

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Eylea 40 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 40 mg af aflibercept*.

Ein áfyllt sprauta inniheldur nýtanlegt rúmmál sem nemur a.m.k. 0,09 ml, sem jafngildir a.m.k. 3,6 mg af aflibercepti. Þetta veitir nýtanlegt magn sem nemur stökum 0,05 ml skammti sem inniheldur 2 mg af aflibercepti handa fullorðnum sjúklingum eða stökum 0,01 ml skammti sem inniheldur 0,4 mg af aflibercepti handa fyrirburum.

*Samrunaprótein sem myndað er úr hlutum af utanfrumusvæðum 1 og 2 úr mannaviðtaka fyrir æðapelsvaxtarþátt (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*), sem skeytt er saman við Fc hluta úr manna IgG1 og framleitt í K1-frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (CHO-K1) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af stungulyfi, lausn, inniheldur 0,3 mg af pólýsorbati 20 (E 432).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær, litlaus eða ljósgul, jafnþrýstin lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eylea er ætlað fullorðnum til meðferðar á

- aldurstengdri (votri) sjónudepilsrýrnun (augnbotnahrörnun, AMD, *age-related macular degeneration*) (sjá kafla 5.1),
- sjónskerðingu vegna sjónudepilsbjúgs sem fylgikvilla lokunar í bláæð í sjónu (í meginbláæð (*central retinal vein occlusion*, CRVO) eða bláæðargrein, (*branch retinal vein occlusion*, BRVO)) (sjá kafla 5.1),
- sjónskerðingu vegna sjónudepilsbjúgs af völdum sykursýki (DME, *diabetic macular oedema*) (sjá kafla 5.1),
- sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu í tengslum við nærsýni (CNV í tengslum við nærsýni, *myopic choroidal neovascularisation*) (sjá kafla 5.1).

EYLEA er ætlað fyrirburum til meðferðar á

- sjónukvilla fyrirbura (ROP, *retinopathy of prematurity*) á svæði I (stig 1+, 2+, 3 eða 3+), svæði II (stig 2+ eða 3+) eða ágengum afturlægum sjónukvilla fyrirbura (AP-ROP, *aggressive posterior ROP*).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eylea er aðeins ætlað til inndælingar í glerhlaup.

Eylea skal aðeins gefið af sérhæfðum lækni sem reynslu hefur af því að gefa inndælingar í glerhlaup.

Skammtar

Vot AMD

Ráðlagður skammtur af Eylea er 2 mg af aflibercepti, sem jafngildir 0,05 ml.

Eylea meðferð er hafin með einni inndælingu á mánuði þrisvar í röð. Tímabil milli inndælinga er síðan lengt í tvo mánuði.

Með hliðsjón af mati læknisins á sjónmælingum og/eða skoðun á augnbotni er hægt að halda tveggja mánaða millibili milli inndælinga eða lengja það frekar með framlengdri meðferð (treat-and-extend dosing regimen), þar sem tíminn sem líður milli inndælinga er lengdur um 2 eða 4 vikur í senn, til að viðhalda stöðugri sjón og/eða ástandi augnbotns.

Ef sjón og/eða ástand augnbotns versna á að stytta tímann sem líður milli inndælinga til að bregðast við því.

Ekki er þörf á eftirliti á milli inndælinga. Með hliðsjón af mati læknisins getur tíðni eftirlits verið meiri en tíðni inndælinga.

Notkun lengri tímabila en fjögurra mánaða eða styttri tímabila en 4 vikna milli inndælinga hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.1).

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli lokunar í bláæð í sjónu (CRVO eða BRVO)

Ráðlagður skammtur af Eylea er 2 mg af aflibercepti, sem jafngildir 0,05 ml.

Eftir fyrstu inndælingu er meðferð haldið áfram einu sinni í mánuð. Bilið milli tveggja skammta skal ekki vera minna en einn mánuður.

Ef sjónmælingar og mat á augnbotni benda ekki til þess að sjúklingurinn hafi gagn af meðferðinni á að hætta meðferð með Eylea.

Meðferð einu sinni í mánuði er haldið áfram þar til hámarks sjónskerpu er náð og/eða engin merki eru um sjúkdómsvirkni. Nauðsynlegt getur verið að gefa mánaðarlegar inndælingar þrjá eða fleiri mánuði í röð.

Eftir það má halda meðferð áfram (framlengd meðferð) og lengja tímann sem líður milli inndælinga smám saman, til að viðhalda stöðugri sjón og/eða ástandi augnbotns, en ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn til að álykta hve langur tími á að líða milli inndælinga. Ef sjón og/eða ástand augnbotns versna á að stytta tímann sem líður milli inndælinga til að bregðast við því.

Læknirinn sem veitir meðferðina ákveður tíðni eftirlits og meðferðar með tilliti til þess hvernig sjúklingurinn svarar meðferðinni.

Eftirlit með sjúkdómsvirkni getur m.a. falist í klínískri skoðun, starfrænum prófunum eða notkun myndgreiningartækni (t.d. sjónhimnusneiðmynd (optical coherence tomography, OCT) eða æðamyndun með flúrljómun).

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki (Diabetic macular oedema - DME)

Ráðlagður skammtur af Eylea er 2 mg af aflibercepti, sem jafngildir 0,05 ml.

Eylea meðferð er hafin með einni inndælingu á mánuði fimm sinnum í röð og eftir það er ein inndæling gefin á 2 mánaða fresti.

Með hliðsjón af mati læknisins á sjónmælingum og/eða skoðun á augnbotni má halda sig við 2 mánaða bil milli inndælinga eða laga það að þörfum sjúklingsins, svo sem með framlengdri meðferð, þar sem tíminn sem líður milli inndælinga er venjulega lengdur í 2 vikna þrepum til að viðhalda stöðugri sjón og/eða ástandi augnbotns. Takmörkuð gögn liggja fyrir um lengra bil en 4 mánuði milli inndælinga. Ef sjón og/eða ástand augnbotns versna á að stytta tímann sem líður milli inndælinga til að bregðast við því. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á skemmri tíma en 4 vikum milli inndælinga (sjá kafla 5.1).

Læknirinn sem annast meðferðina á að ákveða tíðni eftirlits.

Ef sjónmælingar og skoðun á augnbotni benda til þess að sjúklingurinn hafi ekki gagn af áframhaldandi meðferð á að hætta notkun Eylea.

Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni

Ráðlagður skammtur af Eylea er stök inndæling með 2 mg af aflibercepti í glerhlaup, sem jafngildir 0,05 ml.

Gefa má fleiri skammta ef sjónmælingar og/eða skoðun á augnbotni gefa til kynna að sjúkdómur sé enn til staðar. Meðhöndla skal endurkomu sjúkdóms eins og um nýtt sjúkdómstilfelli væri að ræða.

Læknirinn sem annast meðferðina á að ákveða tíðni eftirlits.

Bilið á milli tveggja skammta ætti ekki að vera styttra en sem nemur einum mánuði.

Sjónukvilli fyrirbura (ROP)

Ráðlagður skammtur af Eylea er stök inndæling með 0,4 mg af aflibercepti í glerhlaup, sem jafngildir 0,01 ml.

Meðferð við sjónukvilla fyrirbura er hafin með stakri inndælingu í hvort auga og gefa má inndælingu í bæði augun sama dag. Alls má gefa allt að 2 inndælingar í hvort auga innan 6 mánaða frá upphafi meðferðar ef merki eru um sjúkdómsvirkni. Meðferðarbilið á milli tveggja skammta sem sprautað er í sama augað á að vera a.m.k. 4 vikur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrar- og/eða nýrnastarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á Eylea hjá sjúklingum með skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi.

Fyrirliggjandi gögn gefa ekki til kynna þörf á aðlögun skammta af Eylea hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á sérstökum breytingum. Takmörkuð reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum eldri en 75 ára með DME.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eylea hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára við öðrum ábendingum en sjónukvilla fyrirbura (sjá kafla 4.4). Engin viðeigandi not eru fyrir Eylea við votri AMD, CRVO, BRVO, DME eða CNV í tengslum við nærsýni hjá þessum aldurshópum.

Lyfjagiöf

Inndælingar í glerhlaup skulu framkvæmdar samkvæmt læknisfræðilegum stöðlum og samþykktum notkunarráðleggingum, af sérhæfðum lækni sem reynslu hefur af því að gefa inndælingar í glerhlaup. Almennt skal tryggja nægilega deyfingu og smitgát, m.a. með staðbundnu örverudrepanði efni sem

hefur breiða verkun (t.d. póvidon joð borið á húð kringum augað, augnlok og yfirborð augans). Mælt er með að sótthreinsa hendur og nota sæfða hanska, sæfðan dúk og sæfða augnlokaklemmu (vökustaur).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum strax eftir inndælingu í glerhlaup með tilliti til aukins augnþrýstings. Viðeigandi eftirlit getur falist í því að fylgjast með gegnflæði í sjóntaugarhöfði eða nota spennumæli. Sæfður ástungubúnaður skal vera til taks er á þarf að halda.

Í kjölfar inndælingar í glerhlaup skal gefa fullorðnum sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna tafarlaust um einkenni sem kunna að gefa til kynna augnknattarbólgu (t.d. augnverk, augnroða, ljósfælni, þokusýn). Heilbrigðisstarfsmenn skulu hafa eftirlit með sjúklingum með sjónukvilla fyrirbura með tilliti til merkja sem kunna að gefa til kynna augnknattarbólgu (t.d. roða/ertingu í auga, útferð úr auga, þrota í augnloki, ljósfælni). Einnig skal gefa foreldrum og umönnunaraðilum fyrirmæli um að hafa eftirlit með og tilkynna tafarlaust um öll merki sem kunna að gefa til kynna augnknattarbólgu.

Hverja áfyllta sprautu skal aðeins nota til meðferðar á einu auga. Gjöf fleiri skammta úr áfylltri sprautu getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

Fullorðnir

Áfyllt sprauta inniheldur meira en ráðlagðan 2 mg skammt af aflibercepti (sem jafngildir 0,05 ml af stungulyfi, lausn). Nýtanlegt rúmmál sprautunnar er það rúmmál sem hægt er að sprauta úr henni og á ekki að nota það allt. Nýtanlegt rúmmál áfylltrar Eylea sprautu er a.m.k. 0,09 ml. **Sprauta verður umframrúmmáli út áður en ráðlagður skammtur er gefinn** (sjá kafla 6.6).

Ef öllu rúmmáli áfylltu sprautunnar er sprautað inn getur það leitt til ofskömmtnar. Til að sprauta loftbólunum út ásamt umframrúmmáli af lyfinu á að þrýsta stimplinum hægt inn þar til **brún kúpta enda stimpilsins (ekki efri enda kúpta hlutans) ber við skömmtnarlínuna á sprautunni** (jafngildir 0,05 ml, þ.e. 2 mg af aflibercepti) (sjá kafla 4.9 og 6.6).

Stinga á sprautunálinni inn í glerhlaupið 3,5–4,0 mm aftan við glærubrún (limbus), forðast láréttu miðlínu augans, og miða að miðju augnknattarins. Inndælingarrúmmálinu, 0,05 ml, er síðan sprautað inn; nota ætti aðra stungustaði fyrir síðari inndælingar.

Í kjölfar inndælingar á að farga ónotuðu lyfi.

Börn

Við meðferð hjá fyrirburum á að nota PICLEO skömmtnarbúnað fyrir börn ásamt áfylltu sprautunni til að gefa stakan skammt með 0,4 mg af aflibercepti (jafngildir 0,01 ml stungulyfi, lausn) (sjá kafla 6.6).

Stinga á inndælingarnálinni í augað, 1,0 til 2,0 mm frá glærubrún, þannig að nálin beinist í átt að sjóntauginni.

Í kjölfar inndælingar á að farga ónotuðu lyfi.

Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu aflibercept eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Sýking í auga eða kringum auga, eða grunur um slíka sýkingu. Alvarleg, virk bólga í auga.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Viðbrögð sem tengjast inndælingu í glerhlaup

Inndæling í glerhlaup, meðal annars með Eylea, hefur tengst augnknattarbólgu, bólgu innan augans, sjónulosi með rifun (rhegmatogenous retinal detachment), sjónurofi og dreri vegna aðgerðartengds áverka (sjá kafla 4.8). Ávallt skal nota rétta smitgátartækni við inndælingu Eylea. Auk þess á að fylgjast með sjúklingum vikuna eftir inndælingu svo hægt sé að meðhöndla sýkingu fljótt ef hún kemur upp.

Gefa skal fullorðnum sjúklingum fyrirmæli um að greina tafarlaust frá einkennum sem bent geta til augnknattarbólgu eða annarra ofangreindra kvilla.

Heilbrigðisstarfsmenn skulu hafa eftirlit með sjúklingum með sjónukvilla fyrirbura með tilliti til merkja sem kunna að gefa til kynna augnknattarbólgu (t.d. roða/ertingu í auga, útferð úr auga, þrota í augnloki, ljósfælni). Einnig skal gefa foreldrum og umönnunaraðilum fyrirmæli um að hafa eftirlit með og tilkynna tafarlaust um öll merki sem kunna að gefa til kynna augnknattarbólgu.

Áfyllt sprauta inniheldur meira en ráðlagðan 2 mg skammt af aflibercepti (sem jafngildir 0,05 ml) fyrir fullorðna sjúklinga. Sprauta verður umframrúmmáli út áður en lyfið er gefið (sjá kafla 4.2 og 6.6).

Áfyllt sprauta inniheldur meira en ráðlagðan 0,4 mg skammt (sem jafngildir 0,01 ml) fyrir fyrirbura (sjá kafla 6.6). Nota þarf áfylltu sprautuna ásamt PICLEO skömmtunarbúnaði fyrir börn til að forðast að gefa meira en ráðlagt rúmmál sem gæti leitt til aukins þrýstings innan augans (sjá kafla 4.9 og 6.6).

Aukinn þrýstingur innan augans hefur komið fram innan 60 mínútna eftir inndælingu í glerhlaup, meðal annars með Eylea (sjá kafla 4.8). Viðhafa skal sérstaka aðgát hjá sjúklingum með gláku sem ekki hefur tekist að meðhöndla nægilega vel (gefið ekki inndælingu með Eylea þegar augnþrýstingur er ≥ 30 mmHg). Í öllum tilvikum þarf því að hafa eftirlit með augnþrýstingnum og gegnflæði í sjóntaugarhöfði og meðhöndla á viðeigandi hátt.

Ónæmisvaldandi áhrif

Þar sem um próteinlyf er að ræða er hugsanlegt að Eylea hafi ónæmisvaldandi áhrif (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna öll einkenni bólgu í auga, t.d. verk, ljósfælni eða roða, sem geta verið klínísk einkenni ofnæmis.

Almenn áhrif

Tilkynnt hefur verið um áhrif annars staðar í líkamanum, m.a. blæðingar og segarek í slagæðum, eftir inndælingu VEGF hemla í glerhlaup og fræðileg áhætta er að þessi tilvik tengist hömlun á virkni VEGF. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við meðferð sjúklinga með CRVO, BRVO, DME eða CNV í tengslum við nærsýni sem hafa sögu um heilaslag eða skammvinn blóðþurrðarköst, eða hjartadrep á síðustu 6 mánuðum. Sýna ber aðgát við meðferð slíkra sjúklinga.

Annað

Eins og á við um aðrar meðferðir í glerhlaup við AMD, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni sem vinna gegn VEGF, gildir eftirfarandi:

- Ekki hafa verið gerðar kerfisbundnar rannsóknir á öryggi og verkun þess að veita meðferð með Eylea samtímis í bæði augu (sjá kafla 5.1). Ef veitt er meðferð samtímis í bæði augu getur það leitt til aukinnar almennrar útsetningar, sem getur aukið hættuna á almennum aukaverkunum.
- Samtímis notkun annarra lyfja sem vinna gegn virkni vaxtarþáttar nýæðamyndunar (vascular endothelial growth factor, VEGF). Engin gögn liggja fyrir um notkun Eylea samtímis öðrum lyfjum sem vinna gegn virkni VEGF (til altæktrar notkunar eða notkunar í auga).
- Áhættuþættir í tengslum við myndun rofs í litþekju sjónhimnu í kjölfar meðferðar við votri AMD sem vinna gegn VEGF, eru meðal annars stórt og/eða hátt los á litþekju sjónhimnu.

Þegar meðferð með Eylea er hafin skal sýna aðgát hvað varðar sjúklinga með þessa áhættuþætti fyrir rofi í litþekju sjónhimnu.

- Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með sjónulos (rhegmatogenous retinal detachment) eða 3. eða 4. stigs götum í miðgróf.
- Ef vart verður við sjónurof á að hætta skömmtun og ekki hefja meðferð á ný fyrr en það er gróðið á fullnægjandi hátt.
- Hætta á að nota lyfið og ekki hefja notkun þess aftur fyrr en við næsta áætlaða skammt ef:
 - minnkun verður á bestu leiðréttu sjónskerpu (best-corrected visual acuity, BCVA) um ≥ 30 stafi borið saman við síðustu mælingu á sjónskerpu;
 - Blæðing verður undir sjónu og nær inn í miðju sjóngrófar (fovea) eða ef blæðingin er $\geq 50\%$ af samanlögðu skemmda svæðinu.
- Ekki á að nota lyfið í 28 daga fyrir eða eftir áætlaða eða framkvæmda skurðaðgerð innan auga.
- Ekki á að nota Eylea á meðgöngu nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur (sjá kafla 4.6)
- Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og a.m.k. í 3 mánuði eftir síðustu inndælingu aflibercepts í glerhlaup (sjá kafla 4.6).
- Takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga með blóðþurrð vegna CRVO eða BRVO. Ekki er mælt með meðferðinni hjá sjúklingum með klínísk merki um óafturkræft sjóntap vegna skerts blóðflæðis.

Börn

Varnaðarorð og varúðarreglur fyrir fullorðna eiga einnig við um fyrirbura með sjónukvilla fyrirbura. Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaöryggi hjá fyrirburum.

Sjúklingahópar með takmarkaðar upplýsingar

Aðeins er takmörkuð reynsla af meðferð einstaklinga með DME af völdum sykursýki af gerð I eða sjúklinga með sykursýki sem eru með HbA1c yfir 12% eða með sjónukvilla af völdum sykursýki með nýæðamyndun.

Eylea hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með virkar almennar sýkingar eða hjá sjúklingum með aðra augnsjúkdóma samtímis, svo sem sjónulos eða gat í miðgróf sjónu. Ekki er heldur nein reynsla af meðferð með Eylea hjá sjúklingum með sykursýki ef ekki hefur tekist að meðhöndla háþrýsting. Læknirinn skal hafa þennan skort á upplýsingum í huga við meðferð slíkra sjúklinga.

Engin reynsla liggur fyrir varðandi Eylea til meðferðar við CNV í tengslum við nærsýni hjá sjúklingum sem ekki eru af asískum uppruna, sjúklingum sem hafa þegar fengið meðferð við CNV í tengslum við nærsýni eða sjúklingum með skemmdir utan miðjudældar.

Upplýsingar um hjálparefni

Lyfið inniheldur

- minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust
- 0,003 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,01 ml skammti eða 0,015 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,05 ml skammti, sem jafngildir 0,3 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Notkun ljósvirknimeðferðar (PDT) með verteporfíni sem viðbótarmeðferð með Eylea hefur ekki verið rannsökuð og því liggja ekki fyrir upplýsingar um öryggi hennar.

Börn

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í 3 mánuði eftir síðustu inndælingu aflibercepts í glerhlaup (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun aflibercepts á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturveirkaðar fóstur og fósturvísar (sjá kafla 5.3).

Þó útsetning sé lítil í öðrum líkamshlutum í kjölfar lyfjagjafar í auga skal ekki nota Eylea á meðgöngu nema hugsanlegur árangur af meðferð vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Samkvæmt mjög takmörkuðum gögnum um menn gæti aflibercept verið skilið út í brjóstamjólki í litlu magni. Aflibercept er stór próteinsameind og búist er við að það magn sem ungbarn gæti fengið í sig sé hverfandi. Áhrif aflibercepts á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Í varúðarskyni er ráðlagt að gefa ekki brjóst meðan á notkun Eylea stendur.

Frjósemi

Niðurstöður úr dýrarannsóknum þar sem altæk útsetning var mikil gefa til kynna að aflibercept geti skert frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3). Ekki er búist við slíkum áhrifum í kjölfar lyfjagjafar í auga með litla útsetningu annars staðar.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Inndæling Eylea hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna tímabundinna sjóntruflana sem tengjast inndælingunni eða augnskoðuninni. Sjúklingar ættu ekki að aka eða nota vélar fyrr en sjónin er orðin nægilega góð á ný.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildar öryggisþýði í átta III. stigs rannsóknunum var 3.102 sjúklingar. Þar af voru 2.501 sjúklingar meðhöndlaðir með ráðlögðum skammti sem nam 2 mg.

Augnrannsókn hefur sýnt að alvarlegar aukaverkanir tengdar inndælingarferlinu, hafa komið fram hjá færri en 1 af hverjum 1.900 inndælingum í glerhlaup með Eylea og voru meðal annars blinda, augnknattarbólga, sjónulos, drer vegna áverka, drer, blæðing í glerhlaupi, glerhlaupslos og hækkaður augnþrýstingur (sjá kafla 4.4).

Þær aukaverkanir sem oftast varð vart við (hjá að minnsta kosti 5% sjúklinga sem fengu meðferð með Eylea) voru tárublæðing (25%), blæðing í sjónu (11%), minnkuð sjónskerpa (11%), augnverkur (10%), drer (8%), hækkaður augnþrýstingur (8%), glerhlaupslos (7%) og augngrugg (7%).

Tafla yfir aukaverkanir

Þær öryggisupplýsingar sem fram koma hér á eftir fela í sér allar aukaverkanir úr átta III. stigs rannsóknum við ábendingunum votri AMD, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni sem geta hugsanlega tengst inndælingarferlinu eða notkun lyfsins.

Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt flokkun eftir líffærum á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Allar aukaverkanir meðferðar með lyfinu, sem tilkynnt var um hjá sjúklingum í III. stigs rannsóknnum (samansafnaðar upplýsingar úr III. stigs rannsóknnum við ábendingunum votri AMD, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni) og við eftirlit eftir markaðssetningu.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi***
Augu	Mjög algengar	Skert sjónskerpa, blæðing í sjónu, tárublæðing, augnverkur
	Algengar	Rof í litþekju sjónhimnu*, losun litþekju sjónhimnu, sjónurýrnun, blæðing í glerhlaupi, drer, drer á augasteinsberki, drer á augasteini, drer innan augasteinshýðis, glærufleiður, skrámur á hornhimnu, aukinn augnþrýstingur, þokusýn, augngrugg, losun glerhlaups, verkur á stungustað, tilfinning um aðskotahlut í auga, aukin taramyndun, bjúgur á augnloki, blæðing á stungustað, depilglærubólga, blóðsöfnun við táru, blóðhlaupið auga
	Sjaldgæfar	Innri augnknattarbólga**, sjónulos, rof sjónu, lithimnubólga (iritis), æðahjúpsbólga (uveitis), litu- og brárkleggjabólga, ógegnsæi augasteins, skemmd í glæruþekju, erting á stungustað, óeðlileg tilfinning í auganu, erting í augnloki, roði í framhólfi augans, glærubjúgur
	Mjög sjaldgæfar	Blinda, drer af völdum áverka, glerhlaupsbólga (vitritis), framhólfsgroftur
	Tíðni ekki þekkt	Hvítubólga (scleritis)****

* Sjúkdómar sem vitað er að tengist votri AMD. Kom aðeins fram í rannsóknunum á votri AMD.

** Augnknattarbólga, hvort sem bakteríur ræktast úr henni eða ekki

*** Tilkynningar eftir markaðssetningu um ofnæmi fólu í sér útbrot, kláða, ofsakláða og einstök tilvik af alvarlegum bráðafnæmis/bráðafnæmislíkum viðbrögðum.

**** Tilkynnt eftir markaðssetningu lyfsins.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í III. stigs rannsóknnum á votri AMD var tíðni tárublæðingar aukin hjá sjúklingum sem fengu segavarnarlyf. Þessi aukna tíðni var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu ranibizumab og Eylea.

Slagæðasegarek (ATE) er aukaverkun sem hugsanlega tengist hemlun VEGF. Fræðilegur möguleiki á slagæðasegareki, þ.m.t. heilablóðfalli og hjartadrep, er fyrir hendi í kjölfar notkunar VEGF hemla í glerhlaup.

Tíðni slagæðasegareks var lítil í klínískum rannsóknum á Eylea hjá sjúklingum með AMD, DME, RVO, CNV í tengslum við nærsýni og sjónukvilla fyrirbura (ROP). Enginn teljandi munur sást milli hópa sem fengu aflibercept og samanburðarhópa, óháð ábendingu.

Eins og á við um öll prótein sem notuð eru til meðferðar er möguleiki á mótefnamyndun við notkun Eylea.

Börn

Öryggi Eylea til meðferðar á sjónukvilla fyrirbura var metið í 6 mánaða III. stigs rannsókn sem tók til 75 fyrirbura sem fengu 0,4 mg af aflibercepti í upphafi meðferðar. Ekki hefur verið sýnt fram á langtímaöryggi hjá fyrirburum.

Aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá fleiri en einum sjúklingi sem fengu 0,4 mg af aflibercepti voru sjónulos, blæðing í sjónhimnu, blæðing í táru, blæðing á stungustað, hækkaður augnþrýstingur og bjúgur á augnloki.

Aukaverkanir sem hafa komið fram við ábendingar hjá fullorðnum eru einnig taldar eiga við hjá fyrirburum með sjónukvilla fyrirbura, þó svo að þær hafi ekki allar komið fram í III. stigs rannsókninni.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum voru notaðir skammtar allt að 4 mg með mánaðar millibili og vart varð við einstök tilvik ofskömmtnunar með 8 mg.

