

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eylea 40 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Yhden esitäytetyn ruiskun sisältämä kokonaismäärä on vähintään 0,09 ml, mikä vastaa vähintään 3,6 mg:aa afliberseptiä. Tästä saadaan annettavaksi aikuispotilaille yksi 0,05 ml:n annos, jossa on 2 mg afliberseptiä, tai keskosille yksi 0,01 ml:n annos, jossa on 0,4 mg afliberseptiä.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Liuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen iso-osmoottinen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eylea on tarkoitettu aikuisille

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

Eylea on tarkoitettu keskosille

- keskosen retinopatian (ROP) hoitoon, kun kyseessä on vyöhykkeen I (vaikeusaste 1+, 2+, 3 tai 3+) tai vyöhykkeen II (vaikeusaste 2+ tai 3+) tauti tai AP-ROP (aggressiivinen posteriorinen keskosen retinopatia).

4.2 Annostus ja antotapa

Eylea on tarkoitettu vain silmän lasiaiseen injektoidavaksi.

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

Annostus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

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

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

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

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

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

Verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon haaralaskimotukos tai keskuslaskimotukos) aiheutuva makulaarinen edeema

Suosittelu Eylea-annos on 2 mg afliberseptiä, joka vastaa 0,05 ml:aa.

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

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

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

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

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

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

Diabeettinen makulaturvotus

Suosittelu Eylea-annos on 2 mg afliberseptiä, joka vastaa 0,05 ml:aa.

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

Lääkärin näkö- ja/tai anatomiavasteisiin perustuvan arvion mukaisesti hoitovälinä voidaan pitää 2 kuukautta tai hoitoväliä voidaan säätää yksilöllisesti esim. treat-and-extend-annosteluohjelman mukaisesti vakaiden näkö- ja/tai anatomiavasteiden ylläpitämiseksi. Annosteluväliä pidennetään tavallisesti kaksi viikkoa kerrallaan. Yli neljän kuukauden hoitoväleistä on rajoitetusti tietoa saatavilla.

Jos näkö- ja/tai anatomiavasteet huonontuvat, tulee hoitoväliä lyhentää. Alle 4 viikon hoitovälejä ei ole tutkittu (ks. kohta 5.1).

Hoitavan lääkärin pitää päättää hoitovasteiden arviointiaikataulusta.

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

Likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen

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

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

Hoitavan lääkärin pitää päättää hoitovasteiden arviointiaikatauluista.

Kahden annoksen välisen jakson on oltava vähintään kuukausi.

Keskosen retinopatia (ROP)

Suositteltu Eylea-annos on yksi silmän lasiaiseen annettava, 0,4 mg afliberseptiä sisältävä injektio, joka vastaa 0,01 ml:aa.

Keskosen retinopatian hoito aloitetaan antamalla yksi injektio silmää kohti. Molemmat silmät voidaan hoitaa samana päivänä. Potilaalle voidaan antaa yhteensä enintään kaksi injektiota silmää kohti kuuden kuukauden sisällä hoidon aloittamisesta, mikäli havaitaan merkkejä sairauden aktiivisuudesta. Kahden samaan silmään annettavan annoksen välillä on pidettävä vähintään neljän viikon hoitoväli.

Erityisryhmät

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

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

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Eylea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa muissa kuin keskosen retinopatian käyttöaiheessa ei ole varmistettu (ks. kohta 4.4). Ei ole asianmukaista käyttää Eylea-valmistetta pediatrialle potilaille neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD), verkkokalvon keskuslaskimotukoksen (CRVO), haaralaskimotukoksen (BRVO), diabeettisen makulaturvotuksen (DME) ja likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen (myooppinen CNV) hoidossa.

Antotapa

Lasiaiseen annettavat injektiot on annettava lääketieteellisten standardien sekä soveltuvien ohjeiden mukaisesti. Injektiot saa antaa lääkäri, jolla on kokemusta lasiaiseen annettavista injektioista. Yleisesti ottaen on varmistettava riittävä puudutus ja aseptiikka, mukaan lukien topikaalinen laajakirjoinen mikrobisidi (esim. jodattu povidoni silmää ympäröivälle iholle, silmäluomelle ja silmän pinnalle). On

suositeltavaa käyttää kirurgian edellyttämää käsien desinfiointia, steriilejä käsiaineita, steriiliä liinaa ja steriiliä luomenlevitintä (tai vastaavaa).

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

Lasiaisinjektion jälkeen aikuispotilaita on neuvottava viipymättä ilmoittamaan kaikista endoftalmiittiin viittaavista oireista (esim. silmäkipu, silmän punoitus, valoherkkyys, näön sumeneminen). Terveystieteiden ammattilaisten on tarkkailtava keskosen retinopatiaa sairastavien potilaita endoftalmiittiin viittaavien oireiden (esim. silmän punoitus/ärsytys, silmäerite, silmäluomen turvotus, valoherkkyys) varalta. Myös vanhempia ja hoitajia on neuvottava tarkkailemaan endoftalmiittiin viittaavia oireita ja ilmoittamaan niistä viipymättä.

Yhtä esitetyttä ruiskua saa käyttää vain yhden silmän hoitamiseen. Useiden annosten ottaminen esitetyttä ruiskusta voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

Aikuiset

Esitetytty ruisku sisältää enemmän kuin suositellun 2 mg:n afliberseptiannoksen (vastaa 0,05 ml:aa injektionestettä). Ruiskusta saatava kokonaismäärä on se määrä injektionestettä, joka ruiskusta voidaan saada ja sitä ei pidä käyttää kokonaan. Esitetyttä Eylea-ruiskusta saatava kokonaismäärä on vähintään 0,09 ml. **Ylimäärä on poistettava ennen suositellun annoksen injisointia** (ks. kohta 6.6).

Esitetytyn ruiskun kokonaismäärän injisointi voi johtaa yliannostukseen. Poista ilmakuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti niin, että **männän kartiomaisen kärjen kanta (ei männän kärki) kohdistuu ruiskussa olevaan annosviivaan** (vastaa 0,05 ml:aa eli 2 mg:aa afliberseptiä) (ks. kohdat 4.9 ja 6.6).

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

Injektion jälkeen käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Pediatriset potilaat

Keskusia hoidettaessa yhden 0,4 mg afliberseptiä sisältävän annoksen (vastaa 0,01 ml:aa injektionestettä) antamiseen on käytettävä pediatriasta PICLEO-annostelulaitetta yhdessä esitetytyn ruiskun kanssa (ks. kohta 6.6).

Injektioneula pistetään silmään 1,0–2,0 mm:n etäisyydellä limbuksesta siten, että neula osoittaa kohti näköhermoa.

Injektion jälkeen käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Lääkevalmisteen käsittely ennen sen antamista, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

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

Lasiaisinjektioihin liittyvät reaktiot

Lasiaisinjektioihin, mukaan lukien Eylea-injektiot, on liittynyt seuraavia: endoftalmiitti, silmänsisäinen tulehdusreaktio, verkkokalvoveteistä aiheutunut verkkokalvon irtauma, verkkokalvon repeämä ja hoidosta johtuva traumaperäinen kaihi (ks. kohta 4.8). Oikeanlaisia aseptisia injektointitekniikoita on aina käytettävä injektoidessa Eylea-valmistetta. Lisäksi potilaita tulisi seurata injektion jälkeisellä viikolla, jotta infektiotilanteesta hoito voitaisiin aloittaa nopeasti.

Aikuispotilaita on kehoitettava ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin tai yllä mainittuihin tapahtumiin viittaavista oireista.

Terveystieteiden ammattilaisten on tarkkailtava keskosen retinopatiaa sairastavia potilaita endoftalmiittiin viittaavien oireiden (esim. silmän punoitus/ärsytys, silmäerite, silmäluomen turvotus, valoherkkyys) varalta. Myös vanhempia ja hoitajia on neuvottava tarkkailemaan endoftalmiittiin viittaavia oireita ja ilmoittamaan niistä viipymättä.

Esitötetty ruisku sisältää enemmän kuin aikuisille suositellun 2 mg:n annoksen afliberseptiä (vastaa 0,05 ml:aa). Ylimääräinen lääkevalmiste on poistettava ennen antoa (ks. kohdat 4.2 ja 6.6).

Esitötetty ruisku sisältää enemmän kuin keskosille suositellun 0,4 mg:n annoksen afliberseptiä (vastaa 0,01 ml:aa) (ks. kohta 6.6). Esitötetyn ruiskun kanssa on käytettävä pediatriasta PICLEO-annostelulaitetta, jotta vältetään antamasta suositeltua määrää enempää, joka voisi johtaa silmänpaineen kohoamiseen (ks. kohdat 4.9 ja 6.6).

Silmänpaineen kohoamista on havaittu 60 minuutin sisällä lasiaiseen annetusta injektioista, myös Eylea-valmisteiden yhteydessä (ks. kohta 4.8). Erityistä varovaisuutta tarvitaan sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on huonosti hallinnassa oleva glaukooma (Eylea-valmistetta ei saa injektoida, kun silmänpaine on ≥ 30 mmHg). Siksi, kaikissa tapauksissa silmänpainetta ja näköhermon pään perfuusiota on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti.

Immunogeenisuus

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

Systeemiset vaikutukset

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

Muuta

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

- Molempiin silmiin samanaikaisesti annettavan Eylea-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu systemaattisesti (ks. kohta 5.1). Jos molemmipuolinen hoito toteutetaan

samanaikaisesti, tämä voi aiheuttaa suuremman systeemisen altistuksen ja lisätä systeemisten haittavaikutusten riskiä.

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

Pediatriset potilaat

Aikuisia koskevat varoitukset ja varotoimet koskevat myös keskosen retinopatiaa sairastavia keskusia. Pitkäaikaista turvallisuusprofiilia keskosilla ei ole varmistettu.

Potilasryhmät, joista on rajallisesti tietoa

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

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

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

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää

- alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”
- 0,003 mg polysorbaatti 20:tä per 0,01 ml:n annos tai 0,015 mg polysorbaatti 20:tä per 0,05 ml:n annos, joka vastaa 0,3 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja afliberseptin käytöstä raskaana oleville naisille.

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

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

Imetys

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

Varotoimenä imetystä ei suositella Eylean käytön aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

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

Yleisimpiä haittavaikutuksia (vähintään 5 %:lla Eylea-valmisteella hoidetuista potilaista) olivat sidekalvon verenvuoto (25 %), verkkokalvon verenvuoto (11 %), näöntarkkuuden

heikkeneminen (11 %), silmäkipu (10 %), kaihi (8 %), kohonnut silmänpaine (8 %), lasiaisirtauma (7 %) ja lasiaiskellujat (7 %).

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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

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

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

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

** viljelypositiivinen ja viljelynegatiivinen endoftalmiitti.

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

****markkinoille tulon jälkeinen raportointi.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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

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

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

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, myös Eylea-valmisteseen liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

Pediatriset potilaat

Eylea-valmisteen turvallisuutta keskosien retinopatian hoidossa arvioitiin 6 kuukauden pituisessa vaiheen III tutkimuksessa, johon osallistuneet 75 keskosta saivat lähtötilanteessa 0,4 mg afliberseptiä. Pitkäaikaista turvallisuusprofiilia keskosilla ei ole varmistettu.

Useammalla kuin yhdellä 0,4 mg afliberseptiä saaneella potilaalla raportoituja haittavaikutuksia olivat verkkokalvon irtauma, verkkokalvon verenvuoto, sidekalvon verenvuoto, injektiokohdan verenvuoto, kohonnut silmänpaine ja silmäluomen turvotus.

Aikuisten käyttöaiheissa vahvistettujen haittavaikutusten katsotaan koskevan myös keskosien retinopatiaa sairastavia keskosia, mutta niitä kaikkia ei todettu vaiheen III tutkimuksessa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmälääkkeet/antineovaskularisaatioaineet
ATC-koodi: S01LA05

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

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

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

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

Eylea-valmisteella hoidetuilla (yksi injektio kuukaudessa kolmena peräkkäisenä kuukautena ja sen jälkeen yksi injektio kahden kuukauden välein) potilailla keskeinen verkkokalvon paksuus [CRT] pieneni pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja suonikalvon verisuonten uudismuodostuslesion keskimääräinen koko pieneni. Tämä on yhdenmukaista kuukausittaisella 0,5 mg:n ranibitsumabiannoksella saatujen tulosten kanssa.

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

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

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

Verkkokalvon keskuslaskimotukoksesta ja haaralaskimotukoksesta aiheutuva makulaarinen edeema

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

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

Diabeettinen makulaturvotus

Diabeettinen makulaturvotus on seurausta diabeettisesta retinopatiasta ja jonka merkkejä ovat lisääntynyt verisuonien läpäisevyys ja verkkokalvon hiussuonien vaurioituminen, mikä voi johtaa näöntarkkuuden heikkenemiseen.

Potilailla, jotka saivat Eylea-hoitoa, ja joista suurin osa luokiteltiin tyyppin II diabetesta sairastaviksi, havaittu morfologinen vaste (CRT, DRSS-aste [diabeettisen retinopatian vaikeusaste]) oli nopea ja selkeä.

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

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

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

Likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

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

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

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

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

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

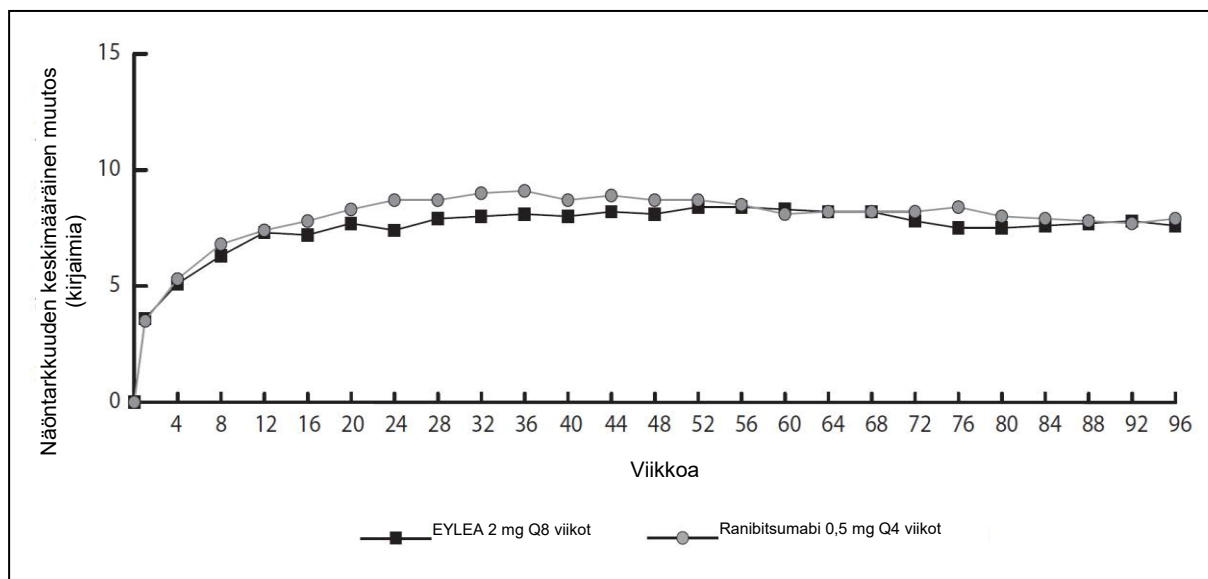
Tarkemmat tulokset molempien tutkimusten yhdistetystä analyysistä on esitetty seuraavassa taulukossa 2 ja kuvassa 1.

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

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

- A) BCVA: paras korjattu näöntarkkuus.
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
LS: ANCOVA:sta johdetut pienimmät neliösummat.
PPS: Per Protocol Set
- B) Täysi analyysijoukko (FAS), viimeinen havainto eteenpäin (LOCF) kaikista analyyseistä, paitsi niiden potilaiden osuudesta, joiden näöntarkkuus säilyi viikolla 52, mikä on tutkimussuunnitelman mukaista.
- C) Ero on Eylea-ryhmän arvo miinus ranibitsumabiryhmän arvo. Positiivinen arvo tarkoittaa Eylea-valmisteiden hyötyä.
- D) Luottamusväli (CI) laskettuna normaalilla approksimaatiolla.
- E) Kun hoito aloitettiin kolmella kuukausittaisella annoksella.
- F) Luottamusväli, joka on kokonaan -10 %:n yläpuolella, osoittaa Eylea-valmisteiden ei-huonommuuden verrattuna ranibitsumabiin.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verkkokalvon keskuslaskimotukoksesta johtuva makulaarinen edeema

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

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

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

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

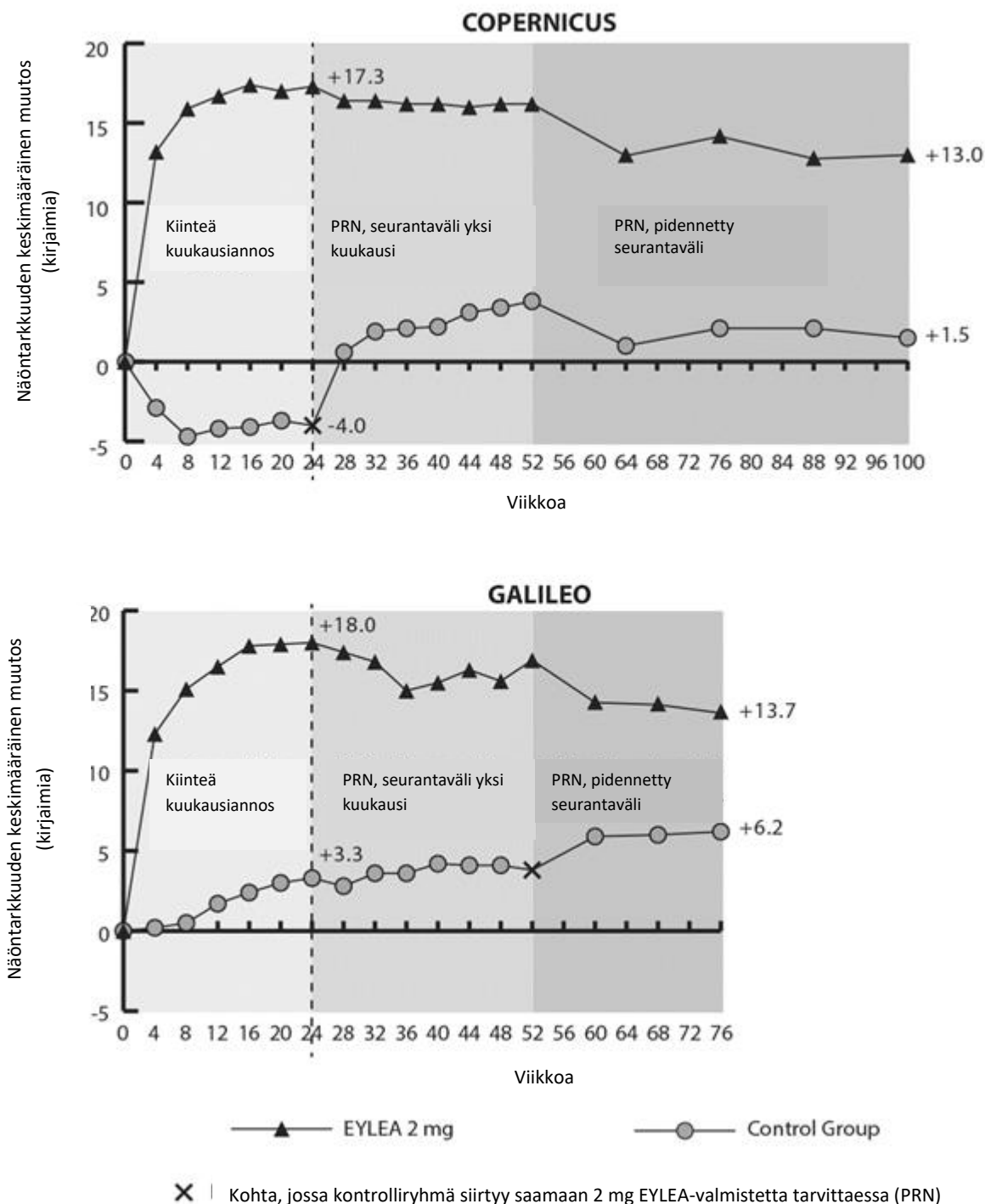
Molempien tutkimusten analyysin yksityiskohtaiset tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 3 ja kuvassa 2.

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

Tehoa kuvaava tulos	COPERNICUS						GALILEO					
	24 viikkoa		52 viikkoa		100 viikkoa		24 viikkoa		52 viikkoa		76 viikkoa	
	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Kontrolli (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Kontrolli ^E (n = 73)	Eylea ^F 2 mg (n = 114)	Kontrolli ^{E,F} (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Kontrolli (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Kontrolli (n = 68)	Eylea ^G 2 mg (n = 103)	Kontrolli ^G (n = 68)
Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Painotettu ero ^{A,B} (95 % CI) p-arvo	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3)		38,3 % (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3, 42,6)	
					p=0,0003						p=0,0004	
Keskimääräinen BVCA ^C :n muutos mitattuna ETDRS ^C -kirjainpisteinä lähtötasosta (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Ero keskimääräisenä muutoksen, LS ^{A,C,D} (95 % CI) p-arvo	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0)		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1)	
					p < 0,0001						p=0,0070	

- A) Ero on Eylea 2 mg Q4 miinus kontrolli
- B) Ero ja luottamusväli (CI) laskettiin käyttäen Cochran-Mantel-Haenszelin testiä (CMH) sopeutettuna tietylle alueelle (Amerikka vs. muu maailma COPERNICUS-tutkimuksessa ja Eurooppa vs. Aasia/Tyynenmeren alue GALILEO-tutkimuksessa) ja lähtötason BCVA-kategoriaa ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$)
- C) BCVA: Paras korjattu näöntarkkuus
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
 LOCF: viimeinen havainto eteenpäin
 SD: Standard deviation
 LS: pienimpien neliösummien keskiarvo perustuen ANCOVA-malliin
- D) Pienimpien neliösummien keskiarvojen ero ja luottamusväli perustuen ANCOVA-malliin, jossa tekijöinä hoitoryhmä, alue (Amerikka vs. muu maailma COPERNICUS-tutkimuksessa ja Eurooppa vs. Aasia/Tyynenmeren alue GALILEO-tutkimuksessa) ja lähtötason BCVA-kategoria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$)
- E) COPERNICUS-tutkimuksessa kontrolliryhmän potilaat saattoivat tarvittaessa saada Eylea-valmistetta 4 viikon välein viikoilla 24–52; potilailla oli käynnit 4 viikon välein
- F) COPERNICUS-tutkimuksessa sekä kontrolliryhmä että Eylea 2 mg -potilaat saivat tarvittaessa 2 mg Eylea-valmistetta 4 viikon välein viikoilla 52–96; potilailla oli pakolliset käynnit neljännesvuosittain, mutta tarvittaessa käynti on saattanut olla jopa 4 viikon välein
- G) GALILEO-tutkimuksessa sekä kontrolliryhmä että Eylea 2 mg -potilaat saivat tarvittaessa 2 mg Eylea-valmistetta 8 viikon välein viikoilla 52–68; potilailla oli pakolliset käynnit 8 viikon välein.

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



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

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

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

GALILEO ja COPERNICUS -tutkimusten yhdistetyssä tulostuloksissa, Eylea-valmisteella osoitettiin kliinisesti merkittäviä muutoksia lähtötasoon verrattuna ennalta sovittuun toissijaiseen päätetapahtumaan, National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) -kyselyn pisteisiin. Näiden muutosten suuruus oli samanlainen kuin julkaistuissa tutkimuksissa, vastaten 15 kirjaimen korjattua näöntarkkuuden paranemista (BCVA).

Verkkokalvon haaralaskimotukoksesta johtuva makulaarinen edeema

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

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

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

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

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

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

Tehoa kuvaavat tulokset	VIBRANT			
	Viikko 24		Viikko 52	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Active Control (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Active Control (laser)/Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta BCVA:sta	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Painotettu ero ^{A,B} (%) (95% CI) p-arvo	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
Keskimääräinen BCVA:n muutos mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä lähtötasosta (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Ero keskimääräisenä muutoksena LS ^{A,C} (95% CI) p-arvo	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035 ^{F)}	

A) Ero on Eylea 2 mg Q4 viikkoa -arvo miinus laserkontrolliarvo

B) Ero ja 95 % CI laskettiin käyttäen Mantel-Haenszel painotuskaaviota sopeutettuna tietyille alueelle (Pohjois-Amerikka vs. Japani) ja lähtötason BCVA-kategoria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$)

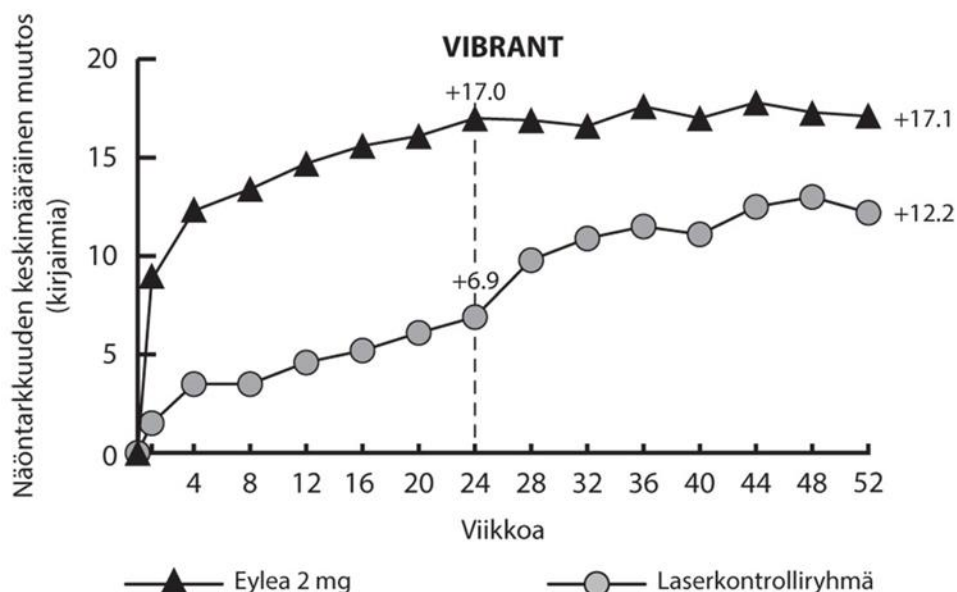
C) Ero keskimääräisenä muutoksena LS ja 95 % CI perustuen ANCOVA-malliin, jossa hoitoryhmä, lähtötason BCVA-kategoria ($> 20/200$ and $\leq 20/200$) ja alue (Pohjois-Amerikka vs. Japani) oli määritetty tekijöiksi ja lähtötason BCVA oli kovariaatti.

D) Viikolta 24 alkaen hoitoväliä pidennettiin kaikilla potilailla Eylea-hoitoryhmässä neljästä viikosta kahdeksaan viikkoon viikolle 48 asti.

E) Viikolta 24 alkaen tutkittavien laserkontrolliryhmässä oli mahdollista saada Eylea-hoitoa ns. rescue-hoitona, jos vähintään yksi ennalta määritetty hoitokriteeri täyttyi. Kaikkiaan 67 tutkittavaa tässä hoitoryhmässä sai Eylea-hoitoa. Hoito-ohjelmassa 2 mg Eylea-valmistetta annettiin neljän viikon välein kolme kertaa minkä jälkeen injektioväli oli 8 viikkoa.

F) Nominaalinen p-arvo

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



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

Diabeettinen makulaturvotus

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

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

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

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

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

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

Tehoa kuvaava tulos	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Viikko 52			Viikko 100			Viikko 52			Viikko 100		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 154)
Keskimääräinen BCVA:n muutos mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä ^E lähtötasosta	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS ^{B,C,E} (97,5 % CI)	9,1 (6,4, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Niiden potilaiden osuus, joiden BCVA-arvo ^E parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Sopeutettu ero ^{D,C,E} (97,5 % CI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

^A Kun hoito aloitettiin viidellä kuukausittaisella injeksiolla

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

^C Ero on Eylea-ryhmän arvo miinus aktiivisen kontrolliryhmän (laser) arvo.

