses vara en funktion av den ökade exponeringen för läkemedlet snarare än en effekt av själva implantatet. I icke-kliniska studier fanns det inga tecken på ökade säkerhetsproblem annat än linsförändringar i kaninögon med 2-4 implantat under 24 månader. Implantatet är tillverkat av polyimid och liknar i allt väsentligt en intraokulär linshaptik; implantatet förväntas därför förbli inert inuti ögat.

Icke-infektiös uveit som påverkar det bakre segmentet

Säkerhetsprofilen för icke-infektiös uveit som påverkar det bakre ögonsegmentet baserar sig på två pivotala uveitstudier (PSV-FAI-001 och PSV-FAI-005) under 36 månader. För tillfället finns tillgängliga data för 36 månader från PSV-FAI-001 och för 12 månader från PSV-FAI-005. De

vanligaste rapporterade biverkningarna innefattade ökat intraokulärt tryck, katarakt och konjunktival blödning. Biverkningar som var mindre vanliga men allvarligare var blödning i synnervspapillen och näthinneavlossning.

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar från fas III kliniska studier (DMO och uveit) och spontana rapporter bedömdes vara behandlingsrelaterade och klassificerades i enlighet med följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	<i>Mindre vanliga:</i> endoftalmit
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> huvudvärk
Ögon	<i>Mycket vanliga:</i> katarakt ¹ , ökat intraokulärt tryck ² <i>Vanliga:</i> glaukom ³ , näthinneavlossning, blödning i synnervspapillen*, glaskroppsblödning, nedsatt synskärpa, synfälsdefekt*, makulafibros*, konjunktival blödning ⁴ , dimsyn (se även avsnitt 4.4) ⁵ , lågt tryck i ögat ⁶ , glaskroppsgrumlingar ⁷ , celler i främre ögonkammaren*, opacitet i glaskroppen*, känsla av främmande föremål i ögonen*, torra ögon*, fotopsi*, ögonsmärta ⁸ . <i>Mindre vanliga:</i> retinalkärlsocklusion ⁹ , synnervsstörning, makulopati, optikusatrofi, konjunktivalt sår, neovaskularisering i iris, retinala exsudat, glaskroppsdegeneration, glaskroppsavlossning, åderhinneavlossning*, hornhinneerosion*, hornhinneavlagringar, grumling av bakre linskapseln, sammanväxning av iris, blefarospasm*, ögonödem* ¹⁰ , okulär hyperemi, förtunning av sklera, flytningar från ögat, klåda i ögat
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<i>Mindre vanliga:</i> utstötning av implantat, implantat i synlinjen, behandlingskomplikationer, behandlingsrelaterad smärta
Kirurgiska och medicinska åtgärder	<i>Mycket vanliga:</i> kataraktoperation <i>Vanliga:</i> trabekulektomi, glaukomkirurgi, vitrektomi, trabekuloplastik <i>Mindre vanliga:</i> avlägsnande av utstött implantat från sklera
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanliga:</i> förskjutning (dislokation) av implantat (implantatmigration) vilket kan leda till hornhinneödem

*Har endast observerats hos patienter med uveit

¹ Inkluderar MedDRA-termer för katarakt (UNS), subkapsulär katarakt, kortikal katarakt, nukleär katarakt och diabetisk katarakt.

² Inkluderar MedDRA-termer för ökat intraokulärt tryck och okulär hypertension.

³ Inkluderar MedDRA-termer för glaukom, öppenvinkelglaukom, borderline-glaukom, ökad papillekavation och C/D-kvot (cup/disc ratio).

⁴ Inkluderar MedDRA-termer för konjunktival blödning, konjunktival hyperemi.

⁵ Inkluderar MedDRA-termer för dimsyn och nedsatt syn.

⁶ Inkluderar MedDRA-termer för minskat intraokulärt tryck.

⁷ Inkluderar MedDRA-termer för myodesopsi.

⁸ Inkluderar MedDRA-termer för ögonsmärta, ögonirritation och ögonobehag.

⁹ Inkluderar MedDRA-termer för retinal venocklusion, retinal artärocklusion och retinal kärlocklusion.

¹⁰ Inkluderar MedDRA-termer för ögonödem, konjunktivalt ödem, kornealödem.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka katarakter och ökat intraokulärt tryck. De frekvenser som anges nedan återspeglar fynden hos alla patienter i FAME-studierna. De observerade

frekvenserna hos patienter med kroniskt diabetiskt makulaödem skiljde sig inte signifikant från dem hos den totala populationen.

Fas 3 studier vid diabetiskt makulaödem

Incidensen av katarakt hos fakiska försökspersoner var cirka 82 % hos Iluvien-behandlade försökspersoner och 50 % hos shambehandlade försökspersoner i de kliniska fas 3-prövningarna. 80 % av fakiska försökspersoner som behandlades med Iluvien behövde genomgå kataraktoperation vid år 3 jämfört med 27 % av de shambehandlade försökspersonerna, och de flesta försökspersoner behövde genomgå operation vid 21 månader. Bakre subkapsulär katarakt är den vanligaste typen av kortikosteroidrelaterad katarakt. Operation av denna typ av katarakt är svårare och kan vara förknippad med större risk för kirurgiska komplikationer.

I DMO-studierna exkluderades försökspersoner med ett intraokulärt tryck på >21 mm Hg före behandling. Incidensen av ökat intraokulärt tryck var 37 %, och 38 % av försökspersonerna behövde läkemedel som sänkte det intraokulära trycket och hälften av dessa behövde minst två läkemedel för att få kontroll över det intraokulära trycket. Användningen av läkemedel som sänkte det intraokulära trycket var likartad hos försökspersoner som fick förnyad behandling med ytterligare ett implantat under studien. Dessutom behövde 5,6 % (21/375) av de försökspersoner som fick ett implantat en kirurgisk behandling eller laserbehandling för att få kontroll över det intraokulära trycket (trabekuloplastik 5 (1,3 %), trabekulektomi 10 (2,7 %), endocykloablation 2 (0,5 %) och andra kirurgiska behandlingar 6 (1,6 %)).