Ofskömmtnun með auknu inndælingarmagni kann að hækka augnþrýsting. Ef vart verður við ofskömmtnun skal því fylgjast með augnþrýstingi og hefja viðeigandi meðferð ef lækinnirinn sem meðferðina annast telur slíkt nauðsynlegt (sjá kafla 6.6).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til augnlækninga/lyf sem draga úr nýmyndun æða
ATC-flokkur: S01LA05

Aflibercept er raðbrigða samrunaprótein, myndað úr hlutum af utanfrumusvæðum 1 og 2 úr manna VEGF viðtaka sem skeytt er saman við Fc hluta úr manna IgG1

Aflibercept er framleitt í K1-frumum úr eggjastökkum kínverskra hamstra (CHO-K1) með raðbrigða DNA tækni.

Aflibercept virkar sem leysanlegur agnviðtaki (decoy receptor) sem binst VEGF-A og PlGF með meiri sækni en náttúrulegir viðtakar þeirra og getur þar með hamið bindingu og virkjun þessara sammerkta VEGF viðtaka.

Verkunarháttur

Æðapelsvaxtarþáttur-A (VEGF-A) og fylgjuvaxtarþáttur (PlGF) tilheyra VEGF hópi æðamyndandi þátta sem geta virkað sem öflugir vaxtarhvetjandi þættir, efnasæknir þættir og þættir sem tengjast æðagegndræpi fyrir æðapelsfrumur. VEGF virkar fyrir tilstilli tveggja týrosínkínasaviðtaka; VEGFR-1 og VEGFR-2 sem er að finna á yfirborði æðapelsfrumna. PlGF binst aðeins VEGFR-1, sem er einnig að finna á yfirborði hvítkorna. Of mikil virkjun þessara viðtaka fyrir tilstilli VEGF-A getur valdið sjúklegri nýæðamyndun og of miklu gegndræpi æða. PlGF getur haft samvirkandi áhrif með VEGF-A við þessi ferli og einnig er vitað til þess að það örvar hvítkornaferð og bólgu í æðum.

Lyfhrif

Vot AMD

Vot AMD lýsir sér í sjúklegri nýæðamyndun í æðu (CNV, *pathological choroidal neovascularisation*). Leki blóðs og vökva vegna sjúklegrar nýæðamyndun í æðu getur valdið þykknun eða bjúg í sjónu og/eða blæðingu undir/innan sjónu sem veldur skertri sjónskerpu.

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Eylea (ein inndæling á mánuði þrjá mánuði í röð og eftir það ein inndæling á 2 mánaða fresti) minnkaði þykkt í miðri sjónhimnu (central retinal thickness, CRT) fljótlega eftir að meðferð var hafin og meðalstærð meinsemda vegna sjúklegrar nýæðamyndun í æðu minnkaði og var sambærileg við þær niðurstöður sem fram komu með 0,5 mg af ranibizumab í hverjum mánuði.

Í VIEW1 rannsókninni minnkaði CRT að meðaltali samkvæmt sjónusneiðmyndun (OCT, *optical coherence tomography*) (-130 í 52. viku hjá rannsóknarhópnum sem fékk 2 mg af Eylea á tveggja mánaða fresti og -129 míkrón í 52. viku hjá rannsóknarhópnum sem fékk 0,5 mg ranibizumab í hverjum mánuði.). Við þennan 52 vikna tímapunkt minnkaði CRT einnig að meðaltali samkvæmt sjónusneiðmyndun í VIEW2 rannsókninni (-149 hjá rannsóknarhópnum sem fékk 2 mg Eylea á tveggja mánaða fresti og -139 míkrón hjá rannsóknarhópnum sem fékk 0,5 mg ranibizumab í hverjum mánuði). Þessi minnkun á sjúklegri nýæðamyndun í æðu og minnkun CRT hélst yfirleitt á öðru ári rannsóknanna.

ALTAIR-rannsóknin var gerð hjá japönskum sjúklingum með ómeðhöndlaða vota AMD og sýndi svipaðar niðurstöður og VIEW-rannsóknirnar varðandi 3 upphaflegar inndælingar 2 mg af Eylea á mánaðar fresti, sem fylgt var eftir með einni inndælingu 2 mánuðum síðar og síðan framlengdri meðferð (treat-and-extend regimen) með breytilegu tímabili milli inndælinga (í 2 vikna eða 4 vikna þrepum), allt að 16 vikum að hámarki, samkvæmt fyrirfram skilgreindum viðmiðum. Í viku 52 var meðalminnkun á þykkt í miðju sjónhimnu samkvæmt sjónhimnusneiðmynd -134,4 míkrón í hópnum þar sem tímabili milli inndælinga var breytt í 2 vikna þrepum en -126,1 míkrón í hópnum þar sem tímabili milli inndælinga var breytt í 4 vikna þrepum. Hlutfall sjúklinga án vökva samkvæmt sjónhimnusneiðmynd í viku 52 var 68,3% í hópnum þar sem tímabili milli inndælinga var breytt í 2 vikna þrepum og 69,1% í hópnum þar sem tímabili milli inndælinga var breytt í 4 vikna þrepum. Minnkun á þykkt í miðju sjónhimnu hélst yfirleitt í báðum meðferðarhópnum á öðru ári í ALTAIR-rannsókninni.

ARIES-rannsóknin var hönnuð til að rannsaka hvort framlengd meðferð (treat-and-extend) með 2 mg af Eylea, sem hafin var tafarlaust eftir gjöf 3 upphaflegra inndælinga á mánaðar fresti og einnar viðbótarinndælingar eftir 2 mánuði, væri síðri en framlengd meðferð sem hafin var eftir eins árs meðferð. Hjá sjúklingum sem þurftu tíðari skömmtun en á 8 vikna fresti (Q8) a.m.k. einu sinni meðan á rannsókninni stóð hélst þykkt í miðju sjónhimnu meiri, en meðalminnkun á þykkt í miðju sjónhimnu frá upphafi meðferðar fram í viku 104 var -160,4 míkrón, svipuð og hjá sjúklingum sem fengu inndælingu á 8 vikna fresti eða sjaldnar.

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli CRVO eða BRVO

Við CRVO og BRVO verður blóðþurrð í sjónu sem veldur losun á VEGF og sem veldur ójafnvægi á þéttengi og örvar fjölgun þekjufrumna. Aukning VEGF tengist niðurbroti á blóð-sjónuþröskuldi, auknu gegnflæði æða, bjúg í sjónu og fylgikvilla nýæðamyndunar.

Hjá sjúklingum sem fengu mánaðarlega inndælingu með 2 mg af Eylea 6 mánuði í röð sást jöfn, hröð og sterk formfræðileg svörun (mæld með bættingu á meðalgildi CRT). Í viku 24 var minnkun á meðalgildi CRT marktækt betri en hjá samanburðarhópum í öllum þremur rannsóknunum (COPERNICUS hjá sjúklingum með CRVO: -457 míkrón borið saman við -145 míkrón; GALILEO hjá sjúklingum með CRVO: -449 míkrón borið saman við -169 míkrón; VIBRANT hjá sjúklingum með BRVO: -280 míkrón borið saman við -128 míkrón). Þessi minnkun á CRT hélst til loka hverrar

rannsóknar, viku 100 í COPERNICUS rannsókninni, viku 76 í GALILEO rannsókninni og viku 52 í VIBRANT rannsókninni.

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki er afleiðing af sjónukvilla af völdum sykursýki og einkennist af auknu gegndræpi æða og skemmdum í háræðum sjónu sem geta dregið úr sjónskerpu.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Eylea, en meirihluti þeirra var flokkaður með sykursýki af tegund II, sást hröð og sterk formfræðileg svörun (CRT, DRSS-stig).

Í VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknunum varð tölfræðilega marktækt meiri minnkun á meðalgildi CRT frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 hjá sjúklingum sem fengu Eylea en hjá samanburðarhópnum sem fékk lasermeðferð, -192,4 og -183,1 míkrón hjá 2Q8 Eylea hópnum og -66,2 og -73,3 míkrón hjá samanburðarhópnum, í þessari röð. Í viku 100 var minnkuninni viðhaldið með -195,8 og -191,1 míkrónum hjá 2Q8 Eylea hópnum og -85,7 og -83,9 míkrónum hjá samanburðarhópnum, í VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknunum, í þessari röð.

Framför um ≥ 2 stig hvað varðar DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Score) var metin á fyrirfram tilgreindan hátt í VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. DRSS-stigin voru metanleg hjá 73,7% sjúklinga í VIVID^{DME} og 98,3% sjúklinga í VISTA^{DME}. Í viku 52 sýndu 27,7% og 29,1% í Eylea 2Q8 hópnum og 7,5% og 14,3% í samanburðarhópnum fram á framför um ≥ 2 stig hvað varðar DRSS. Í viku 100 voru þessar sömu prósentutölur 32,6% og 37,1% í Eylea 2Q8 hópnum og 8,2% og 15,6% í samanburðarhópnum.

Í VIOLET rannsókninni voru bornar saman þrjár mismunandi skömmtnaráætlanir fyrir Eylea 2 mg til meðferðar við sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki eftir a.m.k. eitt ár með föstu millibili milli inndælinga, þar sem meðferð var hafin með fimm mánaðarlegum skömmtum í röð og síðan skömmtnun á 2 mánaða fresti. Í rannsóknarvikum 52 og 100, þ.e. á öðru og þriðja ári meðferðarinnar, voru meðalbreytingar á CRT klínískt svipaðar hjá þeim sem fengu framlengda meðferð (treat-and-extend), þeim sem fengu meðferð eftir þörfum (2PRN) og þeim sem fengu meðferð á 8 vikna fresti (2Q8), þ.e. í þeirri röð; -2,1; 2,2 og -18,8 míkrón í viku 52 og 2,3; -13,9 og -15,5 míkrón í viku 100.

Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni

Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni (CNV í tengslum við nærsýni) er algeng orsök sjóntaps hjá fullorðnum með nærsýni. Hún kemur fram sem viðbragð til sáragræðslu eftir rof á Bruchs himnu og er það sem getur valdið mestri sjónskerðingu hjá nærsýnum einstaklingum.

Hjá sjúklingum sem fengu Eylea í MYRROR rannsókninni (ein inndæling gefin við upphaf meðferðar og fleiri inndælingar gefnar ef sjúkdómur reyndist þrálátur eða tók sig upp að nýju) minnkaði CRT stuttu eftir að meðferð hófst og voru niðurstöður betri hjá hópnum sem fékk Eylea í viku 24 (-79 míkrón hjá meðferðarhópnum sem fékk Eylea 2 mg og -4 míkrón hjá samanburðarhópnum), og hélst það út viku 48. Einnig dró úr meðalstærð CNV skemmda.

Klínísk verkun og öryggi

Vot AMD

Öryggi og verkun Eylea voru metin í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði hjá sjúklingum með vota AMD (VIEW1 og VIEW2). Alls voru 2.412 sjúklingar meðhöndlaðir og metnir með tilliti til verkunar (1.817 með Eylea). Aldur sjúklinga var á bilinu 49 til 99 ára en meðalaldur var 76 ár. Í þessum klínísku rannsóknum voru u.þ.b. 89% (1.616/1.817) þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 63% (1.139/1.817) voru 75 ára eða eldri. Í hvorri rannsókn fyrir sig var sjúklingum slembiraðað í

hlutfallinu 1:1:1:1 til að fylgja 1 af 4 skömmtunaráætlunum:

- 1) Eylea gefið sem 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar 3 fyrstu mánaðarskammtanna (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea gefið sem 2 mg á 4 vikna fresti (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea gefið sem 0,5 mg á 4 vikna fresti (Eylea 0,5Q4); og
- 4) ranibizumab gefið sem 0,5 mg á 4 vikna fresti (ranibizumab 0,5Q4).

Á öðru ári rannsóknarinnar fengu sjúklingar áfram þann skammt sem þeim var ætlaður samkvæmt upphaflegri slembiröðun, en með breyttri skammtaáætlun í samræmi við mat á sjón og ástandi vefja og hámarksbil á milli skammta var 12 vikur samkvæmt skilgreiningu í aðferðalýsingu.

Í báðum rannsóknum var megin endapunkturinn það hlutfall sjúklinga sem meðhöndlaðir voru samkvæmt rannsóknaráætlun sem héldu sjón, þ.e. misstu færri en 15 stafi í sjónskerpu frá upphafi fram í 52. viku.

Í 52. viku í VIEW1 rannsókninni héldu 95,1% sjúklinga í Eylea 2Q8 hópnum sjón samanborið við 94,4% sjúklinga í ranibizumab 0,5Q4 hópnum. Í 52. viku í VIEW2 rannsókninni héldu 95,6% sjúklinga í Eylea 2Q8 hópnum sjón samanborið við 94,4% sjúklinga í ranibizumab 0,5Q4 hópnum. Í báðum rannsóknum reyndist meðferð með Eylea ekki síðri og klínískt sambærileg við það sem fram kom hjá ranibizumab 0,5Q4 hópnum.

Nákvæmar niðurstöður sameiginlegrar greiningar á báðum rannsóknum koma fram í töflu 2 og á mynd 1 hér á eftir.

Tafla 2: Verkunarniðurstöður í 52. viku (frumgreining) og 96. viku; sameiginleg gögn úr VIEW1 og VIEW2 rannsóknunum^{B)}

Verkunarniðurstöður	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar fyrstu 3 mánaðarlegu skammtanna) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg á 4 vikna fresti) (N = 595)	
	52. vika	96. vika	52. vika	96. vika
Meðalfjöldi inndælinga frá upphafi	7,6	11,2	12,3	16,5
Meðalfjöldi inndælinga á vikum 52 til 96		4,2		4,7
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa minnkaði um < 15 stafi frá upphafi (sjúklingar meðhöndlaðir samkvæmt rannsóknaráætlun ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Munur ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu stafafjölda í ETDRS ^{A)} við grunnildi	8,40	7,62	8,74	7,89
Munur á meðaltali breytinga LS ^{A)} (stöfum í ETDRS) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥15 stafi frá upphafi	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Munur ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) BCVA: Besta leiðréttá sjónskerpa (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LS: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA

B) Greining á heildarþýði (FAS, *Full Analysis Set*) og tölur við síðustu skoðun (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) hvað varðar allar greiningar nema það hlutfall sjúklinga sem hélt sjónskerpu í 52. viku, þ.e. sjúklingar sem meðhöndlaðir voru samkvæmt rannsóknaráætlun

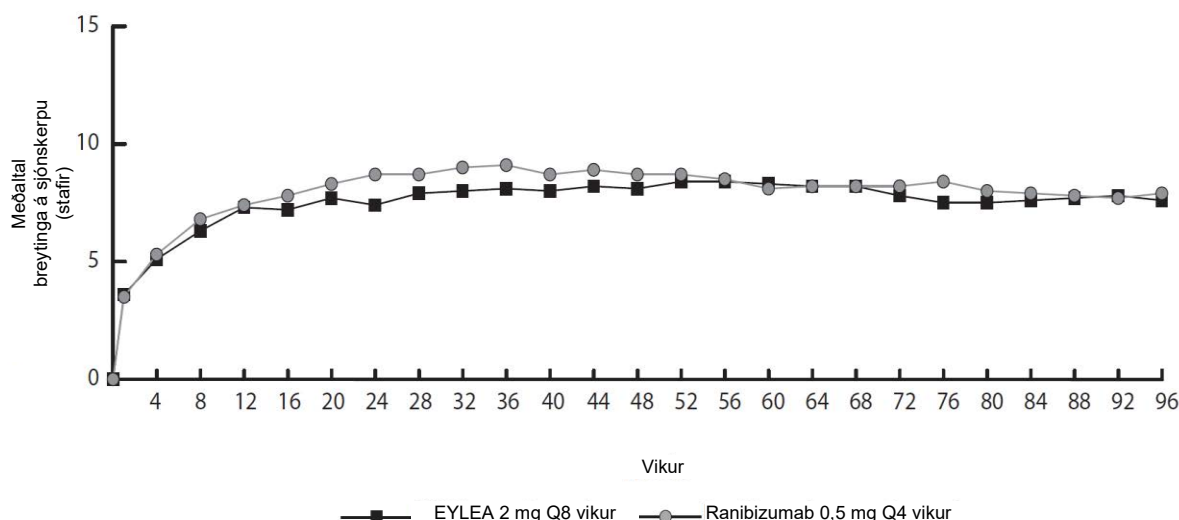
C) Munurinn er gildi hópsins sem fékk Eylea að frádregnu gildi hópsins sem fékk ranibizumab. Eylea kom betur út.

D) Öryggisbil (CI, *Confidence interval*) reiknað út með venjulegri nálgun

E) Eftir að meðferð var hafin með þremur mánaðarlegum skömmtum

F) Öryggisbil yfir -10% gefur til kynna að Eylea reynist ekki síður en ranibizumab

Mynd 1. Meðaltal breytingar á sjónskerpu frá grunnildi til 96. viku samantekin gögn úr VIEW1 og VIEW2 rannsóknunum



Í greiningu á samanteknum gögnum úr VIEW1 og VIEW2 var sýnt fram á klínískt mikilvægar breytingar frá grunnildi við fyrirfram tiltekinn aukalegan endapunktur verkunar sem var spurningalistinn *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25), en engan klínískt mikilvægan mun á því sem sást við notkun ranibizumabs. Umfang þessara breytinga var svipað því sem fram hefur komið í birtum rannsóknum, sem samsvaraði 15 stafa aukningu við bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA).

Á öðru ári rannsóknanna hélst verkun yfirleitt fram yfir síðustu skoðun í viku 96 og þurftu 2-4% sjúklinganna alltaf að fá mánaðarlegar inndælingar, en þriðjungur sjúklinganna þurfti a.m.k. einu sinni að fá inndælingu eftir að aðeins hafði liðið einn mánuður frá síðustu inndælingu.

Greinilega dró úr meðalgildi sjúklegrar nýæðamyndunar í æðu hjá öllum skammtahópum í báðum rannsóknum.

Verkunarniðurstöður hjá öllum undirhópum sem unnt var að meta (t.d. aldur, kyn, kynþáttur, sjónskerpa við grunnildi, tegund meinsemdar, stærð meinsemdar) í hverri rannsókn og við samsetta greiningu voru í samræmi við niðurstöður hjá heildarþýðinu.

ALTAIR var 96 vikna fjölsetra, slembiröðuð, opin rannsókn sem gerð var hjá 247 japönskum sjúklingum með ómeðhöndlaða vota AMD og hönnuð var til að meta verkun og öryggi framlengdrar meðferðar með Eylea (treat-and-extend regimen) með breytingu á tímabilum milli skammta í tvenns konar þrepum (2 vikna eða 4 vikna).

Allir sjúklingar fengu 2 mg skammt af Eylea einu sinni í mánuði í 3 mánuði og síðan eina inndælingu 2 mánuðum síðar. Í viku 16 var sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 í tvo meðferðarhópa: 1) framlengd meðferð með Eylea (treat-and-extend) með breytingu á tímabili milli skammta í 2 vikna þrepum og 2) framlengd meðferð með Eylea (treat-and-extend) með breytingu á tímabili milli skammta í 4 vikna þrepum. Lenging eða stytting tímabils milli skammta var ákveðin með hliðsjón af sjónmælingum og skoðun á augnbotni samkvæmt rannsóknaráætlun og var hámarks lengd tímabils milli skammta 16 vikur í báðum meðferðarhópum.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var meðalgildi breytingar á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) frá upphafi rannsóknar fram í viku 52. Viðbótarmælibreytur voru hlutfall sjúklinga þar sem BCVA

minnkaði ekki um ≥ 15 stafi og hlutfall sjúklinga þar sem BCVA jókst um a.m.k. 15 stafi frá upphafi rannsóknar fram í viku 52.

Í viku 52 var aukning hjá sjúklingum í framlengdri meðferð með breytingum á tímabili milli skammta í 2 vikna þrepum að meðaltali 9,0 stafir frá upphafi rannsóknarinnar, borið saman við 8,4 stafi hjá sjúklingum í framlengdri meðferð með breytingum á tímabili milli skammta í 4 vikna þrepum [munur á stafafjölda samkvæmt meðaltali minnstu fervika (LS mean difference) (95% öryggismörk): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Hlutfall sjúklinga þar sem BCVA minnkaði ekki um ≥ 15 stafi var svipað í báðum meðferðarhópum (96,7% í 2 vikna hópnum og 95,9% í 4 vikna hópnum). Hlutfall sjúklinga þar sem BCVA hafði aukist um ≥ 15 stafi í viku 52 var 32,5% í 2 vikna hópnum og 30,9% í 4 vikna hópnum. Hlutfall sjúklinga þar sem tímabil milli skammta var lengt í 12 vikur eða meira var 42,3% í 2 vikna hópnum og 49,6 % í 4 vikna hópnum. Auk þess var tímabil milli skammta lengt í 16 vikur hjá 40,7% sjúklinga í 4 vikna hópnum. Í síðustu komu fyrir viku 52 hafði næsti skammtur verið ákveðinn eftir 12 vikur eða meira hjá 56,8% í 2 vikna hópnum og 57,8% í 4 vikna hópnum.

Á öðru ári rannsóknarinnar hélst verkun yfirleitt til og með síðasta mati í viku 96 og var meðalaukning frá upphafsgildi 7,6 stafir í 2 vikna hópnum og 6,1 stafir í 4 vikna hópnum. Hlutfall sjúklinga þar sem tímabil milli skammta var lengt í 12 vikur eða meira var 56,9% í 2 vikna hópnum og 60,2 % í 4 vikna hópnum. Í síðustu komu fyrir viku 96 hafði næsti skammtur verið ákveðinn eftir 12 vikur eða meira hjá 64,9% í 2 vikna hópnum og 61,2% í 4 vikna hópnum. Á öðru ári meðferðarinnar fengu sjúklingar í 2 vikna hópnum að meðaltali 3,6 inndælingar en sjúklingar í 4 vikna hópnum 3,7 inndælingar. Á 2 ára meðferðartímanum fengu sjúklingar að meðaltali 10,4 inndælingar.

Öryggissnið, bæði fyrir augu og almennt, var svipað og í lykilrannsóknunum VIEW 1 og VIEW 2.

ARIES-rannsóknin var 104 vikna fjölsetra, slembiröðuð, opin rannsókn með samanburði við virkt lyf sem gerð var hjá 269 sjúklingum með ómeðhöndlaða vota AMD og var hönnuð til að rannsaka hvort framlengd meðferð (treat-and-extend) sem hafin var eftir gjöf 3 upphaflegra inndælinga á mánaðar fresti og síðan lengingu bils milli inndælinga í 2 mánuði, væri síðri en framlengd meðferð sem hafin var eftir eins árs meðferð, varðandi verkun og öryggi.

Í ARIES-rannsókninni var einnig kannað hvaða hlutfall sjúklinga þurfti að fá meðferð oftari en á 8 vikna fresti, að mati rannsakanda. Af 269 sjúklingum þurftu 62 sjúklingar að fá tíðari meðferð a.m.k. einu sinni meðan á rannsókninni stóð. Slíkir sjúklingar héldu áfram þátttöku í rannsókninni og fengu meðferð samkvæmt klínísku mati rannsakandans, en ekki oftari en á 4 vikna fresti og hægt var að lengja bil milli inndælinga hjá þeim aftur síðar. Meðallengd tímabila milli inndælinga eftir að ákveðið var að veita tíðari meðferð var 6,1 vika. Besta leiðrétta sjónskerpa (BCVA) í viku 104 var minni hjá sjúklingum sem þurftu tíðari meðferð a.m.k. einu sinni meðan á rannsókninni stóð en hjá sjúklingum sem ekki þurftu á því að halda og meðalbreyting á BCVA frá upphafi til loka rannsóknarinnar var $+2,3 \pm 15,6$ stafir. Meðal sjúklinga sem fengu tíðari meðferð hélst sjón hjá 85,5%, þ.e. minnkaði um minna en 15 stafi og hjá 19,4% jókst hún um 15 stafi eða meira. Öryggissnið hjá sjúklingum sem fengu tíðari meðferð en á 8 vikna fresti var sambærilegt við gögn um öryggi úr VIEW 1 og VIEW 2 rannsóknunum.

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli CRVO

Öryggi og verkun Eylea voru metin í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum með sýndarsamanburði á sjúklingum með sjónudepilsbjúg sem fylgikvilla CRVO (COPERNICUS og GALILEO) en í þeim voru alls 358 sjúklingar meðhöndlaðir og metanlegir með tilliti til verkunar (217 með Eylea). Aldur sjúklinga var á bilinu 22 til 89 ára en meðalaldur var 64 ár. Í klínískum rannsóknum á CRVO voru u.þ.b. 52% (112/217) þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 18% (38/217) voru 75 ára eða eldri. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 ýmist til að fá 2 mg Eylea á 4 vikna fresti (2Q4) eða í samanburðarhóp sem fékk sýndarinnndælingar á 4 vikna fresti með alls 6 inndælingum.

Eftir mánaðarlegar inndælingar 6 mánuði í röð fengu sjúklingar aðeins meðferð ef þeir stóðust sérstök viðmið varðandi endurmeðferð, nema sjúklingar í samanburðarhóp í GALILEO rannsókninni sem

héldu áfram að fá sýndarlyf (samanburðarhópar samanborið við samanburðarhóp) fram að viku 52. Frá þeim tímapunkti fengu allir sjúklingar meðferð ef þeir stóðust fyrirfram ákveðin viðmið.

Í báðum rannsóknum var megin verkunarendapunkturinn það hlutfall sjúklinga sem fékk aukningu um minnst 15 stafi í BCVA í viku 24 samanborið við grunnildi. Önnur mælibreyta fyrir verkun var breyting á sjónskerpu í viku 24 miðað við upphaflegt gildi.

Munurinn á meðferðarhópunum var tölfræðilega marktækur, Eylea í hag í báðum rannsóknum. Hámarksaukning sjónskerpu náðist eftir 3 mánuði en stöðugleiki sjónskerpu og CRT héldu áfram að aukast þar til eftir 6 mánuði. Tölfræðilega marktækum mun var viðhaldið út viku 52.

Nákvæmar niðurstöður úr greiningum á báðum rannsóknum er að finna í töflu 3 og á mynd 2 hér á eftir.