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

^E BCVA: Paras korjattu näöntarkkuus

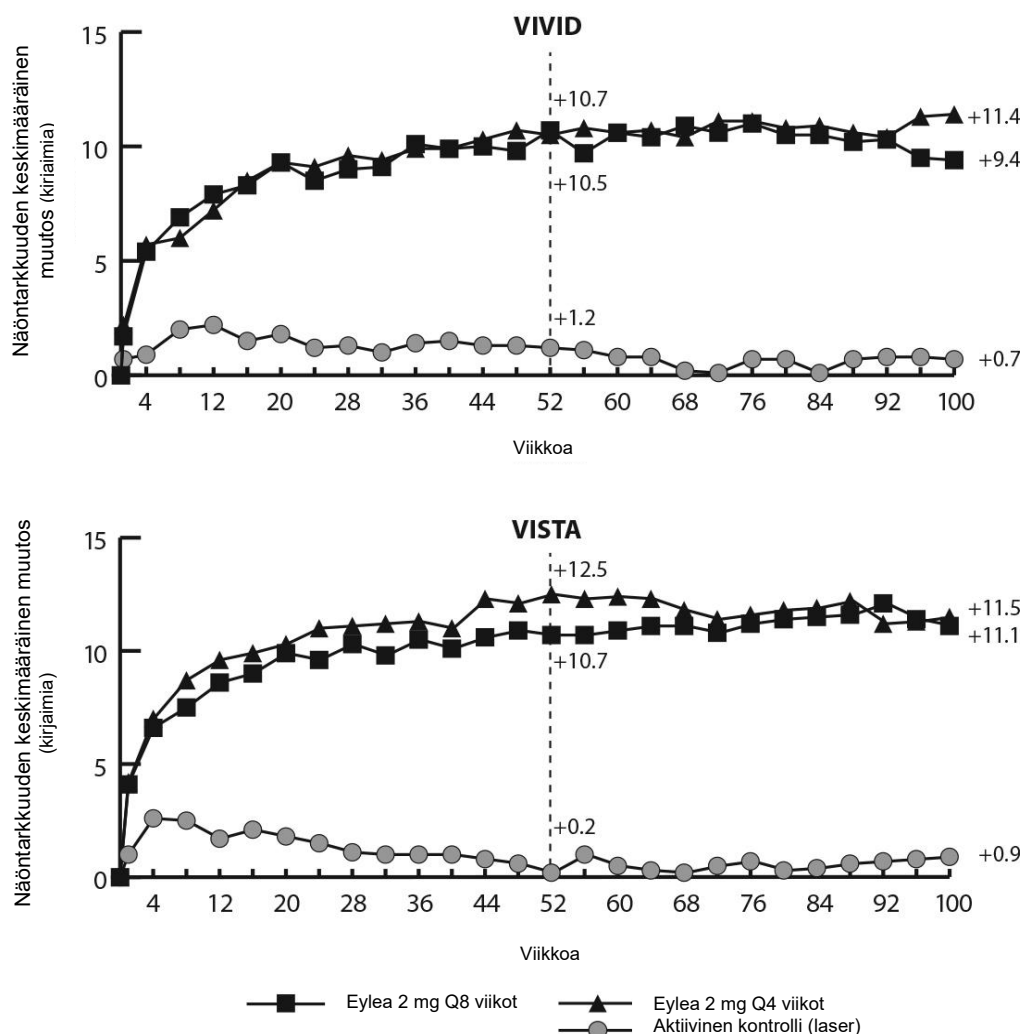
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: viimeinen havainto eteenpäin

LS: pienimpien neliösummien keskiarvo perustuen ANCOVA-malliin

CI: luottamusväli

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



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

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

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

Riippumaton vertaileva tutkimus (DRCR.net Protocol T) toteutti joustavaa hoito-ohjelmaa, joka perustui tiukkoihin OCT- ja uudelleenhoitokriteereihin. Afliberseptihoitoryhmässä (n=224) viikolla 52 hoito-ohjelman mukaisesti potilaat saivat keskimäärin 9,2 injektioita, vastaten Eylea-annosten lukumäärää VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}-tutkimusten 2Q8-ryhmissä. Kokonaisteho afliberseptihoitoryhmässä Protocol T -tutkimuksessa oli verrattavissa Eylea 2Q8 -hoitoryhmään VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}-tutkimuksissa. Protocol T -tutkimuksessa saavutettiin keskimäärin

13,3 kirjaimen parannus ja 42 % potilaista saavutti vähintään 15 kirjaimen parannuksen näöntarkkuudessa lähtötasoon verrattuna. Turvallisuustulokset osoittivat, että okulaaristen ja muiden haittatapahtumien (mukaan lukien ateroskleroottiset tapahtumat) kokonaisilmaantuvuus oli vastaavalla tasolla kaikissa hoitoryhmissä kussakin tutkimuksessa ja tutkimusten välillä.

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

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

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

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

Likittävyyden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittuminen

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

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

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

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

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

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

A) LOCF: viimeinen havainto eteenpäin

B) BCVA: Paras korjattu näöntarkkuus

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: keskihajonta (Standard Deviation)

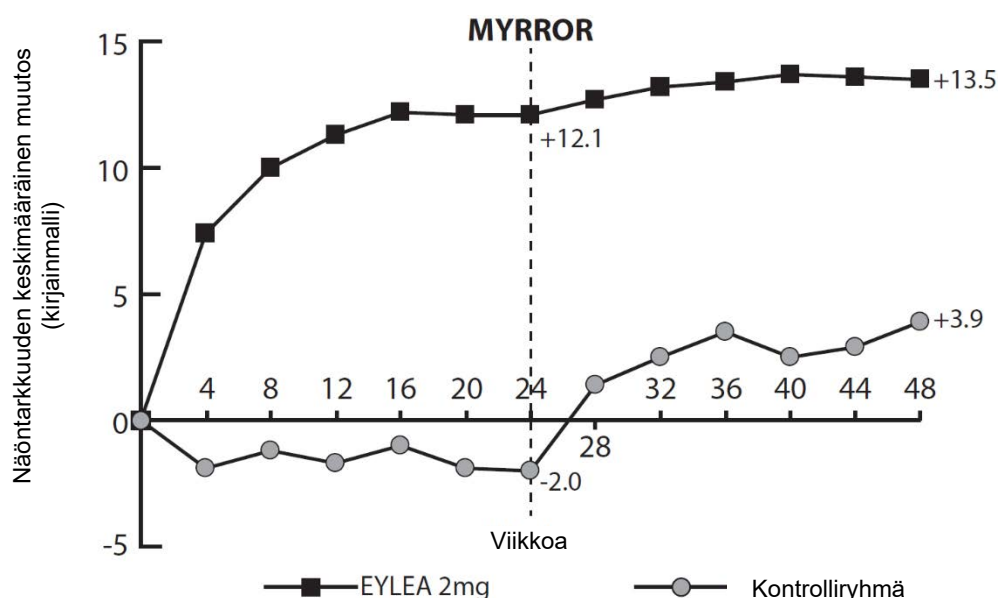
C) LS-keskiarvo: Pienimpien summien keskiarvot perustuen ANCOVA-malliin

D) CI: Luottamusväli

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

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

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



Pediatriset potilaat

Keskosen retinopatia (ROP)

Eylea-valmisteen 0,4 mg:n annoksen tehoa, turvallisuutta ja siedettävyyttä keskosen retinopatian (ROP) hoidossa arvioitiin 6 kuukauden ajalta kertyneiden tietojen perusteella, jotka oli saatu satunnaistetusta, kahdella hoitoryhmällä toteutetusta, avoimesta, rinnakkaisryhmillä tehdystä

FIREFLEYE-monikeskustutkimuksesta, joka oli suunniteltu arvioimaan lasiaiseen annettavaa 0,4 mg:n Eylea-injektiota laserfotokoagulaatioon (laserhoitoon) verrattuna. Tutkimukseen soveltuvilla potilailla oli vähintään toisessa silmässä keskosen retinopatian kansainvälisen luokituksen (International Classification for Retinopathy of Prematurity) mukainen, aiemmin hoitamaton keskosen retinopatia ja jokin seuraavista verkkokalvolöydöksistä:

- Vyöhykkeen I ROP, vaikeusaste 1+, 2+, 3 tai 3+, tai
- Vyöhykkeen II ROP, vaikeusaste 2+ tai 3+, tai
- AP-ROP (aggressiivinen posteriorinen ROP)

Tutkimukseen soveltuvien potilaiden sikiöikä oli syntymän hetkellä enintään 32 viikkoa tai heidän syntymäpainonsa oli enintään 1 500 g. Potilaiden paino oli hoitopäivänä > 800 g.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 0,4 mg Eylea-valmistetta lasiaiseen tai laserhoitoa. Kaikki lähtötilanteessa hoitoa saaneet 113 potilasta (Eylea 0,4 mg -hoito n = 75; laserhoito n = 38) arvioitiin ensisijaista tehoanalyysia varten.

Hoidon onnistuminen määriteltiin aktiivisen keskosen retinopatian ja epäsuotuisten rakenteellisten tulosten puuttumiseksi molemmissa silmissä 24 viikon kuluttua tutkimushoidon aloittamisesta. Hoidon onnistumisen kriteeriä (Eylea 0,4 mg -hoidon non-inferioriteetti tavanomaiseen laserhoitoon verrattuna) ei tilastollisesti saavutettu, vaikka hoidon onnistuminen oli numeerisesti hieman korkeampi Eylea 0,4 mg hoitoryhmässä (85,5 %) verrattuna laserhoitoryhmään (82,1 %) 24 viikon kohdalla. Saatavilla olevat tiedot 2-vuotiaista lapsista FIREFLEYE NEXT -jatkotutkimuksessa (54 lapsipotilasta: 36 Eylea 0,4 mg hoitoryhmässä ja 18 laserhoitoryhmässä) kuitenkin näyttävät vahvistavan Eylea 0,4 mg -hoidon pitkäaikaistehon.

Suurin osa Eylea 0,4 mg -hoitoa saaneista potilaista sai yhden injektion silmää kohti (78,7 %) ja hoitoa annettiin molempiin silmiin (94,7 %). Yksikään potilas ei saanut enempää kuin kaksi injektiota silmää kohti.

Taulukko 7: Tulokset viikolla 24 (FIREFLEYE)

Hoito	Hoidon onnistuminen		Vertailu	Hoitojen ero ¹	90 %:n CI ^{2,3}
	Vasteen arvioitu todennäköisyys ¹	90 %:n CI ²			
Eylea 0,4 mg (N = 75)	85,5 %	(78,0 %, 91,3 %)	Eylea 0,4 mg vs. laser	3,4 %	(-8 %, 16,2 %)
Laser (N = 38)	82,1 %	(70,5 %, 90,8 %)			

Tulokset perustuvat bayesilaiseen analyysiin, jossa käytettiin ei-informatiivisia aikaisempia jakaumia.

¹ Posteriorisen jakauman mediaani

² CI: Bayes-luottamusväli

³ Onnistumisen kriteerit: 90 %:n CI:n alaraja yli -5 %

Tutkimuksen 24 viikon aikana pienempi osa Eylea 0,4 mg -ryhmän potilaista kuin laserhoitoryhmän potilaista siirrettiin johonkin toiseen hoitoon vasteen puuttumisen takia (10,7 % vs. 13,2 %).

Epäsuotuisia rakenteellisia tuloksia raportoitiin suurin piirtein yhtä paljon Eylea 0,4 mg -ryhmässä (6 potilasta, 8 %) ja laserhoitoryhmässä (3 potilasta, 7,9 %).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Eylea-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien kostean silmänpohjan ikärappeuman, verkkokalvon keskuslaskimotukoksen, haaralaskimotukoksen, diabeettisen makulaturvotuksen ja likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa). Lisäksi Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Eylea-valmisteen käytöstä keskosen retinopatian hoidossa seuraavissa pediatriassa potilasryhmissä: täysiaikaiset vastasyntyneet, imeväiset, lapset ja nuoret.

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen/jakautuminen

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

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

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

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

Eliminaatio

Koska Eylea on proteiinipohjainen lääkeaine, metaboliatutkimuksia ei ole suoritettu.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Eylea-valmisteesta ei ole tehty erityisiä tutkimuksia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

VIEW2-tutkimuksen potilaiden, joista 40 %:lla oli munuaisten vajaatoiminta (24 %:lla lievä, 15 %:lla keskivaikea ja 1 %:lla vaikea), farmakokineettinen analyysi ei paljastanut eroja aktiivisen lääkkeen

plasmapitoisuuksissa, kun valmistetta annettiin lasiaiseen 4 tai 8 viikon välein.

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

Pediatriset potilaat

Afliberseptin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin keskosen retinopatiaa sairastavilla keskosilla annoksena 0,4 mg afliberseptiä (silmää kohti). Lasiaiseen annetun injektion jälkeen vapaan ja sitoutuneen afliberseptin pitoisuudet olivat suuremmat kuin kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla aikuisilla potilailla, jotka saivat 2 mg valmistetta (yhteen silmään) mutta pienemmät kuin aikuispotilailla, jotka saivat suurimman siedetyn annoksen 1 mg/kg laskimoon. Vapaan afliberseptin keskimääräiset pitoisuudet pienenevät noin tasolle 0,13 mikrogrammaa/ml viikolla 4 lääkkeen antamisen jälkeen. Vapaan afliberseptin plasmapitoisuudet pienenevät alle mitattavien arvojen tai lähelle ala-arvoa noin 8 viikon sisällä. Mukautetut sitoutuneen afliberseptin keskimääräiset pitoisuudet suurenevat enintään tasolle 1,34 mikrogrammaa/ml viikolla 4 ja kääntyvät sitten laskuun. Eksploratiivinen farmakokineettis-farmakodynaaminen analyysi ei paljastanut mitään yhteyttä systeemisten afliberseptipitoisuuksien ja farmakodynaamisten vaikutusten, kuten verenpaineen muutosten, välillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Lasiaiseen annetulla afliberseptillä hoidettujen apinoiden nenän kuorikoissa havaittiin hengitysepiteelin eroosiota ja haavaumia systeemisillä altistuksilla, jotka olivat ihmisen enimmäisaltistusta suurempia. NOAEL-pitoisuudella (*No Observed Adverse Effect Level*) 0,5 mg / silmä apinoiden systeeminen altistus vapaalle afliberseptille oli 42 kertaa suurempi C_{max} -arvon perusteella ja 56 kertaa suurempi AUC-arvon perusteella verrattuna aikuisilla potilailla todettuihin vastaaviin arvoihin ja kaksinkertainen C_{max} -arvon perusteella verrattuna keskosilla todettuihin vastaaviin arvoihin.

Afliberseptin mutageenisistä tai karsinogeenisistä ominaisuuksista ei ole tehty tutkimuksia.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20 (E 432)
Natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti (pH:n säätöön)
Dinatriumvetyfosfaatti, heptahydraatti (pH:n säätöön)
Natriumkloridi
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

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

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Liuos esitäytetyssä ruiskussa (tyypin I lasia) merkittynä annosviivalla. Ruiskussa on tulppa (elastomeerikumia) ja Luer-lock-adapteri sekä kärkikorkki (elastomeerikumia). Yhden esitäytetyn ruiskun sisältämä kokonaismäärä on vähintään 0,09 ml, Pakkauskoko: 1 esitäytetty ruisku.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetty ruisku on kertakäyttöinen ja yhden silmän hoitoon. Useiden annosten ottaminen esitäytetystä ruiskusta voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä. Steriiliä esitäytetyn ruiskun läpipainopakkausta ei saa avata puhtaan toimenpidehuoneen ulkopuolella. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Esitäytetty ruisku sisältää enemmän kuin aikuispotilaille suositellun 2 mg:n afliberseptiannoksen (vastaa 0,05 ml:aa injektioneustettä) ja keskosille suositellun 0,4 mg:n afliberseptiannoksen (vastaa 0,01 ml:aa injektioneustettä). Ks. seuraavat kohdat: ”Käyttö aikuispotilaille” ja ”Käyttö pediatrialle”.

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

Lasiaseen annettavaan injektioon on käytettävä 30 G x ½ tuuman kokoista injektioneulaa.

Esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet:

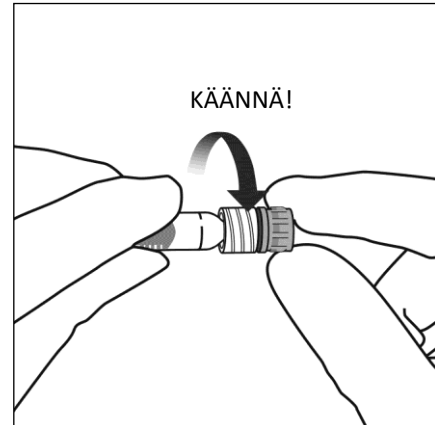
Käyttö pediatrialle potilaille

Valmistele esitäytetty ruisku käytettäväksi keskosille noudattamalla alla kuvattuja vaiheita 1 ja 2, ja noudata sitten pediatriksen PICLEO-annostelulaitteen pakkauksessa toimitettuja käyttöohjeita.

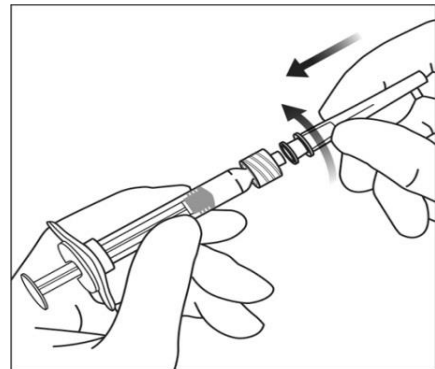
Käyttö aikuispotilaille

Valmistele esitäytetty ruisku käytettäväksi aikuisille noudattamalla kaikkia alla kuvattuja vaiheita.

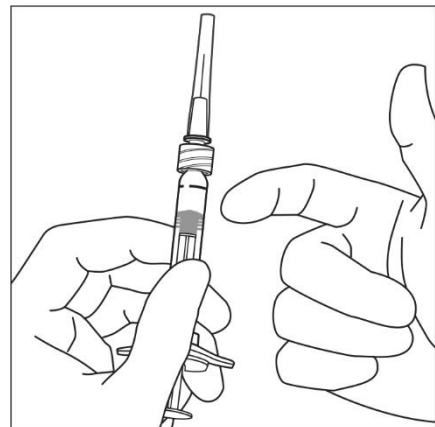
1. Kun olet valmis antamaan Eylea-annoksen, avaa pahvipakkaus ja ota steriili läpipainopakkaus. Avaa läpipainopakkaus varovasti auki niin, että sen steriiliys säilyy. Pidä ruisku steriilillä tarjottimella, kunnes olet valmis valmistelemaan sen.
2. Poista ruisku steriilistä läpipainopakkauksesta aseptista tekniikkaa käyttämällä.
3. Poista ruiskun korkki pitämällä ruiskua toisessa kädessä samalla, kun tartut toisen käden peukalolla ja etusormella ruiskun korkkiin. Huomaa: ruiskukorkki pitää poistaa kiertämällä (älä katkaise sitä taivuttamalla).



4. Jotta valmisteen steriiliys ei vaarannu, älä vedä mäntää taakse
5. Väännä injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen aseptista tekniikkaa käyttämällä.

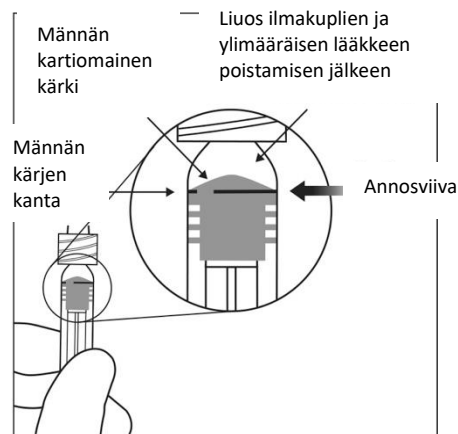
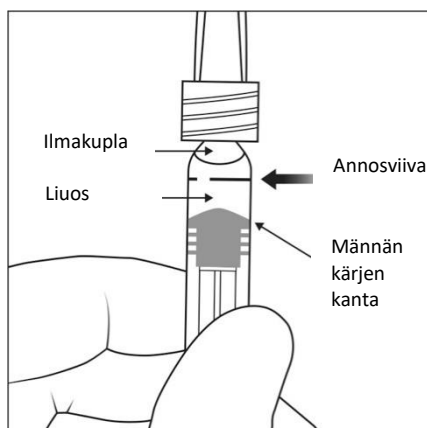


6. Pidä ruiskua neula ylöspäin ja tarkista, näkyykö ruiskussa kuplia. Jos ruiskussa on kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat pinnalle.



7. Ylimäärä on poistettava ennen antoa. **Poista** kaikki kuplat ja **ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti niin, että männän kartiomaisen kärjen kanta (ei männän kärki) kohdistuu ruiskussa olevaan annosviivaan** (vastaa 0,05 ml:aa eli 2 mg:aa afliberseptiä).

Huomaa: Männän täsmällinen kohdistaminen on erittäin tärkeää, koska männän väärästä kohdistamisesta voi seurata suositeltua annosta suurempi tai pienempi annostus.



8. Injisoi painaen mäntää varovasti ja tasaisella paineella. Älä käytä ylimääräistä voimaa, kun mäntä on painettu ruiskun pohjaan. **Älä anna ruiskussa havaittua jäännösluosta.**
9. Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Useiden annosten ottaminen esitäytetystä ruiskusta voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusenen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/797/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22. marraskuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eylea 40 mg/ml injektioneste, liuos, injektiopullossa.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Liuos on kirkas, väritön tai vaaleankeltainen iso-osmoottinen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eylea on tarkoitettu aikuisille

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

4.2 Annostus ja antotapa

Eylea on tarkoitettu vain silmän lasiaiseen injektoitavaksi.

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

Annostus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

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

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

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

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

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

Verkkokalvon laskimotukoksesta (verkkokalvon haaralaskimotukos tai keskuslaskimotukos) aiheutuva makulaarinen edeema

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

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

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

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

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

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

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

Diabeettinen makulaturvotus

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

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

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

Hoitavan lääkärin pitää päättää hoitovasteiden arviointiaikataulusta.

Jos näkö- ja anatomiavasteissa ei ilmene paranemista hoidon jatkumisesta huolimatta, Eylea-hoito

pitää lopettaa.

Likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen

Suosittelut Eylea-annokset on yksi silmän lasiaiseen annettava, 2 mg afliberseptiä sisältävä injektio, joka vastaa 0,05 ml:aa.

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

Hoitavan lääkärin pitää päättää hoitovasteiden arviointiaikatauluista.

Kahden annoksen välisen jakson on oltava vähintään kuukausi.

Erityisryhmät

Maksan ja/tai munuaisten vajaatoiminta

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

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Eylea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Eylea-valmistetta pediatrialle potilaille neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD), verkkokalvon keskuslaskimotukoksen (CRVO), haarakalvimotukoksen (BRVO), diabeettisen makulaturvotuksen (DME) ja likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen (myooppinen CNV) hoidossa.

Antotapa

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

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

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

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

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

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

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

Injektion jälkeen käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Lääkevalmisteen käsittely ennen sen antamista, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

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

Lasiaisinjektioihin liittyvät reaktiot

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

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

Immunogeenisuus

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

Systeemiset vaikutukset

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

Muuta

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

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

Potilasryhmät, joista on rajallisesti tietoa

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

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

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

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää

- alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”
- 0,015 mg polysorbaatti 20:tä per 0,05 ml:n annos, joka vastaa 0,3 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja afliberseptin käytöstä raskaana oleville naisille.

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

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

Imetys

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

Varotoimenä imetystä ei suositella Eylean käytön aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

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

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

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

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

** viljelypositiivinen ja viljelynegatiivinen endoftalmiitti

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

****markkinoille tulon jälkeinen raportointi.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

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

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

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

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, myös Eylea-valmisteseen liittyy immunogeenisuuden mahdollisuus.

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 [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmälääkkeet/antineovaskularisaatioaineet
ATC-koodi: S01LA05

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

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

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

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

Eylea-valmisteella hoidetuilla (yksi injektio kuukaudessa kolmena peräkkäisenä kuukautena ja sen jälkeen yksi injektio kahden kuukauden välein) potilailla keskeinen verkkokalvon paksuus [CRT] pieneni pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja suonikalvon verisuonten uudismuodostuslesion keskimääräinen koko pieneni. Tämä on yhdenmukaista kuukausittaisella 0,5 mg:n ranibitsumabiannoksella saatujen tulosten kanssa.

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

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

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

Verkkokalvon keskuslaskimotukoksesta ja haaralaskimotukoksesta aiheutuva makulaarinen edeema

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

Potilailla, jotka ovat saaneet 6 perättäistä 2 mg Eylea-injektiota kerran kuukaudessa ilmeni yhdenmukainen, nopea ja selkeä morfologinen vaste (CRT:n pieneneminen OCT:llä mitattuna). Viikolla 24 CRT pieneni merkitsevästi enemmän kuin vertailuryhmässä kaikissa kolmessa tutkimuksessa (COPERNICUS CRVO-tutkimuksessa: -457 mikronia vs. -145 mikronia; GALILEO CRVO-tutkimuksessa -449 mikronia vs. -169 mikronia; VIBRANT BRVO-

tutkimuksessa -280 mikronia vs. -128 mikronia). CRT:n pieneneminen lähtötilanteesta säilyi jokaisen tutkimuksen loppuun asti, viikolle 100 COPERNICUS-tutkimuksessa, viikolle 76 GALILEO-tutkimuksessa ja viikolle 52 VIBRANT-tutkimuksessa.

Diabeettinen makulaturvotus

Diabeettinen makulaturvotus on seurausta diabeettisesta retinopatiasta ja jonka merkkejä ovat lisääntynyt verisuonien läpäisevyys ja verkkokalvon hiusuonien vaurioituminen, mikä voi johtaa näöntarkkuuden heikkenemiseen.

Potilailla, jotka saivat Eylea-hoitoa, ja joista suurin osa luokiteltiin tyyppin II diabetesta sairastaviksi, havaittu morfologinen vaste (CRT, DRSS-aste [diabeettisen retinopatian vaikeusaste]) oli nopea ja selkeä.

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

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

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

Likittaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Eylea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivisesti kontrolloidussa monikeskustutkimuksessa potilailla, joilla oli kostea silmänpohjan ikärappeuma (VIEW1 ja VIEW2). Tutkimuksissa yhteensä 2 412 potilasta hoidettiin ja hoidon teho arvioitiin. Näistä 1 817 potilasta sai Eylea-valmistetta. Potilaiden iät vaihtelivat 49 ja 99 vuoden välillä

keski-ikäen ollen 76 vuotta. Näissä kliinisissä tutkimuksissa noin 89 % (1 616/1 817) randomisoiduista Eylea-hoitoa saaneista potilaista olivat iältään 65 vuotta tai vanhempia ja noin 63 % (1 139/1 817) 75 vuotta tai vanhempia. Kummassakin tutkimuksessa potilaat määrättiin satunnaisesti yhteen neljästä annosryhmästä suhteessa 1:1:1:1:

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

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

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

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

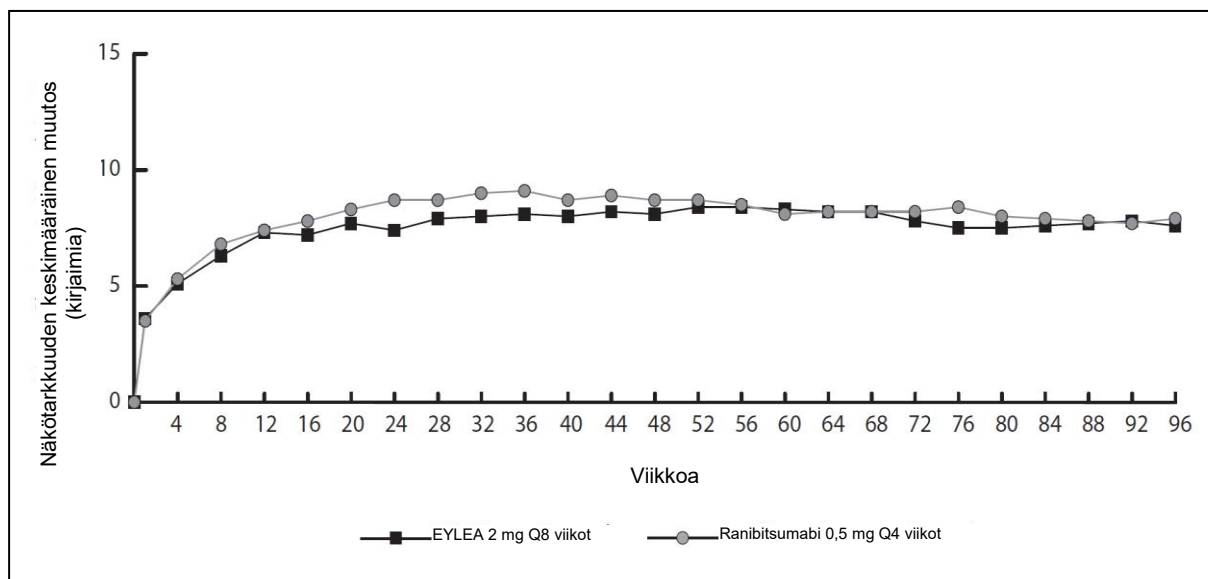
Tarkemmat tulokset molempien tutkimusten yhdistetystä analyysistä on esitetty seuraavassa taulukossa 2 ja kuvassa 1.

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

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

- A) BCVA: paras korjattu näöntarkkuus.
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
LS: ANCOVA:sta johdetut pienimmät neliösummat.
PPS: Per Protocol Set
- B) Täysi analyysijoukko (FAS), viimeinen havainto eteenpäin (LOCF) kaikista analyyseistä, paitsi niiden potilaiden osuudesta, joiden näöntarkkuus säilyi viikolla 52, mikä on tutkimussuunnitelman mukaista.
- C) Ero on Eylea-ryhmän arvo miinus ranibitsumabiryhmän arvo. Positiivinen arvo tarkoittaa Eylea-valmisteen hyötyä.
- D) Luottamusväli (CI) laskettuna normaalilla approksimaatiolla.
- E) Kun hoito aloitettiin kolmella kuukausittaisella annoksella.
- F) Luottamusväli, joka on kokonaan -10 %:n yläpuolella, osoittaa Eylea-valmisteen ei-huonommuuden verrattuna ranibitsumabiin.