I subgruppen med försökspersoner med högre intraokulärt tryck än mediantrycket före behandling (>15 mm Hg), behövde 47 % läkemedel som sänkte det intraokulära trycket och andelen kirurgiska behandlingar eller laserbehandlingar ökade till 7,1 %. I denna subgrupp fanns det 5 (2,2 %) försökspersoner som behandlades med trabekuloplastik, 7 (3,1 %) med trabekulektomi, 2 (0,9 %) med endocykloablation och 4 (1,8 %) med andra kirurgiska behandlingar av glaukom.

Fas 3 studier vid uveit

Tabell 1. Biverkningar såsom IOP, katarakt och hypotoni i intent to treat (ITT) PSV-FAI-001- och PSV-FAI-005-populationerna.

ITT-population				
	PSV-FAI-001 (36 månader)		PSV-FAI-005 (12 månader)	
	FAI-inlägg	Shaminjektion	FAI-inlägg	Shaminjektion
Antalet randomiserade försökspersoner	87	42	101	52
Exponeringstid (dagar), genomsnitt (SD)	1055 (139,47)	1029 (191,09)	354 (37,56)	354 (37,56)
IOP-sänkande läkemedel n(%)	37 (42,5)	14 (33,3)	51 (50,5)	27 (51,9)
IOP > 25 mmHg, n(%)	21 (24,1)	10 (23,8)	22 (21,8)	2 (3,8)
IOP > 30 mmHg, n(%)	14 (16,1)	5 (11,9)	15 (14,9)	1 (1,9)
IOP-sänkande operation, n(%)	5 (5,7)	5 (11,9)	1 (1,0)	0
IOP biverkningar, n(%)	28 (32,2)	13 (31,0)	30 (29,7)	1 (1,9)
Kataraktoperation, n (%) på basen av fakiska patienter	31 (73,8)	5 (23,8)	11 (18)	4 (11,4)
Katarakt biverkningar, n(%)	37 (42,5)	10 (23,8)	29 (47,5)	11 (31,4)
Hypotoni, n(%)	9 (10,3)	5 (11,9)	13 (12,9)	0 (0,0)

Inga fall av endoftalmit förekom i fluocinolonacetomidgruppen i fas 3 studierna gällande uveit.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiinflammatoriska medel, kortikosteroider

ATC-kod: S01BA15

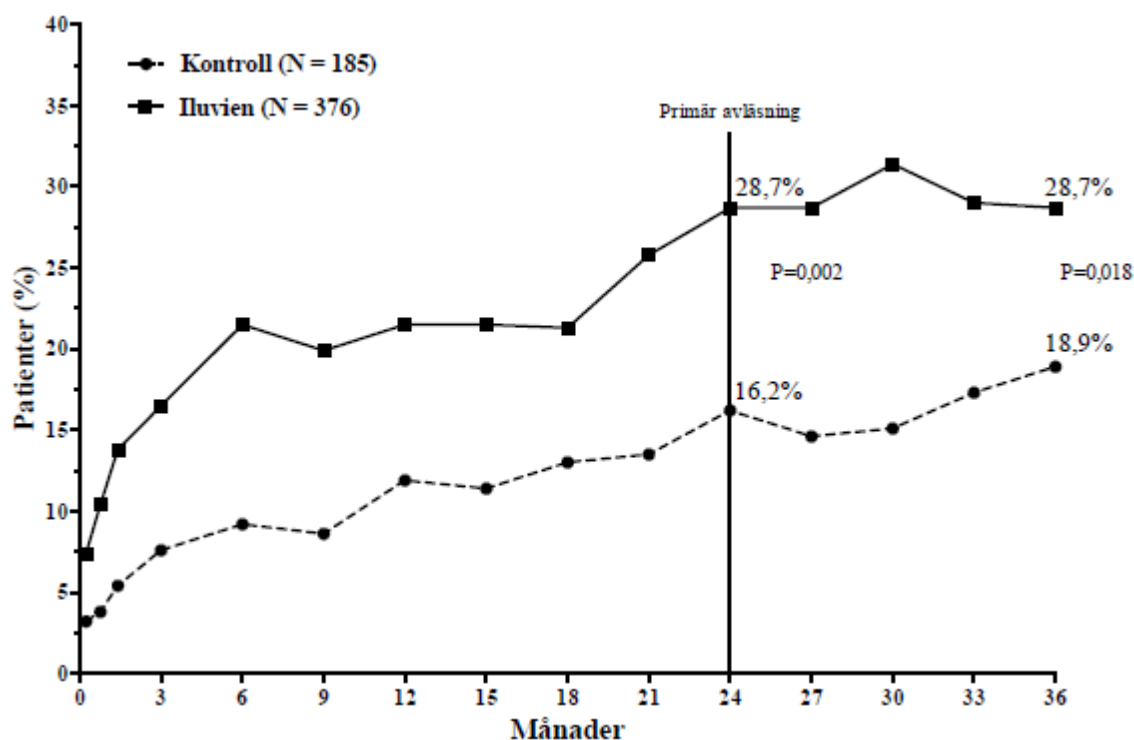
Kortikosteroider hämmar det inflammatoriska svaret på en mängd olika provocerande medel. De hämmar ödem, fibrinutfällning, kapillärdilatation, leukocytmigration, kapillärproliferation, fibroblastproliferation, utfällning av kollagen och ärrbildning i samband med inflammation.