Tafla 3: Verkunarniðurstöður í viku 24, viku 52 og viku 76/100 (heildar greiningarþýði með LOCF^{C)}) í COPERNICUS og GALILEO rannsóknum

Verkunarniðurstöður	COPERNICUS						GALILEO					
	24 vikur		52 vikur		100 vikur		24 vikur		52 vikur		76 vikur	
	Eylea 2 mg Q4 (N=114)	Saman- burður (N=73)	Eylea 2 mg (N=114)	Saman- burður ^{E)} (N=73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N=114)	Saman- burður ^{E,F)} (N=73)	Eylea 2 mg Q4 (N=103)	Saman- Burður (N=68)	Eylea 2 mg (N=103)	Saman- - Burður (N=68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N=103)	Saman- burður ^{G)} (N=68)
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥ 15 stafi frá upphafi.	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Veginn munur ^{A,B)} (95% CI)	44,8% (33,0; 56,6)		25,9% (11,8; 40,1)		26,7% (13,1; 40,3)		38,3% (24,4; 52,1)		27,9% (13,0; 42,7)		28,0% (13,3; 42,6)	
p-gildi	p < 0,0001		p = 0,0006		p=0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p=0,0004	
Meðaltal breytingar á BCVA ^{C)} samkvæmt mælingu ETDRS ^{C)} stafastigs frá grunnildi (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)
Munurinn á LS meðaltali ^{A,C,D,E)} (95% CI)	21,7 (17,4; 26,0)		12,7 (7,7; 17,7)		11,8 (6,7; 17,0)		14,7 (10,8; 18,7)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)	
p-gildi	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p=0,0070	

A) Munurinn er Eylea 2 mg Q4 að frádregnum samanburði

B) Munur og öryggisbil (CI) eru reiknuð með Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófi sem aðlagð er viðkomandi svæði (Ameríka samanbórið við heiminn í COPERNICUS og Evrópa samanbórið við Asíu/Kyrrahafið í GALILEO) og BCVA flokk við grunnviðmið ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)

C) BCVA: Besta leiðréttá sjónskerpa (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

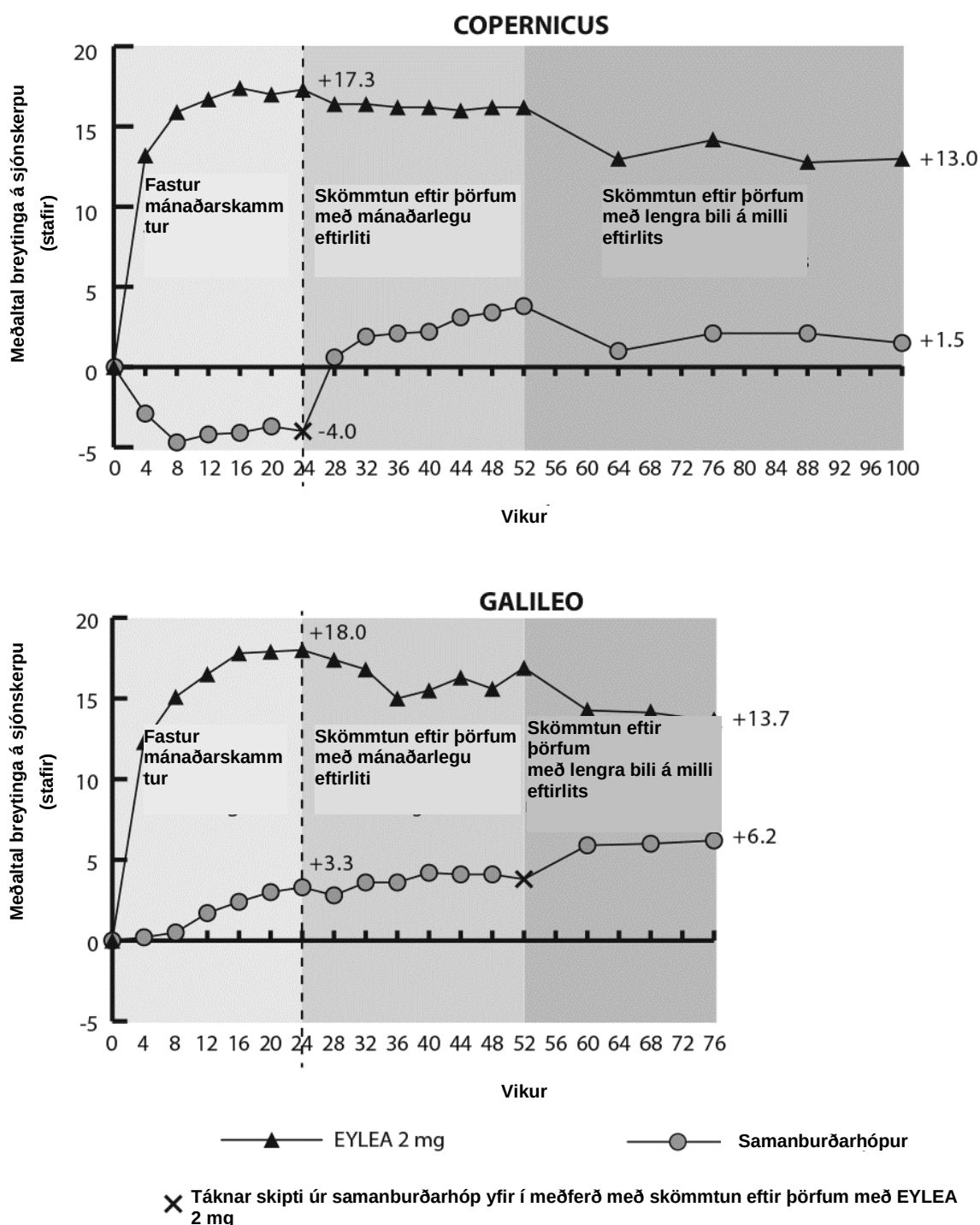
LOCF: Tölur við síðustu skoðun

SD: Staðalfrávik

LS: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA

- D) Meðaltal fyrir mun minnstu fervika og öryggisbil byggt á ANCOVA líkani með meðferðarhóp og svæði sem þætti (Ameríka samanborið við heiminn í COPERNICUS og Evrópa samanborið við Asíu/Kyrrahafið í GALILEO) og BCVA flokk við grunnviðmið ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)
- E) Í COPERNICUS rannsókninni gátu sjúklingar í samanburðarhóp fengið Eylea eftir þörfum, á allt að 4 vikna fresti í vikum 24 til 52; Sjúklingar komu í eftirlit á 4 vikna fresti.
- F) Í COPERNICUS rannsókninni fengu bæði samanburðarhópurinn og sjúklingar í Eylea 2 mg hópnum Eylea 2 mg eftir þörfum, á allt að 4 vikna fresti í vikum 52 til 96; Sjúklingar komu í eftirlit á ársfjórðungsfresti en gátu komið allt að því á 4 vikna fresti ef á þurfti að halda.
- G) Í GALILEO rannsókninni fengu bæði samanburðarhópurinn og sjúklingar í Eylea 2 mg hópnum Eylea 2 mg eftir þörfum, á allt að 8 vikna fresti í vikum frá viku 52 til viku 68; Sjúklingar komu í eftirlit á 8 vikna fresti.

Mynd 2: Meðalbreyting frá grunnildi til viku 76/100 hvað varðar sjónskerpu eftir rannsóknarhópum í COPERNICUS og GALILEO rannsóknum (heildar greiningarþýði)



Í GALILEO rannsókninni voru 86,4% sjúklinga (n=89) í Eylea hópnum og 79,4% (n=54) í lyfleysuhópnum með CRVO með gegnflæði (perfused CRVO) í upphafi. Í viku 24 var þetta hlutfall 91,8% (n=89) í Eylea hópnum og 85,5% (n=47) í lyfleysuhópnum. Hlutfallið hélst fram í viku 76, þegar það var 84,3% (n=75) í Eylea hópnum og 84,0% (n=42) í lyfleysuhópnum.

Í COPERNICUS rannsókninni voru 67,5% sjúklinga (n=77) í Eylea hópnum og 68,5% (n=50) í lyfleysuhópnum með CRVO með gegnflæði í upphafi. Í viku 24 var þetta hlutfall 87,4% (n=90) í Eylea hópnum og 58,6% (n=34) í lyfleysuhópnum. Hlutfallið hélst fram í viku 100, þegar það var 76,8% (n=76) í Eylea hópnum og 78% (n=39) í lyfleysuhópnum. Sjúklingar í lyfleysuhópnum gátu fengið Eylea frá og með viku 24.

Ávinningur af Eylea meðferð á sjón var svipuð í upphaflegu undirhópnum tveimur, sjúklingar með CRVO með gegnflæði og sjúklingar með CRVO án gegnflæðis (non-perfused). Meðferðaráhrif í öðrum undirhópum sem unnt var að meta í hvorri rannsókn (t.d. eftir aldri, kyni, kynþætti, sjónskerpu í upphafi eða tíma frá því að CRVO kom fram) voru yfirleitt í samræmi við niðurstöður fyrir heildarþýðið.

Í greiningu á samanteknum gögnum úr GALILEO og COPERNICUS rannsóknunum, var sýnt fram á klínískt mikilvægar breytingar frá upphafi við fyrirfram tiltekinn aukalegan endapunkt verkunar sem var spurningalistinn National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Umfang þessara breytinga var svipað því sem sést í birtum rannsóknum sem samsvaraði 15 stöfum í hámarks leiðréttingu á sjónskerpu (Best Corrected Visual Acuity).

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli BRVO

Mat var lagt á öryggi og verkun Eylea í slembiraðaðri, fjölsetra, tvíblindri rannsókn með samanburði við virka meðferð hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg sem fylgikvilla BRVO (VIBRANT-rannsóknin), þar á meðal helftarlokun bláæðar í sjónu (hemiretinal vein occlusion). Alls var 181 sjúklingur meðhöndlaður og metanlegur með tilliti til verkunar (91 með Eylea). Aldur sjúklinga var á bilinu 42 til 94 ára en meðalaldur var 65 ár. Í klínísku rannsókninni á BRVO voru u.þ.b. 58% (53/91) þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 23% (21/91) voru 75 ára eða eldri. Í rannsókninni var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá ýmist 2 mg Eylea á 8 vikna fresti eftir 6 upphaflegar inndælingar á mánaðar fresti eða ljóshleypingu (photocoagulation) með leysigeisla við upphaf rannsóknarinnar (leysisamanburðarhópur). Sjúklingar í leysisamanburðarhópnum gátu fengið frekari ljóshleypingu með leysigeisla (svonefnda leysibjörgunarmeðferð) frá og með viku 12 og var lágmarkstími sem líða þurfti milli meðferða 12 vikur. Ef fyrirfram skilgreind skilyrði voru uppfyllt gátu sjúklingar í leysimeðferðarhópnum fengið björgunarmeðferð með Eylea 2 mg frá og með viku 24, sem gefin var á 4 vikna fresti í 3 mánuði og síðan á 8 vikna fresti.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í VIBRANT-rannsókninni var það hlutfall sjúklinga sem fékk aukningu um minnst 15 stafi í BCVA í viku 24 samanborið við upphafsgildi og náðist betri árangur hjá hópnum sem fékk Eylea en hjá leysisamanburðarhópnum.

Breyting á sjónskerpu í viku 24 frá upphafi var viðbótarmælibreyta fyrir verkun í VIBRANT-rannsókninni og var tölfræðilega marktækur munur á hópnum, Eylea í hag. Sjónin batnaði hratt og var hámarksávinningi náð eftir 3 mánuði og hélst hann síðan við þar til í 12. mánuði.

Í leysisamanburðarhópnum fengu 67 sjúklingar björgunarmeðferð með Eylea frá og með viku 24 (hópur sem fékk virka samanburðarmeðferð/Eylea 2 mg), sem varð til þess að sjónskerpa batnaði um u.þ.b. 5 stafi frá viku 24 til viku 52.

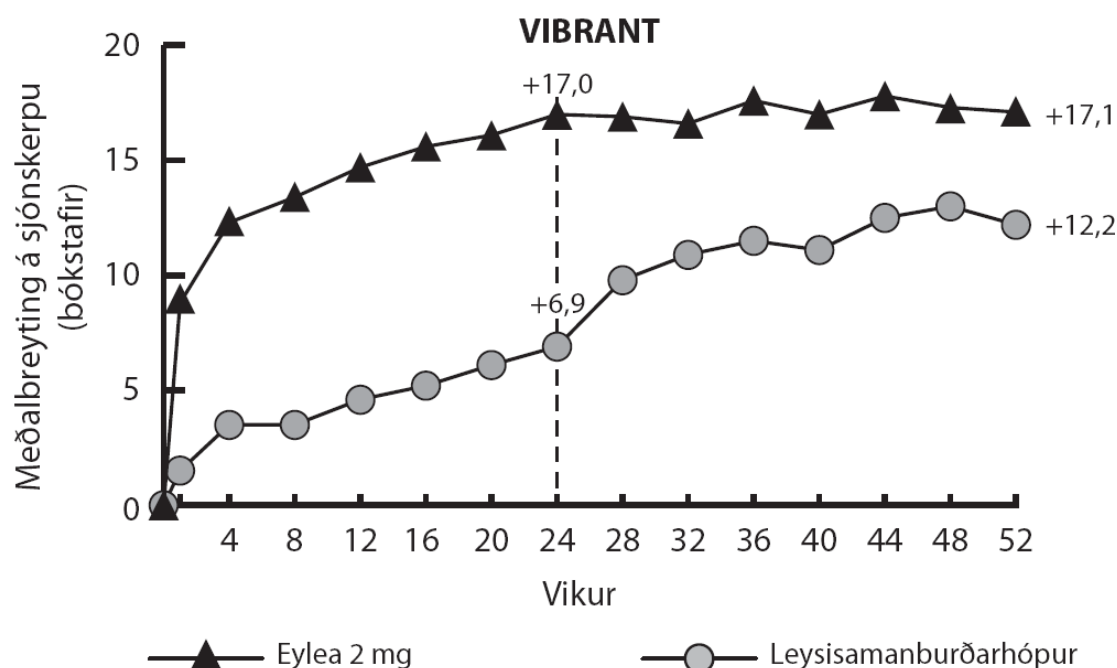
Ítarlegar niðurstöður úr greiningu á VIBRANT-rannsókninni eru sýndar í töflu 4 og á mynd 3 hér fyrir neðan.

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun eftir 24 og 52 vikur (heildar greiningarþýði með LOCF) í VIBRANT-rannsókninni

Niðurstöður varðandi verkun	VIBRANT			
	24 vikur		52 vikur	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Virk saman- burðarmeðferð (leysigeisli) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Virk saman- burðarmeðferð (leysigeisli) /Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥ 15 stafi frá upphafi. (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Veginn mismunur ^{A,B)} (%) (95% öryggismörk) p-gildi	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
Meðalbreyting á BCVA frá upphafi, mæld með ETDRS stafakvarða (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Mismunur á meðaltali minnstu fervika ^{A,C)} (95% öryggismörk) p- gildi	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035F)	

- A) Munurinn er gildi fyrir hópinn sem fékk Eylea 2 mg Q4 að frádregnu gildi fyrir leysisamanburðarhópinn
- B) Munur og 95% öryggismörk voru reiknuð með veginni Mantel-Haenszel aðferð og leiðrétt fyrir heimshluta (Norður-Ameríka vs. Japan) og BCVA flokkun við upphaf rannsóknar ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)
- C) Mismunur á meðaltali minnstu fervika og 95% öryggismörk voru byggð á ANCOVA líkani þar sem meðferðarhópar, BCVA flokkun við upphaf rannsóknar ($> 20/200$ og $\leq 20/200$) og heimshluti (Norður-Ameríka vs. Japan) voru fastar áhrifastærðir (fixed effects) og BCVA flokkun við upphaf rannsóknar var skýribreyta (covariate).
- D) Frá og með viku 24 og til og með viku 48 var tímabil milli meðferða lengt úr 4 vikum í 8 vikur hjá öllum sjúklingum í hónum sem fékk Eylea.
- E) Frá og með viku 24 gátu sjúklingar í leysimeðferðarhópnum fengið björgunarmeðferð með Eylea, ef a.m.k. eitt fyrirfram skilgreint skilyrði fyrir gjaldgengi var uppfyllt. Alls fengu 67 sjúklingar í þessum hóp björgunarmeðferð með Eylea. Við björgunarmeðferð með Eylea voru gefin 2 mg af Eylea 3 sinnum á 4 vikna fresti og síðan inndæling á 8 vikna fresti.
- F) Nafngildi p (nominal p-value)

Mynd 3: Meðalbreyting á BCVA frá upphafi rannsóknar að viku 52, mæld með ETDRS stafakvarða í VIBRANT-rannsókninni



Í upphafi rannsóknar var hlutfall sjúklinga með gegnflæði 60% í Eylea hópnum og 68% í hópnum sem fékk meðferð með leysigeisla. Í viku 24 var þetta hlutfall 80% í Eylea hópnum og 67% í leysigeislahópnum. Hlutfall sjúklinga með gegnflæði hélst stöðugt í Eylea hópnum fram í viku 52. Í leysigeislahópnum, þar sem sjúklingar voru gjaldgengir til að fá björgunarmedferð með Eylea frá og með viku 24, hafði hlutfall sjúklinga með gegnflæði hækkað í 78% í viku 52.

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki

Öryggi og verkun Eylea voru metin í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði hjá sjúklingum með DME (VIVID^{DME} og VISTA^{DME}). Alls voru 862 sjúklingar meðhöndlaðir og metnir með tilliti til verkunar, af þeim fengu 576 Eylea. Aldur sjúklinga var á bilinu 23 til 87 ára en meðalaldur var 63 ár. Í klínískum rannsóknum á DME voru u.þ.b. 47% (268/576) þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 9% (52/576) voru 75 ára eða eldri. Meirihluti sjúklinga í hvorri rannsókn var með sykursýki af tegund II.

Í báðum rannsóknum var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fylgja 1 af 3 skömmtnaráætlunum:

- 1) Eylea gefið sem 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar 5 fyrstu mánaðarlegu inndælinganna (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea gefið sem 2 mg á 4 vikna fresti (Eylea 2Q4); og
- 3) ljósbrennsla sjónudepils með leysitækni (virkur samanburður).

Frá viku 24 gátu sjúklingar sem náðu fyrirfram ákveðnum mörkum hvað varðar sjóntap fengið frekari meðferð: sjúklingar í Eylea hópnum gátu fengið meðferð með leysitækni og sjúklingar í samanburðarhópnum gátu fengið Eylea.

Í báðum rannsóknum var megin virkniendapunkturinn meðaltal breytingarinnar á BCVA frá upphafi í viku 52 og sýndu bæði Eylea 2Q8 og Eylea 2Q4 hóparnir tölfærðilega marktækt meiri verkun en í samanburðarhópnum. Þessum ávinningi var viðhaldið út viku 100.

Nákvæmar niðurstöður úr greiningu á VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknunum koma fram í töflu 5 og á mynd 4 hér á eftir.

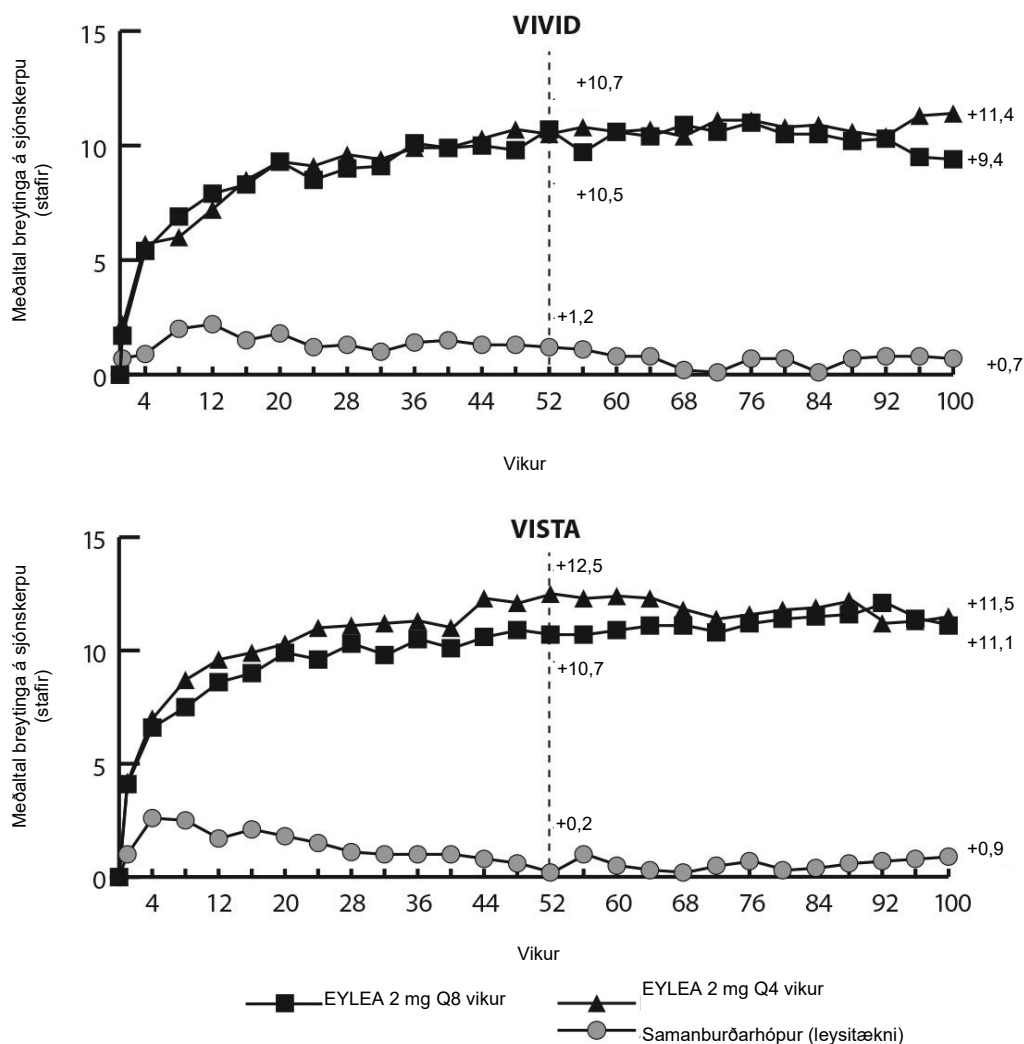
Tafla 5: Verkunarniðurstöður í viku 52 og viku 100 (heildar greiningarþýði með LOCF) í VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknunum

Verkunar- niðurstöður	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 vikur			100 vikur			52 vikur			100 vikur		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 13 5)	Eylea 2 mg Q4 (N = 13 6)	Virkur samanburður (leysitækni) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Virkur samanburður (leysitækni) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Virkur samanburður (leysitækni) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Virkur samanburður (leysitækni) (N = 154)
Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu ETDRS ^E stafastigs frá upphafsgildi	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Munurinn á LS meðaltali ^{B, C, E} (97,5% CI)	9,1 (6,4; 11,8)4	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)	
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥15 stafi frá upphafi.	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Aðlagður munur ^{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 Eftir að meðferð var hafin með 5 mánaðarlegum inndælingum

- ^B LS meðaltal og CI byggt á ANCOVA líkani með mælingu BCVA við grunnþildi sem skýribreyta og þáttur fyrir meðferðarhóp. Auk þess hefur svæði (Evrópa/Ástralía samanbórið við Japan) verið notað sem þáttur fyrir VIVID^{DME} og saga MI og/eða CVA sem stuðull fyrir VISTA^{DME}.
- ^C Munurinn er Eylea hópurinn að frádregnum virka samanburðarhópnum (leysitækni)
- ^D Munur með öryggisbili (CI) og tölfræðiprófi er reiknaður með Mantel-Haenszel matsáætlun sem er aðlöguð svæði (Evrópa/Ástralía samanbórið við Japan) fyrir VIVID^{DME} og sjúkrasaga MI eða CVA fyrir VISTA^{DME}
- ^E BCVA: Besta leiðréttta sjónskerpa
ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki
LOCF: Tölur við síðustu skoðun
LS: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA
CI: Öryggisbil

Mynd 4: Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu ETDRS stafastigs frá grunnildi fram í viku 100 í VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknunum



Meðferðaráhrif hjá metanlegum undirhópum (t.d. aldur, kyn, kynþáttur, HbA1c við grunnildi, sjónskerpa við grunnildi, fyrri meðferð gegn VEGF) í hverri rannsókn og í samsettri greiningu voru almennt í samræmi við niðurstöður hvað varðar heildarþýði.

Í VIVID^{DME} rannsókninni höfðu 36 (9%) fengið fyrri meðferð gegn VEGF og 197 (43%) í VISTA^{DME} rannsókninni, með 3 mánaða eða lengra útskilnaðartímabili. Meðferðaráhrif hjá undirhópi sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með VEGF hemli voru svipuð og hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð með VEGF hemli.

Sjúklingar með sjúkdóminn beggja megin máttu fá meðferð gegn VEGF í hitt augað ef lækurinn taldi það nauðsynlegt. Í VISTA^{DME} rannsókninni fengu 217 (70,7%) af Eylea sjúklingunum inndælingar báðu megin fram að viku 100; í VIVID^{DME} rannsókninni fengu 97 (35,8%) af Eylea sjúklingunum aðra meðferð gegn VEGF í hitt augað.

Í óháðri samanburðarrannsókn (DRCR.net Protocol T) var notuð sveigjanleg skömmtunaráætlun þar sem skilyrði fyrir endurmeðferð byggðust eingöngu á OCT og sjón. Þessi meðferðaráætlun leiddi til þess að sjúklingar í hópnum sem fékk meðferð með aflibercept (n=224) höfðu að meðaltali fengið 9,2 inndælingar í viku 52, sem er svipaður fjöldi skammta og í Eylea 2Q8 hópnum í VIVID^{DME} og VISTA^{DME}, en heildarverkun af meðferð í hópnum sem fékk aflibercept í Protocol T rannsókninni var sambærileg við verkun í Eylea 2Q8 hópnum í VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. Í Protocol T rannsókninni

batnaði sjónskerpa að meðaltali um 13,3 stafi frá upphafi og batnaði hún um a.m.k. 15 stafi hjá 42% sjúklinga. Niðurstöður varðandi öryggi sýndu að heildartíðni aukaverkana, bæði á augu og annarra (þ.m.t. segareks í slagæðum) var sambærileg hjá öllum meðferðarhópum í hverri rannsókn og milli rannsókna.