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Verkkokalvon keskuslaskimotukoksesta johtuva makulaarinen edeema

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

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

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

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

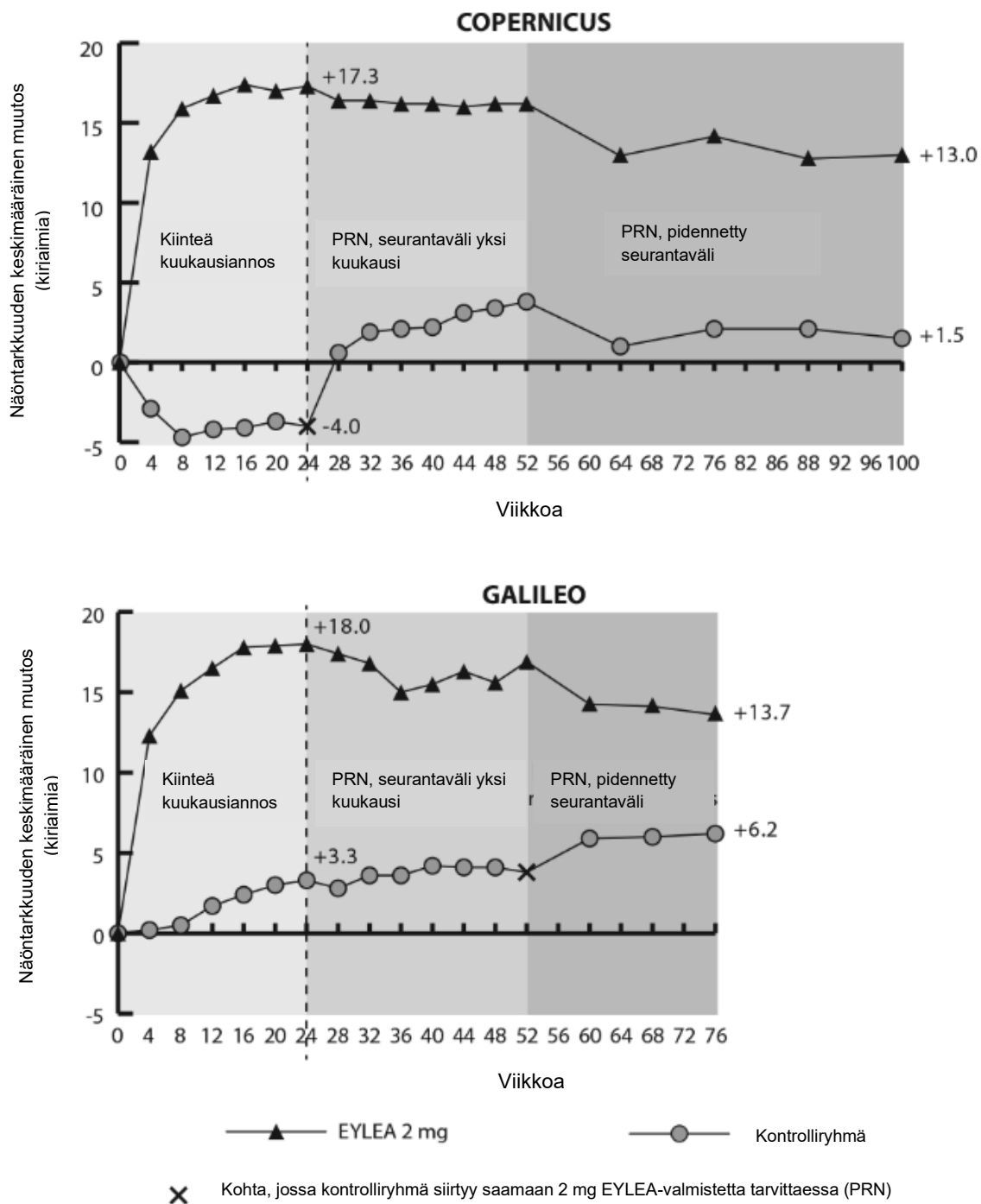
Molempien tutkimusten analyysin yksityiskohtaiset tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa 3 ja kuvassa 2.

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

Tehoa kuvaava tulos	COPERNICUS						GALILEO					
	24 viikkoa		52 viikkoa		100 viikkoa		24 viikkoa		52 viikkoa		76 viikkoa	
	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Kontrolli (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Kontrolli ^E (n = 73)	Eylea ^F 2 mg (n = 114)	Kontrolli ^{E,F} (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Kontrolli (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Kontrolli (n = 68)	Eylea ^G 2 mg (n = 103)	Kontrolli ^G (n = 68)
Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Painotettu ero ^{A,B} (95 % CI) p-arvo	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3)		38,3 % (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3, 42,6)	
					p=0,0003						p=0,0004	
Keskimääräinen BVCA ^C :n muutos mitattuna ETDRS ^C -kirjainpisteinä lähtötasosta (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Ero keskimääräisenä muutoksen, LS ^{A,C,D} (95 % CI) p-arvo	21,7 (17,4; 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7; 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7; 17,0)		14,7 (10,8; 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2; 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1; 13,1)	
					p < 0,0001						p=0,0070	

- A) Ero on Eylea 2 mg Q4 miinus kontrolli
- B) Ero ja luottamusväli (CI) laskettiin käyttäen Cochran-Mantel-Haenszelin testiä (CMH) sopeutettuna tietylle alueelle (Amerikka vs. muu maailma COPERNICUS-tutkimuksessa ja Eurooppa vs. Aasia/Tyynenmeren alue GALILEO-tutkimuksessa) ja lähtötason BCVA-kategoriaa ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$)
- C) BCVA: Paras korjattu näöntarkkuus
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
 LOCF: viimeinen havainto eteenpäin
 SD: Standard deviation
 LS: pienimpien neliösummien keskiarvo perustuen ANCOVA-malliin
- D) Pienimpien neliösummien keskiarvojen ero ja luottamusväli perustuen ANCOVA-malliin, jossa tekijöinä hoitoryhmä, alue (Amerikka vs. muu maailma COPERNICUS-tutkimuksessa ja Eurooppa vs. Aasia/Tyynenmeren alue GALILEO-tutkimuksessa) ja lähtötason BCVA-kategoria ($> 20/200$ ja $\leq 20/200$)
- E) COPERNICUS-tutkimuksessa kontrolliryhmän potilaat saattoivat tarvittaessa saada Eylea-valmistetta 4 viikon välein viikoilla 24–52; potilailla oli käynnit 4 viikon välein
- F) COPERNICUS-tutkimuksessa sekä kontrolliryhmä että Eylea 2 mg -potilaat saivat tarvittaessa 2 mg Eylea-valmistetta 4 viikon välein viikoilla 52–96; potilailla oli pakolliset käynnit neljännesvuosittain, mutta tarvittaessa käynti on saattanut olla jopa 4 viikon välein
- G) GALILEO-tutkimuksessa sekä kontrolliryhmä että Eylea 2 mg -potilaat saivat tarvittaessa 2 mg Eylea-valmistetta 8 viikon välein viikoilla 52–68; potilailla oli pakolliset käynnit 8 viikon välein.

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



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

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

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

GALILEO ja COPERNICUS -tutkimusten yhdistetyssä tulostuloksissa, Eylea-valmisteella osoitettiin kliinisesti merkittäviä muutoksia lähtötasoon verrattuna ennalta sovittuun toissijaiseen päätetapahtumaan, National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) -kyselyn pisteisiin. Näiden muutosten suuruus oli samanlainen kuin julkaistuissa tutkimuksissa, vastaten 15 kirjaimen korjattua näöntarkkuuden paranemista (BCVA).

Verkkokalvon haaralaskimotukoksesta johtuva makulaarinen edeema

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

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

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

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

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

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

Tehoa kuvaavat tulokset	VIBRANT			
	Viikko 24		Viikko 52	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Active Control (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Active Control (laser)/Eylea 2mg ^{E)} (N = 90)
Niiden potilaiden osuus, joiden näöntarkkuus parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta BCVA:sta	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Painotettu ero ^{A,B} (%) (95% CI) p-arvo	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
Keskimääräinen BCVA:n muutos mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä lähtötasosta (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Ero keskimääräisenä muutoksena LS ^{A,C} (95% CI) p-arvo	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035 ^{F)}	

A) Ero on Eylea 2 mg Q4 viikkoa -arvo miinus laserkontrolliarvo

B) Ero ja 95% CI laskettiin käyttäen Mantel-Haenszel painotuskaaviota sopeutettuna tietyille alueelle (Pohjois-Amerikka vs. Japani) ja lähtötason BCVA-kategoria (> 20/200 ja ≤ 20/200)

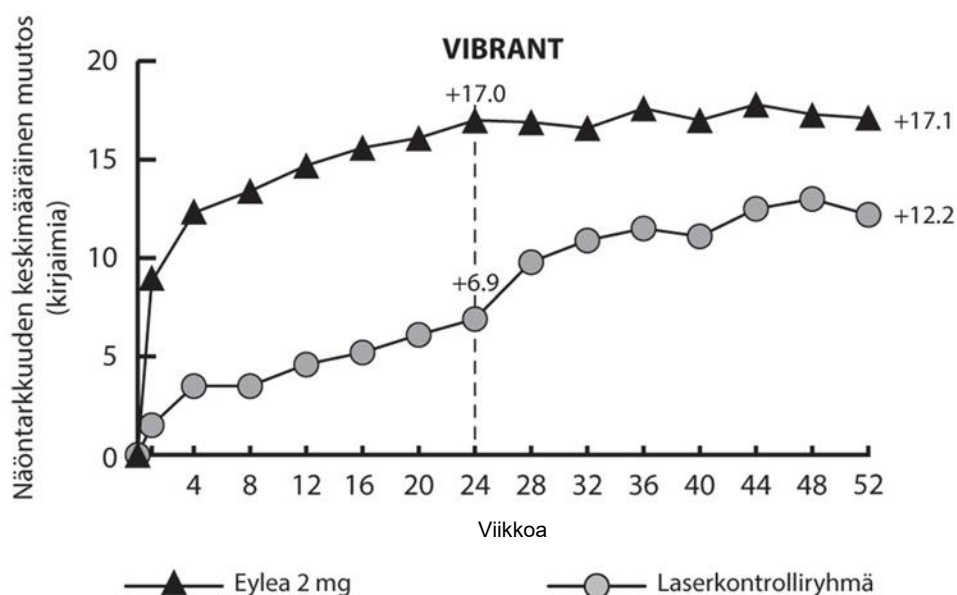
C) Ero keskimääräisenä muutoksena LS ja 95% CI perustuen ANCOVA-malliin, jossa hoitoryhmä, lähtötason BCVA-kategoria (> 20/200 and ≤ 20/200) ja alue (Pohjois-Amerikka vs. Japani) oli määritetty tekijöiksi ja lähtötason BCVA oli kovariaatti.

D) Viikolta 24 alkaen hoitoväliä pidennettiin kaikilla potilailla Eylea-hoitoryhmässä neljästä viikosta kahdeksaan viikkoon viikolle 48 asti.

E) Viikolta 24 alkaen tutkittavien laserkontrolliryhmässä oli mahdollista saada Eylea-hoitoa ns. rescue-hoitona, jos vähintään yksi ennalta määritelty hoitokriteeri täyttyi. Kaikkiaan 67 tutkittavaa tässä hoitoryhmässä sai Eylea-hoitoa. Hoito-ohjelmassa 2 mg Eylea-valmistetta annettiin neljän viikon välein kolme kertaa minkä jälkeen injektioväli oli 8 viikkoa.

F) Nominaalinen p-arvo

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



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

Diabeettinen makulaturvotus

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

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

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

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

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

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

Tehoa kuvaava tulos	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	Viikko 52			Viikko 100			Viikko 52			Viikko 100		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiivinen kontrolli (laser) (N = 154)
Keskimääräinen BCVA:n muutos mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä ^E lähtötasosta	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS ^{B,C,E} (97,5 % CI)	9,1 (6,4, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Niiden potilaiden osuus, joiden BCVA-arvo ^E parani lähtötasosta vähintään 15 kirjainta	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Sopeutettu ero ^{D,C,E} (97,5 % CI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

^A Kun hoito aloitettiin viidellä kuukausittaisella injeksiolla

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

^C Ero on Eylea-ryhmän arvo miinus aktiivisen kontrolliryhmän (laser) arvo.

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

^E BCVA: Paras korjattu näöntarkkuus

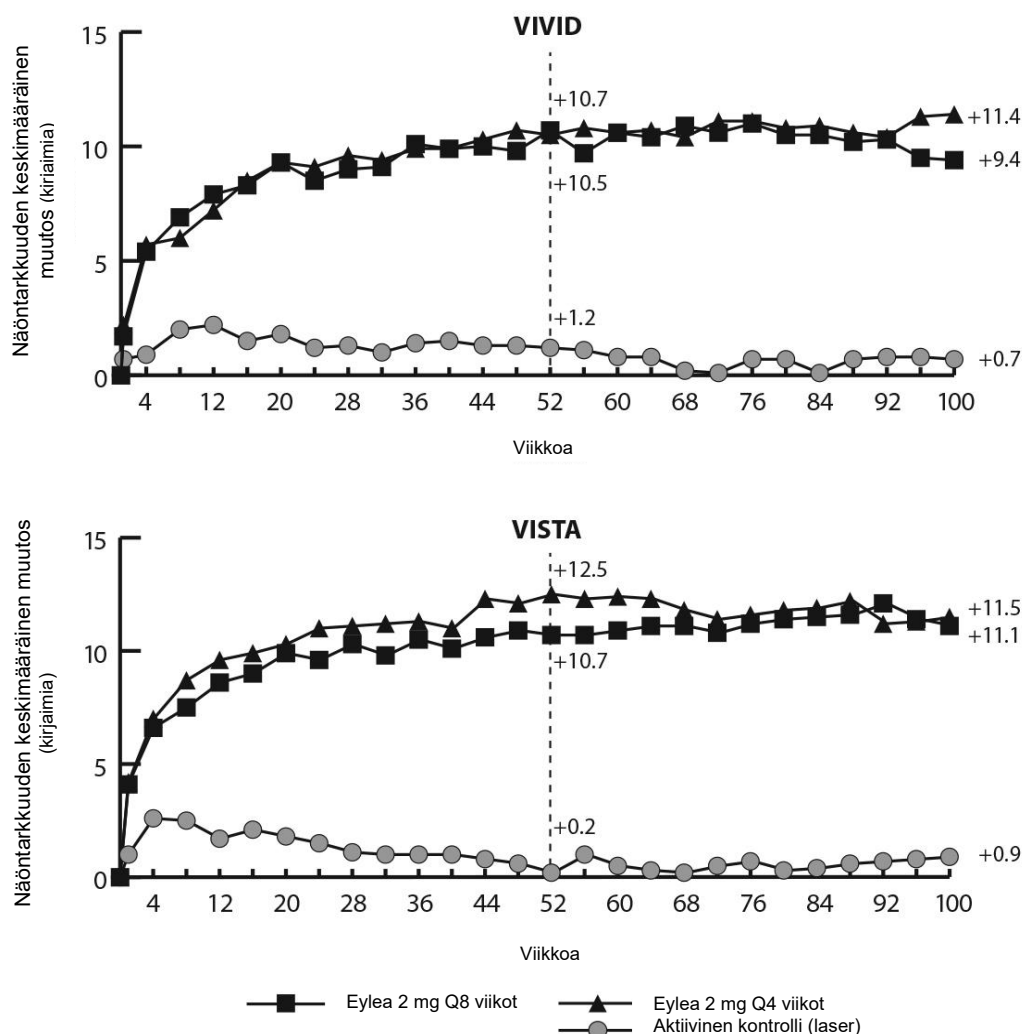
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: viimeinen havainto eteenpäin

LS: pienimpien neliösummien keskiarvo perustuen ANCOVA-malliin

CI: luottamusväli

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



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

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

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

Riippumaton vertaileva tutkimus (DRCR.net Protocol T) toteutti joustavaa hoito-ohjelmaa, joka perustui tiukkoihin OCT- ja uudelleenhoitokriteereihin. Afliberseptihoitoryhmässä (n=224) viikolla 52 hoito-ohjelman mukaisesti potilaat saivat keskimäärin 9,2 injektioita, vastaten Eylea-annosten lukumäärää VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}-tutkimusten 2Q8-ryhmissä. Kokonaisteho afliberseptihoitoryhmässä Protocol T -tutkimuksessa oli verrattavissa Eylea 2Q8 -hoitoryhmään VIVID^{DME} ja VISTA^{DME}-tutkimuksissa. Protocol T -tutkimuksessa saavutettiin keskimäärin 13,3 kirjaimen parannus ja 42 % potilaista saavutti vähintään 15 kirjaimen parannuksen näöntarkkuudessa

lähtötasoon verrattuna. Turvallisuustulokset osoittivat, että okulaaristen ja muiden haittatapahtumien (mukaan lukien ateroskleroottiset tapahtumat) kokonaisilmaantuvuus oli vastaavalla tasolla kaikissa hoitoryhmissä kussakin tutkimuksessa ja tutkimusten välillä.

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

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

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

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

Likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittuminen

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

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

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

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

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

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

A) LOCF: viimeinen havainto eteenpäin

B) BCVA: Paras korjattu näöntarkkuus
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
SD: keskihajonta (Standard Deviation)

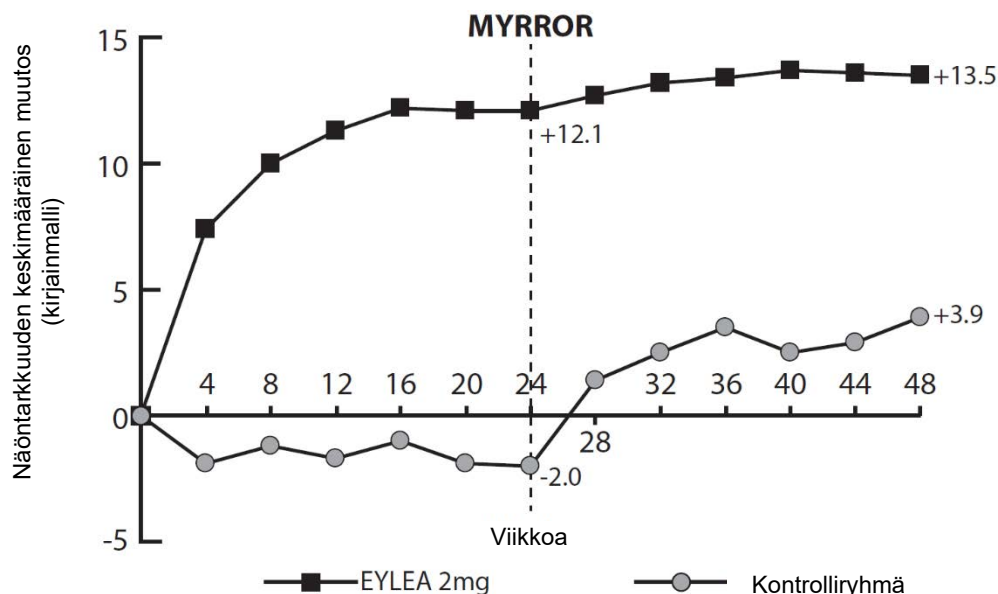
C) LS-keskiarvo: Pienimpien summien keskiarvot perustuen ANCOVA-malliin

D) CI: Luottamusväli

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

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

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



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Eylea-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien kostean silmänpohjan ikärappeuman, verkkokalvon keskuslaskimotukoksen, haaralaskimotukoksen, diabeettisen makulaturvotuksen ja likitaitteisuuden aiheuttaman suonikalvon uudissuonittumisen hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Imeytyminen/jakautuminen

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

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

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

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

Eliminaatio

Koska Eylea on proteiinipohjainen lääkeaine, metaboliatutkimuksia ei ole suoritettu.

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

Munuaisten vajaatoiminta

Eylea-valmisteesta ei ole tehty erityisiä tutkimuksia potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Afliberseptin mutageenisistä tai karsinogeenisistä ominaisuuksista ei ole tehty tutkimuksia.

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 20 (E 432)
Natriumdivetyfosfaatti, monohydraatti (pH:n säätöön)
Dinatriumvetyfosfaatti, heptahydraatti (pH:n säätöön)
Natriumkloridi
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Liuos injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (elastomeerikumia) ja 18 G:n suodatinneula. Yhden injektiopullon sisältämä kokonaismäärä on vähintään 0,1 ml. Pakkauskoko: 1 injektiopullo + 1 suodatinneula.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullo on kertakäyttöinen ja yhden silmän hoitoon.

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

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

Suodatinneula:

Blunt Fill -suodatinneula, ei pistämiseen ihon läpi.

Blunt Fill -suodatinneulaa ei saa autoklavoida.

Suodatinneula on pyrogeeniton. Älä käytä sitä, jos sen pakkaus on vahingoittunut.

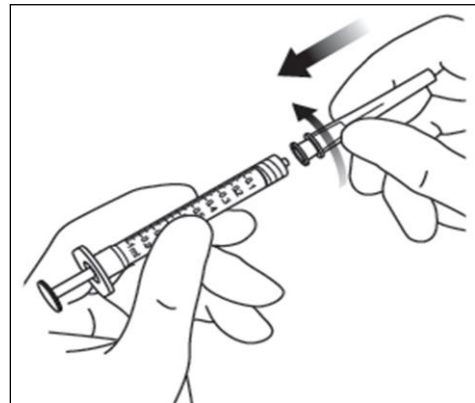
Hävitä Blunt Fill -suodatinneula terävälle lääkejätteelle tarkoitettuun keräysastiaan.

Varoitus: Suodatinneulan uudeelleenkäyttäminen voi aiheuttaa infektion tai muun sairauden/vamman.

Lasiaiseen annettavaan injektioon on käytettävä 30 G x ½ tuuman kokoista injektioneulaa.

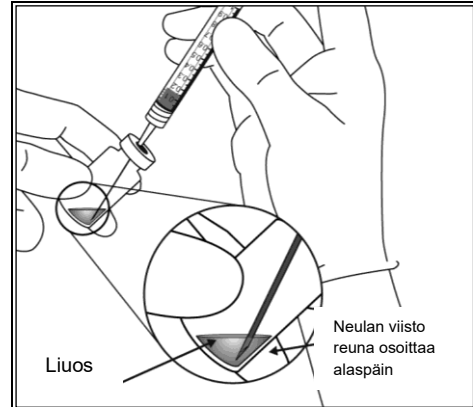
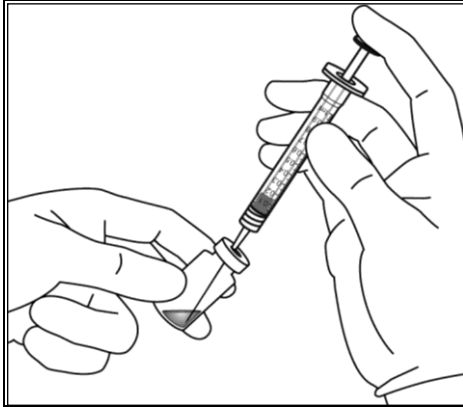
Injektiopullon käyttöohjeet:

1. Poista muovikorkki ja desinfioi injektiopullon kumitulpan ulkopuoli.
2. Liitä pakkauksessa tuleva 18 G:n, 5 mikronin suodatinneula 1 ml:n steriiliin Luer-lock-ruiskuun.

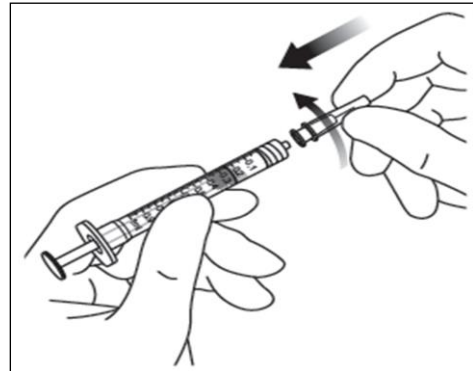


3. Työnnä suodatinneulaa injektiopullon tulpan keskiosaan, kunnes neula on kokonaan työntynyt injektiopulloon ja kärki koskee injektiopullon pohjaan tai pohjan reunaan.

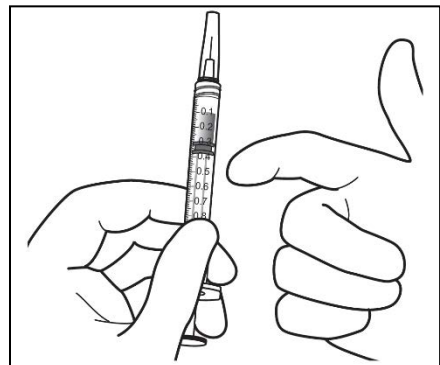
4. Käytä aseptista tekniikkaa ja vedä Eylea-injektiopullon koko sisältö ruiskuun samalla, kun pidät injektiopulloa pystysuorassa ja hieman kallistetussa asennossa. Tämä asento helpottaa koko sisällön vetämistä ruiskuun. Estääksesi ilman pääsyn ruiskuun, varmista että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alla. Pidä pullo kallellaan, kun vedät nestettä ruiskuun, niin että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alapuolella.



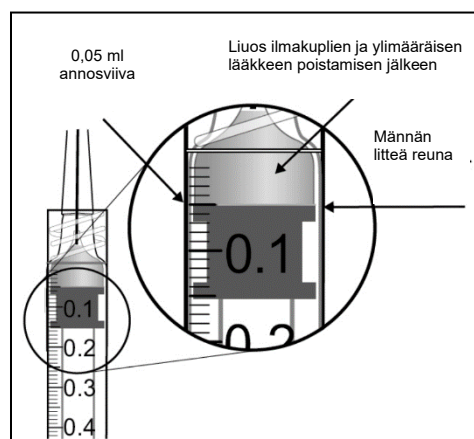
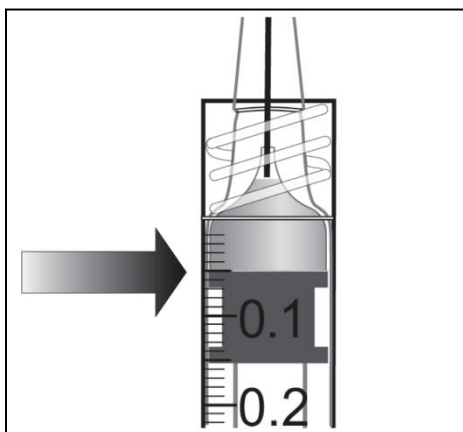
5. Varmista, että mäntä on vedetty tarpeeksi taakse, kun tyhjennät injektiopulloa. Näin suodatinneula tyhjenee varmasti kokonaan.
6. Poista suodatinneula ja hävitä se asianmukaisesti. Huomautus: suodatinneulaa ei saa käyttää lasiaisiinjektioon.
7. Käytä aseptista tekniikkaa ja kiinnitä 30 G:n x ½ tuuman injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen.



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



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



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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/797/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22. marraskuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml injektionestettä, liuosta, sisältää 114,3 mg afliberseptiä*.

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos

Yksi injektioipullo sisältää 30,1 mg afliberseptiä 0,263 ml:ssä injektionestettä. Tästä saadaan annettavaksi yksi 0,07 ml:n annos, jossa on 8 mg afliberseptiä.

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 21 mg afliberseptiä 0,184 ml:ssä injektionestettä. Tästä saadaan annettavaksi yksi 0,07 ml:n annos, jossa on 8 mg afliberseptiä.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektio)

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen iso-osmoottinen liuos, pH 5,8.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Eylea on tarkoitettu aikuisille

- neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman (AMD) hoitoon (ks. kohta 5.1)
- diabeettisesta makulaturvotuksesta (DME) johtuvan näön heikkenemisen hoitoon (ks. kohta 5.1)

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Suosittelun annos on 8 mg afliberseptiä, joka vastaa 0,07 ml:aa liuosta. Annostus on samanlainen kostean silmänpohjan ikärappeuman ja diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa. 8 mg:n annos edellyttää Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen käyttämistä.

Eylea-hoito aloitetaan antamalla yksi injektio kuukaudessa kolmen kuukauden ajan. Tämän jälkeen injektioväliä voidaan pidentää neljään kuukauteen lääkärin arvion ja näkö- ja/tai anatomiavasteiden perusteella. Hoitoväliä voidaan pidentää edelleen enintään viiteen kuukauteen, kuten treat-and-extend-hoito-ohjelmassa, näkö- ja/tai anatomiavasteiden ollessa vakaita (ks. kohta 5.1).

Jos näkö- ja/tai anatomiavasteet huonontuvat, tulee hoitovälejä vastaavasti lyhentää lääkärin arvion mukaisesti. Ylläpitovaiheessa hoitoväli on vähintään 2 kuukautta.

Eylea-valmisteen kuukausittaisia 8 mg:n annoksia ei ole tutkittu kolmea peräkkäistä annosta pidempään.

Seurantakäyntien tiheyden on perustuttava potilaan tilaan ja lääkärin arvioon. Katso kohdasta 4.4 tapahtumat, joiden perusteella hoito on syytä keskeyttää.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa tarpeeseen muuttaa näiden potilaiden Eylea-annosta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa tarpeeseen muuttaa näiden potilaiden Eylea-annosta.

Pediatriset potilaat

Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Eylea 114,3 mg/ml -valmistetta pediatrisille potilaille neovaskulaarisen (kostean) silmänpohjan ikärappeuman tai diabeettisen makulaturvotuksen hoitoon.

Antotapa

Eylea on tarkoitettu vain silmän lasiaiseen injektointitavaksi.

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

Injektioneula pistetään 3,5–4,0 mm limbuksesta posteriorisesti lasiaiseen, vältetään horisontaalista meridiaania ja tähdätään silmämunan keskikohtaan ja annettava 0,07 ml:n määrä injisoidaan. Kovakalvon pistoskohtaa vaihdetaan seuraavissa injektioissa.

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

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

Yhtä injektiopulloa tai esitäytettyä ruiskua saa käyttää vain yhden silmän hoitamiseen. Injektion jälkeen hävitä käyttämätön valmiste tai jäte paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen käsittelystä ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

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

Lasiasinjektioihin liittyvät reaktiot

Lasiasinjektioihin, Eylea-injektiot mukaan lukien, on liittynyt endoftalmiittia, silmänsisäisiä tulehdusreaktioita, verkkokalvon irtaumia, verkkokalvon repeämiä ja traumaperäistä kaihia (ks. kohta 4.8). Oikeanlaisia aseptisia injektointitekniikoita on aina käytettävä injektoidessa Eylea-valmistetta. Potilaita on kehotettava ilmoittamaan viipymättä kaikista endoftalmiittiin tai yllä mainittuihin tapahtumiin viittaavista oireista.

Silmänpaineen kohoaminen

Ohimenevää silmänpaineen kohoamista on havaittu 60 minuutin sisällä lasiaiseen annetusta injektioista, myös Eylea-valmisteen yhteydessä (ks. kohta 4.8). Siksi sekä silmänpainetta että näköhermon pään perfuusiota on seurattava ja hoidettava asianmukaisesti. Erityistä varovaisuutta tarvitaan sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on huonosti hallinnassa oleva glaukooma (Eylea-valmistetta ei saa injektoida, kun silmänpaine on ≥ 30 mmHg).

Immunogeenisuus

Afliberseptin käyttöön voi liittyä immunogeenisuutta, koska kyseessä on terapeuttinen proteiini (ks. kohta 5.1). Potilaita on kehotettava ilmoittamaan, mikäli heillä ilmenee silmänsisäisen tulehduksen oireita kuten kipua, valonarkuutta tai punoitusta, mikä voi olla yliherkkyydestä johtuva kliininen oire.