Kortikosteroider anses verka genom induktion av fosfolipas A₂-hämmande proteiner, som kollektivt kallas lipokortiner. Det antas att dessa proteiner kontrollerar biosyntesen av potenta inflammationsmediatorer, såsom prostaglandiner och leukotriener, genom att hämma frisättningen av den gemensamma prekursor arakidonsyra. Arakidonsyra frisätts från membranfosfolipider av fosfolipas A₂. Kortikosteroider har också visats reducera nivåerna av vaskulär endotelial tillväxtfaktor, ett protein som ökar kärlpermeabiliteten och orsakar ödem.

Diabetiskt makulaödem

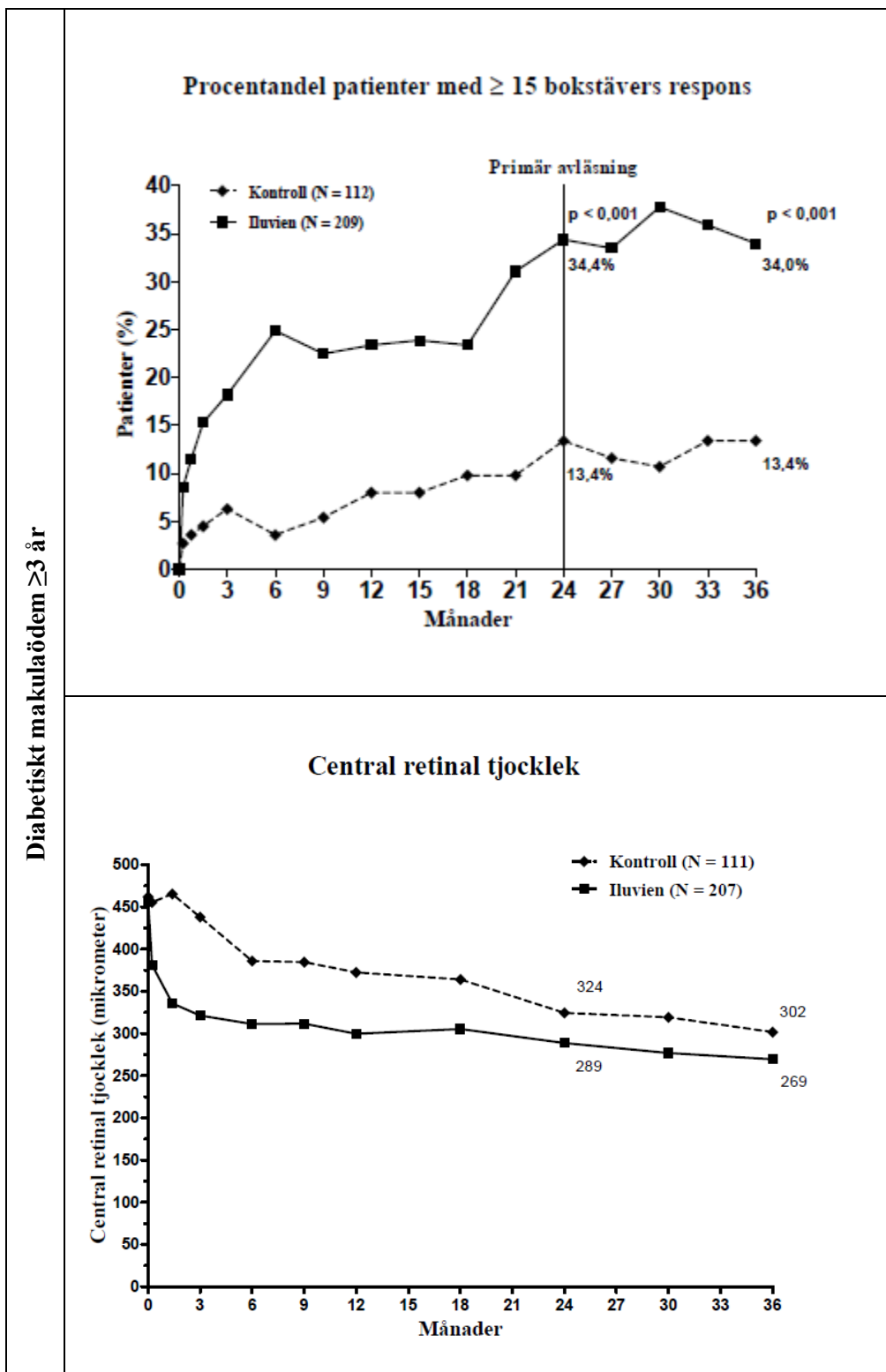
Effekten av Iluvien utvärderades i två randomiserade, dubbelmaskerade, parallella multicenterstudier som rekryterade försökspersoner med diabetiskt makulaödem, vilka tidigare hade behandlats med laserfotokoagulation minst en gång, varje gång med tre års uppföljning. Av dessa försökspersoner behandlades 74,4 % med 1 implantat, 21,6 % med 2 implantat, 3,5 % med 3 implantat och 0,5 % med 4 implantat och 0 % med >4 implantat. Det primära effektmåttet i båda prövningarna var andelen försökspersoner vars syn förbättrats med 15 bokstäver eller mer efter 24 månader. I var och en av dessa prövningar uppfylldes det primära effektmåttet för Iluvien (se figur 1 beträffande de integrerade resultaten för det primära effektmåttet).