Í VIOLET, 100 vikna fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn með samanburði við virkt lyf hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki, voru bornar saman þrjár mismunandi skömmtunaráætlanir fyrir Eylea 2 mg til meðferðar við sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki eftir a.m.k. eitt ár með föstu millibili milli inndælinga, þar sem meðferð var hafin með fimm mánaðarlegum skömmtum í röð og síðan skömmtum á 2 mánaða fresti. Í rannsókninni var metið hvort Eylea 2 mg gefið samkvæmt framlengdri meðferð (treat-and-extend regimen, 2T&E, þar sem tímabil milli inndælinga var að lágmarki 8 vikur og lengt smám saman með hliðsjón af klínískum niðurstöðum og skoðun á augnbotni) og Eylea 2 mg skammtað eftir þörfum (2PRN, þar sem sjúklingar voru skoðaðir á 4 vikna fresti og fengu inndælingu eftir þörfum með hliðsjón af klínískum niðurstöðum og skoðun á augnbotni) væru síðri kostir en Eylea 2 mg gefið á 8 vikna fresti (2Q8) á öðru og þriðja ári meðferðarinnar.

Aðalendapunktur (breyting á BCVA frá upphafi fram í viku 52) var $0,5 \pm 6,7$ stafir í hópnum sem fékk 2T&E meðferð og $1,7 \pm 6,8$ stafir í hópnum sem fékk 2PRN meðferð, borið saman við $0,4 \pm 6,7$ stafi í hópnum sem fékk 2Q8 meðferð, sem náði tölfræðilegum mörkum þess að teljast ekki síðri (non-inferiority) ($p < 0,0001$ fyrir báða samanburði; mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) voru 4 stafir). Breytingar á BCVA frá upphafi fram í viku 100 voru í samræmi við niðurstöður í viku 52: $-0,1 \pm 9,1$ stafir í hópnum sem fékk 2T&E meðferð og $1,8 \pm 9,0$ stafir í hópnum sem fékk 2PRN meðferð, borið saman við $0,1 \pm 7,2$ stafi í hópnum sem fékk 2Q8 meðferð. Meðalfjöldi inndælinga á 100 vikum var 12,3 í hópnum sem fékk 2Q8fix meðferð, 10,0 í hópnum sem fékk 2T&E meðferð og 11,5 í hópnum sem fékk 2PRN meðferð.

Öryggissnið varðandi augu og altækt öryggissnið í öllum 3 meðferðarhópnum voru svipuð því sem sást í lykilorannsóknunum VIVID og VISTA.

Í hópnum sem fékk framlengda meðferð var lenging og stytting tímabila milli inndælinga samkvæmt ákvörðun rannsakandans; í rannsókninni var mælt með að lengja tímabilið í 2vikna þrepum.

Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni

Öryggi og verkun Eylea voru metin í slembiraðaðri, fjölsetra, tvíblindri, rannsókn með samanburði við óvirka meðferð hjá sjúklingum af asískum uppruna með CNV í tengslum við nærsýni sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Alls var 121 sjúklingur meðhöndlaður og metinn með tilliti til verkunar (90 þeirra fengu Eylea). Aldur sjúklinga var á bilinu 27 til 83 ára en meðalaldur var 58 ár. Í klínísku rannsókninni á CNV í tengslum við nærsýni voru u.þ.b. 36% (33/91) þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 10% (9/91) voru 75 ára eða eldri.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 3:1 til þess að fá annaðhvort 2 mg Eylea í glerhlaup eða óvirkar inndælingar, einu sinni við upphaf meðferðar og síðan fleiri inndælingar mánaðarlega ef sjúkdómur reyndist þrálátur eða kom fram að nýju fram að viku 24 þegar megin endapunktur var metin. Í viku 24 gátu sjúklingar sem upphaflega var slembiraðað til að fá óvirka meðferð fengið fyrsta skammtinn af Eylea. Eftir þetta gátu sjúklingar í báðum hópum áfram fengið fleiri inndælingar ef sjúkdómur reyndist þrálátur eða kom fram að nýju.

Munurinn á meðferðarhópnum var tölfræðilega marktækur og sýndi fram á yfirburði Eylea hvað varðar meginendapunktinn (breyting á BCVA) og aukaendapunktinn sem var staðfesting á verkun (hlutfall sjúklinga sem náði aukningu um minnst 15 stafi í BCVA) frá upphafi meðferðar fram í viku 24. Muninum var viðhaldið fyrir báða endapunkta út viku 48.

Nákvæmar niðurstöður greiningar á MYRROR rannsókninni koma fram í töflu 6 og á mynd 5 hér fyrir neðan.

Tafla 6: Verkunarniðurstöður í viku 24 (frumgreining) og viku 48 í MYRROR rannsókninni (heildar greiningarþýði með LOCF^{A)})

Verkunarniðurstöður	MYRROR			
	24 vikur		48 vikur	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Óvirk meðferð (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Óvirk meðferð/ Eylea 2 mg (N = 31)
Meðaltal breytingar á BCVA ^{B)} frá upphafsgildi samkvæmt ETDRS stafastigun (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Munur á LS meðaltali ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥ 15 stafi frá upphafi.	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Veginn munur ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Tölur við síðustu skoðun

B) BCVA: Besta leiðréttá sjónskerpa

ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki

SD: Staðalfrávik

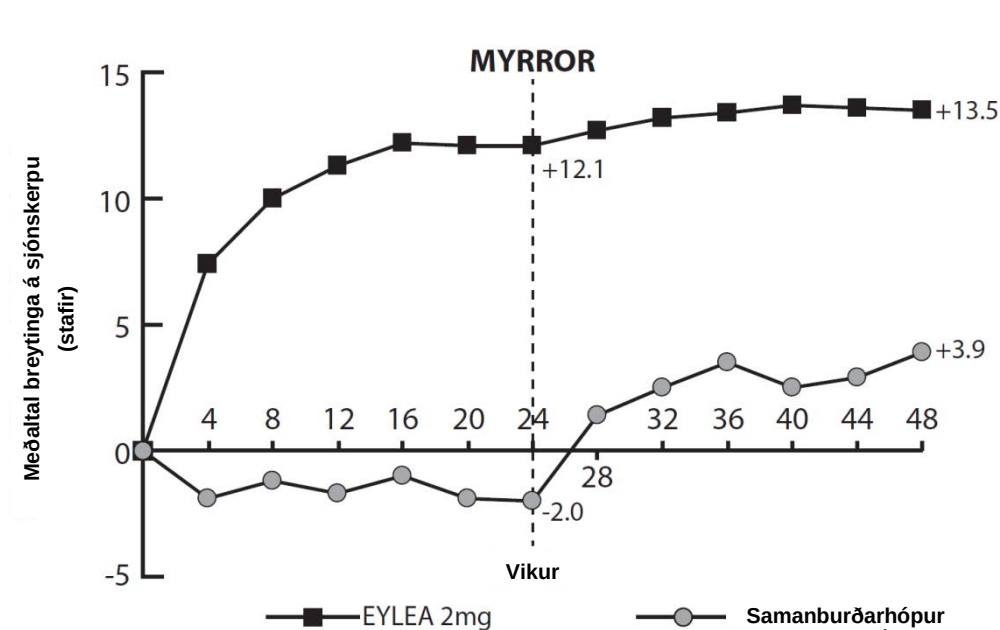
C) LS mean: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA

D) CI: Öryggisbil

E) LS meðaltalsmunur og 95% CI byggt á ANCOVA líkani þar sem meðferðarhópur og land (landsauðkenni) voru bundin áhrif og með BCVA við grunngildi var skýribreyta.

F) Munur og 95% CI eru reiknuð út með Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófi sem er aðlagð hverju landi (landsauðkenni).

Mynd 5: Meðal breyting frá upphafi rannsóknar til viku 48 hvað varðar sjónskerpu eftir meðferðarhópum í MYRROR rannsókninni (heildargreiningarþýði, LOCF)



Börn

Sjónukvilli fyrirbura (ROP)

Lagt var mat á verkun, öryggi og þolanleika Eylea 0,4 mg við meðferð á sjónukvilla hjá fyrirburum byggt á 6 mánaða gögnum úr fjölsetra, slembiröðuðu, 2 arma, opnu rannsókninni FIREFLEYE með samhliða hópum, sem var hönnuð til að meta áhrif Eylea 0,4 mg sem gefið var með inndælingu í glerhlaup í samanburði við meðferð með ljóshleypingu (leysi). Sjúklingar með sjónukvilla fyrirbura sem voru gjaldgengir í rannsóknina og höfðu ekki fengið meðferð áður voru með einn af eftirtöldum sjónukvillum í a.m.k öðru auga samkvæmt alþjóðlegri flokkun á sjónukvilla fyrirbura (International Classification for Retinopathy of Prematurity):

- sjónukvilla fyrirbura á svæði I, stig 1+, 2+, 3 eða 3+, eða
- sjónukvilla fyrirbura á svæði II, stig 2+ eða 3+, eða
- áengan baklægán sjónukvilla fyrirbura

Sjúklingar sem voru gjaldgengir í rannsóknina höfðu meðgöngulengd við fæðingu sem var að hámarki 32 vikur eða fæðingarþyngd sem var að hámarki 1.500 g. Sjúklingarnir vógu > 800 g á meðferðardegi.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá Eylea 0,4 mg í glerhlaup eða leysimeðferð. Allir sjúklingarnir 113 sem fengu meðferð í upphafi (Eylea 0,4 mg n=75; leysimeðferð n=38) voru metnir með tilliti til frumgreiningar á verkun.

Meðferðarárangur var skilgreindur sem fjarvera virks sjónukvilla fyrirbura og óæskilegra áhrifa á formgerð í báðum augum 24 vikum eftir fyrstu rannsóknarmeðferðina. Skilyrði fyrir árangri (að meðferð með 0,4 mg af Eylea reyndist ekki verr en hefðbundin leysimeðferð) náðust ekki tölfræðilega, þó aðeins fleiri sýndu árangur af meðferð með 0,4 mg af Eylea (85,5%) en leysimeðferð (82,1%) eftir 24 vikur. Tiltæk gögn um 2 ára ungbörn úr framhaldsrannsókninni FIREFLEYE NEXT (54 ungbörn: 36 í hópnum sem fékk 0,4 mg af Eylea og 18 í hópnum sem fékk leysimeðferð) hafa þó tilhneigingu til að staðfesta langtímaverkun meðferðar með 0,4 mg af Eylea.

Meirihluti sjúklinga sem fengu meðferð með Eylea 0,4 mg fengu eina inndælingu í hvort auga (78,7%) og fengu inndælingu í bæði augun (94,7%). Enginn sjúklingur fékk fleiri en 2 sprautur í hvort auga.

Tafla 7: Niðurstöður í viku 24 (FIREFLEYE)

Meðferð	Meðferðarárangur		Samanburður	Meðferðarmunur ¹	90% CI ^{2,3}
	Áætlaðar svörunarlíkur ¹	90% CI ²			
Eylea 0,4 mg (N=75)	85,5%	(78,0%; 91,3%)	Eylea 0,4 mg samanborið við leysimeðferð	3,4%	(-8%; 16,2%)
Leysimeðferð (N=38)	82,1%	(70,5%; 90,8%)			

Niðurstöður byggðar á greiningu Bayesar (Bayesian analysis) með notkun á fyrri dreifingum sem ekki eru nógu upplýsandi (non-informative).

¹ Miðgildi baklægrar dreifingar

² CI: trúverðugt bil (credible interval)

³ Árangursviðmið: neðri mörk 90% CI yfir -5%

Á 24 vikna rannsóknartímanum skiptu færri sjúklingar úr hópnum sem fékk Eylea 0,4 mg yfir á annað meðferðarform vegna skorts á svörun samanborið við hópinn sem fékk meðferð með leysi (10,7% samanborið við 13,2%).

Tilkynnt var um óæskilegar niðurstöður varðandi formgerð hjá svipuðu hlutfalli sjúklinga í hópnum sem fékk Eylea 0,4 mg (6 sjúklingar, 8%) samanborið við hópinn sem fékk meðferð með leysi (3 sjúklingar, 7,9%).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Eylea hjá öllum undirhópum barna við votri AMD, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum). Að auki hefur Lyfjastofnun Evrópu fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Eylea hjá eftirfarandi undirhópum barna við sjónukvilla fyrirbura: nýfæddum fullburum, ungbörnum, börnum og unglingum.

5.2 Lyfjahvörf

Eylea er gefið beint í glerhlaup til þess að hafa staðbundin áhrif á augað.

Frásog/dreifing

Aflibercept frásogast hægt úr auga inn í blóðrásina eftir lyfjagjöf í glerhlaup og kemur að mestu leyti fram í blóðrásinni sem óvirkur, stöðugur efnaflóki ásamt VEGF; hins vegar getur aðeins „frítt aflibercept“ bundist innrænu VEGF.

Í undirrannsóknum á lyfjahvörfum hjá 6 sjúklingum með vota AMD og nýæðamyndun þar sem sýni voru tekin með stuttu millibili reyndist hámarksstyrkur fyrir frítt aflibercept í blóðvökva (C_{max}) lágur, eða að meðalgildi u.þ.b. 0,02 míkrogrömm/ml (á bilinu 0 til 0,054) innan 1 til 3 daga eftir 2 mg inndælingu í glerhlaup, og ógreinanlegur tveimur vikum eftir skömmtum hjá nánast öllum sjúklingum. Aflibercept safnast ekki fyrir í blóðvökva þegar það er gefið í glerhlaup á 4 vikna fresti.

Í dýralíkönnum var meðaltal hámarksstyrks fyrir frítt aflibercept í blóðvökva u.þ.b. 50 til 500 sinnum minni en sá styrkur aflibercepts sem nauðsynlegur er til að hamla líffræðilegri virkni VEGF í blóðrásinni um 50%, en þar varð vart við breytingar á blóðþrýstingi eftir að frítt aflibercept í blóðrás náði u.þ.b. 10 míkrogrömmum/ml og náði grunnildi á ný þegar gildin fóru niður fyrir u.þ.b. 1 míkrogramm/ml. Áætlað er að eftir að sjúklingar fá 2 mg lyfjagjöf í glerhlaup verði meðaltal hámarksstyrks fyrir frítt aflibercept í blóðvökva meira en 100 falt lægra en sá styrkur aflibercepts sem nauðsynlegur var til að bindast VEGF í blóðrásinni (2,91 míkrogrömm/ml) í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Því eru litlar líkur á altækum lyfhrifum, svo sem breytingum á blóðþrýstingi.

Í undirrannsóknum á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með CRVO, BRVO, DME eða CNV í tengslum við nærsýni, var meðalgildi C_{max} fyrir frítt aflibercept í blóðvökva svipað og voru gildin á bilinu: 0,03 til 0,05 míkrogrömm/ml og einstök gildi voru ekki hærri en 0,14 míkrogrömm/ml. Eftir það minnkaði þéttni frís aflibercepts í blóðvökva yfirleitt í gildi undir eða nálægt neðri mörkum þess sem unnt var að mægnreina innan einnar viku; þéttni var komin undir greinanleg mörk fyrir næstu lyfjagjöf 3 vikum síðar hjá öllum sjúklingum.

Brotthvarf

Þar sem Eylea inniheldur prótein hafa engar rannsóknir verið framkvæmdar á umbrotum þess.

Frítt aflibercept binst VEGF og myndar stöðugan og óvirkan efnaflóka. Eins og á við um önnur stór prótein er gert ráð fyrir því að bæði frítt og bundið aflibercept hreinsist út með próteinkljúfandi niðurbroti.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru framkvæmdar með Eylea á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Við lyfjahvarfagreiningu á sjúklingum í VIEW2 rannsókninni, þar sem 40% voru með skerta nýrnastarfsemi (24% væga, 15% miðlungs mikla og 1% alvarlega), varð ekki vart við neinn mun hvað varðar styrk virks lyfs í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar í glerhlaup á 4 eða 8 vikna fresti.

Svipaðar niðurstöður sáust hjá sjúklingum með CRVO í GALILEO rannsókninni og hjá sjúklingum með DME í VIVID^{DME} rannsókninni og hjá sjúklingum með CNV í tengslum við nærsýni í MYRROR rannsókninni.

Börn

Lyfjahlvörf aflibercepts voru metin hjá fyrirburum með sjónukvilla fyrirbura í skammtinum 0,4 mg af aflibercepti (í hvort auga). Eftir inndælingu í glerhlaup var þéttni frís og bundins aflibercepts hærri en kom fram hjá fullorðnum sjúklingum með vota AMD sem fengu 2 mg (í annað augað) en lægri en eftir gjöf á hæsta þolanlega skammtinum 1 mg/kg í bláæð hjá fullorðnum sjúklingum. Meðalþéttni frís aflibercepts lækkaði í u.þ.b. 0,13 míkrogrömm/ml í viku 4 eftir skömmtun. Plasmalþéttni frís aflibercepts lækkaði í gildi undir eða nálægt neðri magnmörkum innan u.þ.b. 8 vikna. Meðalþéttni aðlagaðs bundins aflibercepts hækkaði í allt að 1,34 míkrogrömm/ml í viku 4 og lækkaði eftir það. Könnunargreining á lyfjahlvörfum/lyfhrifum sýndi engin tengsl á milli altækra þéttni aflibercepts og lyfjafræðilegra áhrifa eins og breytinga á blóðþrýstingi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á eiturvefnum eftir endurtekna skammta komu eiturvekanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn eftir lyfjagjöf í glerhlaup að litlu skipti fyrir klíniska notkun.

Tæring og sáramyndun komu fram í stuðlaþekju (respiratory epithelium) í nefskeljum hjá öpum sem fengu aflibercept í glerhlaup við meiri altæka útsetningu en sem nemur hámarksútsetningu fyrir menn. Við skammta án mælanlegra aukaverkana (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) sem nemur 0,5 mg/auga hjá öpum var altæk útsetning fyrir fríu aflibercepti 42- og 56-falt meiri byggt á C_{max} og AUC gildum, samanborið við samsvarandi gildi sem sést hafa hjá fullorðnum sjúklingum og 2-falt meiri byggt á C_{max} samanborið við samsvarandi gildi sem sést hafa hjá fyrirburum.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á stökkbreytingar- eða krabbameinsvaldandi áhrifum aflibercepts.

Áhrif aflibercepts á þroska í móðurkviði kom fram í rannsóknum á þroska fóstura og fósturvísu hjá ungafullum kaninum við lyfjagjöf í bláæð sem nam (3 til 60 mg/kg) og undir húð (0,1 til 1 mg/kg). NOAEL gildi móður komu fram við skammt sem nam 3 mg/kg eða 1 mg/kg, í þessari röð. Ekki komu fram NOAEL gildi varðandi þroska. Við 0,1 mg/kg skammtana var altæk útsetning byggð á C_{max} og heildar AUC gildum fyrir frítt aflibercept u.þ.b. 17- og 10-falt meiri, í þessari röð, en sambærileg gildi sem fram kom hjá mönnum í kjölfar 2 mg skammts í glerhlaup.

Áhrif á frjósemi karl- og kvendýra voru metin í 6 mánaða rannsókn á öpum þar sem aflibercept var gefið í bláæð í skömmtum á bilinu 3 til 30 mg/kg. Vart varð við tíðaleysi og óreglulegar tíðir í tengslum við breytingar á æxlunarhormónum hjá kvendýrum og breytingar á byggingu og hreyfigetu sæðfrumna við allar skammtastærðir. Byggt á C_{max} og AUC gildum fyrir frítt aflibercept við 3 mg/kg skammta í bláæð var altæk útsetning u.þ.b. 4.900-falt og 1.500-falt meiri, í þessari röð, en útsetning sem fram kom hjá mönnum í kjölfar 2 mg skammts í glerhlaup. Allar breytingar voru afturkræfar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýsorbit 20 (E 432)

Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat (til pH aðlögunar)

Tvínatríum vetnisfosfat sjöhýdrat (til pH aðlögunar)

Natríumklóríð

Súkrósi

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má órofna þynnu utan kælís við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst. Eftir opnun þynnupakkningar skal meðhöndla lyfið að viðhafðri smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lausn í áfylltri sprautu (glær af gerð I), merktri með skömmtunarlínu, með stimpiltappa (elastómer gúmmí) og tengi fyrir Luer læsingu með oddhlíf (elastómer gúmmí). Hver áfyllt sprauta inniheldur nýtanlegt rúmmál sem nemur a.m.k. 0,09 ml. Pakkningastærð með 1 áfylltri sprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Áfyllta sprautan er einnota og eingöngu til inndælingar í eitt auga. Gjöf fleiri skammta úr áfylltri sprautu getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

Opnið ekki sæfðar þynnur með áfylltum sprautum annars staðar en í hreinu herbergi sem ætlað er til lyfjagjafar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Áfyllta sprautan inniheldur meira en ráðlagðan skammt sem nemur 2 mg af aflibercepti (jafngildir 0,05 ml) fyrir fullorðna sjúklinga og 0,4 mg af aflibercepti (jafngildir 0,01 ml) fyrir fyrirbura. Sjá kaflana „Notkun hjá fullorðnum“ og „Notkun hjá börnum“ hér fyrir neðan.

Skoða á lausnina með tilliti til agna og/eða mislitunar eða annarra útlitsbreytinga áður en lyfið er gefið. Ef vart verður við eitthvað af þessu á að farga lyfinu.

Við inndælingu í glerhlaup skal nota 30 G x ½ " inndælingarnál.

Leiðbeiningar um notkun áfylltrar sprautu:

Notkun hjá börnum

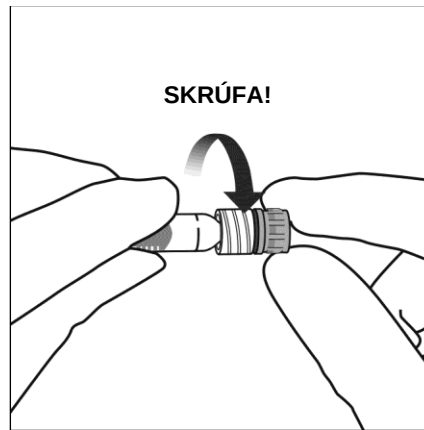
Til að undirbúa áfylltu sprautuna til gjafar handa fyrirburum skaltu fylgja skrefum 1 og 2 hér fyrir neðan, og fylgja síðan notkunarleiðbeiningunum sem fylgja pakkningunni með PICLEO skömmtunarbúnaðinum fyrir börn.

Notkun hjá fullorðnum

Til að undirbúa áfylltu sprautuna til gjafar handa fullorðnum skaltu fylgja öllum skrefunum hér fyrir neðan.

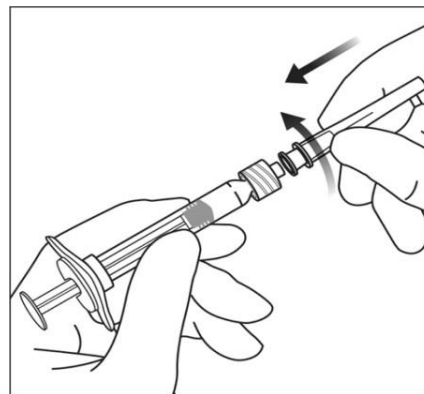
1. Þegar þú ert reiðubúin/n að gefa Eylea skaltu opna öskjuna og fjarlægja sæfðu þynnuna. Flettu varlega ofan af þynnunni til þess að opna hana og gættu þess að innihaldið haldist sæft. Geymdu sprautuna í sæfða bakkanum þar til þú ert reiðubúin/n fyrir uppsetninguna.
2. Fjarlægðu sprautuna úr sæfðu þynnunni að viðhafðri smitgát.

3. Til þess að fjarlægja lokið af sprautunni skaltu halda sprautunni í annarri hendi og grípa um lok sprautunnar með þumli og vísifingri hinnar handarinnar. Athugið: Þú skalt skrúfa lok sprautunnar af (ekki kippa því af).

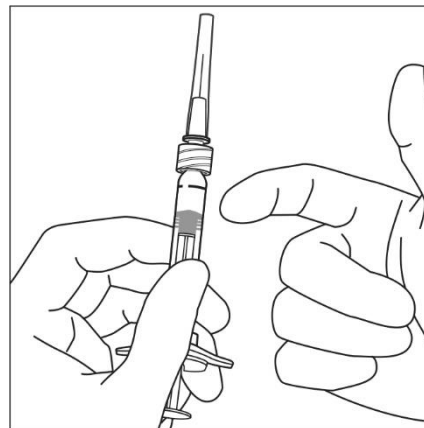


4. Til þess að koma í veg fyrir að sæfing vörunnar skerðist skal forðast að toga í stimpilinn.

5. Skrúfaðu inndælingarnálina með þétu handtaki á sprautuoddinn með Luer læsingunni, að viðhafðri smitgát.

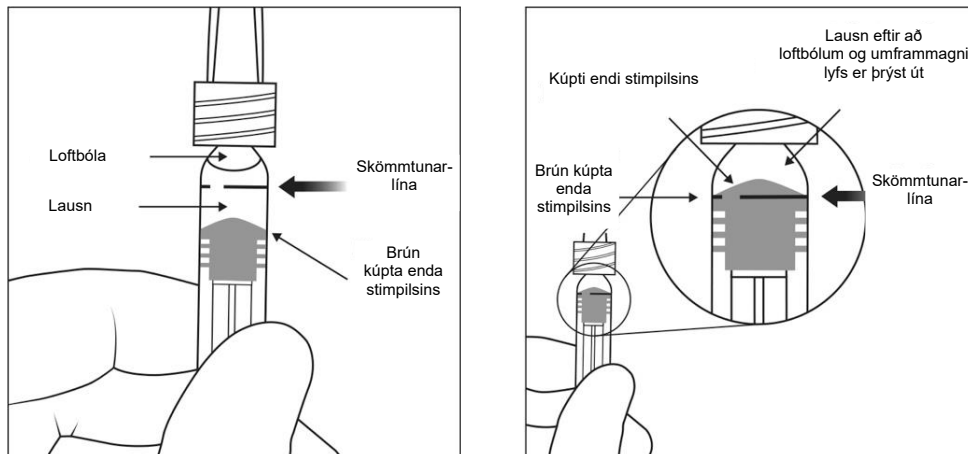


6. Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp og athugaðu hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skaltu slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar fljóta alla leið upp.