Systeemiset vaikutukset

Systeemisiä haittatapahtumia, mukaan lukien silmän ulkopuolisia verenvuotoja ja valtimoiden tromboemboliatapahtumia, on raportoitu verisuonikasvutekijän (VEGF) estäjien lasiasinjektioiden jälkeen, ja on teoreettinen mahdollisuus, että ne liittyvät VEGF-estoon (ks. kohta 4.8). Sellaisten potilaiden hoidon turvallisuudesta, jotka sairastavat kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa tai diabeettista makulaturvotusta, joilla lisäksi on aiemmin ollut aivohalvaus tai ohimeneviä iskeemisiä kohtauksia tai sydäninfarkti edeltävien kuuden kuukauden aikana, on vain vähän tietoa. Näiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Molemminpuolinen hoito

Molempiin silmiin samanaikaisesti annettavan Eylea 114,3 mg/ml -hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu (ks. kohta 5.1). Jos molemminpuolinen hoito toteutetaan samanaikaisesti, systeeminen altistus voi kasvaa, mikä voi lisätä systeemisten haittavaikutusten riskiä.

Muiden anti-VEGF-hoitojen samanaikainen käyttö

Saatavilla on vain rajallisesti tietoa Eylea-valmisteen käytöstä muiden anti-VEGF-valmisteiden kanssa (systeminen tai paikallinen).

Hoidon antamatta jättäminen

Hoitoa ei saa antaa seuraavissa tapauksissa:

- paras korjattu näöntarkkuus (BCVA) on laskenut ≥ 30 kirjainta verrattuna edelliseen näöntarkkuuden mittaamiseen
- repeytymisestä johtuva verkkokalvon irtauma tai 3. tai 4. asteen makulareikiä
- verkkokalvon repeytyminen
- verkkokalvon alainen verenvuoto keskeisen näön alueella tai jos verenvuodon laajuus on ≥ 50 % leesio kokonaispinta-alasta
- silmäleikkaus suoritettu edellisten 28 vuorokauden sisällä tai suunnitteilla seuraavien 28 vuorokauden sisällä.

Verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymä

Kostean silmänpohjan ikärappeuman anti-VEGF-hoidon jälkeen verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymän kehittymiseen liittyviä riskitekijöitä ovat laaja ja/tai korkea verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtoaminen. Aloitettaessa afliberseptihoitoa on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on näitä verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeytymien riskitekijöitä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen lasiaiseen annettavan Eylea 114,3 mg/ml -injektion jälkeen (ks. kohta 4.6).

Potilasryhmät, joista on rajallisesti tietoa

Eylea-hoidosta diabeetikoilla, joiden HbA1c on yli 12 % tai jotka sairastavat proliferaatiivista diabeettista retinopatiaa, on vain rajallisesti tietoa.

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

Tietoa apuaineista

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,021 mg polysorbaatti 20:tä per 0,07 ml:n annos, joka vastaa 0,3 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 4 kuukautta viimeisen lasiaiseen annettavan Eylea 114,3 mg/ml -injektion jälkeen.

Raskaus

Tietoja Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on rajoitetusti.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty ole sikiölle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.

Imetys

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

Varotoimenä imetystä ei suositella Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen käytön aikana.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla. Eläinkokeet suurella systeemillä altistuksella viittaavat siihen, että aflibersepti saattaa heikentää miesten ja naisten hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Vakavia haittavaikutuksia olivat kaihi (8,2 %), verkkokalvoverenvuoto (3,6 %), silmänpaineen kohoaminen (2,8 %), lasiaisverenvuoto (1,2 %), subkapsulaarinen kaihi (0,9 %), tumakaihi (0,6 %), verkkokalvon irtauma (0,6 %) ja verkkokalvon repeämä (0,5 %).

Yleisimpiä haittavaikutuksia (Eylea 114,3 mg/ml -valmisteella hoidetuista potilaista) olivat kaihi (8,2 %), näöntarkkuuden heikkeneminen (4,4 %), lasiaiskellujat (4,0 %), sidekalvon verenvuoto (3,8 %), lasiaisirtauma (3,7 %), verkkokalvon verenvuoto (3,6 %), kohonnut silmänpaine (2,8 %) ja silmäkipu (2,0 %).

Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa todettu turvallisuusprofiili oli samankaltainen Eylea 114,3 mg/ml -hoitoa saaneilla (N = 1 217) ja Eylea 40 mg/ml -hoitoa saaneilla potilailla (N = 556) sekä kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa ja diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla.

Haittavaikutustaulukko

Kolmessa vaiheen II/III kliinisessä tutkimuksessa (CANDELA, PULSAR, PHOTON) turvallisuusryhmän muodosti 1 217 potilasta, jotka saivat Eylea 114,3 mg/ml -hoitoa. Alla kuvatut turvallisuustiedot sisältävät kaikki sellaiset haittavaikutukset, joilla oli kohtuullinen mahdollisuus syy-seuraus-suhteesta injektointitoimenpiteeseen tai lääkevalmisteen käyttöön.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Todetut haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Kaikki vaiheen II/III tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa ja diabeettista makulaturvotusta sairastavilla, Eylea 114,3 mg/ml -hoitoa saaneilla potilailla raportoidut hoidosta johtuvat haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys*
Silmät	Yleinen	Kaihi, kohonnut silmänpaine, lasiaiskellujat, lasiaisen irtauma, lasiaisen verenvuoto, verkkokalvon verenvuoto, näöntarkkuuden heikkeneminen, silmäkipu, sidekalvon verenvuoto, pisteinen sarveiskalvotulehdus, sarveiskalvon naarmu
	Melko harvinainen	Verkkokalvon irtauma, verkkokalvon repeämä, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä, verkkokalvon pigmenttiepiteelin irtauma, uveitti, iriitti, iridosykliitti, lasiaistulehdus, kortikaalinen kaihi, tumakaihi, subkapsulaarinen kaihi, sarveiskalvon eroosio, näön hämärtyminen, injektiokohdan kipu, vierasainetuntemus silmissä, lisääntynyt kyynelnesteen erityys, injektiokohdan verenvuoto, sidekalvon verekyys, silmäluomen turvotus, silmän verekyys, injektiokohdan ärsytys
	Harvinainen	Sarveiskalvon turvotus, mykiön samentuma, verkkokalvon rappeutuminen, silmäluomen ärsytys
	Tuntematon	Skleriitti**

* Raportoituun yliherkkyteen liittyi ihottumaa, kutinaa ja nokkosihottumaa.

** Markkinoille tulon jälkeinen raportointi.

Seuraavia Eylea 40 mg/ml -valmisteen käytön yhteydessä esiintyneitä haittavaikutuksia odotetaan esiintyvän myös Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen käytön yhteydessä, mutta niitä ei ole raportoitu Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa: epänormaali tunne silmässä, sarveiskalvon epiteelin vaurio, etukammion punoitus, endoftalmiitti, sokeutuminen, traumaperäinen kaihi, silmän etukammion märkäsakka, vaikeat anafylaktiset/anafylaktoidiset reaktiot.

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Valmisteluokkaan liittyvät haittavaikutukset

Valtimon tromboemboliatapahtumat ovat haittavaikutuksia, jotka mahdollisesti liittyvät systeemiseen verisuonikasvutekijän (VEGF) estoon. Verisuonikasvutekijän estäjien lasiaisen sisäisen käytön jälkeen on olemassa teoreettinen riski valtimon tromboemboliatapahtumiin, mukaan lukien aivohalvaus ja sydäninfarkti. Afliberseptin kliinisissä tutkimuksissa todettiin matala insidenssi valtimoiden tromboembolisten tapahtumien suhteen kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa ja diabeettista makulaturvotusta sairastavilla potilailla. Eri käyttöaiheissa ei todettu merkittävää eroa Eylea 114,3 mg/ml -valmistetta saaneiden ryhmien ja Eylea 40 mg/ml -valmistetta saaneiden vertailuryhmien välillä.

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 [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostus ja suuri injektiomäärä voivat nostaa silmänpainetta. Siksi yliannostustapauksissa silmänpainetta on seurattava ja hoitavan lääkärin suosituksen mukaan aloitettava sopiva hoito (ks. kohdat 4.4 ja 6.6).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: silmälääkkeet/antineovaskularisaatioaineet, ATC-koodi: S01LA05

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

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

Verisuonikasvutekijä A (VEGF-A) ja plasentaalinen kasvutekijä (PlGF) kuuluvat angiogeenisiin kasvutekijöihin (VEGF), jotka toimivat endoteelisolujen potentteina mitogeenisinä, kemotaktisina ja vaskulaarista permeabiliteettia lisäävinä tekijöinä. VEGF toimii kahden endoteelisolujen pinnalla esiintyvän reseptorityrosiinikinaasin, VEGFR-1:n ja VEGFR-2:n, välityksellä. PlGF sitoutuu vain VEGFR-1:een, jota esiintyy myös leukosyyttien pinnalla. Jos VEGF-A aktivoi näitä reseptoreita liikaa, se voi aiheuttaa patologista neovaskularisaatiota ja liiallista vaskulaarista permeabiliteettia. PlGF voi aktivoida VEGFR-1:tä itsenäisesti ja aiheuttaa verkkokalvolla tulehdusvasteen, ja sen määrän tiedetään lisääntyvän patologisissa tiloissa, kuten kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa, diabeettisessa retinopatiassa, diabeettisessa makulaturvotuksessa ja verkkokalvon keskuslaskimotukoksessa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Eläintutkimusten perusteella aflibersepti saattaa estää patologista verisuonten uudismuodostusta ja uudissuonivuotoa monissa eri silmätautimalleissa.

Kosteaa silmänpohjan ikärappeuma

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

12 viikon välein (8Q12) ja 16 viikon välein (8Q16) annetun aflibersepti 114,3 mg/ml -valmisteen farmakodynaamiset vaikutukset kuvataan verrattuna 8 viikon välein (2Q8) annettuun aflibersepti 40 mg/ml -valmisteseen kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa. Nämä vaikutukset esitetään suonikalvon verisuonten uudismuodostuksen (CNV) koon muutoksena lähtötilanteesta viikolle 12; leesio- kokonaispinta-alan muutoksena lähtötilanteesta viikoille 48, 60 ja 96; ja keskeisen verkkokalvon paksuuden (CRT) muutoksena lähtötilanteesta.

Yhdistetyssä 8Q12- tai 8Q16-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä CNV:n muutos [LS (pienimpien neliösummien keskiarvo), perustuu toistomittauksen sekamalliin (MMRM)] viikolle 12 oli -1,63 mm², kun taas 2Q8-hoitoa saaneiden potilaiden ryhmässä vastaava muutos oli -1,17 mm².

Taulukko 2: Farmakodynaamiset muuttujat (täysi analyysijoukko) PULSAR-tutkimuksessa

Tehoa kuvaava tulos	Viikko	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Leesion kokonaispinta-alan muutos lähtötilanteesta [mm²]				
Keskimääräinen LS A	12	-0,55		-0,30
Keskiarvo (SD), havaittu	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS-keskiarvo (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95% CI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Keskiarvo (SD), havaittu	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS-keskiarvo (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95% CI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Keskiarvo (SD), havaittu	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
LS-keskiarvo (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95% CI) ^{A,B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A Keskimääräinen LS, CI ja p-arvo perustuen toistomittausten sekamalliin (MMRM), jossa lähtötilanteen paras korjattu näöntarkkuus (BCVA) on kovariaattina ja hoitoryhmä tekijänä. Käyntiä ja ositusmuuttujia (maantieteellinen alue, lähtötilanteen BCVA-luokka) käytettiin sekä satunnaistamisen kiinteinä tekijöinä että lähtötilanteen BCVA:n ja käynnin sekä hoidon ja käynnin välisinä vuorovaikutusehtoina (interaction term).

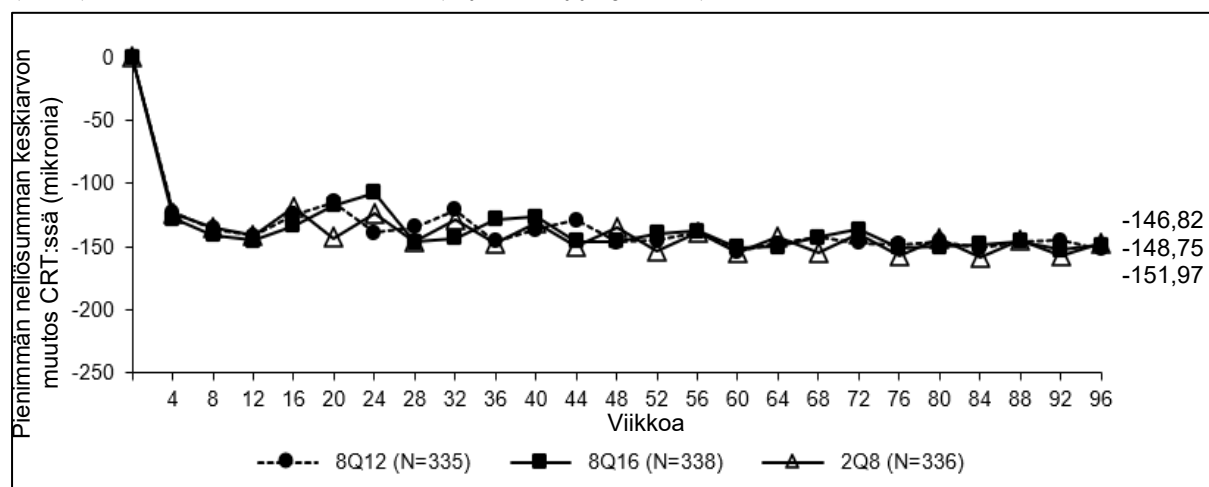
^B Absoluuttinen ero on Eylea 8Q12- tai 8Q16-ryhmän arvo miinus 2Q8-ryhmän arvo.

CI: luottamusväli

LS: pienin neliösumma

SD: keskihajonta

SE: keskivirhe

Kuva 1: Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos keskeisen verkkokalvon paksuudessa (CRT) lähtötilanteesta viikolle 96 (täysi analyysijoukko) PULSAR-tutkimuksessa

Diabeettinen makulaturvotus

Diabeettisen makulaturvotuksen merkkejä ovat lisääntynyt verisuonien läpäisevyys ja verkkokalvon hiussuonien vaurioituminen, mikä voi johtaa näöntarkkuuden heikkenemiseen.

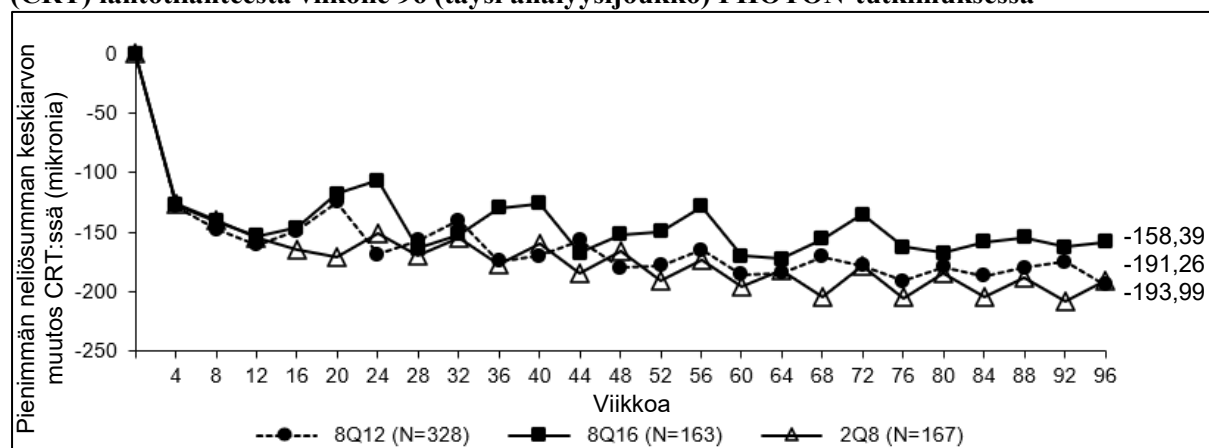
12 viikon välein (8Q12) ja 16 viikon välein (8Q16) annetun aflibersepti 114,3 mg/ml -valmisteen farmakodynaamiset vaikutukset kuvataan verrattuna 8 viikon välein (2Q8) annettuun aflibersepti 40 mg/ml -valmisteseen diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa. Nämä vaikutukset esitetään vuotoalueen pinta-alan muutoksena lähtötilanteesta viikoille 48, 60 ja 96.

Taulukko 3: Farmakodynaamiset muuttujat (täysi analyysijoukko) PHOTON-tutkimuksessa

Tehoa kuvaava tulos	Viikko	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Vuotoalueen pinta-alan muutos^A lähtötilanteesta [mm²]				
Keskiarvo (SD), havaittu	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

^A perustuu fluoreseiiniangiografiamittaukseen

SD: keskihajonta

Kuva 2: Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos keskeisen verkkokalvon paksuudessa (CRT) lähtötilanteesta viikolle 96 (täysi analyysijoukko) PHOTON-tutkimuksessa

Immunogeenisuus

Enintään 96 viikkoa kestäneen Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen annostelun jälkeen hoidosta johtuvia vasta-aineita Eylea 114,3 mg/ml -valmisteelle havaittiin 2,5–4,4 prosentilla potilaista, joita hoidettiin diabeettisen makulaturvotuksen ja kostean silmänpohjan ikärappeuman vuoksi. Lääkevasta-aineilla ei havaittu olevan vaikutusta farmakokinetiikkaan, tehokkuuteen tai turvallisuuteen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Tutkimuksen tavoitteet

Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PULSAR) potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan.

Ensisijainen tavoite oli määrittää, onko 12 viikon (8Q12) tai 16 viikon välein (8Q16) annettava Eylea 114,3 mg/ml -hoito vertailukelpoinen (non-inferior) parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutoksena mitattuna kahdeksan viikon välein annettuun Eylea 40 mg/ml -hoitoon verrattuna kosteaan silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla.

Toissijaisina tavoitteina oli verrata Eylea 114,3 mg/ml- ja Eylea 40 mg/ml -hoitojen tehoa mitattavien anatomia- ja muiden näkövasteiden perusteella sekä arvioida afliberseptin turvallisuutta, immunogeenisuutta ja farmakokinetiikkaa.

Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutos ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) -kirjainpisteillä mitattuna lähtötilanteesta viikolle 48.

Tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat olivat parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutos lähtötilanteesta viikolle 60 sekä niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut verkkokalvonsisäistä tai -alaista nestettä verkkokalvon keskikuopassa viikolla 16.

Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat mm. niiden potilaiden osuus, joiden paras korjattu näöntarkkuus (BCVA) parani vähintään 15 kirjainta lähtötilanteesta viikolle 48, sekä niiden potilaiden

osuus, joiden ETDRS-kirjainpisteet olivat vähintään 69 (noin 20/40, Snellen-ekvivalentti) viikolla 48, sekä muutos National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) -kyselyn kokonaispisteissä lähtötilanteesta viikolle 48.

PULSAR-tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 1 009 potilasta. Potilaat määrättiin suhteessa 1:1:1 yhteen kolmesta rinnakkaisesta hoitoryhmästä:

1. Eylea 114,3 mg/ml -valmistetta annettiin 12 viikon välein (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml -valmistetta annettiin 16 viikon välein (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml -valmistetta annettiin 8 viikon välein (2Q8)

Kaikki potilaat saivat kolme ensimmäistä injektiota määrätystä annoksesta 4 viikon välein.

Tutkimussuunnitelman mukaisesti 8Q12- ja 8Q16-ryhmien annosteluväliä lyhennettiin, jos molemmat seuraavista kriteereistä täittyivät:

1. parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) lasku yli viidellä kirjaimella viikosta 12,
2. keskeisen verkkokalvon paksuuden (CRT) > 25 mikronin kasvu viikosta 12 tai uusi verenvuoto tai uudissuonittuminen verkkokalvon keskikuopassa.

Riippumatta siitä, pysyikö annosväli samana vai lyhenikö se ensimmäisen vuoden aikana, tutkimussuunnitelman mukaisesti kaikki 8Q12- ja 8Q16-ryhmien potilaat soveltuivat annosvälin pidentymiseen (4 viikon lisäyksiin) viikosta 52 alkaen seuraavien kriteerien täytyessä:

1. parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) lasku vähemmän kuin viisi kirjainta viikosta 12,
2. ei nestettä keskeisessä verkkokalvossa valokerroskuvauksella (OCT) mitattuna,
3. ei uutta verenvuotoa tai verisuonten uudismuodostusta verkkokalvon keskikuopassa.

Potilaat, jotka eivät täyttäneet kriteereitä annosteluvälin lyhentämiseksi tai pidentämiseksi, jatkoivat entisellä annosteluvälillä. Lyhyin mahdollinen aika injektioiden välillä oli 8 viikkoa kaikissa ryhmissä. Potilaat, joilla oli molemminpuolinen sairaus, soveltuivat saamaan Eylea 40 mg/ml -hoitoa tai muuta anti-VEGF-valmistetta toiseen silmään.

Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa

Potilaat olivat 50–96-vuotiaita, keskimääräinen ikä oli 74,5 vuotta.

Noin 92 % (309/335) 8Q12-ryhmään ja 87 % (295/338) 8Q16-ryhmään satunnaistetuista potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Noin 51 % (172/335) 8Q12-ryhmään ja noin 51 % (171/338) 8Q16-ryhmään satunnaistetuista oli vähintään 75-vuotiaita.

Tulokset

48 viikkoa tutkimuksessa jatkaneiden 8Q12-ryhmän potilaiden saamien injektioiden mediaani (keskiarvo) oli 6,0 (6,1), 8Q16-ryhmän 5,0 (5,2) ja 2Q8-ryhmän 7,0 (6,9).

Viikolla 48 8Q12-ryhmässä 79,4 % potilaista jatkoi Q12-hoitoväleillä ja 8Q16-ryhmässä 76,6 % potilaista jatkoi Q16-hoitoväleillä.

60 viikkoa tutkimuksessa jatkaneiden 8Q12-ryhmän potilaiden saamien injektioiden mediaani (keskiarvo) oli 7,0 (7,1), 8Q16-ryhmän 6,0 (6,2) ja 2Q8-ryhmän 9,0 (8,8). Viikolla 60 43,1 % 8Q12-ryhmän potilaista siirtyi 16 viikon hoitoväleihin ja 38,5 % 8Q16-ryhmän potilaista siirtyi 20 viikon hoitoväleihin.

96 viikkoa tutkimuksessa jatkaneiden 8Q12-ryhmän potilaiden saamien injektioiden mediaani (keskiarvo) oli 9,0 (9,7), 8Q16-ryhmän 8,0 (8,2) ja 2Q8-ryhmän 13,0 (12,8) injektiota.

Viikolla 96 yhdistetyssä 8Q12- ja 8Q16-ryhmässä 71,0 % potilaista oli saavuttanut ≥ 16 viikon hoitovälin, 46,8 % ≥ 20 viikon hoitovälin ja 27,8 % ≥ 24 viikon hoitovälin niin, että näkö- ja anatomiatulokset säilyivät.

8Q12- ja 8Q16-hoidot osoitettiin vertailukelpoisiksi (non-inferior) 2Q8-hoidon kanssa ja niiden todettiin vastaavan kliinisesti 2Q8-hoitoa ensisijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman ”parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutos lähtötilanteesta viikolle 48” sekä toissijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman ”parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos viikolle 60” perusteella. Eylea 114,3 mg/ml -hoidon vaikutus parhaalla korjatulla näöntarkkuudella (BCVA) mitattuna jatkui viikolle 96.

Lisäksi Eylea-hoidon (yhdistetyt 8Q12- ja 8Q16-ryhmät) paremmuus verrattuna 2Q8-hoitoon pystyttiin osoittamaan toissijaisen tehoa koskevan päätapahtuman ”niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut verkkokalvonsisäistä tai -alaista nestettä verkkokalvon keskikuopassa viikolla 16” perusteella (ks. taulukko 4).

Taulukko 4: Tehoa koskevat hoitotulokset PULSAR-tutkimuksessa

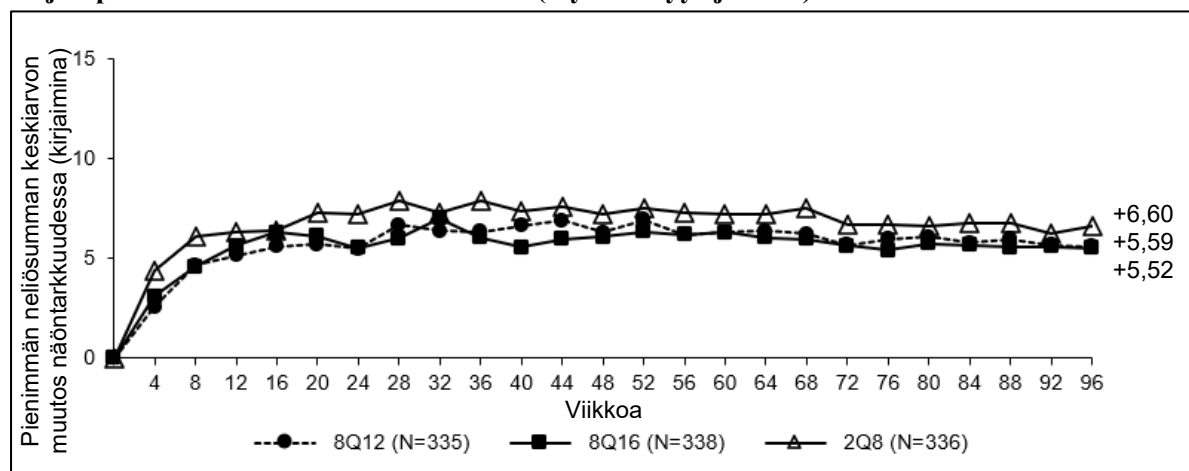
Tehoa kuvaava tulos	Viikko	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
BCVA:n muutos lähtötilanteesta mitattuna ETDRS-kirjainpisteillä ^D				
Keskiarvo (SD), havaittu	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Keskimääräinen LS (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95% CI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-arvo (yksisuuntainen non-inferiority- testi, marginaali 4 kirjainta) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Keskiarvo (SD), havaittu	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
Keskimääräinen LS (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95% CI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-arvo (yksisuuntainen non-inferiority- testi, marginaali 4 kirjainta) ^{A,B}		0,0002	<0,0001	
Keskiarvo (SD), havaittu	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
Keskimääräinen LS (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95% CI) ^{A,B}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Potilaat, joilla ei ollut verkkokalvonsisäistä tai -alaista nestettä verkkokalvon keskikuopassa ^D				
Osuus (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		11,7 % (5,3 %; 18,2 %)		
p-arvo (yksisuuntainen superiority- testi) ^{B, C}		0,0002		
Osuus (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		11,7 % (4,5 %; 18,9 %)	7,5 % (0,1 %; 14,8 %)	
Osuus (LOCF)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Osuus (LOCF)	96	69,6 %	63,6 %	66,5 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		3,0 % (-4,1 %; 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 %; 4,2 %)	
Potilaat, joiden ETDRS-kirjainpisteet olivat vähintään 69 (noin 20/40, Snellen-ekvivalentti) ^D				
Osuus (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		-0,2 % (-6,6 %; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %; 4,0 %)	
Osuus (LOCF)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	
Osuus (LOCF)	96	53,3 %	53,1 %	56,7 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		-2,7 % (-9,4 %; 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 %; 4,2 %)	
Potilaat, joiden BCVA parani vähintään 15 kirjainta lähtötilanteesta ^D				
Osuus (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		-1,7 % (-7,8 %; 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %; 5,1 %)	
Osuus (LOCF)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		0,1 % (-6,2 %; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %; 5,5 %)	
Osuus (LOCF)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		-2,4 % (-8,4 %; 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 %; 4,1 %)	

Viimeisin suunniteltu hoitoväli				
Potilaat, joiden hoitoväli oli $\geq$ Q12 ^E				
Osuus (yhdistetyt 8Q12- ja 8Q16-ryhmät)	96	87,8 %		-
Osuus		86,6 %	89,0 %	-
Potilaat, joiden hoitoväli oli $\geq$ Q16 ^E				
Osuus (yhdistetyt 8Q12- ja 8Q16-ryhmät)	96	71,0 %		-
Osuus		63,6 %	78,4 %	-
Potilaat, joiden hoitoväli oli $\geq$ Q20 ^E				
Osuus (yhdistetyt 8Q12- ja 8Q16-ryhmät)	96	46,8 %		-
Osuus		40,5 %	53,1 %	-
Potilaat, joiden hoitoväli oli $\geq$ Q24 ^E				
Osuus (yhdistetyt 8Q12- ja 8Q16-ryhmät)	96	27,8 %		-
Osuus		24,7 %	30,8 %	-

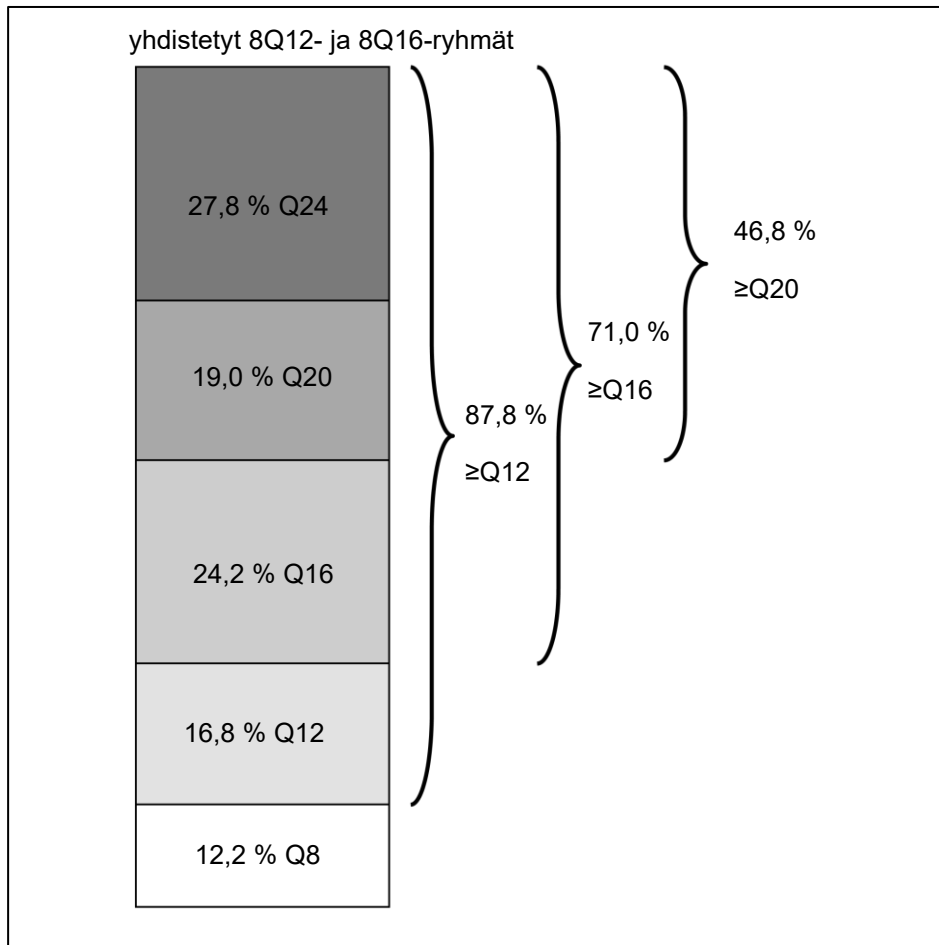
- A Keskimmäinen LS, CI ja p-arvo perustuen toistomittausten sekamalliin (MMRM), jossa lähtötilanteen paras korjattu näöntarkkuus (BCVA) on kovariaattina ja hoitoryhmä tekijänä. Käyntiä ja ositusmuuttujia (maantieteellinen alue, lähtötilanteen BCVA-luokka) käytettiin sekä satunnaistamisen kiinteinä tekijöinä että lähtötilanteen BCVA:n ja käynnin sekä hoidon ja käynnin välisinä vuorovaikutusehtoina (interaction term).
- B Absoluuttinen ero on Eylea 8Q12- tai 8Q16-ryhmän arvo miinus 2Q8-ryhmän arvo.
- C Mantel-Haenszel-painotettu hoitoero, jossa satunnaistamiseen käytettiin ositusmuuttujia (maantieteellinen alue, BCVA-luokka lähtötilanteessa), ja CI laskettiin normaalilla approksimaatiolla
- D täysi analyysijoukko
- E turvallisuusanalyysijoukko: potilaat, jotka olivat mukana tutkimuksessa tiettyyn aikapisteeseen asti
- CI: luottamusväli
- LOCF: viimeinen havainto eteenpäin
- LS: pienin neliösumma
- SD: keskihajonta
- SE: keskivirhe

Hoitovälit analysoitiin etukäteen määrättyllä eksploratiivisella tavalla.