Figur 1: Procentandel försökspersoner med ≥ 15 bokstävers förbättring från utgångsvärdet, integrerade FAME-studier

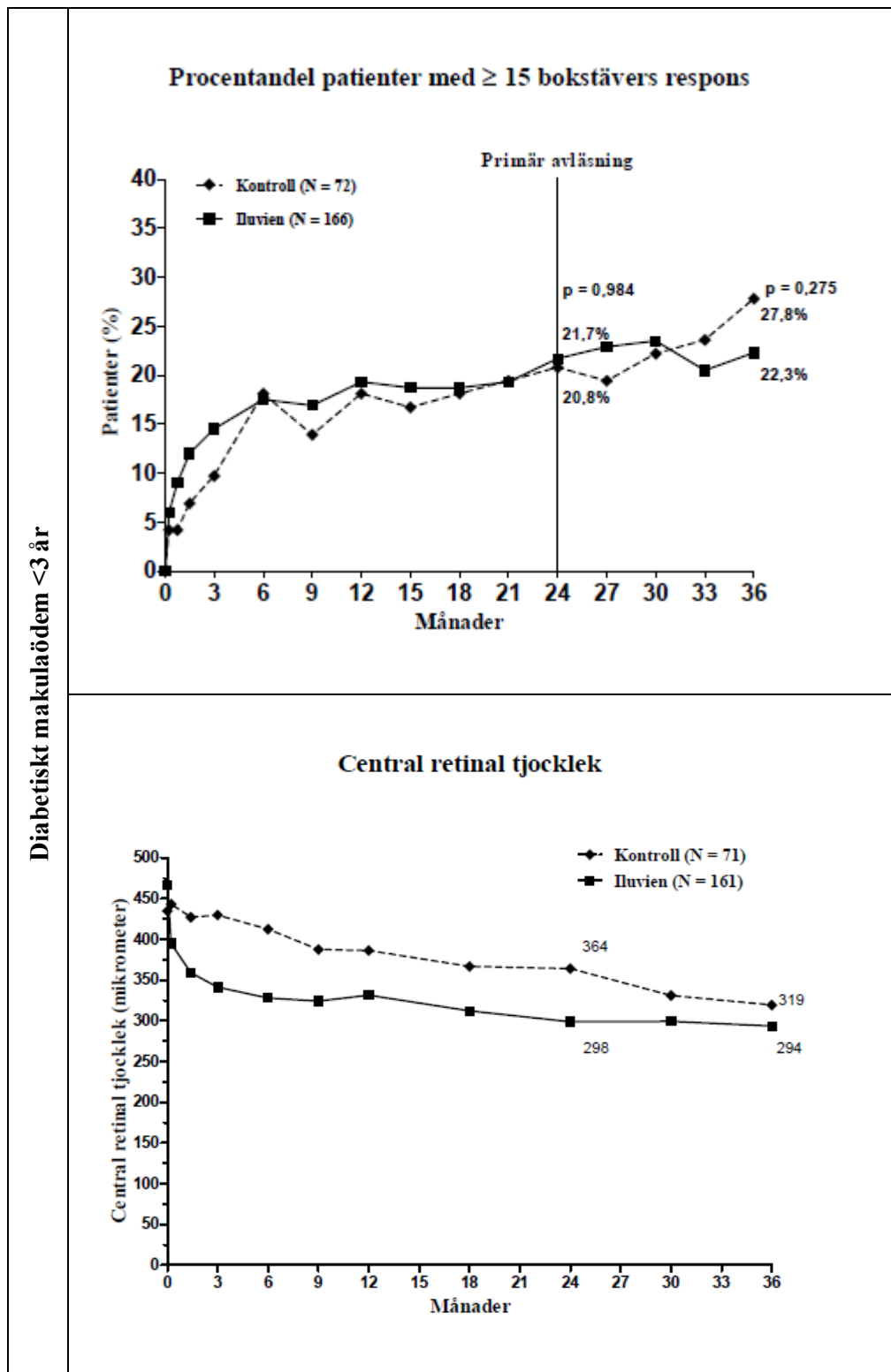


När effekten bedömdes som en funktion av sjukdomsduration, visade försökspersoner med diabetiskt makulaödem med en duration som var längre än mediandurationen (≥ 3 år) ett signifikant fördelaktigt svar på Iluvien, medan de med diabetiskt makulaödem med kortare duration inte visade någon ytterligare fördel jämfört med kontrollbehandling med avseende på synförbättring (figur 2 och 3). Dessa subgruppsdata stödjer indikationen i avsnitt 4.1 för användning hos patienter med kroniskt diabetiskt makulaödem (dvs. en duration på minst 3 år).

Figur 2: Jämförelse av procentandel försökspersoner med ≥ 15 bokstävers förbättring från utgångsvärdet för BCVA och genomsnittlig förändring från utgångsvärdet för ökad central retinal tjocklek hos subgrupp med diabetiskt makulödem med duration ≥ 3 år



Figur 3: Jämförelse av genomsnittlig förändring från utgångsvärdet för ökad central retinal tjocklek och procentandel försökspersoner med ≥ 15 bokstävers förbättring från utgångsvärdet för BCVA hos subgrupp med diabetiskt makulaödem med duration <3 år



IRISS-studien, en sexårig säkerhetsregisterstudie efter godkännande (M-01-12-001), som innehöll data från 556 patienter (695 ögon), slutfördes och visade inte några ytterligare säkerhetsrisker utöver dem som identifierats i FAME-studierna.

Icke-infektiös uveit-bakre segmentet

Utvecklingsprogrammet för Iluvien vid icke-infektiös uveit som påverkar ögats bakre segment består av två fas 3 studier för att bedöma säkerhet och effekt för fluocinolonacetonid 2 mikrog/dag jämfört med shaminjektion under en 36 månaders period. Båda studierna är prospektiva, randomiserade, dubbelblindade, shaminjektionkontrollerade, multicenterstudier med totalt 282 patienter som fick en enkel behandling med antingen fluocinolonacetonid (188 försökspersoner) eller shaminjektion (94 försökspersoner). Urvalskriterierna var sådana att försökspersoner med återkommande och långvarig sjukdom deltog. Okulära baslinjeparametrar hos patienter som deltog i studien presenteras i tabell 2.