7. Farga verður umframrúmmáli áður en lyfið er gefið. Fjarlægðu loftbólur og **þrýstu út umframagni lyfs með því að þrýsta hægt á stimpilinn þannig að brún kúpta enda stimpilsins (ekki efri enda kúpta hlutans) beri við skömmtnarlínuna á sprautunni** (jafngildir 0,05 ml, þ.e. 2 mg af aflibercepti).

Athugið: Nákvæm staðsetning stimpilsins er mjög mikilvæg, þar sem röng staðsetning hans getur leitt til þess að gefið sé meira eða minna en ráðlagður skammtur.



8. Sprauta á lyfinu inn með því að þrýsta varlega og jafnt á stimpilinn. Ekki á að þrýsta meira á stimpilinn þegar stimpillinn hefur náð botni sprautunnar. **Ekki á að sprauta út afgangslauninni sem sést í sprautunni.**
9. Áfyllta sprautan er einnota. Gjöf fleiri skammta úr áfylltri sprautu getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/797/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. júlí 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Eylea 40 mg/ml stungulyf, lausn í hettuglasi

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 40 mg af aflibercept*.

Hvert hettuglas inniheldur nýtanlegt rúmmál sem nemur a.m.k. 0,1 ml, sem jafngildir a.m.k. 4 mg af aflibercepti. Þetta veitir nýtanlegt magn sem nemur stökum 0,05 ml skammti og inniheldur 2 mg af aflibercept.

*Samrunaprótein sem myndað er úr hlutum af utanfrumusvæðum 1 og 2 úr mannaviðtaka fyrir æðapelsvaxtaþátt (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*), sem skeytt er saman við Fc hluta úr manna IgG1 og framleitt í K1-frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (CHO-K1) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af stungulyfi, lausn, inniheldur 0,3 mg af pólýsorbati 20 (E 432).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær, litlaus eða ljósgul, jafnþrýstin lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eylea er ætlað fullorðnum til meðferðar á

- aldurstengdri (votri) sjónudepilsrýrnun (augnbotnahrörnun, AMD, *age-related macular degeneration*) (sjá kafla 5.1),
- sjónskerðingu vegna sjónudepilsbjúgs sem fylgikvilla lokunar í bláæð í sjónu (í meginbláæð (*central retinal vein occlusion*, CRVO) eða bláæðargrein, (*branch retinal vein occlusion*, BRVO)) (sjá kafla 5.1),
- sjónskerðingu vegna sjónudepilsbjúgs af völdum sykursýki (DME, *diabetic macular oedema*) (sjá kafla 5.1),
- sjónskerðingu vegna nýæðamyndunar í æðu í tengslum við nærsýni (CNV í tengslum við nærsýni, *myopic choroidal neovascularisation*) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eylea er aðeins ætlað til inndælingar í glerhlaup.

Eylea skal aðeins gefið af sérhæfðum lækni sem reynslu hefur af því að gefa inndælingar í glerhlaup.

Skammtar

Vot AMD

Ráðlagður skammtur af Eylea er 2 mg af aflibercepti, sem jafngildir 0,05 ml.

Eylea meðferð er hafin með einni inndælingu á mánuði þrisvar í röð. Tímabil milli inndælinga er síðan lengt í tvo mánuði.

Með hliðsjón af mati læknisins á sjónmælingum og/eða skoðun á augnbotni er hægt að halda tveggja mánaða millibili milli inndælinga eða lengja það frekar með framlengdri meðferð (treat-and-extend dosing regimen), þar sem tíminn sem líður milli inndælinga er lengdur um 2 eða 4 vikur í senn, til að viðhalda stöðugri sjón og/eða ástandi augnbotns.

Ef sjón og/eða ástand augnbotns versna á að stytta tímann sem líður milli inndælinga til að bregðast við því.

Ekki er þörf á eftirliti á milli inndælinga. Með hliðsjón af mati læknisins getur tíðni eftirlits verið meiri en tíðni inndælinga.

Notkun lengri tímabila en fjögurra mánaða eða styttri tímabila en 4 vikna milli inndælinga hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 5.1).

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli lokunar í bláæð í sjónu (CRVO eða BRVO)

Ráðlagður skammtur af Eylea er 2 mg af aflibercepti, sem jafngildir 0,05 ml.

Eftir fyrstu inndælingu er meðferð haldið áfram einu sinni í mánuð. Bilið milli tveggja skammta skal ekki vera minna en einn mánuður.

Ef sjónmælingar og mat á augnbotni benda ekki til þess að sjúklingurinn hafi gagn af meðferðinni á að hætta meðferð með Eylea.

Meðferð einu sinni í mánuði er haldið áfram þar til hámarks sjónskerpu er náð og/eða engin merki eru um sjúkdómsvirkni. Nauðsynlegt getur verið að gefa mánaðarlegar inndælingar þrjá eða fleiri mánuði í röð.

Eftir það má halda meðferð áfram (framlengd meðferð) og lengja tímann sem líður milli inndælinga smám saman, til að viðhalda stöðugri sjón og/eða ástandi augnbotns, en ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn til að álykta hve langur tími á að líða milli inndælinga. Ef sjón og/eða ástand augnbotns versna á að stytta tímann sem líður milli inndælinga til að bregðast við því.

Læknirinn sem veitir meðferðina ákveður tíðni eftirlits og meðferðar með tilliti til þess hvernig sjúklingurinn svarar meðferðinni.

Eftirlit með sjúkdómsvirkni getur m.a. falist í klínískri skoðun, starfrænum prófunum eða notkun myndgreiningartækni (t.d. sjónhimnusneiðmynd (optical coherence tomography, OCT) eða æðamyndun með flúrljómun).

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki (Diabetic macular oedema - DME)

Ráðlagður skammtur af Eylea er 2 mg af aflibercepti, sem jafngildir 0,05 ml.

Eylea meðferð er hafin með einni inndælingu á mánuði fimm sinnum í röð og eftir það er ein inndæling gefin á 2 mánaða fresti.

Með hliðsjón af mati læknisins á sjónmælingum og/eða skoðun á augnbotni má halda sig við 2 mánaða bil milli inndælinga eða laga það að þörfum sjúklingsins, svo sem með framlengdri meðferð, þar sem tíminn sem líður milli inndælinga er venjulega lengdur í 2 vikna þrepum til að viðhalda stöðugri sjón og/eða ástandi augnbotns. Takmörkuð gögn liggja fyrir um lengra bil en 4 mánuði milli inndælinga. Ef sjón og/eða ástand augnbotns versna á að stytta tímann sem líður milli inndælinga til að bregðast við því. Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á skemmri tíma en 4 vikum milli inndælinga (sjá kafla 5.1).

Læknirinn sem annast meðferðina á að ákveða tíðni eftirlits.

Ef sjónmælingar og skoðun á augnbotni benda til þess að sjúklingurinn hafi ekki gagn af áframhaldandi meðferð á að hætta notkun Eylea.

Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni

Ráðlagður skammtur af Eylea er stök inndæling 2 mg af aflibercepti í glerhlaup, sem jafngildir 0,05 ml.

Gefa má fleiri skammta ef sjónmælingar og/eða skoðun á augnbotni gefa til kynna að sjúkdómur sé enn til staðar. Meðhöndla skal endurkomu sjúkdóms eins og um nýtt sjúkdómstilfelli væri að ræða.

Læknirinn sem annast meðferðina á að ákveða tíðni eftirlits.

Bilið á milli tveggja skammta ætti ekki að vera styttra en sem nemur einum mánuði.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrar- og/eða nýrnastarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á Eylea hjá sjúklingum með skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi.

Fyrirliggjandi gögn gefa ekki til kynna þörf á aðlögun skammta af Eylea hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki er þörf á sérstökum breytingum. Takmörkuð reynsla liggur fyrir hjá sjúklingum eldri en 75 ára með DME.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eylea hjá börnum og unglingum. Engin viðeigandi not eru fyrir Eylea við votri AMD, CRVO, BRVO, DME eða CNV í tengslum við nærsýni hjá þessum aldurshópum.

Lyfjagiöf

Inndælingar í glerhlaup skulu framkvæmdar samkvæmt læknisfræðilegum stöðlum og samþykktum notkunarráðleggingum, af sérhæfðum lækni sem reynslu hefur af því að gefa inndælingar í glerhlaup. Almennt skal tryggja nægilega deyfingu og smitgát, m.a. með staðbundnu örverudrepandi efni sem hefur breiða verkun (t.d. póvidon joð borið á húð kringum augað, augnlok og yfirborð augans). Mælt er með að sótthreinsa hendur og nota sæfða hanska, sæfðan dúk og sæfða augnlokaklemmu (vökustaur).

Stinga á sprautunálinni inn í glerhlaupið 3,5-4,0 mm aftan við glærubrún (limbus), forðast lárétta miðlínu augans, og miða að miðju augnknattarins. Inndælingarrúmmálinu, 0,05 ml, er síðan sprautað inn; nota ætti aðra stungustaði fyrir síðari inndælingar.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum strax eftir inndælingu í glerhlaup með tilliti til aukins augnþrýstings. Viðeigandi eftirlit getur falist í því að fylgjast með gegnflæði í sjóntaugarhöfði eða nota spennumæli. Sæfður ástungubúnaður skal vera til taks er á þarf að halda.

Í kjölfar inndælingar í glerhlaup skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna tafarlaust um einkenni sem kunna að gefa til kynna augnknattarbólgu (t.d. augnverk, augnroða, ljósfælni, þokusýn).

Hvert hettuglas skal aðeins nota til meðferðar á einu auga. Gjöf fleiri skammta úr sama hettuglasi getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

Hettuglasið inniheldur meira en ráðlagðan 2 mg skammt af aflibercepti (sem jafngildir 0,05 ml af stungulyfi, lausn). Nýtanlegt rúmmál hettuglassins er það rúmmál sem hægt er að draga upp úr því og á ekki að nota það allt. Nýtanlegt rúmmál Eylea hettuglass er a.m.k. 0,1 ml. **Sprauta verður umframrúmmáli út áður en ráðlagður skammtur er gefinn** (sjá kafla 6.6).

Ef öllu rúmmálinu úr hettuglasinu er sprautað inn getur það leitt til ofskömmtnar. Til að sprauta loftbólunum út ásamt umframrúmmáli af lyfinu á að þrýsta stimplinum hægt inn þar til slétta brún stimpilsins ber við línuna sem merkt er 0,05 ml á sprautunni (jafngildir 0,05 ml þ.e. 2 mg af aflibercepti) (sjá kafla 4.9 og 6.6).

Í kjölfar inndælingar á að farga ónotuðu lyfi.

Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu aflibercept eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Sýking í auga eða kringum auga, eða grunur um slíka sýkingu. Alvarleg, virk bólga í auga.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Viðbrögð sem tengjast inndælingu í glerhlaup

Inndæling í glerhlaup, meðal annars með Eylea, hefur tengst augnknattarbólgu, bólgu innan augans, sjónulosi með rifun (rhegmatogenous retinal detachment), sjónurofi og dreri vegna aðgerðartengds áverka (sjá kafla 4.8). Ávallt skal nota rétta smitgátartækni við inndælingu Eylea. Auk þess á að fylgjast með sjúklingum vikuna eftir inndælingu svo hægt sé að meðhöndla sýkingu fljótt ef hún kemur upp. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að greina tafarlaust frá einkennum sem bent geta til augnknattarbólgu eða annarra ofangreindra kvilla.

Hettuglasið inniheldur meira en ráðlagðan 2 mg skammt af aflibercepti (sem jafngildir 0,05 ml). Sprauta verður umframrúmmáli út áður en lyfið er gefið (sjá kafla 4.2 og 6.6).

Aukinn þrýstingur innan augans hefur komið fram innan 60 mínútna eftir inndælingu í glerhlaup, meðal annars með Eylea (sjá kafla 4.8). Viðhafa skal sérstaka aðgát hjá sjúklingum með gláku sem ekki hefur tekist að meðhöndla nægilega vel (gefið ekki inndælingu með Eylea þegar augnþrýstingur er ≥ 30 mmHg). Í öllum tilvikum þarf því að hafa eftirlit með augnþrýstingnum og gegnflæði í sjóntaugarhöfði og meðhöndla á viðeigandi hátt.

Ónæmisvaldandi áhrif

Þar sem um próteinlyf er að ræða er hugsanlegt að Eylea hafi ónæmisvaldandi áhrif (sjá kafla 4.8). Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna öll einkenni bólgu í auga, t.d. verk, ljósfælni eða roða, sem geta verið klínísk einkenni ofnæmis.

Almenn áhrif

Tilkynnt hefur verið um áhrif annars staðar í líkamanum, m.a. blæðingar og segarek í slagæðum, eftir inndælingu VEGF hemla í glerhlaup og fræðileg áhætta er að þessi tilvik tengist hömlun á virkni VEGF. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við meðferð sjúklinga með CRVO, BRVO, DME eða CNV í tengslum við nærsýni sem hafa sögu um heilaslag eða skammvinn blóðþurrðarköst, eða hjartadrep á síðustu 6 mánuðum. Sýna ber aðgát við meðferð slíkra sjúklinga.

Annað

Eins og á við um aðrar meðferðir í glerhlaup við AMD, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni sem vinna gegn VEGF, gildir eftirfarandi:

- Ekki hafa verið gerðar kerfisbundnar rannsóknir á öryggi og verkun þess að veita meðferð með Eylea samtímis í bæði augu (sjá kafla 5.1). Ef veitt er meðferð samtímis í bæði augu getur það leitt til aukinnar almennrar útsetningar, sem getur aukið hættuna á almennum aukaverkunum.
- Samtímis notkun annarra lyfja sem vinna gegn virkni vaxtarþáttar nýæðamyndunar (vascular endothelial growth factor, VEGF).
- Engin gögn liggja fyrir um notkun Eylea samtímis öðrum lyfjum sem vinna gegn virkni VEGF (til altækrar notkunar eða notkunar í auga).
- Áhættuþættir í tengslum við myndun rofs í litþekju sjónhimnu í kjölfar meðferðar við votri AMD sem vinna gegn VEGF, eru meðal annars stórt og/eða hátt los á litþekju sjónhimnu. Þegar meðferð með Eylea er hafin skal sýna aðgát hvað varðar sjúklinga með þessa áhættuþætti fyrir rofi í litþekju sjónhimnu.
- Stöðva skal meðferð hjá sjúklingum með sjónulos (rhegmatogenous retinal detachment) eða 3. eða 4. stigs götum í miðgróf.
- Ef vart verður við sjónurof á að hætta skömmtun og ekki hefja meðferð á ný fyrr en það er gróð á fullnægjandi hátt.
- Hætta á að nota lyfið og ekki hefja notkun þess aftur fyrr en við næsta áætlaða skammt ef:
 - minnkun verður á bestu leiðrétta sjónskerpu (best-corrected visual acuity, BCVA) um ≥ 30 stafi borið saman við síðustu mælingu á sjónskerpu;
 - Blæðing verður undir sjónu og nær inn í miðju sjóngrófar (fovea) eða ef blæðingin er $\geq 50\%$ af samanlögðu skemmda svæðinu.
- Ekki á að nota lyfið í 28 daga fyrir eða eftir áætlaða eða framkvæmda skurðaðgerð innan auga.
- Ekki á að nota Eylea á meðgöngu nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir föstur (sjá kafla 4.6).
- Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og a.m.k. í 3 mánuði eftir síðustu inndælingu aflibercepts í glerhlaup (sjá kafla 4.6).
- Takmörkuð reynsla er af meðferð sjúklinga með blóðþurrð vegna CRVO eða BRVO. Ekki er mælt með meðferðinni hjá sjúklingum með klínísk merki um óafturkræft sjóntap vegna skerts blóðflæðis.

Sjúklingahópar með takmarkaðar upplýsingar

Aðeins er takmörkuð reynsla af meðferð einstaklinga með DME af völdum sykursýki af gerð I eða sjúklinga með sykursýki sem eru með HbA1c yfir 12% eða með sjónukvilla af völdum sykursýki með nýæðamyndun.

Eylea hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með virkar almennar sýkingar eða hjá sjúklingum með aðra augnsjúkdóma samtímis, svo sem sjónulos eða gat í miðgróf sjónu. Ekki er heldur nein reynsla af meðferð með Eylea hjá sjúklingum með sykursýki ef ekki hefur tekist að meðhöndla háþrýsting. Læknirinn skal hafa þennan skort á upplýsingum í huga við meðferð slíkra sjúklinga.

Engin reynsla liggur fyrir varðandi Eylea til meðferðar við CNV í tengslum við nærsýni hjá sjúklingum sem ekki eru af asískum uppruna, sjúklingum sem hafa þegar fengið meðferð við CNV í tengslum við nærsýni eða sjúklingum með skemmdir utan miðjudædar.

Upplýsingar um hjálparefni

Lyfið inniheldur

- minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust
- 0,015 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,05 ml skammti, sem jafngildir 0,3 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Notkun ljósvirknimeðferðar (PDT) með verteporfíni sem viðbótarmeðferð með Eylea hefur ekki verið rannsökuð og því liggja ekki fyrir upplýsingar um öryggi hennar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í 3 mánuði eftir síðustu inndælingu aflibercepts í glerhlaup (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun aflibercepts á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eiturvekanir á fóstur og fósturvísa (sjá kafla 5.3).

Þó útsetning sé lítil í öðrum líkamshlutum í kjölfar lyfjagjafar í auga skal ekki nota Eylea á meðgöngu nema hugsanlegur árangur af meðferð vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Brjóstgjöf

Samkvæmt mjög takmörkuðum gögnum um menn gæti aflibercept verið skilið út í brjóstamjólki í litlu magni. Aflibercept er stór próteinsameind og búist er við að það magn sem ungbarn gæti fengið í sig sé hverfandi. Áhrif aflibercepts á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Í varúðarskyni er ráðlagt að gefa ekki brjóst meðan á notkun Eylea stendur.

Frjósemi

Niðurstöður úr dýrarannsóknunum þar sem altæk útsetning var mikil gefa til kynna að aflibercept geti skert frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3). Ekki er búist við slíkum áhrifum í kjölfar lyfjagjafar í auga með litla útsetningu annars staðar.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Inndæling Eylea hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna tímabundinna sjóntruflana sem tengjast inndælingunni eða augnskoðuninni. Sjúklingar ættu ekki að aka eða nota vélar fyrr en sjónin er orðin nægilega góð á ný.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Heildar öryggisþýði í átta III. stigs rannsóknunum var 3.102 sjúklingar. Þar af voru 2.501 sjúklingar meðhöndlaðir með ráðlögðum skammti sem nam 2 mg.

Augnrannsókn hefur sýnt að alvarlegar aukaverkanir tengdar inndælingarferlinu, hafa komið fram hjá færri en 1 af hverjum 1.900 inndælingum í glerhlaup með Eylea og voru meðal annars blinda, augnknattarbólga, sjónulos, drer vegna áverka, drer, blæðing í glerhlaupi, glerhlaupslos og hækkaður augnþrýstingur (sjá kafla 4.4).

Þær aukaverkanir sem oftast varð vart við (hjá að minnsta kosti 5% sjúklinga sem fengu meðferð með Eylea) voru tárublæðing (25%), blæðing í sjónu (11%), minnkuð sjónskerpa (11%), augnverkur (10%), drer (8%), hækkaður augnþrýstingur (8%), glerhlaupslos (7%) og augngrugg (7%).

Tafla yfir aukaverkanir

Þær öryggisupplýsingar sem fram koma hér á eftir fela í sér allar aukaverkanir úr átta III. stigs rannsóknum við ábendingunum votri AMD, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni sem geta hugsanlega tengst inndælingarferlinu eða notkun lyfsins.

Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt flokkun eftir líffærum á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks er aukaverkunum raðað eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1: Allar aukaverkanir meðferðar með lyfinu, sem tilkynnt var um hjá sjúklingum í III. stigs rannsóknum (samansafnaðar upplýsingar úr III. stigs rannsóknum við ábendingunum votri AMD, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni) og við eftirlit eftir markaðssetningu.

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi***
Augu	Mjög algengar	Skert sjónskerpa, blæðing í sjónu, tárublæðing, augnverkur
	Algengar	Rof í litþekju sjónhimnu*, losun litþekju sjónhimnu, sjónurýrnun, blæðing í glerhlaupi, drer, drer á augasteinsberki, drer á augasteini, drer innan augasteinshýðis, glærufleiður, skrámur á hornhimnu, aukinn augnþrýstingur, þokusýn, augngrugg, losun glerhlaups, verkur á stungustað, tilfinning um aðskotahlut í auga, aukin táramyndun, bjúgur á augnloki, blæðing á stungustað, depilglærubólga, blóðsöfnun við táru, blóðhlaupið auga
	Sjaldgæfar	Innri augnknattarbólga**, sjónulos, rof sjónu, lithimnubólga (iritis), æðahjúpsbólga (uveitis), litu- og brárkleggjabólga, ógegnæi augasteins, skemmd í glæruþekju, erting á stungustað, óeðlileg tilfinning í auganu, erting í augnloki, roði í framhólf augans, glærubjúgur
	Mjög sjaldgæfar	Blinda, drer af völdum áverka, glerhlaupsbólga (vitritis), framhólfsgroftur
	Tíðni ekki þekkt	Hvítubólga (scleritis)****

* Sjúkdómar sem vitað er að tengist votri AMD. Kom aðeins fram í rannsóknunum á votri AMD.

** Augnknattarbólga, hvort sem bakteríur ræktast úr henni eða ekki

*** Tilkynningar eftir markaðssetningu um ofnæmi fölu í sér útbrot, kláða, ofsakláða og einstök tilvik af alvarlegum bráðafnæmis/bráðafnæmislíkum viðbrögðum.

**** Tilkynnt eftir markaðssetningu lyfsins.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Í III. stigs rannsóknum á votri AMD var tíðni tárublæðingar aukin hjá sjúklingum sem fengu segavarnarlyf. Þessi aukna tíðni var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu ranibizumab og Eylea.

Slagæðasegarek (ATE) er aukaverkun sem hugsanlega tengist hemlun VEGF. Fræðilegur möguleiki á slagæðasegareki, þ.m.t. heilablóðfalli og hjartadrepri, er fyrir hendi í kjölfar notkunar VEGF hemla í glerhlaup.

Tíðni slagæðasegareks var lítil í klínískum rannsóknum á Eylea hjá sjúklingum með vota AMD, CRVO, BRVO, DME eða CNV í tengslum við nærsýni. Enginn teljandi munur sást milli hópa sem fengu aflibercept og samanburðarhópa, óháð ábendingu.

Eins og á við um öll prótein sem notuð eru til meðferðar er möguleiki á mótefnamyndun við notkun Eylea.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Í klínískum rannsóknum voru notaðir skammtar allt að 4 mg með mánaðar millibili og vart varð við einstök tilvik ofskömmtnunar með 8 mg.

Ofskömmtnun með auknu inndælingarmagni kann að hækka augnþrýsting. Ef vart verður við ofskömmtnun skal því fylgjast með augnþrýstingi og hefja viðeigandi meðferð ef lækinnirinn sem meðferðina annast telur slíkt nauðsynlegt (sjá kafla 6.6).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til augnlækninga/lyf sem draga úr nýmyndun æða
ATC-flokkur: S01LA05

Aflibercept er raðbrigða samrunaprótein, myndað úr hlutum af utanfrumusvæðum 1 og 2 úr manna VEGF viðtaka sem skeytt er saman við Fc hluta úr manna IgG1

Aflibercept er framleitt í K1-frumum úr eggjastökkum kínverskra hamstra (CHO-K1) með raðbrigða DNA tækni.

Aflibercept virkar sem leysanlegur agnviðtaki (decoy receptor) sem binst VEGF-A og PlGF með meiri sækni en náttúrulegir viðtakar þeirra og getur þar með hamið bindingu og virkjun þessara sammerktu VEGF viðtaka.

Verkunarháttur

Æðapelsvaxtarþáttur-A (VEGF-A) og fylgjuvaxtarþáttur (PlGF) tilheyra VEGF hópi æðamyndandi þátta sem geta virkað sem öflugir vaxtarhvetjandi þættir, efnasæknir þættir og þættir sem tengjast æðagegndræpi fyrir æðapelsfrumur. VEGF virkar fyrir tilstilli tveggja týrosínkínasaviðtaka; VEGFR-1 og VEGFR-2 sem er að finna á yfirborði æðapelsfrumna. PlGF binst aðeins VEGFR-1, sem er einnig að finna á yfirborði hvítkorna. Of mikil virkjun þessara viðtaka fyrir tilstilli VEGF-A getur valdið

sjúklegri nýæðamyndun og of miklu gegndræpi æða. PIGF getur haft samvirkandi áhrif með VEGF-A við þessi ferli og einnig er vitað til þess að það örvar hvítkornaíferð og bólgu í æðum.

Lyfhrif

Vot AMD

Vot AMD lýsir sér í sjúklegri nýæðamyndun í æðu (CNV, *pathological choroidal neovascularisation*). Leki blóðs og vökva vegna sjúklegrar nýæðamyndun í æðu getur valdið þykkun eða bjúg í sjónu og/eða blæðingu undir/innan sjónu sem veldur skertri sjónskerpu.

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Eylea (ein inndæling á mánuði þrjá mánuði í röð og eftir það ein inndæling á 2 mánaða fresti) minnkaði þykkt í miðri sjónhimnu (central retinal thickness, CRT) fljótlega eftir að meðferð var hafin og meðalstærð meinsemda vegna sjúklegrar nýæðamyndun í æðu minnkaði og var sambærileg við þær niðurstöður sem fram komu með 0,5 mg af ranibizumab í hverjum mánuði.

Í VIEW1 rannsókninni minnkaði CRT að meðaltali samkvæmt sjónusneiðmyndun (OCT, *optical coherence tomography*) (-130 í 52. viku hjá rannsóknarhópnum sem fékk 2 mg af Eylea á tveggja mánaða fresti og -129 míkron í 52. viku hjá rannsóknarhópnum sem fékk 0,5 mg ranibizumab í hverjum mánuði.). Við þennan 52 vikna tímavert minnkaði CRT einnig að meðaltali samkvæmt sjónusneiðmyndun í VIEW2 rannsókninni (-149 hjá rannsóknarhópnum sem fékk 2 mg Eylea á tveggja mánaða fresti og -139 míkron hjá rannsóknarhópnum sem fékk 0,5 mg ranibizumab í hverjum mánuði). Þessi minnkun á sjúklegri nýæðamyndun í æðu og minnkun CRT hélst yfirleitt á öðru ári rannsóknanna.