Kuva 3: Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos BCVA:ssa mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä lähtötilanteesta viikolle 96 (täysi analyysijoukko) PULSAR-tutkimuksessa



Kuva 4: Viimeisin suunniteltu hoitoväli viikolla 96



Afliberseptin kaikilla annostuksilla (8Q12, 8Q16, 2Q8) osoitettiin merkittävää nousua ennalta määritellyssä toissijaisessa päätetapahtumassa, National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) -kyselyn pisteissä.

8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-ryhmien välillä ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja NEI VFQ-25 -kokonaispisteiden muutoksessa lähtötilanteesta viikolle 48 ja viikolle 96.

Kaikkien ikää, sukupuolta, maantieteellistä aluetta, etnisyyttä, rotua, lähtötilanteen BVCA:ta ja leesiä koskevien arvioitavissa olevien alaryhmien tehoa koskevat tulokset vastasivat kokonaishoitoalueen tuloksia.

Teho säilyi yleisesti ottaen viikolle 96.

Diabeettinen makulaturvotus

Tutkimuksen tavoitteet

Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (PHOTON) potilailla, joilla oli diabeettinen makulaturvotus.

Ensisijainen tavoite oli määrittää, onko 12 viikon (8Q12) tai 16 viikon välein (8Q16) annettava Eylea 114,3 mg/ml -hoito vertailukelpoinen (non-inferior) parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutoksena mitattuna kahdeksan viikon välein annettuun Eylea 40 mg/ml -hoitoon verrattuna. Toissijaisina tavoitteina oli verrata Eylea 114,3 mg/ml- ja Eylea 40 mg/ml -hoitojen tehoa mitattavien anatomia- ja muiden näkövasteiden perusteella sekä arvioida afliberseptin turvallisuutta, immunogeenisuutta ja farmakokinetiikkaa.

Ensisijainen tehoa koskeva päätetapahtuma oli BCVA:n muutos ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) -kirjainpisteillä mitattuna lähtötilanteesta viikolle 48.

Yksi tärkeä toissijainen päätetapahtuma oli parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutos lähtötilanteesta viikolle 60.

Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat mm. niiden potilaiden osuus, joiden paras korjattu näöntarkkuus (BCVA) parani vähintään 15 kirjainta lähtötilanteesta viikolle 48, sekä niiden potilaiden osuus, joiden ETDRS-kirjainpisteet olivat vähintään 69 (noin 20/40, Snellen-ekvivalentti) viikolla 48, sekä muutos National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) -kyselyn kokonaispisteissä lähtötilanteesta viikolle 48.

PHOTON-tutkimuksessa hoidettiin yhteensä 658 potilasta. Potilaat määrättiin suhteessa 2:1:1 yhteen kolmesta rinnakkaisesta hoitoryhmästä:

1. Eylea 114,3 mg/ml -valmistetta annettiin 12 viikon välein (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml -valmistetta annettiin 16 viikon välein (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml -valmistetta annettiin 8 viikon välein (2Q8)

Kaikki 8Q12- ja 8Q16-ryhmän potilaat saivat ensimmäiset kolme injektiota ja kaikki 2Q8-ryhmän potilaat saivat ensimmäiset viisi injektiota 4 viikon välein. Tutkimussuunnitelman mukaisesti 8Q12- ja 8Q16-ryhmien annosteluväliä lyhennettiin, jos molemmat seuraavista kriteereistä täyttyivät:

1. parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) yli kymmenen kirjaimen lasku viikosta 12 jatkuvan tai pahenevan diabeettisen makulaturvotuksen yhteydessä ja
2. keskeisen verkkokalvon paksuuden (CRT) > 50 mikronin kasvu viikosta 12.

Riippumatta siitä, pysyikö annosväli samana vai lyhenikö se ensimmäisen vuoden aikana, tutkimussuunnitelman mukaisesti kaikki 8Q12- ja 8Q16-ryhmien potilaat soveltuivat annosvälin pidennykseen (4 viikon lisäyksiin) viikosta 52 alkaen seuraavien kriteerien täytyessä:

1. parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) lasku alle viidellä kirjaimella viikosta 12,
2. keskeisen verkkokalvon paksuus < 300 mikronia SD-OTC:llä mitattuna (tai < 320 mikronia, jos mittaus sisältää RPE:n).

Potilaat, jotka eivät täyttäneet kriteereitä annosteluvälin lyhentämiseksi tai pidentämiseksi, jatkoivat entisellä annosteluvälillä. Lyhyin mahdollinen aika injektioiden välillä oli 8 viikkoa kaikissa ryhmissä. Potilaat, joilla oli molemminpuolinen sairaus, soveltuivat saamaan Eylea 40 mg/ml -hoitoa toiseen silmään.

Potilaiden ominaisuudet lähtötilanteessa

Potilaat olivat 24–90-vuotiaita, keskimääräinen ikä oli 62,3 vuotta.

Noin 44 % (143/328) 8Q12-ryhmään ja 44 % (71/163) 8Q16-ryhmään satunnaistetuista potilaista oli vähintään 65-vuotiaita. Noin 11 % (36/328) ja 8Q12-ryhmään ja 14 % (14/163) 8Q16-ryhmään satunnaistetuista oli vähintään 75-vuotiaita.

Aiemmin diabeettiseen makulaturvotukseen hoitoa saaneiden potilaiden osuus tasapainotettiin hoitoryhmien välille (43,6 % 8Q12-ryhmässä; 43,6 % 8Q16-ryhmässä; 44,3 % 2Q8-ryhmässä).

Tulokset

48 viikkoa tutkimuksessa jatkaneiden 8Q12-ryhmän potilaiden saamien injektioiden mediaani (keskiarvo) oli 6,0 (6,0), 8Q16-ryhmän 5,0 (5,0) ja 2Q8-ryhmän 8,0 (7,9).

Viikolla 48 91,0 % 8Q12-ryhmän potilaista jatkoi Q12-hoitoväleillä, ja 89,1 % 8Q16-ryhmän potilaista jatkoi Q16-hoitoväleillä.

60 viikkoa tutkimuksessa jatkaneiden 8Q12-ryhmän potilaiden saamien injektioiden mediaani (keskiarvo) oli 7,0 (7,0), 8Q16-ryhmän 6,0 (6,0) ja 2Q8-ryhmän 10,0 (9,8). Viikolla 60 42,6 % 8Q12-ryhmän potilaista siirtyi 16 viikon hoitoväleihin ja 34,2 % 8Q16-ryhmän potilaista siirtyi 20 viikon hoitoväleihin.

96 viikkoa tutkimuksessa jatkaneiden 8Q12-ryhmän potilaiden saamien injektioiden mediaani (keskiarvo) oli 9,0 (9,5), 8Q16-ryhmän 8,0 (7,8) ja 2Q8-ryhmän 14,0 (13,8) injektiota.

Viikolla 96 yhdistetyssä 8Q12- ja 8Q16-ryhmässä 72,4 % potilaista oli saavuttanut ≥ 16 viikon hoitovälin, 44,3 % ≥ 20 viikon hoitovälin ja 26,8 % 24 viikon hoitovälin niin, että näkö- ja anatomiatulokset säilyivät.

8Q12- ja 8Q16-hoidot osoitettiin vertailukelpoisiksi (non-inferior) 2Q8-hoidon kanssa ja niiden

todettiin vastaavan kliinisesti 2Q8-hoitoa ensisijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman ”parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) muutos lähtötilanteesta viikolle 48” sekä toissijaisen tehoa koskevan päätetapahtuman ”parhaan korjatun näöntarkkuuden (BCVA) keskimääräinen muutos viikolle 60” perusteella. Eylea 114,3 mg/ml -hoidon vaikutus parhaalla korjatulla näöntarkkuudella (BCVA) mitattuna jatkui viikolle 96.

Taulukko 5: Tehoa koskevat tulokset PHOTON-tutkimuksessa

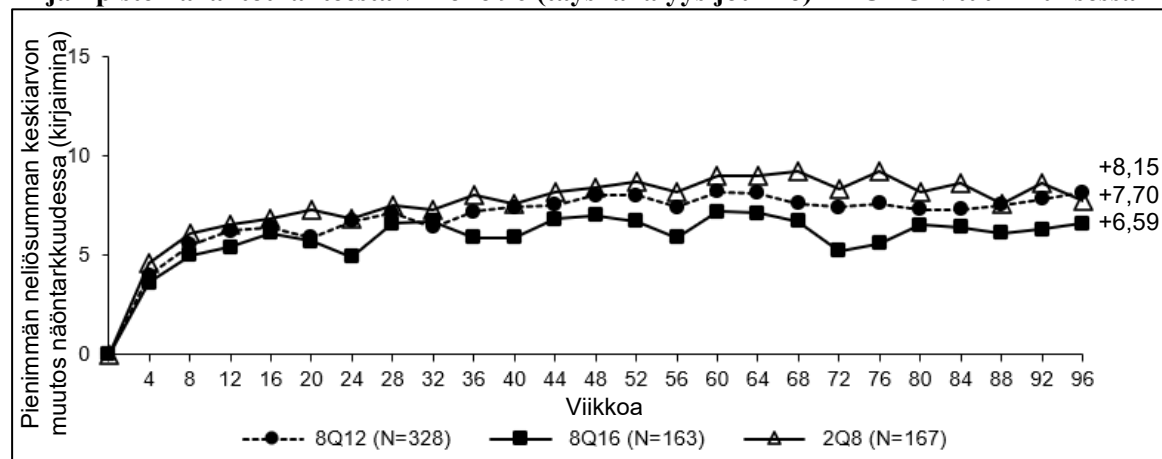
Tehoa kuvaava tulos	Viikko	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
BCVA:n muutos lähtötilanteesta mitattuna ETDRS-kirjainpisteillä ^D				
Keskiarvo (SD), havaittu	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Keskimääräinen LS (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95% CI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-arvo (yksisuuntainen non-inferiority-testi, marginaali 4 kirjainta) ^{A,B}		<0,0001	0,0031	
Keskiarvo (SD), havaittu	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
Keskimääräinen LS (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95% CI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-arvo (yksisuuntainen non-inferiority-testi, marginaali 4 kirjainta) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Keskiarvo (SD), havaittu	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
Keskimääräinen LS (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Ero keskimääräisenä muutoksena, LS (95% CI) ^{A,B}		-0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Potilaat, joiden ETDRS-kirjainpisteet olivat vähintään 69 (noin 20/40, Snellen-ekvivalentti) ^D				
Osuus (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		2,45 % (-6,47 %; 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 %; 9,82 %)	
Osuus (LOCF)	60	64,7 %	62,0%	60,6 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		4,34 % (-4,72 %; 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %; 12,17 %)	
Osuus (LOCF)	96	66,9 %	61,3 %	63,0 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		4,01 % (-4,99 %, 13,01 %)	-1,51 % (-11,91 %, 8,89 %)	
Potilaat, joiden BCVA parani vähintään 15 kirjainta lähtötilanteesta ^D				
Osuus (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		-4,64 % (-12,30 %; 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %; 1,17 %)	
Osuus (LOCF)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		-5,01 % (-13,04 %; 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %; -2,29 %)	
Osuus (LOCF)	96	24,5 %	19,6 %	26,1 %
Osuuksien suhteellinen ero (95% CI) ^{B,C}		-1,88 % (-10,03 %, 6,28 %)	-7,07 % (-15,94 %, 1,80 %)	
Viimeisin suunniteltu hoitoväli				
Potilaat, joiden hoitoväli oli ≥ Q12 ^E				
Osuus (yhdistetyt 8Q12- ja 8Q16-ryhmät)	96	92,9 %		-
Osuus		91,8 %	95,0 %	-

Potilaat, joiden hoitoväli oli $\geq$ Q16 ^E				
Osuus (yhdistetyt 8Q12- ja 8Q16-ryhmät)	96	72,4 %		-
Osuus		64,1 %	87,8 %	-
Potilaat, joiden hoitoväli oli $\geq$ Q20 ^E				
Osuus (yhdistetyt 8Q12- ja 8Q16-ryhmät)	96	44,3 %		-
Osuus		43,0 %	46,8 %	-
Potilaat, joiden hoitoväli oli $\geq$ Q24 ^E				
Osuus (yhdistetyt 8Q12- ja 8Q16-ryhmät)	96	26,8 %		-
Osuus		23,8 %	32,4 %	-

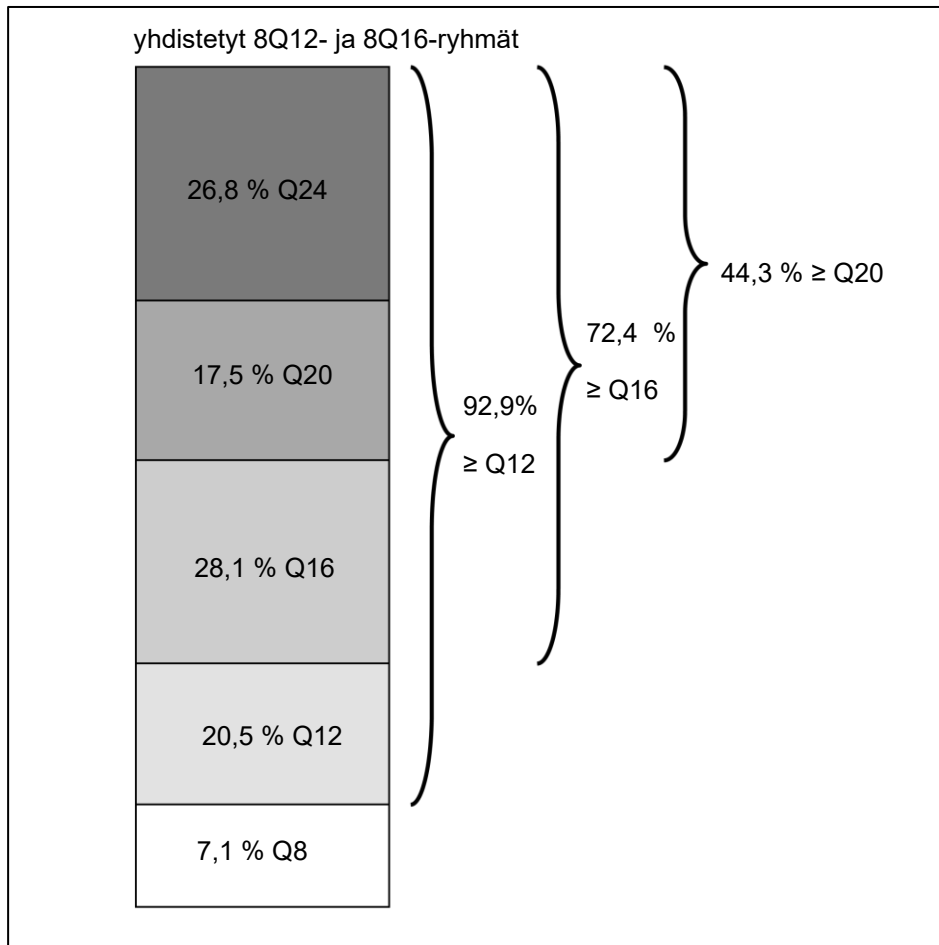
- A Keskimääräinen LS, CI ja p-arvo perustuen toistomittausten sekamalliin (MMRM), jossa lähtötilanteen paras korjattu näöntarkkuus (BCVA) on kovariaattina ja hoitoryhmä tekijänä. Käyntiä ja ositusmuuttujia (maantieteellinen alue, lähtötilanteen BCVA-luokka) käytettiin sekä satunnaistamisen kiinteinä tekijöinä että lähtötilanteen BCVA:n ja käynnin sekä hoidon ja käynnin välisinä vuorovaikutusehtoina (interaction term).
- B Absoluuttinen ero on Eylea 8Q12- tai 8Q16-ryhmän arvo miinus 2Q8-ryhmän arvo.
- C Mantel-Haenszel-painotettu hoitoero, jossa satunnaistamiseen käytettiin ositusmuuttujia (maantieteellinen alue, BCVA-luokka lähtötilanteessa), ja CI laskettiin normaalilla approksimaatiolla
- D täysi analyysijoukko
- E turvallisuusanalyysijoukko: potilaat, jotka olivat mukana tutkimuksessa tiettyyn aikapisteeseen asti
- CI: luottamusväli
- LOCF: viimeinen havainto eteenpäin
- LS: pienin neliösumma
- SD: keskihajonta
- SE: keskivirhe

Hoitovälit analysoitiin etukäteen määrättyllä eksploratiivisella tavalla.

Kuva 5: Pienimmän neliösumman keskiarvon muutos BCVA:ssa mitattuna ETDRS-kirjainpisteinä lähtötilanteesta viikolle 96 (täysi analyysijoukko) PHOTON-tutkimuksessa



Kuva 6: Viimeisin suunniteltu hoitoväli viikolla 96



Eylea-valmisteen kaikilla annostuksilla (8Q12, 8Q16, 2Q8) osoitettiin merkittävää nousua ennalta määritellyssä toissijaisessa päätetapahtumassa, National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) -kyselyn pisteissä.

8Q12-, 8Q16- ja 2Q8-ryhmien välillä ei havaittu kliinisesti merkitseviä eroja NEI VFQ-25-kokonaispisteiden muutoksessa lähtötilanteesta viikolle 48 ja viikolle 96.

Kaikkien ikää, sukupuolta, maantieteellistä aluetta, etnisyyttä, rotua, lähtötilanteen BVCA:ta ja diabeettisen makulaturvotuksen aiempaa hoitoa koskevien arvioitavissa olevien alaryhmien tehoa koskevat tulokset vastasivat kokonaishoitoa koskevia tuloksia.

Teho säilyi yleisesti ottaen viikolle 96.

Aiemmin hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä havaitut hoitotulokset vastasivat aiemmin hoitoa saamattomien potilaiden tuloksia.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset afliberseptin käytöstä kostean silmänpohjan ikärappeuman ja diabeettisen makulaturvotuksen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen/jakautuminen

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

Toisen silmän lasiaiseen annetun 8 mg:n afliberseptiannoksen jälkeen vapaan afliberseptin keskimääräinen (keskihajonta) $C_{\max}$ plasmassa oli 0,25 (0,21) mg/l ja plasman enimmäispitoisuuden saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani oli 1 vuorokausi kosteaa silmänpohjan ikärappeumaa ja diabeettista makulaturvotusta sairastavien potilaiden yhdistetyn populaation farmakokineettisen analyysin perusteella. Vapaan afliberseptin kertyminen plasmaan ensimmäisten kolmen kuukausittaisen annoksen jälkeen oli minimaalista. Tämän jälkeen kertymistä ei havaittu. Näitä tietoja tukevat myös populaatiofarmakokineettiset analyysit.

Eliminaatio

Aflibersepti on proteiinipohjainen lääkevalmiste, eikä metaboliaa koskevia tutkimuksia ole tehty.

Afliberseptin odotetaan eliminoituvan sekä kohdevälitteisen jakautumisen (target-mediated disposition) kautta vapaaseen endogeeniseen VEGF:ään sitoutumalla sekä proteolyysin kautta metaboloitumalla. Lasiaiseen annetun 8 mg:n vapaan afliberseptiannoksen laskun mediaanikesto viimeiseen mitattavissa olevaan pitoisuuteen oli 3 viikkoa.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Eylea 114,3 mg/ml -valmistetta ei ole tutkittu erikseen munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Lievää tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden systeeminen altistus afliberseptille vastasi niiden potilaiden altistusta, joiden munuaistoiminta oli normaalia. Rajoitetut saatavilla olevat tiedot potilaista, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, eivät osoita vaikutusta systeemiseen afliberseptialtistukseen verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lasiaiseen annetulla afliberseptillä hoidettujen apinoiden nenän kuorikoissa havaittiin hengitysepiteelin eroosiota ja haavaumia systeemisillä altistuksilla, jotka olivat ihmisen enimmäisaltistusta suurempia. Systeeminen altistus vapaalle afliberseptille, joka perustui $C_{\max}$ - ja AUC-arvoihin, oli noin 26 ja 33 kertaa korkeampi verrattuna aikuispotilaiden vastaaviin arvoihin lasiaiseen annetun 8 mg:n annoksen jälkeen. NOAEL-pitoisuudella (*No Observed Adverse Effect Level*) 0,5 mg / silmä apinoiden systeeminen altistus oli 3,2 kertaa suurempi $C_{\max}$ -arvon perusteella ja 3,8 kertaa suurempi AUC-arvon perusteella verrattuna aikuispotilaiden vastaaviin arvoihin.

Afliberseptin mutageenisistä tai karsinogeenisistä ominaisuuksista ei ole tehty tutkimuksia.

Afliberseptin osoitettiin vaikuttavan kohdunsisäiseen kehitykseen kaniinien alkio-sikiö-kehitystutkimuksessa, kun ainetta annettiin laskimoon (3–60 mg/kg) ja ihon alle (0,1–1 mg/kg). Emon NOAEL-tasot olivat 3 mg/kg laskimoon annettuna ja 1 mg/kg ihon alle annettuna. Kehitykseen vaikuttavaa NOAEL-tasoa ei määritetty. Annoksella 0,1 mg/kg systeeminen altistus vapaalle afliberseptille oli noin 1,0 kertaa korkeampi $C_{\max}$ -arvon perusteella ja 1,0 kertaa korkeampi kumulatiivisen AUC-arvon perusteella verrattuna aikuispotilaiden vastaaviin arvoihin lasiaiseen annetun 8 mg:n annoksen jälkeen.

Vaikutukset miesten ja naisten hedelmällisyyteen arvioitiin osana 6 kuukauden tutkimusta apinoilla, joille annettiin laskimoon afliberseptiannos 3–30 mg/kg. Puuttuvat tai epäsäännölliset kuukautiset liittyivät naisten lisääntymishormonipitoisuuksien muutoksiin, ja siemennesteen morfologian ja siittiöiden liikkuvuuden muutoksia havaittiin kaikilla annostasoilla. 3 mg:n/kg laskimoon annetun annoksen kohdalla vapaan afliberseptin systeeminen altistus oli noin 377 kertaa suurempi $C_{\max}$ -arvon

perusteella ja 104 kertaa suurempi AUC-arvon perusteella kuin ihmisen altistus lasiaiseen annetun 8 mg:n annoksen jälkeen. Kaikki muutokset olivat palautuvia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkaroosi
Arginiinihydrokloridi
Histidiinihydrokloridimonohydraatti
Histidiini
Polysorbaatti 20
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio­pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ennen käyttöä avaamaton injektio­pullo voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan.

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ennen käyttöä läpipainopakkaus voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos

Injektio­pullo (tyypin I lasia), jossa on harmaa kumitulppa (klorobutyyli) sekä alumiinikorkki, jossa on valkoinen kansi, ja 18 G:n, 5 mikronin suodatinneula.

Yksi injektio­pullo sisältää 0,263 ml liuosta.

Pakkauskoko: 1 injektio­pullo ja 1 suodatinneula.

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Esitäytetty ruisku (tyypin I lasia), jossa on harmaa tulppa (elastomeerikumia), valkoinen Luer-lock-adapteri ja harmaa kärkikorkki (elastomeerikumia) ja sininen OcuClick-annostelujärjestelmä (PC/ABS-muovia).

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 0,184 ml liuosta.

Pakkauskoko: 1 esitäytetty ruisku

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos

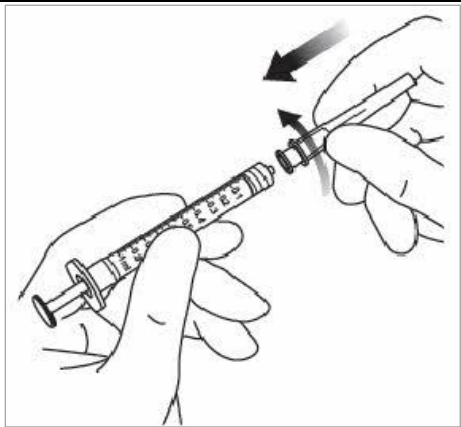
Injektiopullo on kertakäyttöinen ja yhden silmän hoitoon. Useiden annosten ottaminen yhdestä injeksiopullostsa voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

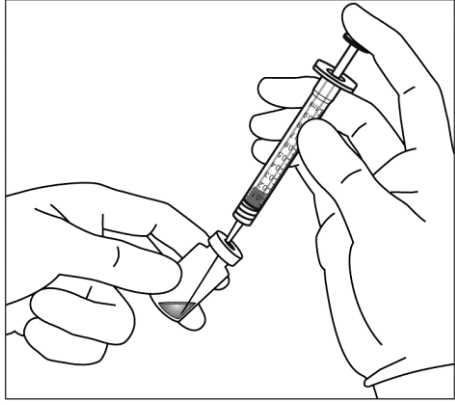
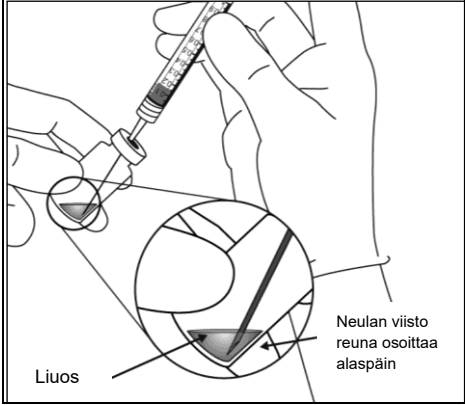
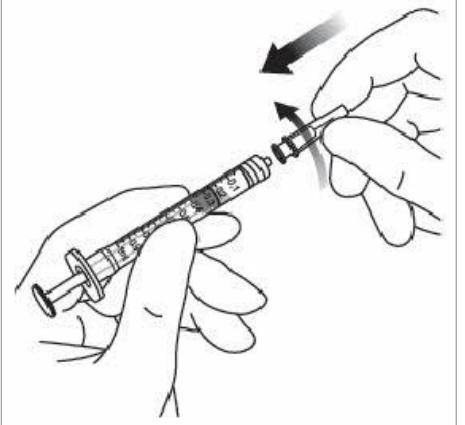
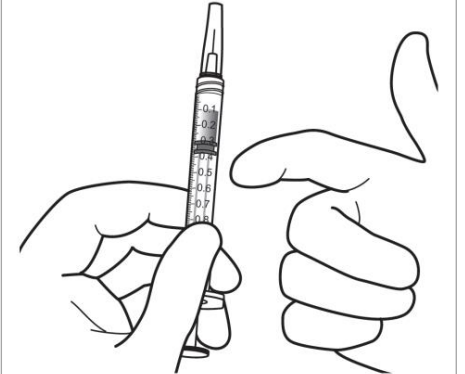
Älä käytä, jos pakkaus tai sen osat ovat vanhentuneet tai vahingoittuneet tai niihin on kajottu. Tarkista injeksiopullon etiketistä, että käytössäsi on oikean vahvuinen Eylea-valmiste. 8 mg:n annos edellyttää Eylea 114,3 mg/ml -injektiopullon käyttöä.

18 G:n, 5 mikronin suodatinneula:

- Blunt fill -suodatinneula, ei pistämiseen ihon läpi.
- Blunt fill -suodatinneulaa ei saa autoklavoida.
- Suodatinneula on pyrogeeniton. Älä käytä sitä, jos sen pakkaus on vahingoittunut.
- Hävitä blunt fill -suodatinneula terävälle lääkejätteelle tarkoitettuun keräysastiaan.
- Varoitus: Suodatinneulan uudeelleenkäyttäminen voi aiheuttaa infektion tai muun sairauden/vamman.

Lasiaseen annettavaan injektioon on käytettävä 30 G:n $\times$ ½ tuuman kokoista injektioneulaa (ei sisälly pakkaukseen). Suositeltua 30 G:n $\times$ ½ tuuman injektioneulaa pienemmän neulakoon (suurempi gauge) käyttö voi aiheuttaa suuremman injektiovoiman.