Tabell 2. Okulära baslinjeparametrar i studieögat vid baslinjen (intent to treat [ITT] population): PSV-FAI-001 och PSV-FAI-005

ITT-population				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI-inlägg (N=87)	Sham (N=42)	FAI-inlägg (N=101)	Sham (N=52)
BCVA bokstäver, genomsnitt (SD)	66,9(15,49)	64,9(15,53)	66,4(15,85)	63,6(16,82)
Glaskroppsgrumlingens svårighetsgrad 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
Celler i främre ögonkammaren 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
Intraokulärt tryck (IOP) Genomsnitt (SD)	13,9 (3,12)	13,6 (3,15)	13,3 (3,07)	13,1 (2,60)
Makulaödemets svårighetsgrad (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)

BCVA = bästa korrigerad synskärpa; CST = central retinal tjocklek; SD = standardavvikelse

Data anger antal (%) utom där annat specificeras.

Det primära effektmåttet var andelen försökspersoner utan återfall av uveit mellan randomisering och månad 6, där återfall definierades som:

- ≥ 2 stegs ökning av antalet celler per HPF (high powered field) jämfört med utgångsvärdet eller något besök före månad 6 eller
- ≥ 2 stegs ökning av glaskroppsgrumling jämfört med utgångsvärdet eller något besök före månad 6 eller
- förlust av bästa korrigerad synskärpa med ≥ 15 bokstäver jämfört med utgångsvärdet eller något besök före månad 6.

För varje kriterium som användes för att definiera återfall krävdes att det endast kunde hänföras till icke-infektiös uveit. En försöksperson som inte tidigare haft återfall enligt definitionerna i (a), (b), (c), och som fick en systemisk kortikosteroid eller ett immunsuppressivt medel eller en intra-/periokulär eller topisk kortikosteroid i studieögat när som helst under studien före månad 6 ansågs ha återfall. Återfall kunde behandlas med standardbehandling enligt protokolldefinierade kriterier.

I varje fas 3 klinisk prövning uppnåddes det primära effektmåttet (se tabell 3 och 4) för resultaten av det primära effektmåttet som jämförde andelen återfall av uveit i studieögat med shamkontrollen. Se bild 4 för en jämförelse av tiden till återfall av uveit i dessa behandlingsgrupper.

Tabell 3. Andelen försökspersoner med återfall av uveit i studieögat inom 6 månader (ITT-population): PSV-FAI-001 och PSV-FAI-005

ITT-population				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI-inlägg (N=87)	Shaminjektion (N=42)	FAI- inlägg (N=101)	Shaminjektion (N=52)
Återfall inom 6 månader, n (%)	24 (27,6)	38(90,5)	26 (25,7 %)	31 (59,6 %)
Inga återfall inom 6 månader, n (%)	63(72,4)	4(9,5)	75 (74,3 %)	21 (40,4 %)
Skillnad jämfört med sham ¹				
Odds-kvot	24,94		4,26	
95% CI	8,04; 77,39		2,09; 8,67	
p-värde	<0,001		<0,001	
Skillnad jämfört med sham ²				
Skillnad i procent	62,9 %		33,9 %	
95% CI	(50,0 %; 75,8 %)		(18,0 %; 49,7 %)	
p-värde	<0,001		<0,001	

¹ Odds-kvoten och 95% konfidensintervallet är baserade på Mantel-Haenszel. p-värdet är från ett kontinuitetsjusterat Chi-Square test som jämför antalet försökspersoner med och utan återfall av uveit vid 6 månader mellan behandlingsgrupper.

² p-värdet är från ett Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Square test för allmän association där antalet försökspersoner med och utan återfall av uveit vid 6 månader jämförs mellan behandlingsgrupperna.

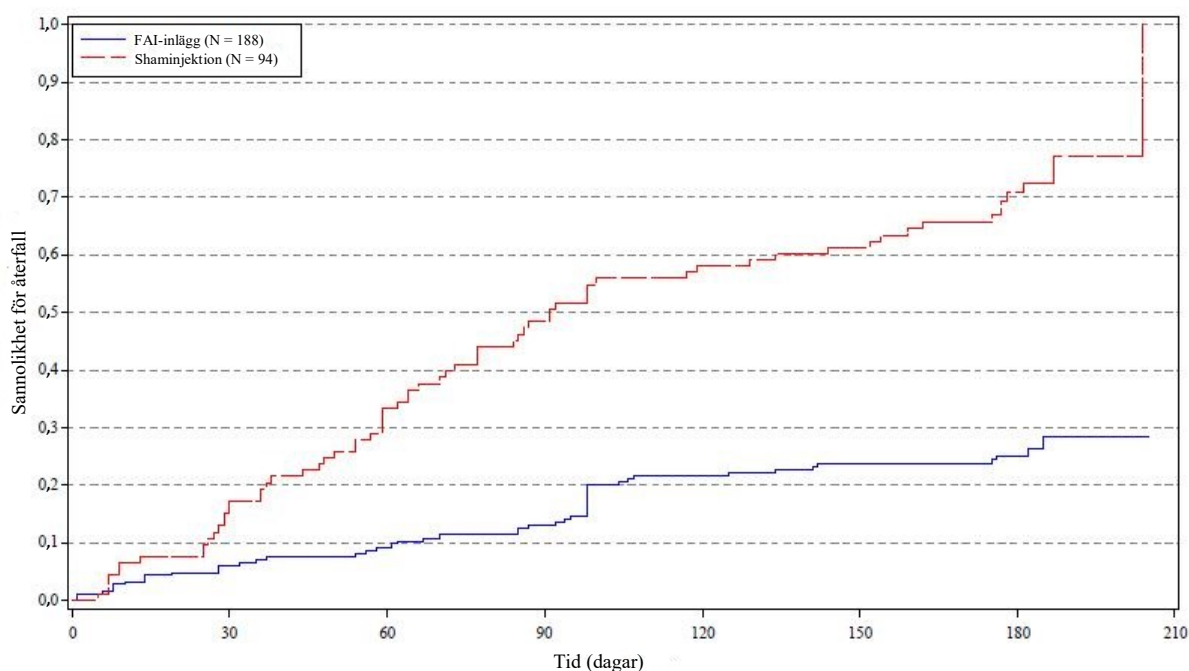
Tabell 4. Andelen försökspersoner med återfall av uveit i studieögat inom 6 månader (ITT-population): poolade uveitstudier