ALTAIR-rannsóknin var gerð hjá japönskum sjúklingum með ómeðhöndlaða vota AMD og sýndi svipaðar niðurstöður og VIEW-rannsóknirnar varðandi 3 upphaflegar inndælingar 2 mg af Eylea á mánaðar fresti, sem fylgt var eftir með einni inndælingu 2 mánuðum síðar og síðan framlengdri meðferð (treat-and-extend regimen) með breytilegu tímabili milli inndælinga (í 2 vikna eða 4 vikna þrepum), allt að 16 vikum að hámarki, samkvæmt fyrirfram skilgreindum viðmiðum. Í viku 52 var meðalminnkun á þykkt í miðju sjónhimnu samkvæmt sjónhimnusneiðmynd -134,4 míkron í hópnum þar sem tímabili milli inndælinga var breytt í 2 vikna þrepum en -126,1 míkron í hópnum þar sem tímabili milli inndælinga var breytt í 4 vikna þrepum. Hlutfall sjúklinga án vökva samkvæmt sjónhimnusneiðmynd í viku 52 var 68,3% í hópnum þar sem tímabili milli inndælinga var breytt í 2 vikna þrepum og 69,1% í hópnum þar sem tímabili milli inndælinga var breytt í 4 vikna þrepum. Minnkun á þykkt í miðju sjónhimnu hélst yfirleitt í báðum meðferðarhópnum á öðru ári í ALTAIR-rannsókninni.

ARIES-rannsóknin var hönnuð til að rannsaka hvort framlengd meðferð (treat-and-extend) með 2 mg af Eylea, sem hafin var tafarlaust eftir gjöf 3 upphaflegra inndælinga á mánaðar fresti og einnar viðbótarinndælingar eftir 2 mánuði, væri síðri en framlengd meðferð sem hafin var eftir eins árs meðferð. Hjá sjúklingum sem þurftu tíðari skömmtun en á 8 vikna fresti (Q8) a.m.k. einu sinni meðan á rannsókninni stóð hélst þykkt í miðju sjónhimnu meiri, en meðalminnkun á þykkt í miðju sjónhimnu frá upphafi meðferðar fram í viku 104 var -160,4 míkron, svipuð og hjá sjúklingum sem fengu inndælingu á 8 vikna fresti eða sjaldnar.

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli CRVO eða BRVO

Við CRVO og BRVO verður blóðþurrð í sjónu sem veldur losun á VEGF og sem veldur ójafnvægi á þéttengi og örvar fjölgun þekjufrumna. Aukning VEGF tengist niðurbroti á blóð-sjónuþröskuldi, auknu gegnflæði æða, bjúg í sjónu og fylgikvilla nýæðamyndunar.

Hjá sjúklingum sem fengu mánaðarlega inndælingu með 2 mg af Eylea 6 mánuði í röð sást jöfn, hröð og sterk formfræðileg svörun (mæld með bætingu á meðalgildi CRT). Í viku 24 var minnkun á meðalgildi CRT marktækt betri en hjá samanburðarhópnum í öllum þremur rannsóknunum

(COPERNICUS hjá sjúklingum með CRVO: -457 míkrón borið saman við -145 míkrón; GALILEO hjá sjúklingum með CRVO: -449 míkrón borið saman við -169 míkrón; VIBRANT hjá sjúklingum með BRVO: -280 míkrón borið saman við -128 míkrón).

Þessi minnkun á CRT hélst til loka hversrar rannsóknar, viku 100 í COPERNICUS rannsókninni, viku 76 í GALILEO rannsókninni og viku 52 í VIBRANT rannsókninni.

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki er afleiðing af sjónukvilla af völdum sykursýki og einkennist af auknu gegndræpi æða og skemmdum í háráðum sjónu sem geta dregið úr sjónskerpu.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Eylea, en meirihluti þeirra var flokkaður með sykursýki af tegund II, sást hröð og sterk formfræðileg svörun (CRT, DRSS-stig).

Í VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknunum varð tölfræðilega marktækt meiri minnkun á meðalgildi CRT frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 hjá sjúklingum sem fengu Eylea en hjá samanburðarhópnum sem fékk lasermeðferð, -192,4 og -183,1 míkrón hjá 2Q8 Eylea hópnum og -66,2 og -73,3 míkrón hjá samanburðarhópnum, í þessari röð. Í viku 100 var minnkuninni viðhaldið með -195,8 og -191,1 míkrónum hjá 2Q8 Eylea hópnum og -85,7 og -83,9 míkrónum hjá samanburðarhópnum, í VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknunum, í þessari röð.

Framför um ≥ 2 stig hvað varðar DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Score) var metin á fyrirfram tilgreindan hátt í VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. DRSS-stigin voru metanleg hjá 73,7% sjúklinga í VIVID^{DME} og 98,3% sjúklinga í VISTA^{DME}. Í viku 52 sýndu 27,7% og 29,1% í Eylea 2Q8 hópnum og 7,5% og 14,3% í samanburðarhópnum fram á framför um ≥ 2 stig hvað varðar DRSS. Í viku 100 voru þessar sömu prósentutölur 32,6% og 37,1% í Eylea 2Q8 hópnum og 8,2% og 15,6% í samanburðarhópnum.

Í VIOLET rannsókninni voru bornar saman þrjár mismunandi skömmtunaráætlanir fyrir Eylea 2 mg til meðferðar við sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki eftir a.m.k. eitt ár með föstu millibili milli inndælinga, þar sem meðferð var hafin með fimm mánaðarlegum skömmtum í röð og síðan skömmtun á 2 mánaða fresti. Í rannsóknarvikum 52 og 100, þ.e. á öðru og þriðja ári meðferðarinnar, voru meðalbreytingar á CRT klínískt svipaðar hjá þeim sem fengu framlengda meðferð (treat-and-extend), þeim sem fengu meðferð eftir þörfum (2PRN) og þeim sem fengu meðferð á 8 vikna fresti (2Q8), þ.e. í þeirri röð; -2,1; 2,2 og -18,8 míkrón í viku 52 og 2,3; -13,9 og -15,5 míkrón í viku 100.

Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni

Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni (CNV í tengslum við nærsýni) er algeng orsök sjóntaps hjá fullorðnum með nærsýni. Hún kemur fram sem viðbragð til sáragræðslu eftir rof á Bruchs himnu og er það sem getur valdið mestri sjónskerðingu hjá nærsýnum einstaklingum.

Hjá sjúklingum sem fengu Eylea í MYRROR rannsókninni (ein inndæling gefin við upphaf meðferðar og fleiri inndælingar gefnar ef sjúkdómur reyndist þrálátur eða tók sig upp að nýju) minnkaði CRT stuttu eftir að meðferð hófst og voru niðurstöður betri hjá hópnum sem fékk Eylea í viku 24 (-79 míkrón hjá meðferðarhópnum sem fékk Eylea 2 mg og -4 míkrón hjá samanburðarhópnum), og hélst það út viku 48. Einnig dró úr meðalstærð CNV skemmda.

Klínísk verkun og öryggi

Vot AMD

Öryggi og verkun Eylea voru metin í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði hjá sjúklingum með vota AMD (VIEW1 og VIEW2). Alls voru 2.412 sjúklingar meðhöndlaðir og metnir með tilliti til verkunar (1.817 með Eylea). Aldur sjúklinga var á bilinu 49 til 99 ára en meðalaldur var 76 ár. Í þessum klínísku rannsóknum voru u.þ.b. 89% (1.616/1.817) þeirra

sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 63% (1.139/1.817) voru 75 ára eða eldri. Í hvorri rannsókn fyrir sig var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1:1 til að fylgja 1 af 4 skömmtnaráætlunum:

- 1) Eylea gefið sem 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar 3 fyrstu mánaðarskammtanna (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea gefið sem 2 mg á 4 vikna fresti (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea gefið sem 0,5 mg á 4 vikna fresti (Eylea 0,5Q4); og
- 4) ranibizumab gefið sem 0,5 mg á 4 vikna fresti (ranibizumab 0,5Q4).

Á öðru ári rannsóknarinnar fengu sjúklingar áfram þann skammt sem þeim var ætlaður samkvæmt upphaflegri slembiröðun, en með breyttri skammtaáætlun í samræmi við mat á sjón og ástandi vefja og hámarksbil á milli skammta var 12 vikur samkvæmt skilgreiningu í aðferðalýsingu.

Í báðum rannsóknunum var megin endapunkturinn það hlutfall sjúklinga sem meðhöndlaðir voru samkvæmt rannsóknaráætlun sem héldu sjón, þ.e. misstu færri en 15 stafi í sjónskerpu frá upphafi fram í 52. viku.

Í 52. viku í VIEW1 rannsókninni héldu 95,1% sjúklinga í Eylea 2Q8 hópnum sjón samanborið við 94,4% sjúklinga í ranibizumab 0,5Q4 hópnum.

Í 52. viku í VIEW2 rannsókninni héldu 95,6% sjúklinga í Eylea 2Q8 hópnum sjón samanborið við 94,4% sjúklinga í ranibizumab 0,5Q4 hópnum. Í báðum rannsóknum reyndist meðferð með Eylea ekki síðri og klínískt sambærileg við það sem fram kom hjá ranibizumab 0,5Q4 hópnum.

Nákvæmar niðurstöður sameiginlegrar greiningar á báðum rannsóknum koma fram í töflu 2 og á mynd 1 hér á eftir.

Tafla 2: Verkunarniðurstöður í 52. viku (frumgreining) og 96. viku; sameiginleg gögn úr VIEW1 og VIEW2 rannsóknunum^{B)}

Verkunarniðurstöður	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar fyrstu 3 mánaðarlegu skammtanna) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg á 4 vikna fresti) (N = 595)	
	52. vika	96. vika	52. vika	96. vika
Meðalfjöldi inndælinga frá upphafi	7,6	11,2	12,3	16,5
Meðalfjöldi inndælinga á vikum 52 til 96		4,2		4,7
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa minnkaði um < 15 stafi frá upphafi (sjúklingar meðhöndlaðir samkvæmt rannsóknaráætlun)	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Munur ^{C)} (95% CI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu stafafjölda í ETDRS ^{A)} við grunnildi	8,40	7,62	8,74	7,89
Munur á meðaltali breytinga LS ^{A)} (stöfum í ETDRS) ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥15 stafi frá upphafi	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Munur ^{C)} (95% CI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

A) BCVA: Besta leiðréttta sjónskerpa (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LS: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA

B) Greining á heildarþýði (FAS, *Full Analysis Set*) og tölur við síðustu skoðun (LOCF, *Last Observation Carried Forward*) hvað varðar allar greiningar nema það hlutfall sjúklinga sem hélt sjónskerpu í 52. viku, þ.e. sjúklingar sem meðhöndlaðir voru samkvæmt rannsóknaráætlun

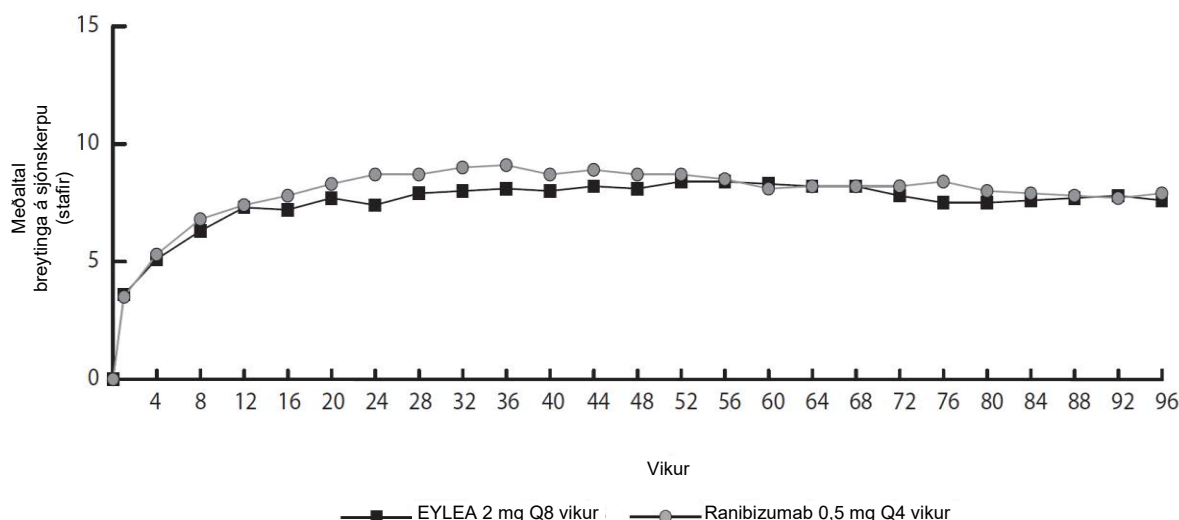
C) Munurinn er gildi hópsins sem fékk Eylea að frádregnu gildi hópsins sem fékk ranibizumab. Eylea kom betur út.

D) Öryggisbil (CI, *Confidence interval*) reiknað út með venjulegri nálgun

E) Eftir að meðferð var hafin með þremur mánaðarlegum skömmtum

F) Öryggisbil yfir -10% gefur til kynna að Eylea reynist ekki síður en ranibizumab

Mynd 1. Meðaltal breytingar á sjónskerpu frá grunnildi til 96. viku samantekin gögn úr VIEW1 og VIEW2 rannsóknunum



Í greiningu á samanteknum gögnum úr VIEW1 og VIEW2 var sýnt fram á klínískt mikilvægar breytingar frá grunnildi við fyrirfram tiltekinn aukalegan endapunktur verkunar sem var spurningalistinn *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25), en engan klínískt mikilvægan mun á því sem sást við notkun ranibizumabs. Umfang þessara breytinga var svipað því sem fram hefur komið í birtum rannsóknum, sem samsvaraði 15 stafa aukningu við bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA).

Á öðru ári rannsóknanna hélst verkun yfirleitt fram yfir síðustu skoðun í viku 96 og þurftu 2-4% sjúklinganna alltaf að fá mánaðarlegar inndælingar, en þriðjungur sjúklinganna þurfti a.m.k. einu sinni að fá inndælingu eftir að aðeins hafði liðið einn mánuður frá síðustu inndælingu.

Greinilega dró úr meðalgildi sjúklegrar nýæðamyndunar í æðu hjá öllum skammtahópum í báðum rannsóknum.

Verkunarniðurstöður hjá öllum undirhópum sem unnt var að meta (t.d. aldur, kyn, kynþáttur, sjónskerpa við grunnildi, tegund meinsemdar, stærð meinsemdar) í hverri rannsókn og við samsetta greiningu voru í samræmi við niðurstöður hjá heildarþýðinu.

ALTAIR var 96 vikna fjölsetra, slembiröðuð, opin rannsókn sem gerð var hjá 247 japönskum sjúklingum með ómeðhöndlaða vota AMD og hönnuð var til að meta verkun og öryggi framlengdrar meðferðar með Eylea (treat-and-extend regimen) með breytingu á tímabilum milli skammta í tvenns konar þrepum (2 vikna eða 4 vikna).

Allir sjúklingar fengu 2mg skammt af Eylea einu sinni í mánuði í 3 mánuði og síðan eina inndælingu 2 mánuðum síðar. Í viku 16 var sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 1:1 í tvo meðferðarhópa: 1) framlengd meðferð með Eylea (treat-and-extend) með breytingu á tímabili milli skammta í 2 vikna þrepum og 2) framlengd meðferð með Eylea (treat-and-extend) með breytingu á tímabili milli skammta í 4 vikna þrepum. Lenging eða stytting tímabils milli skammta var ákveðin með hliðsjón af sjónmælingum og skoðun á augnbotni samkvæmt rannsóknaráætlun og var hámarks lengd tímabils milli skammta 16 vikur í báðum meðferðarhópum.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var meðalgildi breytingar á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) frá upphafi rannsóknar fram í viku 52. Viðbótarmælibreytur voru hlutfall sjúklinga þar sem BCVA minnkaði ekki um ≥ 15 stafi og hlutfall sjúklinga þar sem BCVA jókst um a.m.k. 15 stafi frá upphafi rannsóknar fram í viku 52.

Í viku 52 var aukning hjá sjúklingum í framlengdri meðferð með breytingum á tímabili milli skammta í 2 vikna þrepum að meðaltali 9,0 stafir frá upphafi rannsóknarinnar, borið saman við 8,4 stafir hjá sjúklingum í framlengdri meðferð með breytingum á tímabili milli skammta í 4 vikna þrepum [munur á stafafjölda samkvæmt meðaltali minnstu fervika (LS mean difference) (95% öryggismörk): -0,4 (-3,8;3,0), ANCOVA]. Hlutfall sjúklinga þar sem BCVA minnkaði ekki um ≥ 15 stafir var svipað í báðum meðferðarhópum (96,7% í 2 vikna hópnum og 95,9% í 4 vikna hópnum). Hlutfall sjúklinga þar sem BCVA hafði aukist um ≥ 15 stafir í viku 52 var 32,5% í 2 vikna hópnum og 30,9% í 4 vikna hópnum. Hlutfall sjúklinga þar sem tímabil milli skammta var lengt í 12 vikur eða meira var 42,3% í 2 vikna hópnum og 49,6% í 4 vikna hópnum. Auk þess var tímabil milli skammta lengt í 16 vikur hjá 40,7% sjúklinga í 4 vikna hópnum. Í síðustu komu fyrir viku 52 hafði næsti skammtur verið ákveðinn eftir 12 vikur eða meira hjá 56,8% í 2 vikna hópnum og 57,8% í 4 vikna hópnum.

Á öðru ári rannsóknarinnar hélst verkun yfirleitt til og með síðasta mati í viku 96 og var meðalaukning frá upphafsgildi 7,6 stafir í 2 vikna hópnum og 6,1 stafir í 4 vikna hópnum. Hlutfall sjúklinga þar sem tímabil milli skammta var lengt í 12 vikur eða meira var 56,9% í 2 vikna hópnum og 60,2% í 4 vikna hópnum. Í síðustu komu fyrir viku 96 hafði næsti skammtur verið ákveðinn eftir 12 vikur eða meira hjá 64,9% í 2 vikna hópnum og 61,2% í 4 vikna hópnum. Á öðru ári meðferðarinnar fengu sjúklingar í 2 vikna hópnum að meðaltali 3,6 inndælingar en sjúklingar í 4 vikna hópnum 3,7 inndælingar. Á 2 ára meðferðartímanum fengu sjúklingar að meðaltali 10,4 inndælingar.

Öryggissnið, bæði fyrir augu og almennt, var svipað og í lykilrannsóknunum VIEW1 og VIEW2.

ARIES-rannsóknin var 104 vikna fjölsetra, slembiröðuð, opin rannsókn með samanburði við virkt lyf sem gerð var hjá 269 sjúklingum með ómeðhöndlaða vota AMD og var hönnuð til að rannsaka hvort framlengd meðferð (treat-and-extend) sem hafin var eftir gjöf 3 upphaflegra inndælinga á mánaðar fresti og síðan lengingu bils milli inndælinga í 2 mánuði, væri síðri en framlengd meðferð sem hafin var eftir eins árs meðferð, varðandi verkun og öryggi.

Í ARIES-rannsókninni var einnig kannað hvaða hlutfall sjúklinga þurfti að fá meðferð oftari en á 8 vikna fresti, að mati rannsakanda. Af 269 sjúklingum þurftu 62 sjúklingar að fá tíðari meðferð a.m.k. einu sinni meðan á rannsókninni stóð. Slíkir sjúklingar héldu áfram þátttöku í rannsókninni og fengu meðferð samkvæmt klínísku mati rannsakandans, en ekki oftari en á 4 vikna fresti og hægt var að lengja bil milli inndælinga hjá þeim aftur síðar. Meðallengd tímabila milli inndælinga eftir að ákveðið var að veita tíðari meðferð var 6,1 vika. Besta leiðrétta sjónskerpa (BCVA) í viku 104 var minni hjá sjúklingum sem þurftu tíðari meðferð a.m.k. einu sinni meðan á rannsókninni stóð en hjá sjúklingum sem ekki þurftu á því að halda og meðalbreyting á BCVA frá upphafi til loka rannsóknarinnar var $+2,3 \pm 15,6$ stafir. Meðal sjúklinga sem fengu tíðari meðferð hélst sjón hjá 85,5%, þ.e. minnkaði um minna en 15 stafir og hjá 19,4% jókst hún um 15 stafir eða meira. Öryggissnið hjá sjúklingum sem fengu tíðari meðferð en á 8 vikna fresti var sambærilegt við gögn um öryggi úr VIEW 1 og VIEW 2 rannsóknunum.

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli CRVO

Öryggi og verkun Eylea voru metin í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum með sýndarsamanburði á sjúklingum með sjónudepilsbjúg sem fylgikvilla CRVO (COPERNICUS og GALILEO) en í þeim voru alls 358 sjúklingar meðhöndlaðir og metanlegir með tilliti til verkunar (217 með Eylea). Aldur sjúklinga var á bilinu 22 til 89 ára en meðalaldur var 64 ár. Í klínískum rannsóknum á CRVO voru u.þ.b. 52% (112/217) þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 18% (38/217) voru 75 ára eða eldri. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 3:2 ýmist til að fá 2 mg Eylea á 4 vikna fresti (2Q4) eða í samanburðarhóp sem fékk sýndarinnndælingar á 4 vikna fresti með alls 6 inndælingum.

Eftir mánaðarlegar inndælingar 6 mánuði í röð fengu sjúklingar aðeins meðferð ef þeir stóðust sérstök viðmið varðandi endurmeðferð, nema sjúklingar í samanburðarhóp í GALILEO rannsókninni sem

héldu áfram að fá sýndarlyf (samanburðarhópar samanborið við samanburðarhóp) fram að viku 52. Frá þeim tímapunkti fengu allir sjúklingar meðferð ef þeir stóðust fyrirfram ákveðin viðmið.

Í báðum rannsóknum var megin verkunarendapunkturinn það hlutfall sjúklinga sem fékk aukningu um minnst 15 stafi í BCVA í viku 24 samanborið við grunnildi. Önnur mælibreyta fyrir verkun var breyting á sjónskerpu í viku 24 miðað við upphaflegt gildi.

Munurinn á meðferðarhópunum var tölfræðilega marktækur, Eylea í hag í báðum rannsóknum. Hámarksaukning sjónskerpu náðist eftir 3 mánuði en stöðugleiki sjónskerpu og CRT héldu áfram að aukast þar til eftir 6 mánuði. Tölfræðilega marktækum mun var viðhaldið út viku 52.

Nákvæmar niðurstöður úr greiningum á báðum rannsóknum er að finna í töflu 3 og á mynd 2 hér á eftir.

Tafla 3: Verkunarniðurstöður í viku 24, viku 52 og viku 76/100 (heildar greiningarþýði með LOCF^{C)}) í COPERNICUS og GALILEO rannsóknunum

Verkunarniðurstöður	COPERNICUS						GALILEO					
	24 vikur		52 vikur		100 vikur		24 vikur		52 vikur		76 vikur	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Saman- burður (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Saman- burður ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Saman- burður ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Saman- burður (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Saman- burður (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Saman- burður ^{G)} (N = 68)
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥ 15 stafi frá upphafi.	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Veginn munur ^{A,B)} (95% CI) p-gildi	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)		27,9% (13,0; 42,7)		28,0% (13,3; 42,6)	
					p=0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p=0,0004	
Meðaltal breytingar á BCVA ^{C)} samkvæmt mælingu ETDRS ^{C)} stafastígs frá grunnildi (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)
Munurinn á LS meðaltali ^{A,C,D,E)} (95% CI) p-gildi	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)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)	
					p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p=0,0070	

A) Munurinn er Eylea 2 mg Q4 að frádregnum samanburði

B) Munur og öryggisbil (CI) eru reiknuð með Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófi sem aðlagð er viðkomandi svæði (Ameríka samanbórið við heiminn í COPERNICUS og Evrópa samanbórið við Asíu/Kyrrahafið í GALILEO) og BCVA flokk við grunnviðmið (> 20/200 og ≤ 20/200)

C) BCVA: Besta leiðréttá sjónskerpa (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

LOCF: Tölur við síðustu skoðun

SD: Staðalfrávik

LS: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA

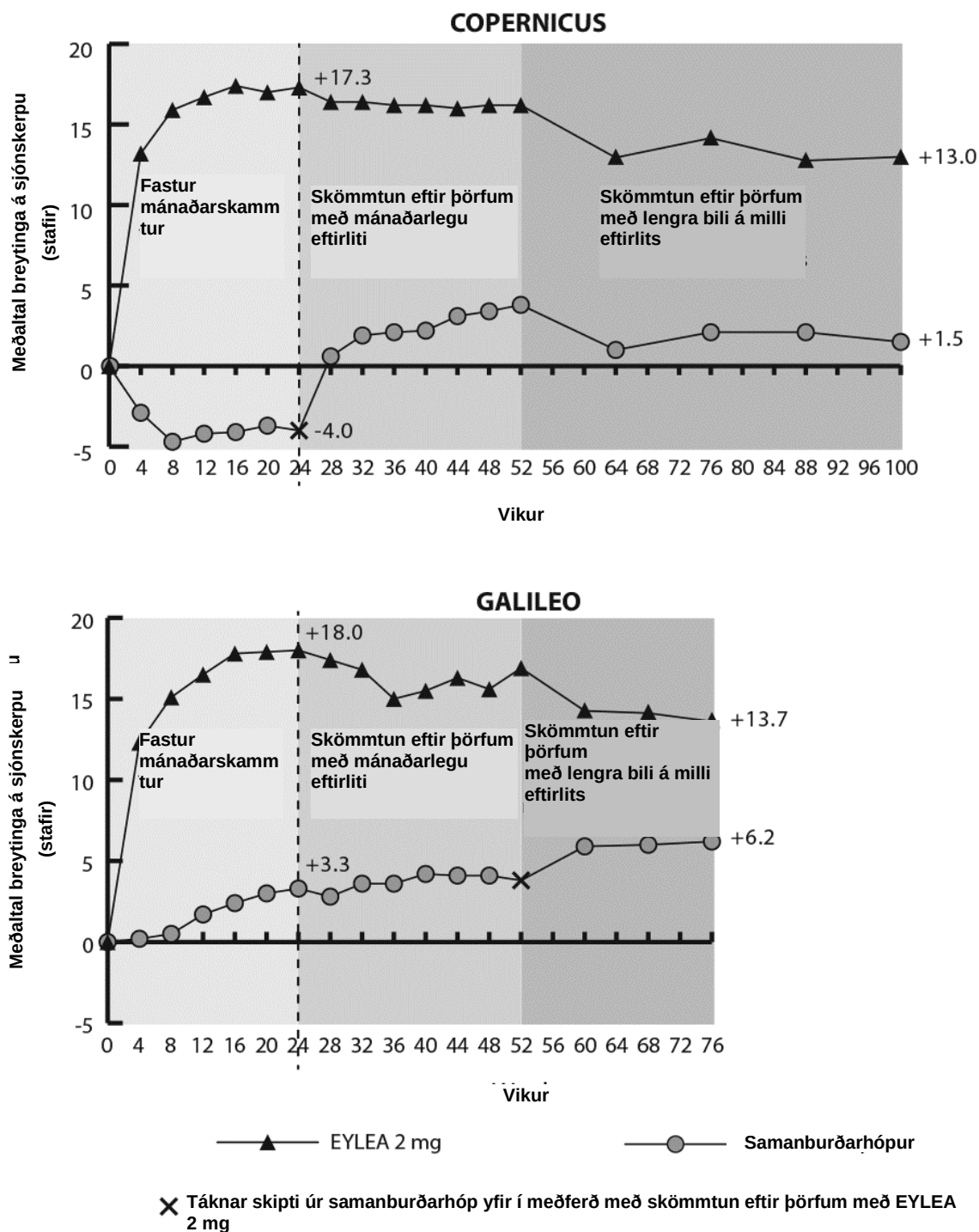
D) Meðaltal fyrir mun minnstu fervika og öryggisbil byggt á ANCOVA líkani með meðferðarhóp og svæði sem þætti (Ameríka samanbórið við heiminn í COPERNICUS og Evrópa samanbórið við Asíu/Kyrrahafið í GALILEO) og BCVA flokk við grunnviðmið (> 20/200 og ≤ 20/200)

E) Í COPERNICUS rannsókninni gátu sjúklingar í samanburðarhóp fengið Eylea eftir þörfum, á allt að 4 vikna fresti í vikum 24 til 52; Sjúklingar komu í eftirlit á 4 vikna fresti.