1.	Tarkista injektioneste silmämääräisesti ennen antoa. Älä käytä injeksiopulloa, jos siinä on näkyviä hiukkasia, sameutta tai värimuutoksia.	
2.	Poista muovikorkki ja desinfioi injeksiopullon kumitulpan ulkopuoli.	
3.	Tee vaiheet 3–10 aseptista tekniikkaa käyttäen. Liitä pakkauksessa tuleva suodatinneula 1 ml:n steriiliin Luer-lock-ruiskuun.	
4.	Työnnä suodatinneulaa injeksiopullon tulpan keskiosaan, kunnes neula on kokonaan työntynyt injeksiopulloon ja kärki koskee injeksiopullon pohjaan tai pohjan reunaan.	

5.	Vedä Eylea-injektiopullon koko sisältö ruiskuun samalla, kun pidät injektiopulloa pystysuorassa ja hieman kallistetussa asennossa. Tämä asento helpottaa koko sisällön vetämistä ruiskuun. Estääksesi ilman pääsyn ruiskuun varmista, että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alla. Pidä pullo kallellaan, kun vedät nestettä ruiskuun, niin että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alapuolella.
	 
6.	Varmista, että mäntä on vedetty tarpeeksi taakse, kun tyhjennät injektiopulloa. Näin suodatinneula tyhjenee varmasti kokonaan. Injektion jälkeen käyttämätön valmiste on hävitettävä.
7.	Poista suodatinneula ja hävitä se asianmukaisesti. Huomautus: suodatinneulaa ei saa käyttää lasiaisiinjektioon.
8.	Kiinnitä 30 G:n $\times$ ½ tuuman injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen. 
9.	Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja tarkista ruisku kuplien varalta. Jos ruiskussa näkyy kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat pinnalle. 

10.	Poista kaikki kuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti niin, että männän litteä reuna kohdistuu ruiskussa olevaan 0,07 ml:n annosviivaan.

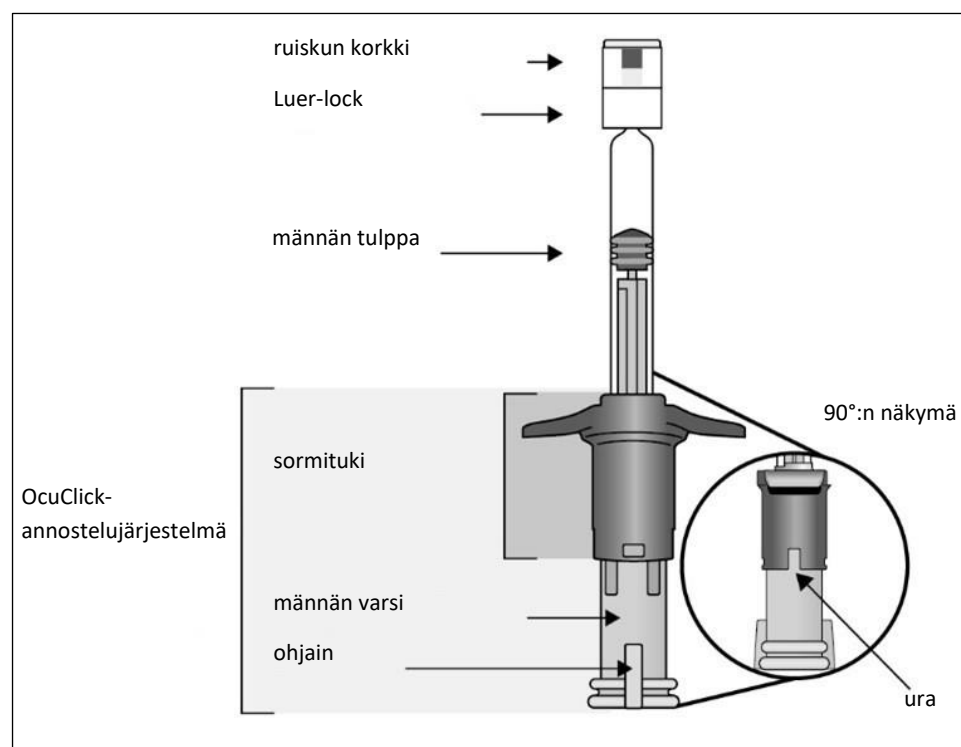
Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

OcuClick-annostelujärjestelmällä varustettu Esitäytetty ruisku on kertakäyttöinen ja yhden silmän hoitoon. Useiden annosten ottaminen yhdestä OcuClick-annostelujärjestelmällä varustetusta esitäytetystä ruiskusta voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

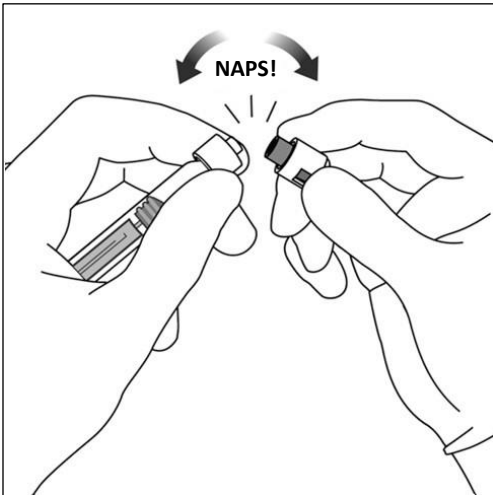
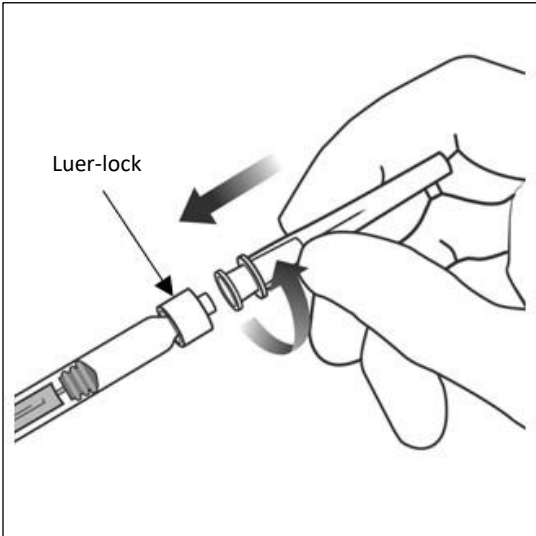
Älä käytä, jos pakkaus tai sen osat ovat vanhentuneet tai vahingoittuneet tai niihin on kajottu. Tarkista OcuClick-annostelujärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun etiketistä, että käytössäsi on oikean vahvuinen Eylea-valmiste. 8 mg:n annos edellyttää Eylea 114,3 mg/ml -esitäytetyn ruiskun käyttöä.

Lasiaseen annettavaan injektioon on käytettävä 30 G:n $\times \frac{1}{2}$ tuuman injektioneulaa (ei sisälly pakkaukseen). Suositeltua 30 G:n $\times \frac{1}{2}$ tuuman injektioneulaa pienemmän neulakoon (suurempi gauge) käyttö voi aiheuttaa suuremman injektiovoiman.

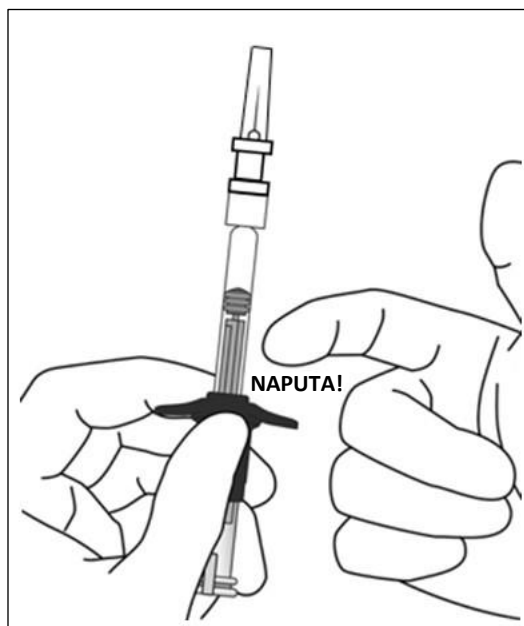
OcuClick-annostelujärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun kuvaus



1. Valmistele

	Kun olet valmis antamaan Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen, avaa pahvipakkaus ja ota steriili läpipainopakkaus. Avaa läpipainopakkaus varovasti ja varmista, että sisältö säilyy steriilinä. Pidä ruisku steriilillä tarjottimella, kunnes olet valmis kiinnittämään injektioneulan. Tee vaiheet 2–9 aseptista tekniikkaa käyttäen.
2.	Ota ruisku Ota ruisku steriloidusta läpipainopakkauksesta.
3.	Tarkista ruisku ja injektioneste Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos - siinä on näkyviä hiukkasia, sameutta tai värimuutoksia - jokin OcuClick-annostelujärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun osa on vaurioitunut tai löysä - ruiskun korkki on irronnut Luer-lock-adapterista.
4.	Napsauta ruiskun korkki irti Napsauta (älä kierrä) ruiskun korkki irti pitämällä ruiskua yhdellä kädellä ja ruiskun korkkia toisen käden peukalolla ja etusormella. Huomautus: älä vedä mäntää taaksepäin. 
5.	Kiinnitä neula Kiinnitä 30 G:n $\times \frac{1}{2}$ tuuman injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen. 
6.	Naputa ilmakuplat pintaan

Pidä ruiskua neula ylöspäin ja tarkista näkykö ruiskussa kuplia. Jos ruiskussa on kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat pinnalle.

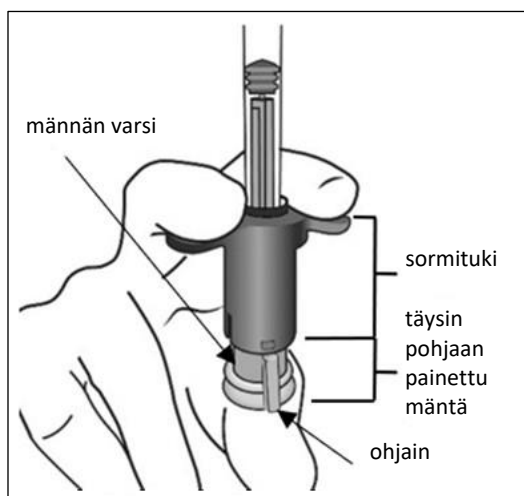
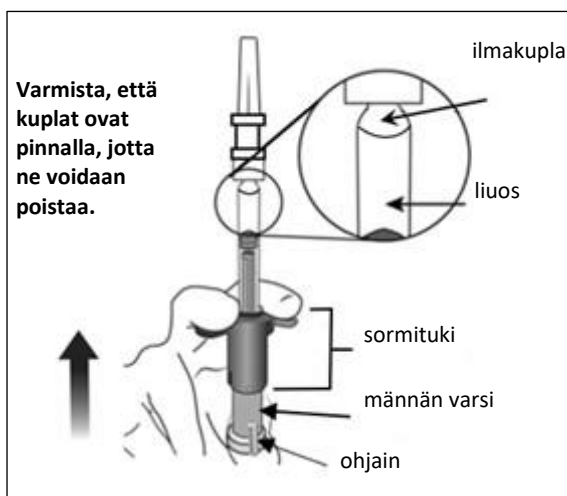


7. Poista ilmakuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste

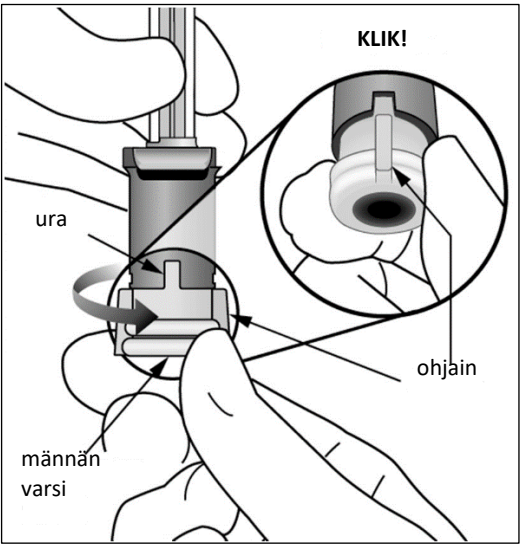
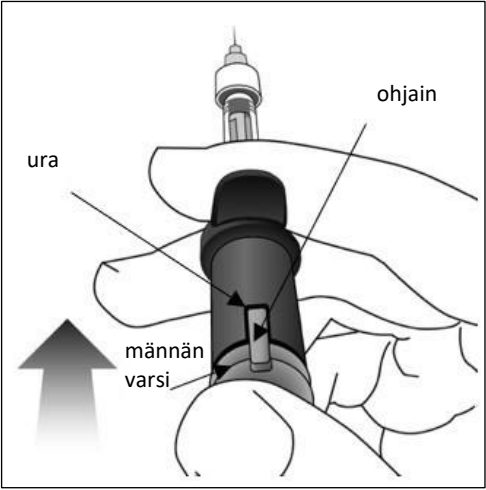
Ruiskussa ei ole annosviivaa, koska se on suunniteltu asettamaan annos mekaanisesti kuten alla olevissa vaiheissa on selitetty.

Valmistelu ja annoksen asettaminen on tehtävä noudattamalla seuraavia vaiheita.

Poista kaikki kuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti (vasen kuva alla), kunnes se pysähtyy, eli kunnes männän varren ohjain saavuttaa sormituen (oikea kuva alla).



8. Aseta annos

	Käännä männän varren päätä 90 astetta myötä- tai vastapäivään, kunnes männän varren ohjain kohdistuu uran kanssa. Saatat kuulla naksahduksen. Huomautus: Laite on nyt valmis annoksen antoon. Älä paina mäntää ennen asettamista silmään.	
9.	Anna injektio Pistä neula silmän injektiokohtaan. Injisoi liuos painamalla mäntää, kunnes se pysähtyy, eli kunnes ohjain on täysin uran sisällä. Älä käytä ylimääräistä voimaa, kun ohjain on uran sisällä. On normaalia, että ruiskuun jää pieni määrä liuosta.	
10.	Esitäytetty ruisku on tarkoitettu yhden annoksen antoon, ja se on kertakäyttöinen. Hävitä käytetty ruisku injektion jälkeen terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.	

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos

EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 22. marraskuuta 2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
Yhdysvallat

tai

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irlanti

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksa

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

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

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

Lääketurvajärjestelmä

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

• **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

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

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

- Tietoa lääkärille
- Video intravitreaalitoimenpiteestä
- Kuvakaavio intravitreaalitoimenpiteestä
- Potilaan tietopaketti (vain aikuispotilaille)

Koulutusaineiston lääkärin tietopaketti sisältää seuraavat keskeiset asiat:

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

Seuraavat liittyvät keskosen retinopatia -inkidatioon:

- Pediatrisen annostelulaitteen käyttö on pakollista
- Pediatrisen annostelulaitteen valmistelu ennen injektiota
- Pediatrinen annostelulaite on kertakäyttöinen

Koulutusaineiston potilaan tietopaketti aikuispotilaille sisältää sekä kirjallisen potilasohjeen että äänitiedoston sisältäen seuraavat asiat:

- Pakkausseloste
- Ketä tulee hoitaa Eylea-valmisteella
- Eylea-hoitoon valmistautuminen
- Eylea-hoidon jälkeiset toimenpiteet

- Tärkeimmät löydökset ja oireet lasiaisinjektioon liittyvistä haittavaikutuksista, mukaan lukien endoftalmiitti, silmänsisäinen tulehdus, kohonnut silmänpaine, verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä ja kaihi
- Milloin tulee hakea välittömästi apua terveydenhuoltohenkilöstöltä
- Hedelmällisessä iässä olevien naispotilaiden tulee käyttää tehokasta ehkäisyä ja raskaana olevien naisten ei tule käyttää Eylea-valmistetta

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVIKOTELO
Esitötetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eylea 40 mg/ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

aflibersepti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty ruisku sisältää 3,6 mg afliberseptiä 0,09 ml:ssa liuosta (40 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

E 432;

natriumdivetyfosfaattimonohydraatti;

dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti;

natriumkloridi;sakkaroosi;injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Yksi esitötetty ruisku sisältää 3,6 mg afliberseptiä 0,09 millilitrassa liuosta (40 mg/ml).

Tästä saadaan yksi kerta-annos 2 mg/0,05 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silmän lasiaiseen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Avaa steriili läpipainopakkaus vain puhtaassa toimenpidehuoneessa.

Ylimäärä on poistettava ennen injisointia.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/797/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

Paikalliset tiedot saatavissa skannaamalla oheinen QR-koodi, joka johtaa verkkosivustolle <https://www.pi.bayer.com/eyleal>.

QR-koodi, jossa on linkki pakkausselosteeseen.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eylea 40 mg/ml injektioneste, liuos

aflibersepti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 3,6 mg afliberseptiä 0,09 ml:ssa liuosta (40 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 3,6 mg 0,09 ml:ssa liuosta (40 mg/ml).

Tästä saadaan yksi kerta-annos 2 mg/0,05 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silmän lasiaiseen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Avaa steriili läpipainopakkaus vain puhtaassa toimenpidehuoneessa.

Ylimäärä on poistettava ennen injisointia.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/797/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI**
Esitäytetty ruisku

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Eylea 40 mg/ml injektioneste
aflibersepti
Silmän lasiaiseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Saatava tilavuus 0,09 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAHVIKOTELO
Injektiopullo

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eylea 40 mg/ ml injektioneste, liuos, injektiopullossa

aflibersepti

2. VAIKUTTAVA AINE

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet:

E 432; natriumdivetyfosfaattimonohydraatti; dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti; natriumkloridi; sakkaroosi; injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

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

18 G suodatinneula

Saatava kerta-annos 2 mg/0,05 ml.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silmän lasiaiseen.

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Ylimäärä poistettava ennen injisointia.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/12/797/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

Paikalliset tiedot saatavissa skannaamalla oheinen QR-koodi, joka johtaa verkkosivustolle <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.

QR-koodi, jossa on linkki pakkausselosteeseen.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI
Injektiopullo**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Eylea 40 mg/ml injektioneste
aflibersepti
Silmän lasiaiseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Saatava tilavuus 0,1 ml.

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO – INJEKTIOPULLO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos
aflibersepti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi injektiopullo sisältää 30,1 mg afliberseptiä 0,263 ml:ssa liuosta (114,3 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, arginiinihydrokloridi, histidiinihydrokloridimonohydraatti, histidiini, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Yksi injektiopullo sisältää 30,1 mg afliberseptiä 0,263 millilitrassa liuosta (114,3 mg/ml).

18 G:n suodatinneula

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silmän lasiaiseen

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

30,1 mg / 0,263 ml

Kerta-annos: 8 mg / 0,07 ml

Ylimäärä poistettava ennen injektiota.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/12/797/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

Paikalliset tiedot saatavissa skannaamalla oheinen QR-koodi, joka johtaa verkkosivustolle <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.
QR-koodi, jossa on linkki pakkausselosteeseen.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI – INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste
aflibersepti
Silmän lasiaiseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

30,1 mg/0,263 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIKOTELO – ESITÄYTETTY RUISKU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
aflibersepti

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 21 mg afliberseptiä 0,184 ml:ssa liuosta (114,3 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: sakkaroosi, arginiinihydrokloridi, histidiinihydrokloridimonohydraatti, histidiini, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Yksi OcuClick-annostelujärjestelmällä varustettu esitäytetty ruisku

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Silmän lasiaiseen

Vain kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

21 mg / 0,184 ml

Kerta-annos: 8 mg / 0,07 ml

Ylimäärä poistettava ennen injektiota.

Lue kaikki ohjeet oikean annoksen antamiseen.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

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

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/12/797/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET**

Paikalliset tiedot saatavissa skannaamalla oheinen QR-koodi, joka johtaa verkkosivustolle <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.
QR-koodi, jossa on linkki pakkausselosteeseen.

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
IRROTETTAVA ETIKETTI, JOKA ON KIINNITETTY PAHVIKOTELON SISÄKANTEEN
– ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Eylea 114,3 mg/ml

2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

3. ERÄNUMERO

Lot

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT LÄPIPAINOPAKKAUS – ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
aflibersepti

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Bayer

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

21 mg/0,184 ml

Kerta-annos: 8 mg/0,07 ml

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ETIKETTI – ESITÄYTETTY RUISKU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste
aflibersepti
Silmän lasiaiseen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

21 mg/0,184 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa aikuispotilaalle

Eylea 40 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa aflibersepti

AIKUISET

Tietoa ennenaikaisesti syntyneiden vauvojen huoltajille löytyy tämän pakkausselosteen toiselta puolelta. [yksikielinen pakkausseloste]

Tietoa ennenaikaisesti syntyneiden vauvojen huoltajille löytyy tämän pakkausselosteen alaosasta. [kaksi- tai useampikielinen pakkausseloste]

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Eylea on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

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

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

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

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

Eylea-valmisteen on osoitettu pysäyttävän uusien epänormaalien, usein nestettä tai verta vuotavien verisuonten kasvun silmässä. Eylea voi auttaa vakauttamaan ja monissa tapauksissa parantamaan silmänpohjan kosteaa ikärappeumaan, verkkokalvon keskusraskimotukokseen, haalaraskimotukokseen, diabeettiseen makulaturvotukseen ja likitaitteisuuden aiheuttamaan suonikalvon uudissuonittumiseen liittyvää näönmenetystä.

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

Sinulle EI anneta Eylea-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

Lisäksi on tärkeää tietää, että:

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

Verisuonikasvutekijän estäjien, kuten Eylea-valmisteen vaikuttavan aineen, systemaattiseen käyttöön voi liittyä verisuonia tukkivien verihyytymien (valtimotukos) riski, mikä puolestaan voi johtaa

sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen. Tämä on teoriassa mahdollista Eylea-valmisteeseen silmänsisäisen annostelun jälkeen. Sellaisten potilaiden hoidon turvallisuudesta, joilla on verkkokalvon keskuskaskimotukos, haarakaskimotukos, diabeettinen makulaturvotus ja likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen ja on ollut aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö edellisen 6 kuukauden aikana, on saatavana rajallisesti tietoa. Jos jokin näistä koskee sinua, Eylea-valmistetta annetaan varoen.

Seuraavien tapausten hoidosta on vain rajallisesti kokemusta:

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

Seuraavien tapausten hoidosta ei ole kokemusta:

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

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

Lapset ja nuoret

Eylea-valmisteeseen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei ole tutkittu muihin käyttöaiheisiin kuin keskosen retinopatiaan (ROP).

Muut lääkevalmisteet ja Eylea

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Eylea sisältää

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

3. Miten Eylea-valmistetta annetaan

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

Suosittelun annos on 2 mg afliberseptiä (0,05 ml).
Eylea annetaan injektiona silmään (lasiaiseen).

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

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Potilaat, joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma, saavat yhden injektion kerran kuukaudessa kolmen kuukauden ajan ja sen jälkeen vielä yhden injektion kahden kuukauden kuluttua.

Tämän jälkeen lääkäri päättää pidetäänkö injektion hoitovälinä kaksi kuukautta vai pidennetäänkö hoitoväliä asteittain 2 tai 4 viikon jaksoissa, jos tilasi on ollut vakaa.

Jos tilasi huononee, hoitoväliä injektioiden välillä voidaan lyhentää.

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

Verkkokalvon laskimotukoksesta (haaralaskimotukos tai keskuslaskimotukos) johtuva silmänpohjan turvotus

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

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

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

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

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

Hoitovasteen perusteella lääkäri päättää seurannasta ja hoito-ohjelmasta.

Diabeettinen makulaturvotus

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

Hoitovälinä voidaan pitää 2 kuukautta tai hoitoväliä voidaan muuttaa tilasi mukaan lääkärin tutkimusten perusteella. Lääkärisi päättää seurantatutkimusten aikataulusta.

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

Likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen

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

Kahden injektion välisen jakson on oltava vähintään kuukausi.

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

Lääkäri päättää seurantatutkimusten aikataulusta.

Yksityiskohtaiset käyttöohjeet annetaan pakkausselosteen lopussa kohdassa ”Eylea-valmisteen valmistelu ja anto aikuisille”.

Jos Eylea-annos jää välistä

Sovi uusi aika tutkimukseen ja lääkkeen antamiseen.

Eylea-hoidon lopettaminen

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen hoidon lopettamista.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

Lista raportoiduista haittavaikutuksista

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

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

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

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

- silmän takaosan jonkun kerroksen irtoaminen tai repeämä, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia ja joka voi joskus johtaa näön menetykseen (verkkokalvon tai sen pigmenttiepiteelin repeämä* tai irtoaminen)
 - o *Tiloja, joiden tiedetään liittyvän kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan; havaittu kostea silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla.
- verkkokalvon rappeuma, joka aiheuttaa näön häiriintymistä
- verenvuoto silmässä (lasiaisen verenvuoto)
- tietyt linssin samentumisen muodot (kaihi)
- silmämunan etupinnan vaurioituminen (sarveiskalvo)

- kohonnut silmänpaine
- liikkuvat pisteet näkökentässä (lasiaiskellujat)
- silmän hyytelömäisen osan irtoaminen verkkokalvosta (lasiaisirtauma, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia)
- tunne, että silmässä on jotakin
- lisääntynyt kyynelnesteen erityys
- silmäluomien turvotus
- verenvuoto pistoskohdassa
- silmän punoitus

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Eylea-valmisteen säilyttäminen

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eylea sisältää

- Vaikuttava aine on aflibersepti. Yhden esitätetyn ruiskun sisältämä kokonaismäärä on vähintään 0,09 ml, mikä vastaa vähintään 3,6 mg:aa afliberseptiä. Yhdestä esitätetystä ruiskusta saadaan 2 mg:n afliberseptiannos 0,05 millilitrassa.
- Muut aineet ovat: polysorbaatti 20 (E 432), natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (pH:n säätöön), dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti (pH:n säätöön), natriumkloridi, sakkaroosi, injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Katso lisätietoja kohdasta 2 ”Eylea sisältää”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eylea on injektioneite, liuos, (injektio) esitätetystä ruiskusta. Liuos on väritön tai vaaleankeltainen. Pakkauskoko on 1 esitätetty ruisku.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Paikalliset tiedot saatavissa skannaamalla QR-koodi, joka johtaa verkkosivustolle <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-koodi, jossa on linkki pakkausselosteeseen.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Eylea-valmisteen valmistelu ja anto aikuisille

Esitäytetty ruisku tulisi käyttää vain **yhden silmän hoitamiseen**.

Steriiliä esitäytetyn ruiskun läpipainopakkausta ei saa avata puhtaan toimenpidehuoneen ulkopuolella.

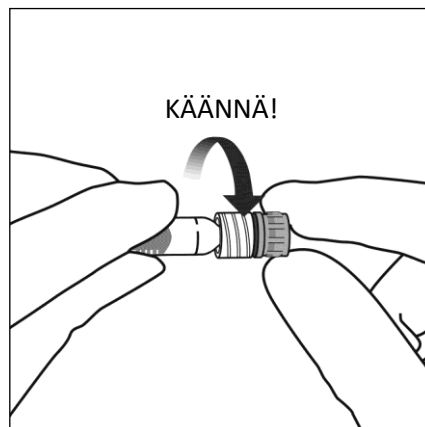
Esitäytetty ruisku sisältää enemmän kuin suositellun 2 mg:n afliberseptiannoksen (vastaa 0,05 ml:aa injektionestettä). Ylimäärä on poistettava ennen antoa.

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

Avaamaton läpipainopakkaus voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan. Läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen on jatkettava aseptisissä olosuhteissa. Lasiaiseen annettavaan injektioon on käytettävä 30 G x ½ tuuman kokoista injektioneulaa.

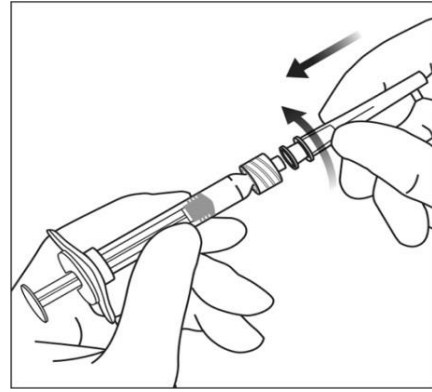
Esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet:

1. Kun olet valmis antamaan Eylea-annoksen, avaa pahvipakkaus ja ota steriili läpipainopakkaus. Avaa läpipainopakkaus varovasti auki niin, että sen steriiliys säilyy. Pidä ruisku steriilillä tarjottimella, kunnes olet valmis valmistelemaan sen.
2. Poista ruisku steriilistä läpipainopakkauksesta aseptista tekniikkaa käyttämällä.
3. Poista ruiskun korkki pitämällä ruiskua toisessa kädessä samalla, kun tartut toisen käden peukalolla ja etusormella ruiskun korkkiin. Huomaa: ruiskukorkki pitää poistaa kiertämällä (älä katkaise sitä taivuttamalla).

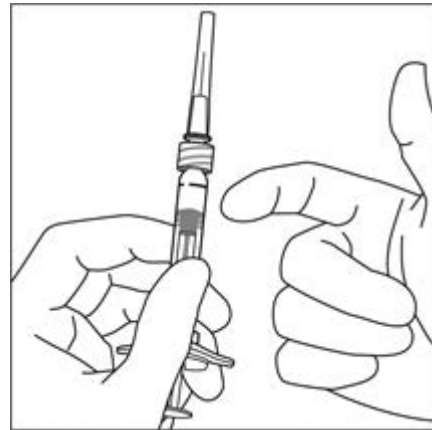


4. Jotta valmisteen steriiliys ei vaarannu, älä vedä mäntää taakse.

5. Väännä injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen aseptista tekniikkaa käyttämällä.

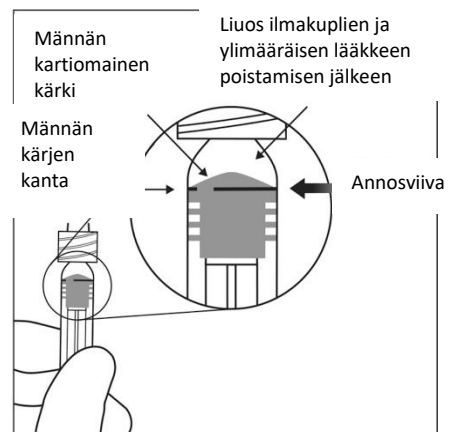
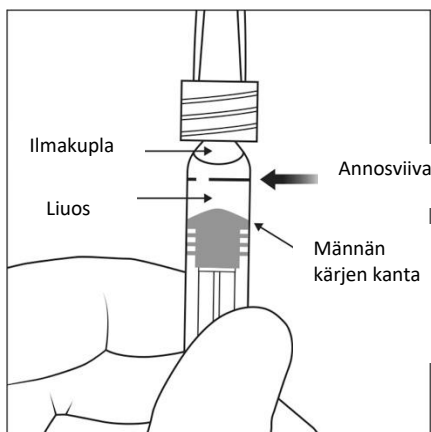


6. Pidä ruiskua neula ylöspäin ja tarkista, näkyykö ruiskussa kuplia. Jos ruiskussa on kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat pinnalle.