ITT-population		
	FAI-inlägg (N=188)	Shaminjektion (N=94)
Återfall inom 6 månader, n (%)	50 (26,6)	69 (73,4)
Inga återfall inom 6 månader, n (%)	138 (73,4)	25 (26,6)
Skillnad jämfört med sham ¹		
Odds-kvot	7,62	
95% CI	(4,35; 13,34)	
p-värde	<0,001	
Skillnad jämfört med sham ²		
Skillnad i procent	46,8 %	
95% CI	(35,9 %; 57,8 %)	
p-värde	<0,001	

¹ Odds-kvoten och 95% konfidensintervallet är baserade på Mantel-Haenszel. p-värdet är från ett kontinuitetsjusterat Chi-Square test som jämför antalet försökspersoner med och utan återfall av uveit vid 6 månader mellan behandlingsgrupper.

² p-värdet är från ett Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Square test för allmän association där antalet försökspersoner med och utan återfall av uveit vid 6 månader jämförs mellan behandlingsgrupperna.

Figur 4: Kaplan-Meier tidsdiagram till första återfall av uveit i studieögat inom 6 månader (ITT): poolade uveitstudier



P-värdet ($p < 0,001$) för jämförelsen mellan de två distributionerna av tid-till-återfall av uveit är baserat på ett log-rank-test.

I ITT-populationen var antalet återfall av uveit i studieögon som rapporterades vid 6 månader betydligt ($p < 0,001$) lägre i Iluvien-gruppen (37,9 %) jämfört med shaminjektionsgruppen (97,6%); odds-kvoten för skillnaden jämfört med shaminjektion var 67,09 (95% CI: 8,81; 511,06).

Persisterande effekt visades med 36-månadersresultaten från den fas 3-studie som påbörjades först (PSV-FAI-001) (se tabell för PSV-FAI-001 resultat för primärt effektmått som jämför andelen återfall av uveit i studieögat med shamkontrollen och bilden för en jämförelse av tiden till återfall av uveit i dessa behandlingsgrupper).

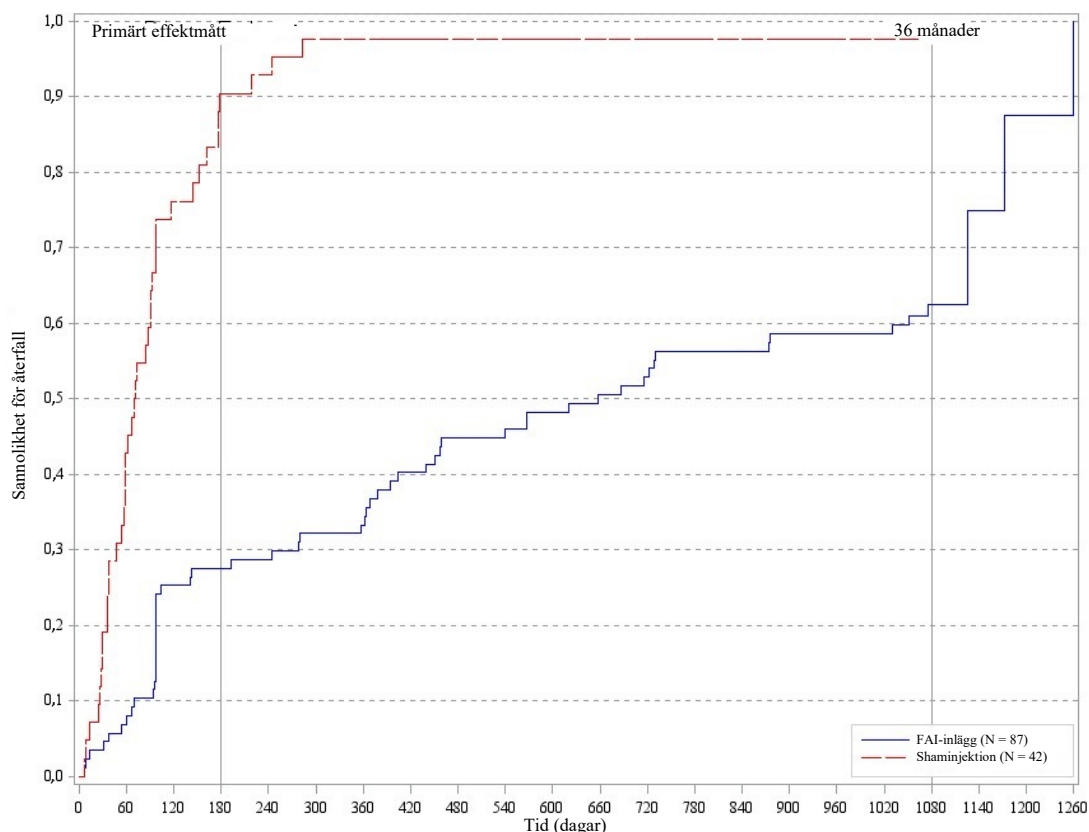
Tabell 5: Andelen försökspersoner med återfall av uveit i studieögat inom 36 månader (ITT-population) PSV-FAI-001