7. **Poista kaikki kuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti niin, että männän kartiomaisen kärjen kanta (ei männän kärki) kohdistuu ruiskussa olevaan annosviivaan** (vastaa 0,05 ml eli 2 mg afliberseptiä).

Huomaa: Männän täsmällinen kohdistaminen on erittäin tärkeää, koska männän väärästä kohdistamisesta voi seurata suositeltua annosta suurempi tai pienempi annostus.



8. Injisoi painaen mäntää varovasti ja tasaisella paineella. Älä käytä ylimääräistä voimaa, kun mäntä on painettu ruiskun pohjaan. **Älä anna ruiskussa havaittua jäännösluosta.**
9. Esitäytetty ruisku on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Useiden annosten ottaminen esitäytetystä ruiskusta voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa ennenaikaisesti syntyneiden vauvojen huoltajille

Eylea 40 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa
aflibersepti

ENNENAIAKAISESTI SYNTYNEET VAUVAT

Tietoa aikuispotilaalle löytyy tämän pakkausselosteen toiselta puolelta. [yksikielinen pakkausseloste]

Tietoa aikuispotilaalle löytyy tämän pakkausselosteen yläosasta. [kaksi- tai useampikielinen pakkausseloste]

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Eylea on ja mihin sitä käytetään

Eylea on liuos, joka annetaan injektiona silmään. Eylea kuuluu verisuonten uudismuodostusta estävien lääkkeiden ryhmään. Sen vaikuttava aine on aflibersepti.

Eylea-valmistetta käytetään ennenaikaisesti syntyneille vauvoille keskosen retinopatiaksi (ROP) kutsutun silmäsairauden hoitoon. Keskosen retinopatiaa sairastavilla vauvoilla silmän verkkokalvolle alkaa kasvaa uusia ja epänormaaleja verisuonia verisuonikasvutekijän (VEGF) vaikutuksesta. Tämä voi aiheuttaa näön heikentymistä ja vaikeissa tapauksissa pysyvän sokeutumisen.

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

Eylea-valmisteen on osoitettu pysäyttävän uusien epänormaalien, usein nestettä tai verta vuotavien verisuonten kasvun silmässä. Eylea voi auttaa vakauttamaan ja monissa tapauksissa parantamaan keskosen retinopatiaan liittyvää näönmenetystä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin vauva saa Eylea-valmistetta

Vauvalle EI anneta Eylea-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele vauvan lääkärin kanssa, ennen kuin vauvalle annetaan Eylea-valmistetta:

- jos vauvalle on suoritettu tai suunnitellaan suorittavaksi silmäleikkaus edeltävän tai seuraavan neljän viikon aikana.

Lisäksi on tärkeää tietää, että:

- Eylea-injektio voi joillakin potilailla aiheuttaa silmänpaineen (intraokulaarisen paineen) kohoamisen 60 minuutin sisällä ruiskutuksesta. Vauvan lääkäri seuraa tätä kunkin ruiskutuksen jälkeen.
- jos vauvalle kehittyy silmän sisäosan tulehdus tai tulehdusreaktio (endoftalmiitti) tai muita komplikaatioita, vauvalla voi ilmetä **silmän punoitusta/ärsytystä, silmäeritettä, silmäluomen turvotusta** sekä **valoherkkyyden lisääntymistä**. On tärkeää, että kaikki oireet diagnosoidaan ja hoidetaan mahdollisimman nopeasti.
Kerro vauvan lääkärille välittömästi, jos vauvalle kehittyy mitä tahansa edellä mainituista merkeistä tai oireista.
- vauvan lääkäri tarkistaa, onko vauvalla muita riskitekijöitä, jotka voivat lisätä todennäköisyyttä silmän takaosan kerroksien repeämään tai irtoamiseen (verkkokalvon irtoaminen tai repeämä). Tällöin Eylea-valmistetta tulee antaa varoen.

Verisuonikasvutekijän estäjien, kuten Eylea-valmisteen vaikuttavan aineen, systemaattiseen käyttöön voi liittyä verisuonia tukkivien verihyytymien (valtimotukos) riski, mikä puolestaan voi johtaa sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen. Tämä on teoriassa mahdollista Eylea-valmisteen silmänsisäisen annostelun jälkeen.

Seuraavien tapausten hoidosta ei ole kokemusta:

- potilaat, joilla on akuutteja infektioita.
- potilaat, joilla on muita silmäsairauksia, kuten verkkokalvon irtoaminen tai makulareikä.

Jos jokin näistä koskee vauvaa, vauvan lääkäri ottaa tämän tietojen puutteellisuuden huomioon hoitaessasi vauvaa Eylea-valmisteella.

Muut lääkevalmisteet ja Eylea

Kerro vauvan lääkärille, jos vauva parhaillaan saa, on äskettäin saanut tai saattaa saada muita lääkkeitä.

Eylea sisältää

- alle 1 mmol (23 mg) natriumia per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”
- 0,003 mg polysorbaatti 20:tä per 0,01 ml:n annos, joka vastaa 0,3 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos vauvallasi on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Eylea-valmistetta annetaan vauvalle

Lääkäri, jolla on kokemusta lääkeinjektioiden antamisesta silmään, pistää Eylea-valmistetta vauvan silmiin aseptisissa (puhtaissa ja steriileissä) olosuhteissa.

Suosittelut annos on 0,4 mg afliberseptiä (0,01 ml).

Eylea annetaan injektiona vauvan silmään (lasiaiseen).

Ennen injisoimista vauvan lääkäri puhdistaa vauvan silmän huolellisesti desinfioivalla silmähuuhtelulla estääkseen tulehduksia. Vauvan lääkäri antaa vauvalle myös paikallispuudutteen vähentämään tai estämään kipua, joka pistämisestä saattaa aiheutua.

Hoito aloitetaan antamalla yksi pistos silmää kohti, ja molemmat silmät voidaan hoitaa samana päivänä. Vauvan lääkäri seuraa vauvan silmän/silmien tilaa. Vauvan lääkäri päättää jatkohoidon

tarpeesta ja ajankohdasta hoitovasteen perusteella. Kahden samaan silmään pistettävän annoksen välillä on pidettävä vähintään neljän viikon hoitoväli.

Yksityiskohtaiset käyttöohjeet annetaan pakkausselosteen lopussa kohdassa ”Eylea-valmisteen valmistelu ja anto keskosille”.

Eylea-hoidon lopettaminen

Jos harkitset vauvan Eylea-hoidon lopettamista, keskustele asiasta vauvan lääkärin kanssa seuraavalla vastaanottokäynnillä. Vauvan lääkäri neuvoa sinua ja päättää, miten pitkään vauvan Eylea-hoitoa pitää jatkaa.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu useammalla kuin yhdellä ennen aikaisesti syntyneellä vauvalla

- **silmän takaosassa sijaitsevan kerroksen irtoaminen** (verkkokalvon irtauma)
- **silmän takaosan verenvuoto** (verkkokalvon verenvuoto)
- **silmän verestys**, joka johtuu silmän uloimpien kerrosten pienten verisuonten verenvuodosta (sidekalvon verenvuoto)
- **pistoskohdan verenvuoto** (injektiokohdan verenvuoto)
- **silmänpaineen kohoaminen**
- **silmäluomen turvotus** (silmäluomen edeema)

Muut haittavaikutukset, joita on todettu Eylea-hoitoa saaneilla **aikuisilla**, on lueteltu alla. Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä myös ennen aikaisesti syntyneillä vauvoilla

- **allergiset reaktiot** (yliherkkyys)

Nämä reaktiot voivat olla vakavia. Kerro välittömästi vauvan lääkärille, jos vauvalla ilmenee tällainen reaktio.

Silmiin kohdistuvat, injektioimenpiteeseen liittyvät haittavaikutukset voivat olla **vakavia**. Tällaisia haittavaikutuksia ovat muun muassa

- **sokeutuminen**
- vakava silmänsisäinen **tulehdus tai tulehdusreaktio** (endoftalmiitti)
- silmän takaosan valoherkän kerroksen **irtoaminen, repeämä tai verenvuoto** (verkkokalvon irtauma tai repeämä)
- **linssin samentuminen** (kaihi)
- **verenvuoto silmässä** (lasiaisverenvuoto)
- silmän sisällä olevan hyytelömäisen osan **irtoaminen** verkkokalvosta (lasiaisirtauma)
- **silmänpaineen kohoaminen**, ks. kohta 2

Näitä vakavia, silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia esiintyi aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa harvemmin kuin 1 injektion kohdalla 1 900 injektioista.

On tärkeää, että vakavat haittavaikutukset, kuten silmänsisäinen tulehdus tai verkkokalvon irtauma, tunnistetaan ja hoidetaan mahdollisimman nopeasti.

Kerro välittömästi vauvan lääkärille, jos havaitset vauvalla silmäoireita injektion jälkeen. Niitä voivat olla muun muassa

- **punoitus/ärsytys**
- **silmäerite**
- **silmäluomen turvotus**
- **valoherkkyyden lisääntyminen**

Muut aikuisilla todetut haittavaikutukset on kuvattu alla.

Lista raportoiduista haittavaikutuksista

Seuraavassa on lista haittavaikutuksista, joiden on raportoitu mahdollisesti liittyvän injektiohoimenpiteeseen tai lääkkeeseen. Älä kuitenkaan huolestu, sillä vauvalla ei mahdollisesti ilmene mitään näistä haittavaikutuksista. Kerro epäilyistä haittavaikutuksista aina vauvan lääkärille.

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

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

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

- silmän takaosan jonkun kerroksen irtoaminen tai repeämä, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia ja joka voi joskus johtaa näön menetykseen (verkkokalvon tai sen pigmenttiepiteelin repeämä* tai irtoaminen)
 - o *Tiloja, joiden tiedetään liittyvän kosteaan silmänpohjan ikärappeumaan; havaittu kostea silmänpohjan ikärappeumaa sairastavilla potilailla.
- verkkokalvon rappeuma, joka aiheuttaa näön häiriintymistä
- verenvuoto silmässä (lasiaisen verenvuoto)
- tietyt linssin samentumisen muodot (kaihi)
- silmämunan etupinnan vaurioituminen (sarveiskalvo)
- kohonnut silmänpaine
- liikkuvat pisteet näkökentässä (lasiaiskellujat)
- silmän hyytelömäisen osan irtoaminen verkkokalvosta (lasiaisirtauma, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia)
- tunne, että silmässä on jotakin
- lisääntynyt kyynelnesteen erityys
- silmäluomien turvotus
- verenvuoto pistoskohdassa
- silmän punoitus

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

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

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

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

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

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

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

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

Jos sinulla on kysyttävää haittavaikutuksista, käänny vauvan lääkärin puoleen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Eylea-valmisteen säilyttäminen

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eylea sisältää

- Vaikuttava aine on aflibersepti. Yhden esitätetyn ruiskun sisältämä kokonaismäärä on vähintään 0,09 ml, mikä vastaa vähintään 3,6 mg:aa afliberseptiä. Yhdestä esitätetystä ruiskusta saadaan yksi 0,4 mg:n afliberseptiannos 0,01 millilitrassa.
- Muut aineet ovat: polysorbaatti 20 (E 432), natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (pH:n säätöön), dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti (pH:n säätöön), natriumkloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Katso lisätietoja kohdasta 2 ”Eylea sisältää”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eylea on injektioneste, liuos, (injektio) esitätetyssä ruiskussa. Liuos on väritön tai vaaleankeltainen. Pakkauskoko on 1 esitätetty ruisku.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Paikalliset tiedot saatavissa skannaamalla QR-koodi, joka johtaa verkkosivustolle <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-koodi, jossa on linkki pakkausselosteeseen.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Eylea-valmisteen valmistelu ja anto keskosille

Esitäytetty ruisku tulisi käyttää vain **yhden silmän hoitamiseen**. Useiden annosten ottaminen esitäytetystä ruiskusta voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

Steriiliä esitäytetyn ruiskun läpipainopakkausta ei saa avata puhtaan toimenpidehuoneen ulkopuolella. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Esitäytetty ruisku sisältää enemmän kuin suositellun 0,4 mg:n afliberseptiannoksen (vastaa 0,01 ml:aa injektionestettä). Keskosia hoidettaessa yhden 0,4 mg afliberseptiä sisältävän annoksen (vastaa 0,01 ml:aa injektionestettä) antamiseen on käytettävä pediatriasta PICLEO-annostelulaitetta yhdessä esitäytetyn ruiskun kanssa. Ks. seuraava kohta ***”Esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet”***.

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

Avaamaton läpipainopakkaus voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan. Läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen on jatkettava aseptisissä olosuhteissa. Lasiaiseen annettavaan injektioon on käytettävä 30 G x ½ tuuman kokoista injektioneulaa.

Esitäytetyn ruiskun käyttöohjeet:

Valmistelee esitäytetty ruisku käytettäväksi keskosille noudattamalla alla kuvattuja vaiheita 1 ja 2, ja noudata sitten pediatrian PICLEO-annostelulaitteen pakkauksessa toimitettuja käyttöohjeita.

1. Kun olet valmis antamaan Eylea-annoksen, avaa pahvipakkaus ja ota steriili läpipainopakkaus. Avaa läpipainopakkaus varovasti auki niin, että sen steriiliys säilyy. Pidä ruisku steriilillä tarjottimella, kunnes olet valmis valmistelemaan sen.
2. Poista ruisku steriilistä läpipainopakkauksesta aseptista tekniikkaa käyttämällä.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Eylea 40 mg/ml injektioneste, liuos, injektiopullossa aflibersepti

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Eylea on ja mihin sitä käytetään

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

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

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

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

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

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

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

Eylea-valmisteen on osoitettu pysäyttävän uusien epänormaalien, usein nestettä tai verta vuotavien verisuonten kasvun silmässä. Eylea voi auttaa vakauttamaan ja monissa tapauksissa parantamaan silmänpohjan kostean ikärappeumaan, verkkokalvon keskuskasvutukokseen, haarakasvutukokseen, diabeettiseen makulaturvotukseen ja likitaitteisuuden aiheuttamaan suonikalvon uudissuonittumiseen liittyvää näönmenetystä.

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

Sinulle EI anneta Eylea-valmistetta

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

Varoitukset ja varotoimet

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

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

Lisäksi on tärkeää tietää, että:

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

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

Seuraavien tapausten hoidosta on vain rajallisesti kokemusta:

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

Seuraavien tapausten hoidosta ei ole kokemusta:

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

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

Lapset ja nuoret

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

Muut lääkevalmisteet ja Eylea

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

Raskaus ja imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Eylea sisältää

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

3. Miten Eylea-valmistetta annetaan

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

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

Eylea annetaan injektiona silmään (lasiaiseen).

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

Kostea silmänpohjan ikärappeuma

Potilaat, joilla on kostea silmänpohjan ikärappeuma, saavat yhden injektion kerran kuukaudessa kolmen kuukauden ajan ja sen jälkeen vielä yhden injektion kahden kuukauden kuluttua.

Tämän jälkeen lääkäri päättää pidetäänkö injektion hoitovälinä kaksi kuukautta vai pidennetäänkö hoitoväliä asteittain 2 tai 4 viikon välein, jos tilasi on ollut vakaa.

Jos tilasi huononee, hoitoväliä injektioiden välillä voidaan lyhentää.

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

Verkkokalvon laskimotukoksesta (haaralaskimotukos tai keskuslaskimotukos) johtuva silmänpohjan turvotus

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

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

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

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

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

Hoitovasteen perusteella lääkäri päättää seurannasta ja hoito-ohjelmasta.

Diabeettinen makulaturvotus

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

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

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

Likitaitteisuuden aiheuttama suonikalvon uudissuonittuminen

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

Kahden injektion välisen jakson on oltava vähintään kuukausi.

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

Lääkäri päättää seurantatutkimusten aikataulusta.

Jos Eylea-annos jää välistä

Sovi uusi aika tutkimukseen ja lääkkeen antamiseen.

Eylea-hoidon lopettaminen

Kysy lääkäriltä neuvoa ennen hoidon lopettamista.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

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

Lista raportoiduista haittavaikutuksista

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Eylea-valmisteen säilyttäminen

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eylea sisältää

- Vaikuttava aine on aflibersepti. Yhden injektiopullon sisältämä kokonaismäärä on vähintään 0,1 ml, mikä vastaa vähintään 4 mg:aa afliberseptiä. Yhdestä injektiopullostsa saadaan 2 mg:n afliberseptiannos 0,05 millilitrassa.
- Muut aineet ovat: polysorbaatti 20 (E 432), natriumdivetyfosfaattimonohydraatti (pH:n säätöön), dinatriumvetyfosfaattiheptahydraatti (pH:n säätöön), natriumkloridi, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Katso lisätietoja kohdasta 2 ”Eylea sisältää”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

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

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-(0)1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Paikalliset tiedot saatavissa skannaamalla QR-koodi, joka johtaa verkkosivustolle <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.
QR-koodi, jossa on linkki pakkausselosteeseen.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

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

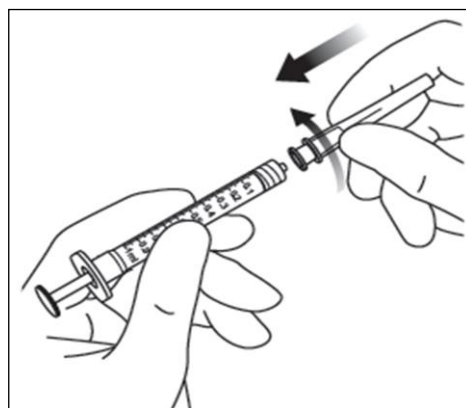
Injektiopullo sisältää enemmän kuin suositellun 2 mg:n afliberseptiannoksen (vastaa 0,05 ml:aa injektionestettä). Ylimäärä on poistettava ennen antoa.

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

Avaamaton injektiopullo voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan. Injektiopullon avaamisen jälkeen on jatkettava aseptisissä olosuhteissa. Lasiaiseen annettavaan injektioon on käytettävä 30 G x ½ tuuman kokoista injektioneulaa.

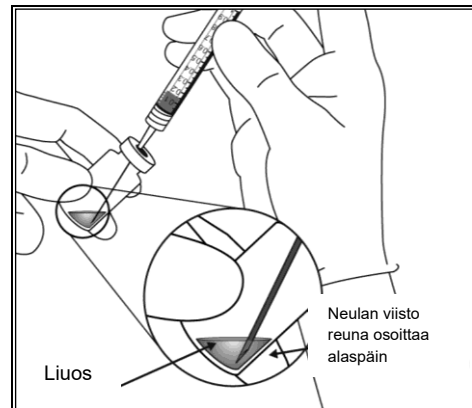
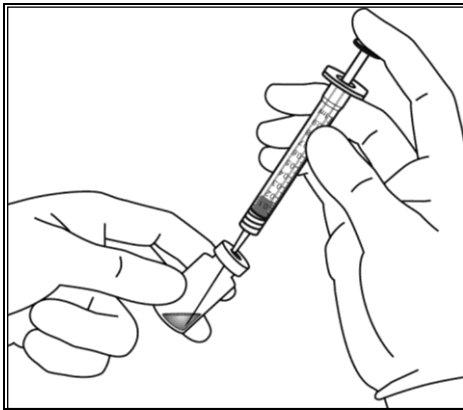
Injektiopullon käyttöohjeet:

1. Poista muovikorkki ja desinfioi injektiopullon kumitulpan ulkopuoli.
2. Liitä pakkauksessa tuleva 18 G:n, 5 mikronin suodatinneula 1 ml:n steriiliin Luer-lock-ruiskuun.

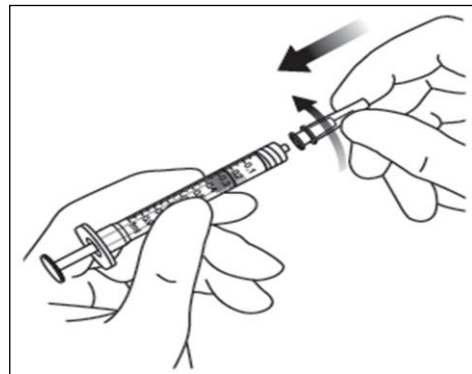


3. Työnnä suodatinneulaa injektiopullon tulpan keskiosaan, kunnes neula on kokonaan työntynyt injektiopulloon ja kärki koskee injektiopullon pohjaan tai pohjan reunaan.

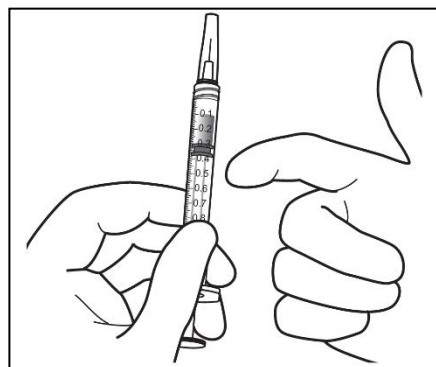
4. Käytä aseptista tekniikkaa ja vedä Eylea-injektiopullon koko sisältö ruiskuun samalla, kun pidät injektiopulloa pystysuorassa ja hieman kallistetussa asennossa. Tämä asento helpottaa koko sisällön vetämistä ruiskuun. Estääksesi ilman pääsyn ruiskuun, varmista että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alla. Pidä pullo kallellaan, kun vedät nestettä ruiskuun, niin että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alapuolella.



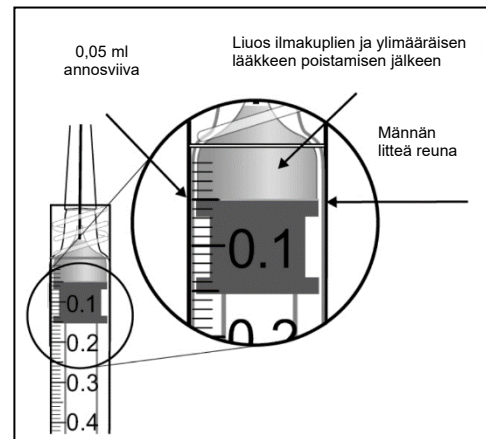
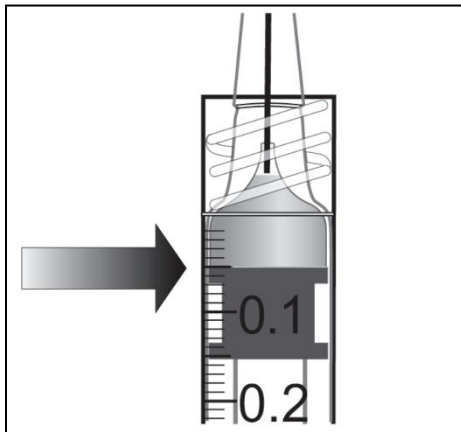
5. Varmista, että mäntä on vedetty tarpeeksi taakse, kun tyhjennät injektiopulloa. Näin suodatinneula tyhjenee varmasti kokonaan.
6. Poista suodatinneula ja hävitä se asianmukaisesti. Huomautus: suodatinneulaa ei saa käyttää lasiaisiinjektioon.
7. Käytä aseptista tekniikkaa ja kiinnitä 30 G:n x ½ tuuman injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen.



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



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



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

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos aflibersepti

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Eylea on ja mihin sitä käytetään

Mitä Eylea on

Eylea-valmisteen vaikuttava aine on aflibersepti. Se kuuluu uudissuonittumisen estoon käytettävien lääkkeiden ryhmään.

Lääkäri antaa Eylea-valmisteen injektiona silmään seuraavien aikuisten silmäsairauksien hoitoon:

- kostea silmänpohjan ikärappeuma
- näkökyvyn heikkeneminen, joka johtuu diabeettisesta makulaturvotuksesta.

Nämä sairaudet vaikuttavat makulaan. Makula on silmän takaosassa sijaitsevan valolle herkän kalvon keskeinen osa, joka vastaa tarkasta näkemisestä.

Kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa makulan alle muodostuu ja kasvaa epänormaaleja verisuonia. Nämä epänormaalit verisuonet voivat aiheuttaa nesteen tai veren vuotamista silmään. Diabeettinen makulaturvotus johtuu vuotavista verisuonista, jotka aiheuttavat makulan turvotusta. Molemmat sairaudet voivat heikentää näkökykyä.

Miten Eylea toimii

Eylea pysäyttää uusien epänormaalien verisuonten kasvun silmässä. Eylea voi auttaa vakauttamaan ja monissa tapauksissa parantamaan näkökykyä.

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

Sinulle ei anneta Eylea-valmistetta, jos

- olet allerginen afliberseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- sinulla on infektio silmässä tai sen ympärillä
- sinulla on silmäkipua tai silmän punoitusta (vakava tulehdusreaktio).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, **ennen kuin sinulle annetaan** Eylea-valmistetta, jos:

- sinulla on glaukooma eli korkeasta silmänpaineesta johtuva silmäsairaus
- olet aiemmin nähnyt valonvälähdyksiä tai näkökentässä leijuja vaaleita tai tummia pisteitä ja jos niiden koko tai määrä äkillisesti lisääntyy

- sinulle on suoritettu silmäleikkaus edeltävien neljän viikon aikana tai olet menossa silmäleikkaukseen seuraavien neljän viikon aikana.

Kerro **välittömästi** lääkärille, jos sinulla ilmenee:

- silmän punoitusta
- silmäkipua
- lisääntynyttä epämukavuuden tunnetta
- näön sumenemista tai heikkenemistä
- valoherkkyyden lisääntymistä.

Ne voivat olla tulehduksen tai infektion oireita, ja lääkäri saattaa lopettaa Eylea-hoitosi.

Lisäksi on tärkeää tietää, että:

- molempiin silmiin samanaikaisesti annetun Eylea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu ja tällainen käyttö voi johtaa haittavaikutusten esiintymisen riskin kasvuun.
- Eylea-injektio voi joillakin potilailla aiheuttaa silmänpaineen kohoamisen 60 minuutin sisällä ruiskutuksesta. Lääkäri seuraa tätä kunkin ruiskutuksen jälkeen.
- lääkäri tarkistaa, onko sinulla muita riskitekijöitä, jotka voivat lisätä todennäköisyyttä silmän takaosan kerroksien repeämään tai irtoamiseen. Tällöin lääkäri antaa Eylea-valmistetta varoen.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta viimeisen Eylea-injektion jälkeen.

Eylea-valmisteen kaltaisten aineiden käyttöön voi liittyä verisuonia tukkivien verihyytymien riski, mikä puolestaan voi johtaa sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen. Teoriassa tämä on mahdollista myös silmänsisäisen Eylea-injektion jälkeen. Jos sinulla on ollut aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai sydänkohtaus edellisten 6 kuukauden aikana, lääkäri antaa sinulle Eylea-valmistetta varoen.

Lapset ja nuoret

Eylea-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille ei ole tutkittu, koska käyttöaiheen mukaisia sairauksia esiintyy pääasiassa aikuisilla. Siksi sen käyttö tälle ikäryhmälle ei ole asianmukaista.

Muut lääkevalmisteet ja Eylea

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

Raskaus ja imetys

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta viimeisen Eylea-injektion jälkeen.
- Eylea-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän kokemusta. Eylea-valmistetta ei pidä antaa raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty naiselle ole syntymättömälle lapselle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.
- Pieniä määriä Eylea-valmistetta voi erittyä ihmisen äidinmaitoon. Vaikutuksia imetettäviin vauvoihin ei tunneta. Eylea-valmistetta ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Jos siis olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Eylea sisältää polysorbaatti 20:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,021 mg polysorbaatti 20:tä per 0,07 ml:n annos, joka vastaa 0,3 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Eylea-valmistetta annetaan

Suositteltu annos on 8 mg afliberseptiä injeksiota kohti.

- Saat yhden injektion kuukaudessa ensimmäisten kolmen kuukauden ajan.
- Sen jälkeen saatat saada injektion enintään viiden kuukauden välein. Lääkäri päättää annosteluvälin pituuden silmänsairautesi perusteella.

Antotapa

Lääkäri antaa Eylea-valmisteen injektiona silmään (lasiaiseen).

Ennen injisointia lääkäri puhdistaa silmäsi huolellisesti desinfioivalla silmähuuhtelulla estääkseen tulehduksia. Lääkäri antaa sinulle silmätippoja (paikallisuudutteen) silmän puuduttamiseksi ja vähentämään tai estämään injektion aiheuttamaa kipua.

Jos Eylea-annos jää välistä

Sovi uusi aika lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian.

Eylea-hoidon lopettaminen

Keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon lopettamista. Hoidon lopettaminen voi suurentaa näönmenetyksen riskiä, ja näkösi voi heikentyä.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Eylea-injektioon liittyvät haittavaikutukset ovat useimmiten silmiin kohdistuvia ja johtuvat joko lääkkeestä tai injektioimenpiteestä.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee mitä tahansa seuraavista:

- yleiset haittavaikutukset, joita voi ilmetä enintään yhdellä potilaalla 10:stä
 - linssin samentuminen (kaihi)
 - silmän takaosan verenvuoto (verkkokalvon verenvuoto)
 - silmänpaineen kohoaminen
 - verenvuoto silmässä (lasiaisen verenvuoto)
- melko harvinaiset haittavaikutukset, joita voi ilmetä enintään yhdellä potilaalla sadasta
 - tietyt linssin samentumisen muodot (subkapsulaarinen kaihi/tumakaihi)
 - silmän takaosan valoherkän kerroksen irtoaminen, repeämä tai verenvuoto, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia ja joka voi joskus johtaa näön menetykseen (verkkokalvon irtauma tai repeämä).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

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

- allergiset reaktiot
- liikkuvat pisteet näkökentässä (lasiaiskellujat)
- silmän hyytelömäisen osan irtoaminen (lasiaisirtauma)
- näöntarkkuuden heikkeneminen
- silmäkipu
- verenvuoto silmässä (sidekalvon verenvuoto)
- värikalvon edessä sijaitsevan silmänunan kirkkaan kerroksen vaurioituminen (pisteinen sarveiskalvotulehdus/sarveiskalvon naarmu).