ITT-population		
	FAI-inlägg (N=87)	Shaminjektion (N=42)
Återfall inom 36 månader, n (%)	57 (65,5 %)	41 (97,6 %)
Inga återfall inom 36 månader, n (%)	30 (34,5 %)	1 (2,4 %)
Skillnad jämfört med sham ¹		
Odds-kvot	21,58	
95% CI	(2,83; 164,70)	
p-värde	<0,001	
Skillnad jämfört med sham ²		
Skillnad i procent	32,1 %	
95% CI	(21,1 %; 43,1 %)	
p-värde	<0,001	

¹ Odds-kvoten och 95% konfidensintervallet är baserade på Mantel-Haenszel. p-värdet är från ett kontinuitetsjusterat Chi-Square test som jämför antalet försökspersoner med och utan återfall av uveit vid 36 månader mellan behandlingsgrupper.

² p-värdet är från ett Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Square test för allmän association där antalet försökspersoner med och utan återfall av uveit vid 36 månader jämförs mellan behandlingsgrupperna.

Figur 5: Kaplan-Meier tidsdiagram till första återfall av uveit i studieögat inom 36 månader (ITT-population): PSV-FAI-001



I ITT-populationen var återfallen av uveit i studieögat inom 36 månader signifikant lägre ($p < 0,001$) i Iluvien-gruppen jämfört med shaminjektionsgruppen.

Tabell 6. Antal återfall av uveit i studieögat inom 6 månader (intent to treat [ITT] population): PSV-FAI-001 och PSV-FAI-005

ITT-population				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI-inlägg (N=87)	Shaminjektion (N=42)	FAI-inlägg (N=101)	Shaminjektion (N=52)
Totalt antal återfall	36	70	59	53
Antal patienter med minst ett återfall	24	38	26	31
Antalet återfall per patient				
N	87	42	101	52
Genomsnitt (SD)	0,4 (0,76)	1,7 (1,07)	0,6 (1,34)	1,0 (1,21)
Median	0,0	1,0	0,0	1,0
Minimum, maximum	(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 %)
Skilland jämfört med sham ¹				
Uppskattning	-1,3		-0,4	

95% CI	(-1,62; -0,88)	(-0,87; 0,00)
p-värde	<0,001	0,051

¹ p-värde är från en variansanalys på ett prov där behandlingsgrupp är den fasta effekten som jämför det genomsnittliga antalet återfall av uveit inom 36 månader.

Tabell 7: Antal återfall av uveit i studieögat inom 36 månader (intent to treat [ITT] population): PSV-FAI-001

ITT-population		
	FAI-inlägg (N=87)	Shaminjektion (N=42)
Totalt antal återfall	149	223
Antal patienter med minst ett återfall	57	41
Antalet återfall per patient		
N	87	42
Genomsnitt (SD)	1,7 (2,42)	5,3 (3,84)
Median	1,0	5,0
Minimum, maximum	(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 %)
Skiland jämfört med sham ¹		
Uppskattning	-3,6	
95% CI	(-4,89; -2,30)	
p-värde	<0,001	

¹ p-värde är från en variansanalys på ett prov där behandlingsgrupp är den fasta effekten som jämför det genomsnittliga antalet återfall av uveit inom 36 månader.

Patienter som behandlades med Iluvien upplevde signifikant färre återfall inom 36 månader än de som behandlades med sham (1,7 återfall jämfört med 5,3 återfall, p=0,001).

Tabell 8: Antal tilläggsbehandlingar för uveit i studieögat inom 6 månader (ITT-population): PSV-FAI-001 och PSV-FAI-005

ITT-population				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI-inlägg (N=87)	Shaminjektion (N=42)	FAI-inlägg (N=101)	Shaminjektion (N=52)
Systemisk steroid eller immunsuppressivt medel				
Totalt antal återfall	21	24	25	14
Antal patienter med minst ett återfall	13 (14,9 %)	16 (38,1 %)	14 (13,9 %)	11 (21,2 %)
Skiland jämfört med sham ¹				
Skiland i procent	23,2 %		7,3 %	
95% CI	(6,7 %, 39,6 %)		(-5,7 %, 20,3 %)	
p-värde	0,003		0,249	
Intra-/periokulär steroid				
Totalt antal återfall	5	35	2	19
Antal försökspersoner med minst ett återfall	5(5,7 %)	24(57,1 %)	2(2 %)	19(36,5 %)
Skiland jämfört med sham ¹				

Skiland i procent	51,4 %		34,6 %	
95% CI	(35,7 %, 67,1 %)		(21,2 %, 47,9 %)	
p-värde	<0,001		<0,001	
Topisk steroid				
Totalt antal återfall	17	22	11	17
Antal försökspersoner med minst ett återfall	15(17,2 %)	18(42,9 %)	10 (9,9 %)	12(23,1 %)
Skiland jämfört med sham ¹				
Skiland i procent	25,6 %		13,2 %	
95% CI	(8,7 %, 42,6 %)		(0,3 %, 26,0 %)	
p-värde	0,002		0,028	

¹ p-värdet är från ett Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Square test för allmän association där antalet försökspersoner med och utan tilläggsbehandling jämförs mellan behandlingsgrupperna.