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

- silmän takaosan jonkin kerroksen irtoaminen tai repeämä, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia ja joka voi joskus johtaa näön menetykseen (verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä tai irtoaminen)
- tulehdus silmän värikalvossa, silmän muissa osissa tai silmän hyytelömaisessä osassa (uveiitti, iriitti, iridosykliitti, lasiaisen tulehdus)
- tietyt linssin samentumisen muodot (kortikaalinen kaihi)
- silmämunan etupinnan vaurioituminen (sarveiskalvon eroosio)
- näön sumentuminen
- silmäkipu pistoskohdassa
- tunne, että silmässä on jotakin
- lisääntynyt kyynelnesteen erityys
- verenvuoto pistoskohdassa
- silmän punoitus
- silmäluomen turvotus
- silmän punoitus (silman verekkyyys)
- pistoskohdan ärsytys.

Harvinaiset (voi ilmetä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta):

- silmämunan etuosan turvotus (sarveiskalvon turvotus)
- mykiön samentuma
- silmän takaosan valoherkän kalvon rappeutuminen (verkkokalvon rappeutuminen)
- silmäluomen ärsytys.

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

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

Edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia, vaikka niitä ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa:

- epänormaali tunne silmässä
- silmän kirkkaan etuosan pintavaurio (sarveiskalvon epiteelin vaurio)
- tulehdus silmän muissa osissa (etukammion punoitus)
- vakava tulehdus silmässä (endoftalmiitti)
- sokeutuminen
- vamman aiheuttama mykiön samentuma (traumaperäinen kaihi)
- märkää silmässä (silman etukammion märkäsakka)
- vaikeat allergiset reaktiot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Eylea-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Avaamaton injektioipullo voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan.
- Pidä injektioipullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eylea sisältää

- Vaikuttava aine on aflibersepti. 1 ml injektionestettä sisältää 114,3 mg afliberseptiä. Yksi injektiopullo sisältää 0,263 ml. Tästä saadaan otettua yksi 0,07 ml:n kerta-annos, joka sisältää 8 mg afliberseptiä.
- Muut aineet ovat: sakkaroosi, arginiinihydrokloridi, histidiinihydrokloridimonohydraatti, histidiini, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Katso lisätietoja kohdasta 2 ”Eylea sisältää polysorbaatti 20:tä”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eylea on injektioneste, liuos, (injektio). Liuos on väritön tai vaaleankeltainen.

Pakkauskoko on 1 injektiopullo + 1 suodatinneula.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

Paikalliset tiedot saatavissa skannaamalla QR-koodi, joka johtaa verkkosivustolle <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.
QR-koodi, jossa on linkki pakkausselosteeseen.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

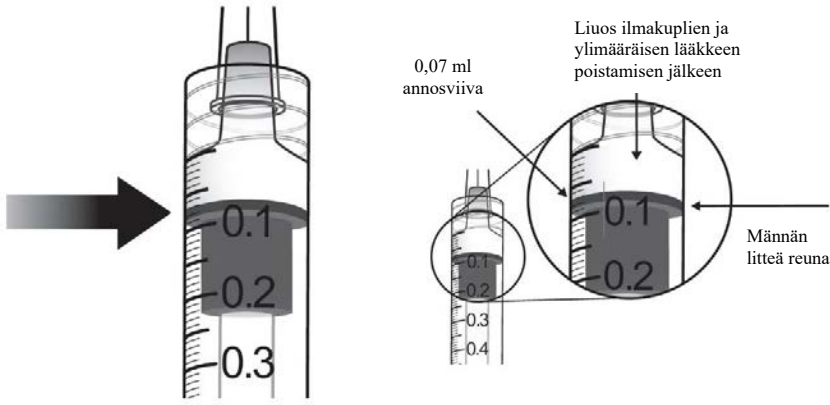
Injektiopullo on kertakäyttöinen ja vain yhden silmän hoitoon. Useiden annosten ottaminen yhdestä injektiopullosta voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

Älä käytä, jos pakkaus tai sen osat ovat vanhentuneet tai vahingoittuneet tai niihin on kajottu. Tarkista injektiopullon etiketistä, että käyttämäsi Eylea-valmisteen vahvuus on oikea. 8 mg:n annokseen vaadittava valmiste on Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos.

Lasiaseen annettavaan injektioon on käytettävä 30 G:n $\times$ $\frac{1}{2}$ tuuman kokoista injektioneulaa (*ei sisälly pakkaukseen*). Suositeltua 30 G:n $\times$ $\frac{1}{2}$ tuuman injektioneulaa pienemmän neulakoon (suurempi gauge) käyttö voi aiheuttaa suuremman injektiovoiman.

1.	Tarkista injektioneste silmämääräisesti ennen antoa. Älä käytä injektiopulloa, jos siinä on näkyviä hiukkasia, sameutta tai värimuutoksia.	
2.	Poista muovikorkki ja desinfioi injektiopullon kumitulpan ulkopuoli.	
3.	Tee vaiheet 3–10 aseptista tekniikkaa käyttäen. Liitä pakkauksessa tuleva suodatinneula 1 ml:n steriiliin Luer-lock-ruiskuun.	
4.	Työnnä suodatinneulaa injektiopullon tulpan keskiosaan, kunnes neula on kokonaan työntynyt injektiopulloon ja kärki koskee injektiopullon pohjaan tai pohjan reunaan.	

5.	Vedä Eylea-injektiopullon koko sisältö ruiskuun samalla, kun pidät injektiopulloa pystysuorassa ja hieman kallistetussa asennossa. Tämä asento helpottaa koko sisällön vetämistä ruiskuun. Estääksesi ilman pääsyn ruiskuun varmista, että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alla. Pidä pullo kallellaan, kun vedät nestettä ruiskuun, niin että suodatinneulan kärki on nesteen pinnan alapuolella.
6.	Varmista, että mäntä on vedetty tarpeeksi taakse, kun tyhjennät injektiopulloa. Näin suodatinneula tyhjenee varmasti kokonaan. Injektion jälkeen käyttämätön valmiste on hävitettävä.
7.	Poista suodatinneula ja hävitä se asianmukaisesti. Huomautus: suodatinneulaa ei saa käyttää lasiaisiinjektioon.
8.	Kiinnitä 30 G:n $\times \frac{1}{2}$ tuuman injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen.
9.	Pidä ruiskua niin, että neula osoittaa ylöspäin, ja tarkista ruisku kuplien varalta. Jos ruiskussa näkyy kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat pinnalle.

10.	Poista kaikki kuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti niin, että männän litteä reuna kohdistuu ruiskussa olevaan 0,07 ml:n annosviivaan.
	

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa aflibersepti

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Eylea on ja mihin sitä käytetään

Mitä Eylea on

Eylea-valmisteen vaikuttava aine on aflibersepti. Se kuuluu uudissuonittumisen estoon käytettävien lääkkeiden ryhmään.

Lääkäri antaa Eylea-valmisteen injektiona silmään seuraavien aikuisten silmäsairauksien hoitoon:

- kostea silmänpohjan ikärappeuma
- näkökyvyn heikkeneminen, joka johtuu diabeettisesta makulaturvotuksesta.

Nämä sairaudet vaikuttavat makulaan. Makula on silmän takaosassa sijaitsevan valolle herkän kalvon keskeinen osa, joka vastaa tarkasta näkemisestä.

Kosteassa silmänpohjan ikärappeumassa makulan alle muodostuu ja kasvaa epänormaaleja verisuonia. Nämä epänormaalit verisuonet voivat aiheuttaa nesteen tai veren vuotamista silmään. Diabeettinen makulaturvotus johtuu vuotavista verisuonista, jotka aiheuttavat makulan turvotusta. Molemmat sairaudet voivat heikentää näkökykyä.

Miten Eylea toimii

Eylea pysäyttää uusien epänormaalien verisuonten kasvun silmässä. Eylea voi auttaa vakauttamaan ja monissa tapauksissa parantamaan näkökykyä.

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

Sinulle ei anneta Eylea-valmistetta, jos

- olet allerginen afliberseptille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- sinulla on infektiot silmässä tai sen ympärillä
- sinulla on silmäkipua tai silmän punoitusta (vakava tulehdusreaktio).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa, **ennen kuin sinulle annetaan** Eylea-valmistetta, jos:

- sinulla on glaukooma eli korkeasta silmänpaineesta johtuva silmäsairaus
- olet aiemmin nähnyt valonvälähdyksiä tai näkökentässä leijuvia vaaleita tai tummia pisteitä ja jos niiden koko tai määrä äkillisesti lisääntyy
- sinulle on suoritettu silmäleikkaus edeltävien neljän viikon aikana tai olet menossa silmäleikkaukseen seuraavien neljän viikon aikana.

Kerro **välittömästi** lääkärille, jos sinulla ilmenee:

- silmän punoitusta
- silmäkipua
- lisääntynyttä epämukavuuden tunnetta
- näön sumenemista tai heikkenemistä
- valoherkkyyden lisääntymistä.

Ne voivat olla tulehduksen tai infektion oireita, ja lääkäri saattaa lopettaa Eylea-hoitosi.

Lisäksi on tärkeää tietää, että:

- molempiin silmiin samanaikaisesti annetun Eylea-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu ja tällainen käyttö voi johtaa haittavaikutusten esiintymisen riskin kasvuun.
- Eylea-injektio voi joillakin potilailla aiheuttaa silmänpaineen kohoamisen 60 minuutin sisällä injektioista. Lääkäri seuraa tätä kunkin injektion jälkeen.
- lääkäri tarkistaa, onko sinulla muita riskitekijöitä, jotka voivat lisätä todennäköisyyttä jonkin kerroksen repeämään tai irtoamiseen silmän takaosassa. Tällöin lääkäri antaa Eylea-valmistetta varoen.
- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta viimeisen Eylea-injektion jälkeen.

Eylea-valmisteen kaltaisten aineiden käyttöön voi liittyä verisuonia tukkivien verihyytymien riski, mikä puolestaan voi johtaa sydänkohtaukseen tai aivohalvaukseen. Teoriassa tämä on mahdollista myös silmänsisäisen Eylea-injektion jälkeen. Jos sinulla on ollut aivohalvaus, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö tai sydänkohtaus edellisten 6 kuukauden aikana, lääkäri antaa sinulle Eylea-valmistetta varoen.

Lapset ja nuoret

Eylea-valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille tai nuorille ei ole tutkittu, koska käyttöaiheen mukaisia sairauksia esiintyy pääasiassa aikuisilla. Siksi sen käyttö tälle ikäryhmälle ei ole asianmukaista.

Muut lääkevalmisteet ja Eylea

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

Raskaus ja imetys

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään neljä kuukautta viimeisen Eylea-injektion jälkeen.
- Eylea-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän kokemusta. Eylea-valmistetta ei pidä antaa raskauden aikana, ellei mahdollinen hyöty naiselle ole syntymättömälle lapselle aiheutuvaa mahdollista riskiä suurempi.
- Pieniä määriä Eylea-valmistetta voi erittyä ihmisen äidinmaitoon. Vaikutuksia imetettäviin vauvoihin ei tunneta. Eylea-valmistetta ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana.

Jos siis olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen saamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Eylea sisältää polysorbaatti 20:tä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,021 mg polysorbaatti 20:tä per 0,07 ml:n annos, joka vastaa 0,3 mg/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Eylea-valmistetta annetaan

Suositteltu annos on 8 mg afliberseptiä injeksiota kohti.

- Saat yhden injektion kuukaudessa ensimmäisten kolmen kuukauden ajan.
- Sen jälkeen saatat saada injektion enintään viiden kuukauden välein. Lääkäri päättää annosteluvälin pituuden silmäsairautesi perusteella.

Antotapa

Lääkäri antaa Eylea-valmisteen injektiona silmään (lasiaiseen).

Ennen injisoimista lääkäri puhdistaa silmäsi huolellisesti desinfioivalla silmähuuhtelulla estääkseen tulehduksia. Lääkäri antaa sinulle silmätippoja (paikallispuudutteen) silmän puuduttamiseksi ja vähentämään tai estämään injektion aiheuttamaa kipua.

Jos Eylea-annos jää välistä

Sovi uusi aika lääkärin vastaanotolle mahdollisimman pian.

Eylea-hoidon lopettaminen

Keskustele lääkärin kanssa ennen hoidon lopettamista. Hoidon lopettaminen voi suurentaa näönmenetyksen riskiä, ja näkösi voi heikentyä.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Eylea-injektioon liittyvät haittavaikutukset ovat useimmiten silmiin kohdistuvia ja johtuvat joko lääkkeestä tai injektioitoimenpiteestä.

Jotkin haittavaikutukset voivat olla vakavia

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee mitä tahansa seuraavista:

- yleiset haittavaikutukset, joita voi ilmetä enintään yhdellä potilaalla 10:stä
 - linssin samentuminen (kaihi)
 - silmän takaosan verenvuoto (verkkokalvon verenvuoto)
 - silmänpaineen kohoaminen
 - verenvuoto silmässä (lasiaisen verenvuoto)
- melko harvinaiset haittavaikutukset, joita voi ilmetä enintään yhdellä potilaalla sadasta
 - tietyt linssin samentumisen muodot (subkapsulaarinen kaihi/tumakaihi)
 - silmän takaosan valoherkän kerroksen irtoaminen, repeämä tai verenvuoto, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia ja joka voi joskus johtaa näön menetykseen (verkkokalvon irtauma tai repeämä).

Muut mahdolliset haittavaikutukset

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

- allergiset reaktiot
- liikkuvat pisteet näkökentässä (lasiaiskellujat)
- silmän hyytelömäisen osan irtoaminen (lasiaisirtauma)
- näöntarkkuuden heikkeneminen
- silmäkipu
- verenvuoto silmässä (sidekalvon verenvuoto)
- värikalvon edessä sijaitsevan silmämunan kirkkaan kerroksen vaurioituminen (pisteinen sarveiskalvotulehdus/sarveiskalvon naarmu).

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

- silmän takaosan jonkin kerroksen irtoaminen tai repeämä, josta aiheutuu valonvälähdyksiä ja lasiaiskellujia ja joka voi joskus johtaa näön menetykseen (verkkokalvon pigmenttiepiteelin repeämä tai irtoaminen)
- tulehdus silmän värikalvossa, silmän muissa osissa tai silmän hyytelömäisessä osassa (uveiitti, iriitti, iridosykliitti, lasiaisen tulehdus)
- tietyt linssin samentumisen muodot (kortikaalinen kaihi)
- silmämunan etupinnan vaurioituminen (sarveiskalvon eroosio)
- näön sumentuminen
- silmäkipu pistoskohdassa
- tunne, että silmässä on jotakin
- lisääntynyt kyynelnesteen erityys
- verenvuoto pistoskohdassa
- silmän punoitus
- silmäluomen turvotus
- silmän punoitus (silman verekkyyys)
- pistoskohdan ärsytys.

Harvinaiset (voi ilmetä enintään yhdellä potilaalla 1 000:sta)

- silmämunan etuosan turvotus (sarveiskalvon turvotus)
- mykiön samentuma
- silmän takaosan valoherkän kalvon rappeutuminen (verkkokalvon rappeutuminen)
- silmäluomen ärsytys.

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

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

Edellä mainittujen haittavaikutusten lisäksi voi esiintyä seuraavia haittavaikutuksia, vaikka niitä ei raportoitu kliinisissä tutkimuksissa:

- epänormaali tunne silmässä
- silmän kirkkaan etuosan pintavaurio (sarveiskalvon epiteelin vaurio)
- tulehdus silmän muissa osissa (etukammion punoitus)
- vakava tulehdus silmässä (endoftalmiitti)
- sokeutuminen
- vamman aiheuttama mykiön samentuma (traumaperäinen kaihi)
- märkää silmässä (silman etukammion märkäsakka)
- vaikeat allergiset reaktiot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Eylea-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätymä.
- Pidä esitötetty ruisku läpipainopakkauksessa ja ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Ennen käyttöä avaamaton läpipainopakkaus voidaan säilyttää poissa jääkaapista alle 25 °C:ssa enintään 24 tunnin ajan.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eylea sisältää

- Vaikuttava aine on aflibersepti. 1 ml injektionestettä sisältää 114,3 mg afliberseptiä. Yksi esitötetty ruisku sisältää 0,184 ml. Tästä saadaan otettua yksi 0,07 ml:n kerta-annos, joka sisältää 8 mg afliberseptiä.
- Muut aineet ovat: sakkaroosi, arginiinihydrokloridi, histidiinihydrokloridimonohydraatti, histidiini, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Katso lisätietoja kohdasta 2 ”Eylea sisältää polysorbaatti 20:tä”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eylea 114,3 mg/ml injektioneste, liuos, esitötetyssä ruiskussa on injektioneste, liuos (injektio). Liuos on väritön tai vaaleankeltainen.

Pakkauskoko on 1 esitötetty ruisku.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>.

Paikalliset tiedot saatavissa skannaamalla QR-koodi, joka johtaa verkkosivustolle <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.
QR-koodi, jossa on linkki pakkausselosteeseen.

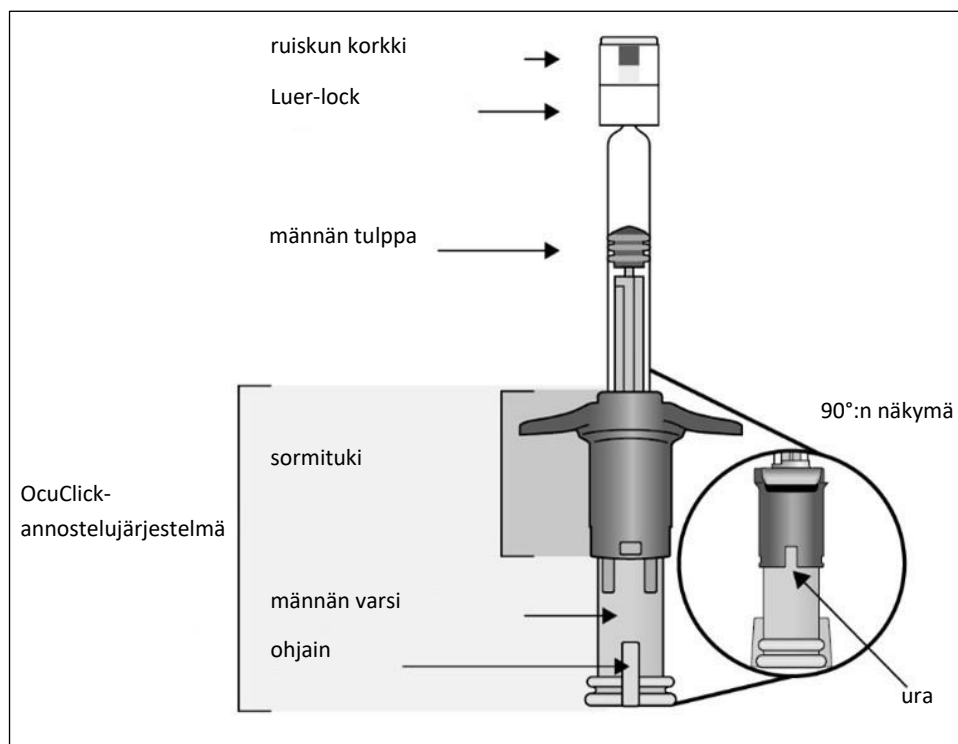
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

OcuClick-annostelujärjestelmällä varustettu Esitäytetty ruisku on kertakäyttöinen ja yhden silmän hoitoon. Useiden annosten ottaminen yhdestä OcuClick-annostelujärjestelmällä varustetusta esitäytetystä ruiskusta voi lisätä kontaminaation riskiä ja sen seurauksena infektion riskiä.

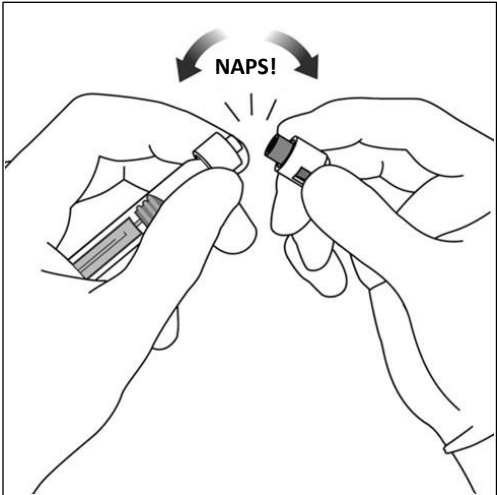
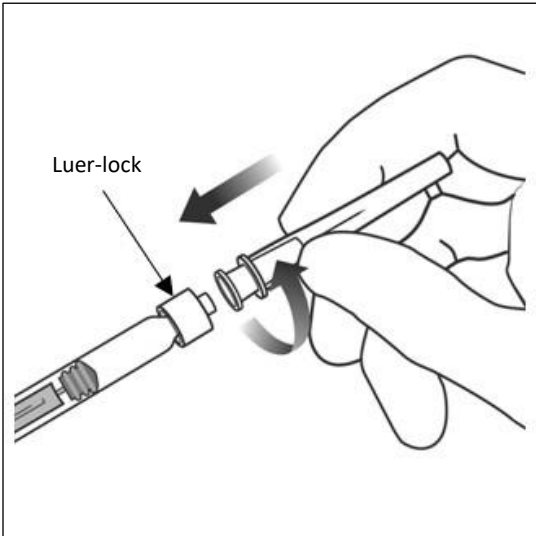
Älä käytä, jos pakkaus tai sen osat ovat vanhentuneet tai vahingoittuneet tai niihin on kajottu. Tarkista OcuClick-annostelujärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun etiketistä, että käytössäsi on oikean vahvuinen Eylea-valmiste. 8 mg:n annos edellyttää Eylea 114,3 mg/ml -esitäytetyn ruiskun käyttöä.

Lasiaseen annettavaan injektioon on käytettävä 30 G:n $\times \frac{1}{2}$ tuuman injektioneulaa (ei sisälly pakkaukseen). Suositeltua 30 G:n $\times \frac{1}{2}$ tuuman injektioneulaa pienemmän neulakoon (suurempi gauge) käyttö voi aiheuttaa suuremman injektiovoiman.

OcuClick-annostelujärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun kuvaus

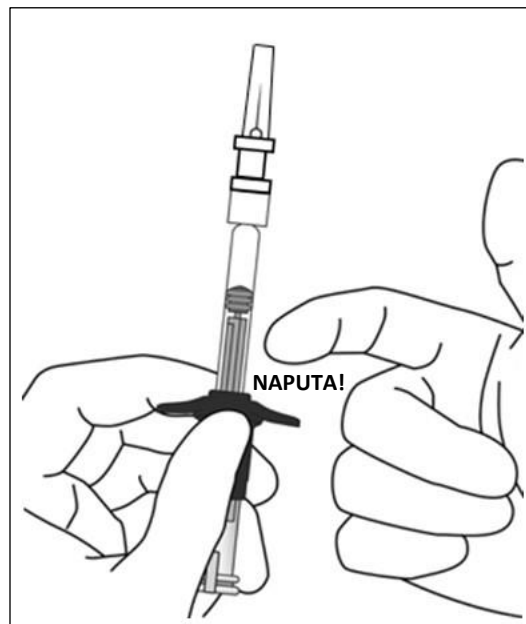


1.	Valmistele Kun olet valmis antamaan Eylea 114,3 mg/ml -valmisteen, avaa pahvipakkaus ja ota steriili läpipainopakkaus. Avaa läpipainopakkaus varovasti ja varmista, että sisältö säilyy steriilinä. Pidä ruisku steriilillä tarjottimella, kunnes olet valmis kiinnittämään injektioneulan. Tee vaiheet 2–9 aseptista tekniikkaa käyttäen.
2.	Ota ruisku Ota ruisku steriloidusta läpipainopakkauksesta.

3.	Tarkista ruisku ja injektioneste Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos - siinä on näkyviä hiukkasia, sameutta tai värimuutoksia - jokin OcuClick-annostelujärjestelmällä varustetun esitäytetyn ruiskun osa on vaurioitunut tai löysä - ruiskun korkki on irronnut Luer-lock-adapterista.
4.	Napsauta ruiskun korkki irti Napsauta (älä kierrä) ruiskun korkki irti pitämällä ruiskua yhdellä kädellä ja ruiskun korkkia toisen käden peukalolla ja etusormella. Huomautus: älä vedä mäntää taaksepäin. 
5.	Kiinnitä neula Kiinnitä 30 G:n $\times$ ½ tuuman injektioneula tiukasti Luer-lock-ruiskun kärkeen. 

6. Naputa ilmakuplat pintaan

Pidä ruiskua neula ylöspäin ja tarkista näkykö ruiskussa kuplia. Jos ruiskussa on kuplia, naputa ruiskua varovasti sormella, kunnes kuplat nousevat pinnalle.

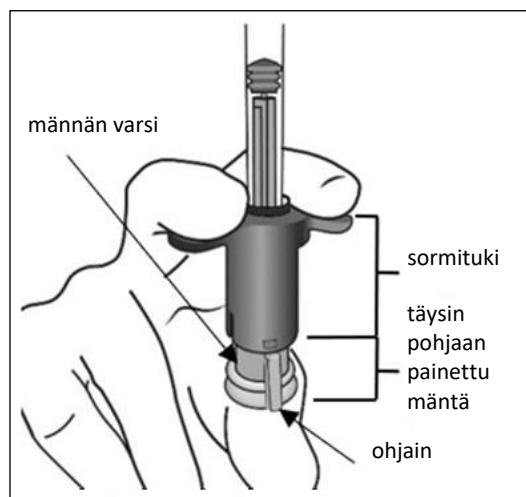
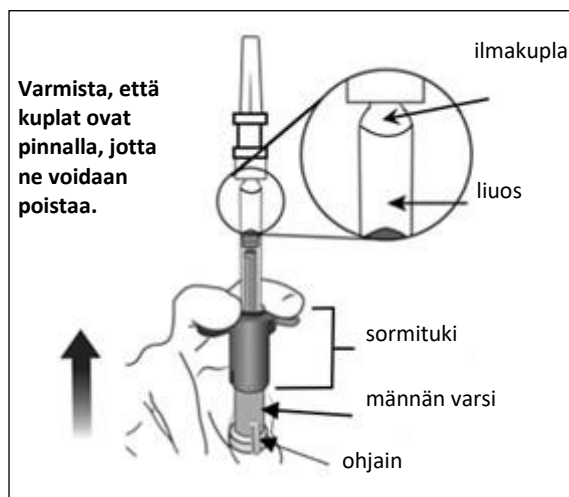


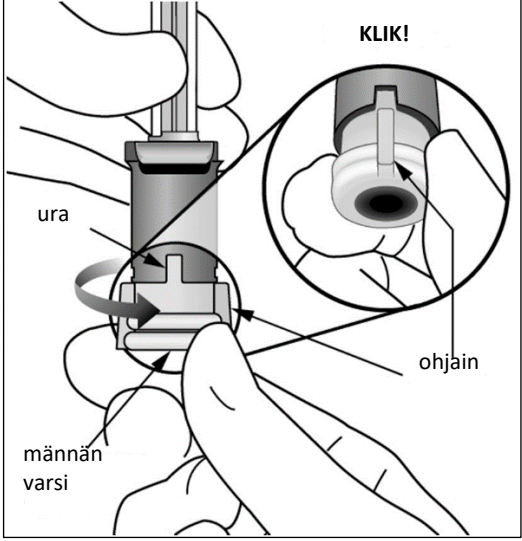
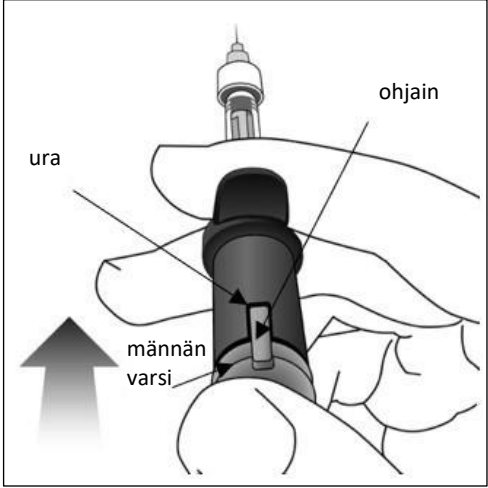
7. Poista ilmakuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste

Ruiskussa ei ole annosviivaa, koska se on suunniteltu asettamaan annos mekaanisesti kuten alla olevissa vaiheissa on selitetty.

Valmistelu ja annoksen asettaminen on tehtävä noudattamalla seuraavia vaiheita.

Poista kaikki kuplat ja ylimääräinen lääkevalmiste painamalla mäntää hitaasti (vasen kuva alla), kunnes se pysähtyy, eli kunnes männän varren ohjain saavuttaa sormituen (oikea kuva alla).



8.	Aseta annos Käännä männän varren päätä 90 astetta myötä- tai vastapäivään, kunnes männän varren ohjain kohdistuu uran kanssa. Saatat kuulla naksahduksen. Huomautus: Laite on nyt valmis annoksen antoon. Älä paina mäntää ennen asettamista silmään. 
9.	Anna injektio Pistä neula silmän injektiokohtaan. Injisoi liuos painamalla mäntää, kunnes se pysähtyy, eli kunnes ohjain on täysin uran sisällä. Älä käytä ylimääräistä voimaa, kun ohjain on uran sisällä. On normaalia, että ruiskuun jää pieni määrä liuosta. 
10.	Esitetyt ruisku on tarkoitettu yhden annoksen antoon, ja se on kertakäyttöinen. Hävitä käytetty ruisku injektion jälkeen terävälle jätteelle tarkoitettuun astiaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.