Tabell 9: Antal tilläggsbehandlingar för uveit i studieögat inom 36 månader (ITT-population): PSV-FAI-001

ITT-population		
	FAI-inlägg (N=87)	Shaminjektion (N=42)
Systemisk steroid eller immunsuppressivt medel		
Totalt antal återfall	61	45
Antal försökspersoner med minst ett återfall	30 (34,5 %)	21 (50,0 %)
Skiland jämfört med sham ¹		
Skiland i procent	15,5 %	
95% CI	(-2,6 %; 33,6 %)	
p-värde	0,092	
Intra-/periokulär steroid		
Totalt antal återfall	23	99
Antal försökspersoner med minst ett återfall	17 (19,5 %)	29 (69,0 %)
Skiland jämfört med sham ¹		
Skiland i procent	49,5 %	
95% CI	(33,2 %; 65,8 %)	
p-värde	<0,001	
Topisk steroid		
Totalt antal återfall	40	47
Antal försökspersoner med minst ett återfall	24 (27,6 %)	24 (57,1 %)
Skiland jämfört med sham ¹		
Skiland i procent	29,6 %	
95% CI	(11,9 %; 47,2 %)	
p-värde	0,001	

¹ p-värdet är från ett Cochran-Mantel-Haenszel Chi-Square test för allmän association där antalet försökspersoner med och utan tilläggsbehandling jämförs mellan behandlingsgrupperna.

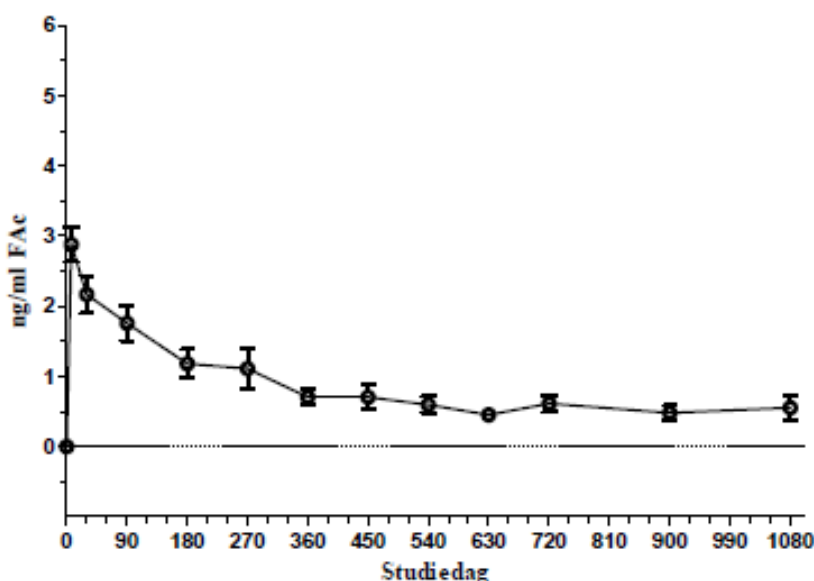
Signifikant färre patienter som behandlades med Iluvien behövde tilläggsbehandling med intra-/periokulära steroider (19,5 % jämfört med 69,0 %, $p < 0,001$) eller topiska steroider (27,6 % jämfört med 57,1 %, $p = 0,001$) jämfört med patienter som behandlades med sham. Färre patienter behövde tilläggsbehandling med systemiska steroider eller immunsuppressiva medel (34,5 % jämfört med 50,0 %, $p = 0,092$).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för intravitreal administrerad fluocinolonacetonid för alla grupper av den pediatrika populationen för diabetiskt makulaödem (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en farmakokinetisk humanstudie (C-01-06-002, FAMOUS-studien) var koncentrationerna av fluocinolonacetonid i plasma lägre än den undre gränsen för kvantifiering av analysen (100 pg/ml) vid alla tidpunkter från dag 1 till månad 36. De högsta koncentrationerna av fluocinolonacetonid i kammarvatten observerades dag 7 hos de flesta försökspersoner. Koncentrationerna av fluocinolonacetonid i kammarvatten minskade under de första 3-6 månaderna och var i stort sett desamma till slutet av månad 36 för försökspersoner som inte behandlades på nytt. Försökspersoner som behandlades på nytt fick en andra toppkoncentration av fluocinolonacetonid liknande den efter första dosen. Efter förnyad behandling återvände koncentrationerna av fluocinolonacetonid i kammarvatten till nivåer ungefär liknande dem som observerats i samband med den första behandlingen.

Figur 6: FAc-nivåer i humant kammarvatten hos försökspersoner som fick 1 Iluvien-implantat (FAMOUS-studien)



5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Fluocinolonacetonid har visats vara teratogen hos mus och kanin efter systemisk administrering. Inga data över mutagenitet, karcinogenicitet eller utvecklingstoxicitet finns tillgängliga för intravitreal administrerad fluocinolonacetonid. Intravitreal administrerad fluocinolonacetonid kunde dock inte detekteras systemiskt och därmed är inga systemiska effekter att förvänta.

Lokala effekter (fokala degenerativa skador med påverkan på fibrerna i de bakre polära och i de bakre kortikala delarna av linsen) observerades hos kaniner vid doser av intravitreal fluocinolonacetonid som överskred den kliniska dosen. Lokala effekter (fokal ärrbildning på näthinnan) kunde också observeras hos kaniner som behandlades både med en anordning som innehöll placebo och med en anordning som innehöll fluocinolonacetonid. Denna slags ärrbildning sågs inte vid klinisk användning hos människor vilket antas bero på anatomiska skillnader mellan kanin- och människoögat.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polyvinylalkohol
Polyimidrör
Silikonlim

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år
Används omedelbart efter att locket har öppnats första gången.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Öppna inte den förseglade brickan förrän precis före användning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Implantatet levereras i en engångsapplikator med en 25 gauge nål. 1 steril applikator innehåller ett ljusbrunt 3,5 mm långt cylindriskt implantat. Applikatorn är förpackad på en plastbricka försluten med lock.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kassera applikatorn på ett säkert sätt i behållare för vassa föremål och biologiskt riskavfall.
Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32121

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23.1.2015
Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.08.2023