F) Í COPERNICUS rannsókninni fengu bæði samanburðarhópurinn og sjúklingar í Eylea 2 mg hópnum Eylea 2 mg eftir þörfum, á allt að 4 vikna fresti í vikum 52 til 96; Sjúklingar komu í eftirlit á ársfjórðungsfresti en gátu komið allt að því á 4 vikna fresti ef á þurfti að halda.

G) Í GALILEO rannsókninni fengu bæði samanburðarhópurinn og sjúklingar í Eylea 2 mg hópnum Eylea 2 mg eftir þörfum, á allt að 8 vikna fresti í vikum frá viku 52 til viku 68; Sjúklingar komu í eftirlit á 8 vikna fresti.

Mynd 2: Meðalbreyting frá grunngildi til viku 76/100 hvað varðar sjónskerpu eftir rannsóknarhópum í COPERNICUS og GALILEO rannsóknum (heildar greiningarþýði)



Í GALILEO rannsókninni voru 86,4% sjúklinga (n=89) í Eylea hópnum og 79,4% (n=54) í lyfleysuhópnum með CRVO með gegnflæði (perfused CRVO) í upphafi. Í viku 24 var þetta hlutfall 91,8% (n=89) í Eylea hópnum og 85,5% (n=47) í lyfleysuhópnum. Hlutfallið hélst fram í viku 76, þegar það var 84,3% (n=75) í Eylea hópnum og 84,0% (n=42) í lyfleysuhópnum.

Í COPERNICUS rannsókninni voru 67,5% sjúklinga (n=77) í Eylea hópnum og 68,5% (n=50) í lyfleysuhópnum með CRVO með gegnflæði í upphafi. Í viku 24 var þetta hlutfall 87,4% (n=90) í Eylea hópnum og 58,6% (n=34) í lyfleysuhópnum. Hlutfallið hélst fram í viku 100, þegar það var

76,8% (n=76) í Eylea hópnum og 78% (n=39) í lyfleysuhópnum. Sjúklingar í lyfleysuhópnum gátu fengið Eylea frá og með viku 24.

Ávinningur af Eylea meðferð á sjón var svipuð í upphaflegu undirhópnum tveimur, sjúklingar með CRVO með gegnflæði og sjúklingar með CRVO án gegnflæðis (non-perfused). Meðferðaráhrif í öðrum undirhópum sem unnt var að meta í hvorri rannsókn (t.d. eftir aldri, kyni, kynþætti, sjónskerpu í upphafi eða tíma frá því að CRVO kom fram) voru yfirleitt í samræmi við niðurstöður fyrir heildarþýðið.

Í greiningu á samanteknum gögnum úr GALILEO og COPERNICUS rannsóknunum, var sýnt fram á klínískt mikilvægar breytingar frá upphafi við fyrirfram tiltekinn aukalegan endapunkt verkunar sem var spurningalistinn National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Umfang þessara breytinga var svipað því sem sést í birtum rannsóknum sem samsvaraði 15 stöfum í hámarks leiðréttingu á sjónskerpu (Best Corrected Visual Acuity).

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli BRVO

Mat var lagt á öryggi og verkun Eylea í slembiraðaðri, fjölsetra, tvíblindri rannsókn með samanburði við virka meðferð hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg sem fylgikvilla BRVO (VIBRANT-rannsóknin), þar á meðal helftarlokun bláæðar í sjónu (hemiretinal vein occlusion). Alls var 181 sjúklingur meðhöndlaður og metanlegur með tilliti til verkunar (91 með Eylea). Aldur sjúklinga var á bilinu 42 til 94 ára en meðalaldur var 65 ár. Í klínísku rannsókninni á BRVO voru u.þ.b. 58% (53/91) þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 23% (21/91) voru 75 ára eða eldri. Í rannsókninni var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá ýmist 2 mg Eylea á 8 vikna fresti eftir 6 upphaflegar inndælingar á mánaðar fresti eða ljóshleypingu (photocoagulation) með leysigeisla við upphaf rannsóknarinnar (leysisamanburðarhópur). Sjúklingar í leysisamanburðarhópnum gátu fengið frekari ljóshleypingu með leysigeisla (svonefnda leysibjörgunarmeðferð) frá og með viku 12 og var lágmarkstími sem líða þurfti milli meðferða 12 vikur. Ef fyrirfram skilgreind skilyrði voru uppfyllt gátu sjúklingar í leysimeðferðarhópnum fengið björgunarmeðferð með Eylea 2 mg frá og með viku 24, sem gefin var á 4 vikna fresti í 3 mánuði og síðan á 8 vikna fresti.

Aðalmælibreyta fyrir verkun í VIBRANT-rannsókninni var það hlutfall sjúklinga sem fékk aukningu um minnst 15 stafi í BCVA í viku 24 samanborið við upphafsgildi og náðist betri árangur hjá hópnum sem fékk Eylea en hjá leysisamanburðarhópnum.

Breyting á sjónskerpu í viku 24 frá upphafi var viðbótarmælibreyta fyrir verkun í VIBRANT-rannsókninni og var tölfræðilega marktækur munur á hópnum, Eylea í hag. Sjónin batnaði hratt og var hámarksávinningi náð eftir 3 mánuði og hélst hann síðan við þar til í 12. mánuði.

Í leysisamanburðarhópnum fengu 67 sjúklingar björgunarmeðferð með Eylea frá og með viku 24 (hópur sem fékk virka samanburðarmeðferð/Eylea 2 mg), sem varð til þess að sjónskerpa batnaði um u.þ.b. 5 stafi frá viku 24 til viku 52.

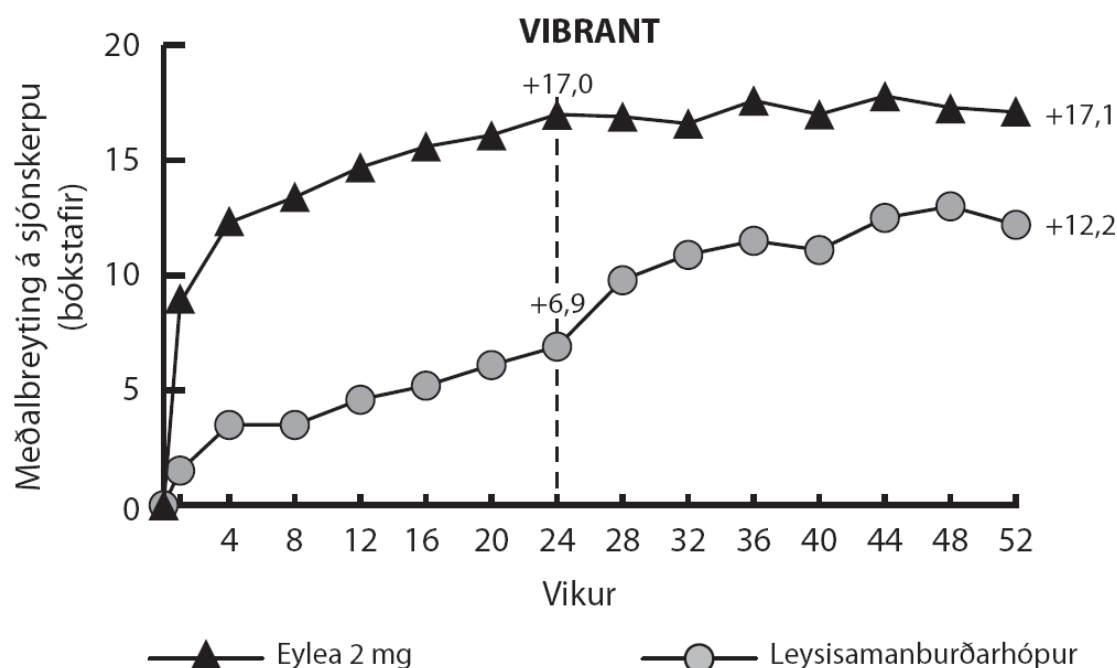
Ítarlegar niðurstöður úr greiningu á VIBRANT-rannsókninni eru sýndar í töflu 4 og á mynd 3 hér fyrir neðan.

Tafla 4: Niðurstöður varðandi verkun eftir 24 og 52 vikur (heildar greiningarþýði með LOCF) í VIBRANT-rannsókninni

Niðurstöður varðandi verkun	VIBRANT			
	24 vikur		52 vikur	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Virk saman- burðarmeðferð (leysigeisli) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Virk saman- burðarmeðferð (leysigeisli) /Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥ 15 stafi frá upphafi. (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Veginn mismunur ^{A,B)} (%) (95% öryggismörk) p-gildi	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
Meðalbreyting á BCVA frá upphafi, mæld með ETDRS stafakvarða (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Mismunur á meðaltali minnstu fervika ^{A,C)} (95% öryggismörk) p- gildi	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035F)	

- A) Munurinn er gildi fyrir hópinn sem fékk Eylea 2 mg Q4 að frádregnu gildi fyrir leysisamanburðarhópinn
- B) Munur og 95% öryggismörk voru reiknuð með veginni Mantel-Haenszel aðferð og leiðrétt fyrir heimshluta (Norður-Ameríka vs. Japan) og BCVA flokkun við upphaf rannsóknar ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)
- C) Mismunur á meðaltali minnstu fervika og 95% öryggismörk voru byggð á ANCOVA líkani þar sem meðferðarhópar, BCVA flokkun við upphaf rannsóknar ($> 20/200$ og $\leq 20/200$) og heimshluti (Norður-Ameríka vs. Japan) voru fastar áhrifastærðir (fixed effects) og BCVA flokkun við upphaf rannsóknar var skýribreyta (covariate).
- D) Frá og með viku 24 og til og með viku 48 var tímabil milli meðferða lengt úr 4 vikum í 8 vikur hjá öllum sjúklingum í hónum sem fékk Eylea.
- E) Frá og með viku 24 gátu sjúklingar í leysimeðferðarhópnum fengið björgunarmeðferð með Eylea, ef a.m.k. eitt fyrirfram skilgreint skilyrði fyrir gjaldgengi var uppfyllt. Alls fengu 67 sjúklingar í þessum hóp björgunarmeðferð með Eylea. Við björgunarmeðferð með Eylea voru gefin 2 mg af Eylea 3 sinnum á 4 vikna fresti og síðan inndæling á 8 vikna fresti.
- F) Nafngildi p (nominal p-value)

Mynd 3: Meðalbreyting á BCVA frá upphafi rannsóknar að viku 52, mæld með ETDRS stafakvarða í VIBRANT-rannsókninni.



Í upphafi rannsóknar var hlutfall sjúklinga með gegnflæði 60% í Eylea hópnum og 68% í hópnum sem fékk meðferð með leysigeisla. Í viku 24 var þetta hlutfall 80% í Eylea hópnum og 67% í leysigeislahópnum. Hlutfall sjúklinga með gegnflæði hélst stöðugt í Eylea hópnum fram í viku 52. Í leysigeislahópnum, þar sem sjúklingar voru gjaldgengir til að fá björgunarmeðferð með Eylea frá og með viku 24, hafði hlutfall sjúklinga með gegnflæði hækkað í 78% í viku 52.

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki

Öryggi og verkun Eylea voru metin í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði hjá sjúklingum með DME (VIVID^{DME} og VISTA^{DME}). Alls voru 862 sjúklingar meðhöndlaðir og metnir með tilliti til verkunar, af þeim fengu 576 Eylea. Aldur sjúklinga var á bilinu 23 til 87 ára en meðalaldur var 63 ár. Í klínískum rannsóknum á DME voru u.þ.b. 47% (268/576) þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 9% (52/576) voru 75 ára eða eldri. Meirihluti sjúklinga í hvorri rannsókn var með sykursýki af tegund II.

Í báðum rannsóknum var sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1:1 til að fylgja 1 af 3 skömmtnaráætlunum:

- 1) Eylea gefið sem 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar 5 fyrstu mánaðarlegu inndælinganna (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea gefið sem 2 mg á 4 vikna fresti (Eylea 2Q4); og
- 3) ljósbrennsla sjónudepils með leysitækni (virkur samanburður).

Frá viku 24 gátu sjúklingar sem náðu fyrirfram ákveðnum mörkum hvað varðar sjóntap fengið frekari meðferð: sjúklingar í Eylea hópnum gátu fengið meðferð með leysitækni og sjúklingar í samanburðarhópnum gátu fengið Eylea.

Í báðum rannsóknum var megin virkniendapunkturinn meðaltal breytingarinnar á BCVA frá upphafi í viku 52 og sýndu bæði Eylea 2Q8 og Eylea 2Q4 hóparnir tölfærðilega marktækt meiri verkun en í samanburðarhópnum. Þessum ávinningi var viðhaldið út viku 100.

Nákvæmar niðurstöður úr greiningu á VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknum koma fram í töflu 5 og á mynd 4 hér á eftir.

Tafla 5: Verkunarniðurstöður í viku 52 og viku 100 (heildar greiningarþýði með LOCF) í VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknunum

Verkunar- niðurstöður	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 vikur			100 vikur			52 vikur			100 vikur		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Virkur samanburður (leysitækni) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Virkur samanburður (leysitækni) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Virkur samanburður (leysitækni) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Virkur samanburður (leysitækni) (N = 154)
Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu ETDRS ^E stafastígs frá upphafsgildi	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Munurinn á LS meðaltali ^{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)	
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥15 stafi frá upphafi.	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Aðlagður munur ^{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 Eftir að meðferð var hafin með 5 mánaðarlegum inndælingum

^B LS meðaltal og CI byggt á ANCOVA líkani með mælingu BCVA við grunnigildi sem skýribreyta og þáttur fyrir meðferðarhóp. Auk þess hefur svæði (Evrópa/Ástralía samanborið við Japan) verið notað sem þáttur fyrir VIVID^{DME} og saga MI og/eða CVA sem stuðull fyrir VISTA^{DME}.

^C Munurinn er Eylea hópurinn að frádrægnu virka samanburðarhópnum (leysitækni)

^D Munur með öryggisbili (CI) og tölfærðiprófi er reiknaður með Mantel-Haenszel matsáætlun sem er aðlöguð svæði (Evrópa/Ástralía samanborið við Japan) fyrir VIVID^{DME} og sjúkrasaga MI eða CVA fyrir VISTA^{DME}

^E BCVA: Besta leiðréttu sjónskerpa

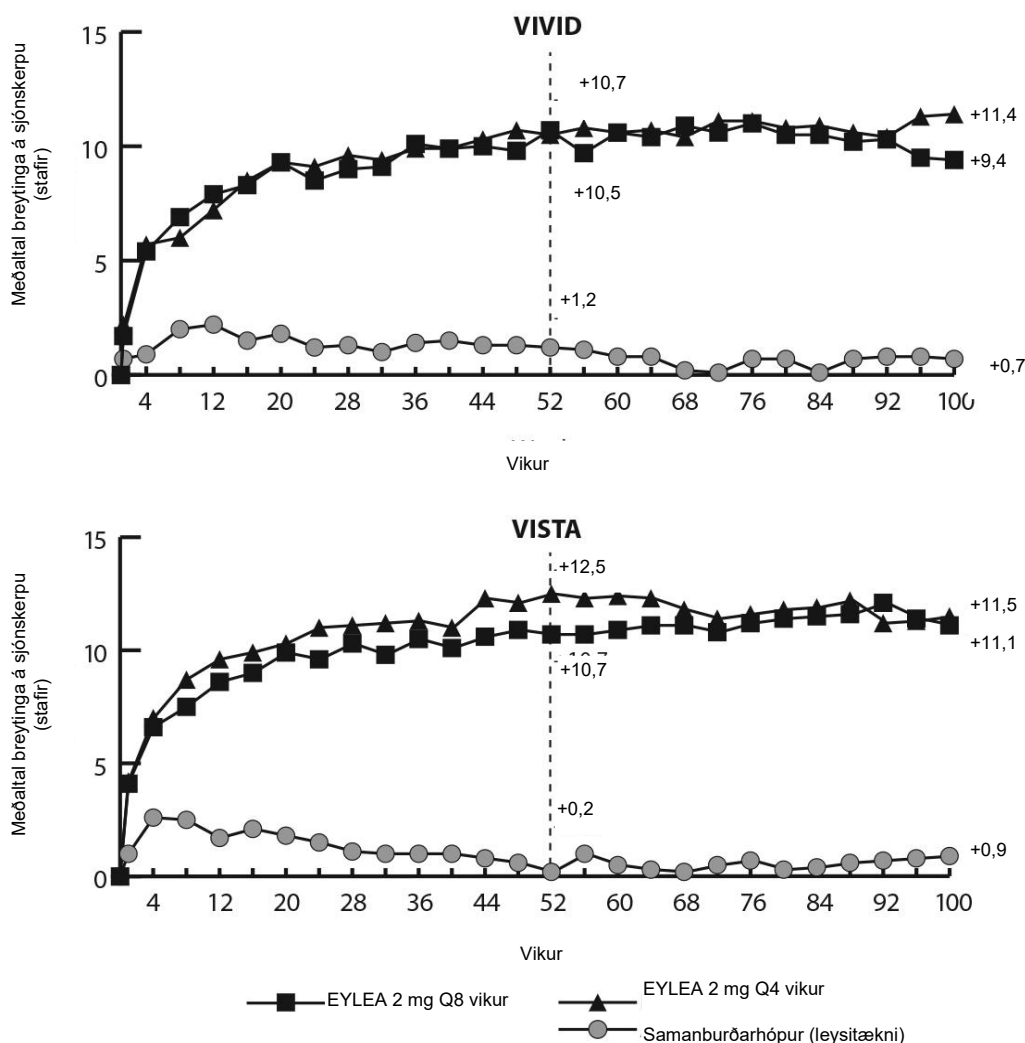
ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki

LOCF: Tölur við síðustu skoðun

LS: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA

CI: Öryggisbil

Mynd 4: Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu ETDRS stafastigs frá grunngildi fram í viku 100 í VIVID^{DME} og VISTA^{DME} rannsóknunum



Meðferðaráhrif hjá metanlegum undirhópum (t.d. aldur, kyn, kynþáttur, HbA1c við grunngildi, sjónskerpa við grunngildi, fyrri meðferð gegn VEGF) í hverri rannsókn og í samsettri greiningu voru almennt í samræmi við niðurstöður hvað varðar heildarþýði.

Í VIVID^{DME} rannsókninni höfðu 36 (9%) fengið fyrri meðferð gegn VEGF og 197 (43%) í VISTA^{DME} rannsókninni, með 3 mánaða eða lengra útskilnaðartímabili. Meðferðaráhrif hjá undirhópi sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð með VEGF hemli voru svipuð og hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð með VEGF hemli.

Sjúklingar með sjúkdóminn beggja megin máttu fá meðferð gegn VEGF í hitt augað ef lækurinn taldi það nauðsynlegt. Í VISTA^{DME} rannsókninni fengu 217 (70,7%) af Eylea sjúklingunum inndælingar báðu megin fram að viku 100; í VIVID^{DME} rannsókninni fengu 97 (35,8%) af Eylea sjúklingunum aðra meðferð gegn VEGF í hitt augað.

Í óháðri samanburðarrannsókn (DRCR.net Protocol T) var notuð sveigjanleg skömmtunaráætlun þar sem skilyrði fyrir endurmeðferð byggðust eingöngu á OCT og sjón. Þessi meðferðaráætlun leiddi til þess að sjúklingar í hópnum sem fékk meðferð með aflibercept (n=224) höfðu að meðaltali fengið 9,2 inndælingar í viku 52, sem er svipaður fjöldi skammta og í Eylea 2Q8 hópnum í VIVID^{DME} og VISTA^{DME}, en heildarverkun af meðferð í hópnum sem fékk aflibercept í Protocol T rannsókninni var sambærileg við verkun í Eylea 2Q8 hópnum í VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. Í Protocol T rannsókninni

batnaði sjónskerpa að meðaltali um 13,3 stafi frá upphafi og batnaði hún um a.m.k. 15 stafi hjá 42% sjúklinga. Niðurstöður varðandi öryggi sýndu að heildartíðni aukaverkana, bæði á augu og annarra (þ.m.t. segareks í slagæðum) var sambærileg hjá öllum meðferðarhópum í hverri rannsókn og milli rannsókna.

Í VIOLET, 100 vikna fjölsetra, slembiraðaðri, opinni rannsókn með samanburði við virkt lyf hjá sjúklingum með sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki, voru bornar saman þrjár mismunandi skömmtunaráætlanir fyrir Eylea 2 mg til meðferðar við sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki eftir a.m.k. eitt ár með föstu millibili milli inndælinga, þar sem meðferð var hafin með fimm mánaðarlegum skömmtum í röð og síðan skömmtun á 2 mánaða fresti. Í rannsókninni var metið hvort Eylea 2 mg gefið samkvæmt framlengdri meðferð (treat-and-extend regimen, 2T&E, þar sem tímabil milli inndælinga var að lágmarki 8 vikur og lengt smám saman með hliðsjón af klíniskum niðurstöðum og skoðun á augnbotni) og Eylea 2 mg skammtað eftir þörfum (2PRN, þar sem sjúklingar voru skoðaðir á 4 vikna fresti og fengu inndælingu eftir þörfum með hliðsjón af klíniskum niðurstöðum og skoðun á augnbotni) væru síðri kostir en Eylea 2 mg gefið á 8 vikna fresti (2Q8) á öðru og þriðja ári meðferðarinnar.

Aðalendapunktur (breyting á BCVA frá upphafi fram í viku 52) var $0,5 \pm 6,7$ stafir í hópnum sem fékk 2T&E meðferð og $1,7 \pm 6,8$ stafir í hópnum sem fékk 2PRN meðferð, borið saman við $0,4 \pm 6,7$ stafi í hópnum sem fékk 2Q8 meðferð, sem náði tölfræðilegum mörkum þess að teljast ekki síðri (non-inferiority) ($p < 0,0001$ fyrir báða samanburði; mörk fyrir sambærilega virkni (non-inferiority margin) voru 4 stafir). Breytingar á BCVA frá upphafi fram í viku 100 voru í samræmi við niðurstöður í viku 52: $-0,1 \pm 9,1$ stafir í hópnum sem fékk 2T&E meðferð og $1,8 \pm 9,0$ stafir í hópnum sem fékk 2PRN meðferð, borið saman við $0,1 \pm 7,2$ stafi í hópnum sem fékk 2Q8 meðferð. Meðalfjöldi inndælinga á 100 vikum var 12,3 í hópnum sem fékk 2Q8fix meðferð, 10,0 í hópnum sem fékk 2T&E meðferð og 11,5 í hópnum sem fékk 2PRN meðferð.

Öryggisnið varðandi augu og altækt öryggisnið í öllum 3 meðferðarhópunum voru svipuð því sem sást í lykilrannsóknunum VIVID og VISTA.

Í hópnum sem fékk framlengda meðferð var lenging og stytting tímabila milli inndælinga samkvæmt ákvörðun rannsakandans; í rannsókninni var mælt með að lengja tímabilið í 2 vikna þrepum.

Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni

Öryggi og verkun Eylea voru metin í slembiraðaðri, fjölsetra, tvíblindri, rannsókn með samanburði við óvirka meðferð hjá sjúklingum af asískum uppruna með CNV í tengslum við nærsýni sem ekki höfðu fengið meðferð áður. Alls var 121 sjúklingur meðhöndlaður og metinn með tilliti til verkunar (90 þeirra fengu Eylea). Aldur sjúklinga var á bilinu 27 til 83 ára en meðalaldur var 58 ár. Í klínísku rannsókninni á CNV í tengslum við nærsýni voru u.þ.b. 36% (33/91) þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá meðferð með Eylea 65 ára eða eldri og u.þ.b. 10% (9/91) voru 75 ára eða eldri.

Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 3:1 til þess að fá annaðhvort 2 mg Eylea í glerhlaup eða óvirkar inndælingar, einu sinni við upphaf meðferðar og síðan fleiri inndælingar mánaðarlega ef sjúkdómur reyndist þrálátur eða kom fram að nýju fram að viku 24 þegar megin endapunktur var metin. Í viku 24 gátu sjúklingar sem upphaflega var slembiraðað til að fá óvirka meðferð fengið fyrsta skammtinn af Eylea. Eftir þetta gátu sjúklingar í báðum hópum áfram fengið fleiri inndælingar ef sjúkdómur reyndist þrálátur eða kom fram að nýju.

Munurinn á meðferðarhópunum var tölfræðilega marktækur og sýndi fram á yfirburði Eylea hvað varðar meginendapunktinn (breyting á BCVA) og aukaendapunktinn sem var staðfesting á verkun (hlutfall sjúklinga sem náði aukningu um minnst 15 stafi í BCVA) frá upphafi meðferðar fram í viku 24. Muninum var viðhaldið fyrir báða endapunkta út viku 48.

Nákvæmar niðurstöður greiningar á MYRROR rannsókninni koma fram í töflu 6 og á mynd 5 hér fyrir neðan.

Tafla 6: Verkunarniðurstöður í viku 24 (frumgreining) og viku 48 í MYRROR rannsókninni (heildar greiningarþýði með LOCF^{A)})

Verkunarniðurstöður	MYRROR			
	24 vikur		48 vikur	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Óvirk meðferð (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Óvirk meðferð/ Eylea 2 mg (N = 31)
Meðaltal breytingar á BCVA ^{B)} frá upphafsgildi samkvæmt ETDRS stafastigun (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Munur á LS meðaltali ^{C,D,E)} (95% CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥ 15 stafi frá upphafi.	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Veginn munur ^{D,F)} (95% CI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Tölur við síðustu skoðun

B) BCVA: Besta leiðréttta sjónskerpa

ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki

SD: Staðalfrávik

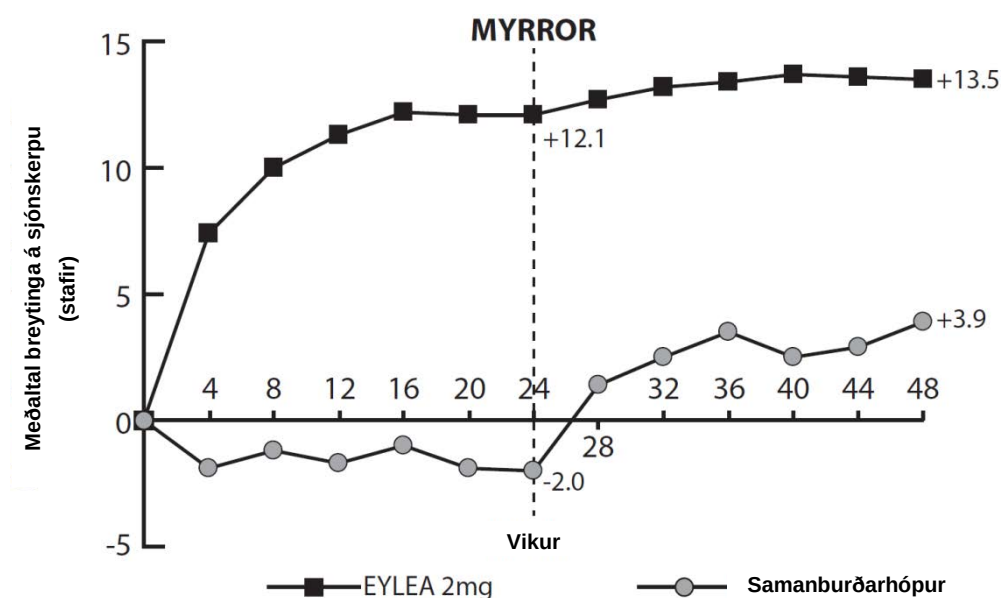
C) LS mean: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA

D) CI: Öryggisbil

E) LS meðaltalsmunur og 95% CI byggt á ANCOVA líkani þar sem meðferðarhópur og land (landsauðkenni) voru bundin áhrif og með BCVA við grunngildi var skýribreyta.

F) Munur og 95% CI eru reiknuð út með Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) prófi sem er aðlagð hverju landi (landsauðkenni).

Mynd 5: Meðal breyting frá upphafi rannsóknar til viku 48 hvað varðar sjónskerpu eftir meðferðarhópum í MYRROR rannsókninni (heildargreiningarþýði, LOCF)



Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Eylea hjá öllum undirhópum barna við votri AMD, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahlvörf

Eylea er gefið beint í glerhlaup til þess að hafa staðbundin áhrif á augað.

Frásog/dreifing

Aflibercept frásogast hægt úr auga inn í blóðrásina eftir lyfjagjöf í glerhlaup og kemur að mestu leyti fram í blóðrásinni sem óvirkur, stöðugur efnaflóki ásamt VEGF; hins vegar getur aðeins „frítt aflibercept“ bundist innrænu VEGF.

Í undirransóknum á lyfjahlvörfum hjá 6 sjúklingum með vota AMD og nýæðamyndun þar sem sýni voru tekin með stuttu millibili reyndist hámarksstyrkur fyrir frítt aflibercept í blóðvökva (C_{max}) lágur, eða að meðalgildi u.þ.b. 0,02 míkrogrömm/ml (á bilinu 0 til 0,054) innan 1 til 3 daga eftir 2 mg inndælingu í glerhlaup, og ógreinanlegur tveimur vikum eftir skömmtum hjá nánast öllum sjúklingum. Aflibercept safnast ekki fyrir í blóðvökva þegar það er gefið í glerhlaup á 4 vikna fresti.

Í dýralíkönnum var meðaltal hámarksstyrks fyrir frítt aflibercept í blóðvökva u.þ.b. 50 til 500 sinnum minni en sá styrkur aflibercepts sem nauðsynlegur er til að hamla líffræðilegri virkni VEGF í blóðrásinni um 50%, en þar varð vart við breytingar á blóðþrýstingi eftir að frítt aflibercept í blóðrás náði u.þ.b. 10 míkrogrömmum/ml og náði grunnildi á ný þegar gildin fóru niður fyrir u.þ.b. 1 míkrogramm/ml. Áætlað er að eftir að sjúklingar fá 2 mg lyfjagjöf í glerhlaup verði meðaltal hámarksstyrks fyrir frítt aflibercept í blóðvökva meira en 100 falt lægra en sá styrkur aflibercepts sem nauðsynlegur var til að bindast VEGF í blóðrásinni (2,91 míkrogrömm/ml) í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Því eru litlar líkur á altækum lyfhrifum, svo sem breytingum á blóðþrýstingi.

Í undirransóknum á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með CRVO, BRVO, DME eða CNV í tengslum við nærsýni, var meðalgildi C_{max} fyrir frítt aflibercept í blóðvökva svipað og voru gildin á bilinu: 0,03 til 0,05 míkrogrömm/ml og einstök gildi voru ekki hærri en 0,14 míkrogrömm/ml. Eftir það minnkaði þéttni frís aflibercepts í blóðvökva yfirleitt í gildi undir eða nálægt neðri mörkum þess sem unnt var að magngreina innan einnar viku; þéttni var komin undir greinanleg mörk fyrir næstu lyfjagjöf 3 vikum síðar hjá öllum sjúklingum.

Brotthvarf

Þar sem Eylea inniheldur prótein hafa engar rannsóknir verið framkvæmdar á umbrotum þess.

Frítt aflibercept binst VEGF og myndar stöðugan og óvirkan efnaflóka. Eins og á við um önnur stór prótein er gert ráð fyrir því að bæði frítt og bundið aflibercept hreinsist út með próteinkljúfandi niðurbroti.

Skert nýrnastarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir voru framkvæmdar með Eylea á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Við lyfjahvarfagreiningu á sjúklingum í VIEW2 rannsókninni, þar sem 40% voru með skerta nýrnastarfsemi (24% væga, 15% miðlungs mikla og 1% alvarlega), varð ekki vart við neinn mun hvað varðar styrk virks lyfs í blóðvökva í kjölfar lyfjagjafar í glerhlaup á 4 eða 8 vikna fresti.

Svipaðar niðurstöður sáust hjá sjúklingum með CRVO í GALILEO rannsókninni og hjá sjúklingum með DME í VIVID^{DME} rannsókninni og hjá sjúklingum með CNV í tengslum við nærsýni í MYRROR rannsókninni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í forklínískum rannsóknum á eiturvekunum eftir endurtekna skammta komu eiturvekanir einungis fram við skömmtun sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtun fyrir menn eftir lyfjagjöf í glerhlaup að litlu skipti fyrir klíniska notkun.

Tæring og sáramyndun komu fram í stuðlaþekju (respiratory epithelium) í nefskeljum hjá öpum sem fengu aflibercept í glerhlaup við meiri altæka útsetningu en sem nemur hámarksútsetningu fyrir menn.

Hámarksútsetning byggð á $C_{\max}$ og AUC gildum fyrir frítt aflibercept var u.þ.b. 200- og 700-falt meiri, í þessari röð, en sambærileg gildi sem fram kom hjá mönnum í kjölfar 2 mg skammts í glerhlaup. Við skammta án mælanlegra aukaverkana (NOEL, *No Observed Adverse Effect Level*) sem nemur 0,5 mg/auga hjá öpum var altæk útsetning 42- og 56-falt meiri byggð á $C_{\max}$ og AUC gildum, í þessari röð.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á stökkbreytingar- eða krabbameinsvaldandi áhrifum aflibercepts.

Áhrif aflibercepts á þroska í móðurkviði kom fram í rannsóknum á þroska fóstura og fósturvísa hjá ungafullum kaninum við lyfjagjöf í bláæð sem nam (3 til 60 mg/kg) og undir húð (0,1 til 1 mg/kg). NOEL gildi móður komu fram við skammt sem nam 3 mg/kg eða 1 mg/kg, í þessari röð. Ekki komu fram NOEL gildi varðandi þroska. Við 0,1 mg/kg skammtana var altæk útsetning byggð á $C_{\max}$ og heildar AUC gildum fyrir frítt aflibercept u.þ.b. 17- og 10-falt meiri, í þessari röð, en sambærileg gildi sem fram kom hjá mönnum í kjölfar 2 mg skammts í glerhlaup.

Áhrif á frjósemi karl- og kvendýra voru metin í 6 mánaða rannsókn á öpum þar sem aflibercept var gefið í bláæð í skömmtum á bilinu 3 til 30 mg/kg. Vart varð við tíðaleyfi og óreglulegar tíðir í tengslum við breytingar á æxlunarhormónum hjá kvendýrum og breytingar á byggingu og hreyfigetu sáðfrumna við allar skammtastærðir. Byggt á $C_{\max}$ og AUC gildum fyrir frítt aflibercept við 3 mg/kg skammta í bláæð var altæk útsetning u.þ.b. 4.900-falt og 1.500-falt meiri, í þessari röð, en útsetning sem fram kom hjá mönnum í kjölfar 2 mg skammts í glerhlaup. Allar breytingar voru afturkræfar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Pólýsorbit 20 (E 432)
Natríum tvívetnisfosfat einhýdrat (til pH aðlögunar)
Tvínatríum vetnisfosfat sjöhýdrat (til pH aðlögunar)
Natríumklóríð
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma má órofið hettuglas utan kælís við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst. Eftir opnun hettuglassins skal meðhöndla lyfið að viðhafðri smitgát.

6.5 Gerð íláts og innihald

Lausn í hettuglasi (gler af gerð I), með tappa (elastómer gúmmí) og 18 G síunál. Hvert hettuglas inniheldur nýtanlegt rúmmál sem nemur a.m.k. 0,1 ml. Pakkningastærð með 1 hettuglasi + 1 síunál.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hettuglasið er einnota og eingöngu til inndælingar í eitt auga.

Hettuglasið inniheldur meira en ráðlagðan skammt sem nemur 2 mg af aflibercepti (jafngildir 0,05 ml). Farga þarf umframrúmmáli áður en lyfið er gefið.

Skoða á lausnina með tilliti til agna og/eða mislitunar eða annarra útlitsbreytinga áður en lyfið er gefið. Ef vart verður við eitthvað af þessu á að farga lyfinu.

Síunál:

Síunál (Blunt Filter (Fill) Needle), ekki til inndælingar í húð.

Ekki á að gufusæfa síunálina.

Síunálin er án pýrógena. Ekki á að nota hana ef umbúðir hennar eru skemmdar.

Farga á notaðri síunál í viðurkennt nálarhelt ílát.

Varúð: Endurnotkun síunála getur leitt til sýkinga eða annarra sjúkdóma/áverka.

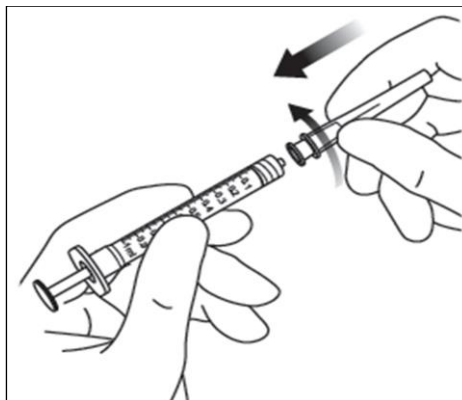
Við inndælingu í glerhlaup skal nota 30 G x ½ " inndælingarnál.

Leiðbeiningar um notkun hettuglass:

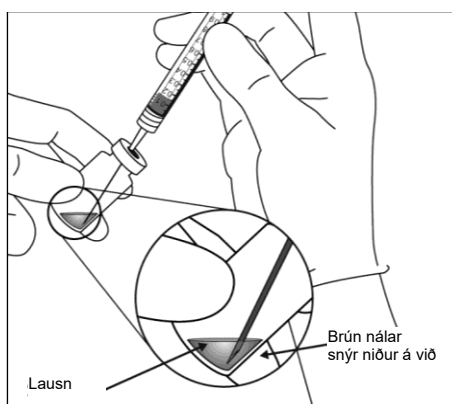
1. Fjarlægðu plastlokið og sótthreinsaðu ytra borð gúmmítappa hettuglassins.



2. Festu 18 G, 5-míkron síunálina sem fylgir öskjunni á sæfða 1 ml sprautu með Luer læsingu.

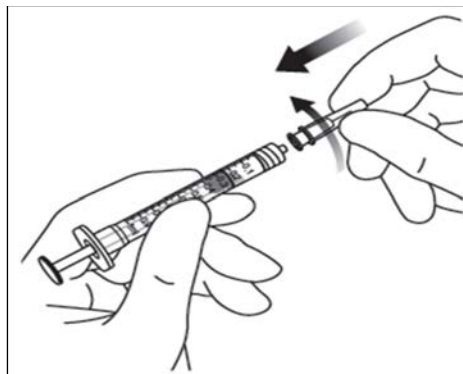


3. Þrýstu síunálinni niður í miðjan tappann á hettuglasinu þar til nálin er komin alveg á kaf og oddur hennar nær botni hettuglassins eða brúninni á botni hettuglassins.
4. Dragðu allt innihald Eylea hettuglassins upp í sprautuna að viðhafðri smitgát, haltu hettuglasinu uppréttu og hallaðu því örlítið til þess að auðvelt sé að ná öllu lyfinu upp. Tryggið að skáskorinn oddur síunálarinnar sé á kafi í lausninni, til að draga úr því að loft berist í sprautuna. Hallaðu hettuglasinu sitt á hvað meðan lyfið er dregið upp þannig að oddur nálarinnar haldist á kafi í lausninni.

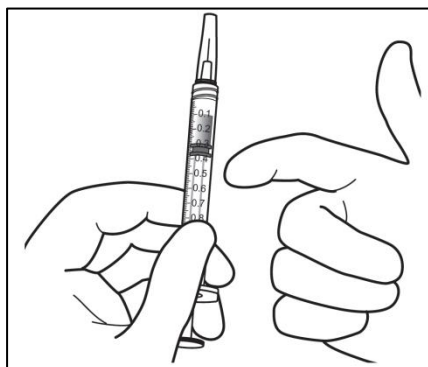


5. Gakktu úr skugga um að stimpilstöngin sé nægilega langt dregin út þegar hettuglasið er tæmt svo síunálin tæmist alveg.
6. Fjarlægðu síunálina og fargaðu henni á viðeigandi hátt. Athugið: Ekki skal nota síunál til inndælingar í glerhlaup.

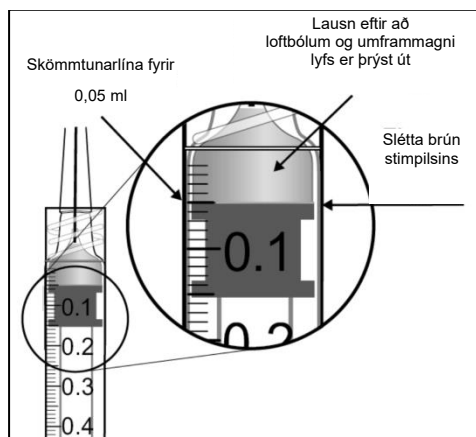
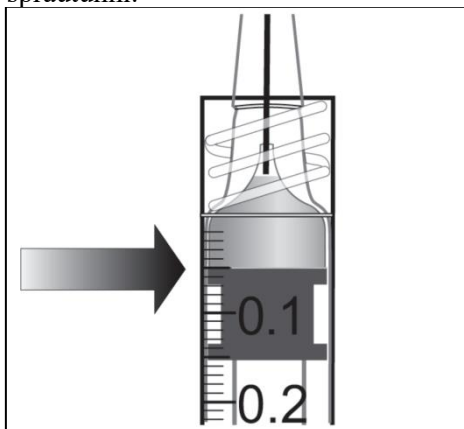
7. Skrófaðu 30 G x ½ " inndælingarnál með þéttu handtaki á sprautuoddinn með Luer læsingunni, að viðhafðri smitgát.



8. Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp og athugaðu hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skaltu slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar fljóta alla leið upp.



9. Fjarlægðu loftbólur og þrýstu út umframmagni lyfs með því að þrýsta hægt á stimpilinn þannig að slétta brún stimpilsins beri við línuna sem merkt er 0,05 ml á sprautunni.



10. Hettuglasið er einnota. Gjöf fleiri skammta úr sama hettuglasi getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/797/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. júlí 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 114,3 mg af aflibercept*.

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn

Hvert hettuglas inniheldur 30,1 mg af aflibercept í 0,263 ml af lausn. Þetta veitir nýtanlegt magn sem nemur stökum 0,07 ml skammti og inniheldur 8 mg af aflibercept.

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 21 mg af aflibercept í 0,184 ml lausn. Þetta veitir nýtanlegt magn sem nemur stökum 0,07 ml skammti og inniheldur 8 mg af aflibercept.

* Aflibercept er samrunaprótein sem myndað er úr hlutum af utanfrumusvæðum 1 og 2 úr mannaviðtaka fyrir æðabelsvaxtarþátt (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), sem skeytt er saman við Fc hluta úr manna IgG1 og framleitt í K1-frumum úr eggjastökkum kínerskra hamstra (CHO-K1) með raðbrigða DNA tækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af stungulyfi, lausn, inniheldur 0,3 mg af pólýsorbati 20 (E 432).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn

Tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða ljósgul, jafnþrýstin lausn með sýrustigið (pH) 5,8.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eylea er ætlað fullorðnum til meðferðar á

- aldurstengdri (votri) sjónudepilsrýrnun með nýæðamyndun (nAMD, *neovascular age-related macular degeneration*) (sjá kafla 5.1),
- sjónskerðingu vegna sjónudepilsþjúgs af völdum sykursýki (DME, *diabetic macular oedema*) (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eylea skal aðeins gefið af sérhæfðum lækni sem reynslu hefur af því að gefa inndælingar í glerhlaup.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 8 mg af aflibercepti, sem jafngildir 0,07 ml af lausn. Skammturinn er sá sami fyrir ábendingarnar nAMD og DME. Fyrir 8 mg skammtinn þarf að nota 114,3 mg/ml af Eylea.

Eylea meðferð er hafin með einni inndælingu á mánuði þrisvar í röð. Tímabil milli inndælinga má lengja í allt að 4 mánuði með hliðsjón af mati læknisins á sjónmælingum og/eða skoðun á augnbotni. Í kjölfarið má lengja það í allt að 5 mánuði, svo sem með framlengdri meðferð, á meðan stöðugri sjón og/eða ástandi augnbotns er viðhaldið (sjá kafla 5.1).

Ef sjón og/eða ástand augnbotns versna á að stytta tímann sem líður milli inndælinga til að bregðast við því, samkvæmt ákvörðun læknisins. Stysta bil milli tveggja inndælinga í viðhaldsmeðferð er 2 mánuðir.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á gjöf fleiri en þriggja mánaðarlegra 8 mg skammta af Eylea í röð.

Byggja skal tíðni eftirlits á ástandi sjúklingsins og mati læknisins. Sjá tilvik þar sem stöðva skal meðferð í kafla 4.4.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á Eylea hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Fyrirliggjandi gögn gefa ekki til kynna þörf á aðlögun skammta af Eylea hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Fyrirliggjandi gögn gefa ekki til kynna þörf á aðlögun skammta af Eylea hjá þessum sjúklingum.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Eylea 114,3 mg/ml hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engin viðeigandi not eru fyrir Eylea 114,3 mg/ml við nAMD og DME hjá þessum aldurshópum.

Lyfjagjöf

Eylea er aðeins ætlað til inndælingar í glerhlaup.

Inndælingar í glerhlaup skulu framkvæmdar samkvæmt læknisfræðilegum stöðlum og samþykktum notkunarráðleggingum, af sérhæfðum lækni sem reynslu hefur af því að gefa inndælingar í glerhlaup. Almennt skal tryggja nægilega deyfingu og smitgát, m.a. með staðbundnu örverudrepanði efni sem hefur breiða verkun (t.d. póvidon joð borið á húð kringum augað, augnlok og yfirborð augans). Mælt er með að sótthreinsa hendur og nota sæfða hanska, sæfðan dúk og sæfða augnlokaklemmu (vökustaur).

Stinga á sprautunálinni inn í glerhlaupið 3,5 til 4,0 mm aftan við glærubrún (limbus), forðast lárétu miðlinu augans og miða að miðju augnknattarins. Inndælingarrúmmálinu, 0,07 ml, er síðan sprautað inn. Notaðu ætti aðra stungustaði fyrir síðari inndælingar.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum strax eftir inndælingu í glerhlaup með tilliti til aukins augnþrýstings. Viðeigandi eftirlit getur falist í því að fylgjast með gegnflæði í sjóntaugarhöfði eða nota spennumæli. Sæfður ástungubúnaður skal vera til taks er á þarf að halda.

Í kjölfar inndælingar í glerhlaup skal gefa sjúklingum fyrirmæli um að tilkynna tafarlaust um einkenni sem kunna að gefa til kynna augnknattarbólgu (t.d. augnverk, augnroða, ljósfælni, þokusýn).

Hvert hettuglas eða áfyllta sprautu skal aðeins nota til meðferðar á einu auga.
Í kjölfar inndælingar skal farga ónotuðu lyfi og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efniinu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sýking í auga eða kringum auga.
- Alvarleg, virk bólga í auga.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Viðbrögð sem tengjast inndælingu í glerhlaup

Inndæling í glerhlaup, meðal annars með Eylea, hefur tengst augnknattarbólgu, bólgu innan augans, sjónulosi, sjónurofi og dreri vegna áverka (sjá kafla 4.8). Ávallt skal nota rétta smitgátartækni við inndælingu Eylea. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að greina tafarlaust frá einkennum sem bent geta til augnknattarbólgu eða annarra ofangreindra kvilla og þau skulu meðhöndluð á viðeigandi hátt.

Aukinn þrýstingur innan augans

Skammvinn aukning á þrýstingi innan augans hefur komið fram innan 60 mínútna eftir inndælingu í glerhlaup, meðal annars með Eylea (sjá kafla 4.8). Því þarf að hafa eftirlit með augnþrýstingnum og gegnflæði í sjóntaugarhöfði og meðhöndla á viðeigandi hátt. Viðhafa skal sérstaka aðgát hjá sjúklingum með gláku sem ekki hefur tekist að meðhöndla nægilega vel (gefið ekki inndælingu með Eylea þegar augnþrýstingur er ≥ 30 mmHg).

Ónæmisvaldandi áhrif

Þar sem um próteinlyf er að ræða er hugsanlegt að aflibercept hafi ónæmisvaldandi áhrif (sjá kafla 5.1). Ráðleggja á sjúklingum að tilkynna öll einkenni bólgu í auga, t.d. verk, ljósfælni eða roða, sem geta verið klínísk einkenni ofnæmis.

Altæk áhrif

Tilkynnt hefur verið um altæk áhrif, m.a. blæðingar annars staðar en í augum og segarek í slagæðum, eftir inndælingu VEGF hemla í glerhlaup og fræðilega er hætt á að þessi tilvik tengist hömlun á virkni VEGF (sjá kafla 4.8).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við meðferð sjúklinga með nAMD og DME sem hafa sögu um heilaslag, skammvinn blóðþurrðarköst eða hjartadrep á síðustu 6 mánuðum. Sýna ber aðgát við meðferð slíkra sjúklinga.

Meðferð samtímis í bæði augu

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun þess að veita meðferð með Eylea 114,3 mg/ml í hvort auga, sem gefið er samtímis í bæði augu (sjá kafla 5.1). Ef veitt er meðferð samtímis í bæði augu getur það leitt til aukinnar altækrar útsetningar, sem getur aukið hættuna á altækum aukaverkunum.

Samtímis notkun annarra lyfja sem vinna gegn virkni vaxtarþáttar nýæðamyndunar (vascular endothelial growth factor, VEGF)

Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun Eylea samtímis öðrum lyfjum sem vinna gegn virkni VEGF (til altækrar notkunar eða notkunar í auga).

Meðferð stöðvuð

Stöðva skal meðferð ef um er að ræða:

- minnkun á bestu leiðréttu sjónskerpu (best-corrected visual acuity, BCVA) um ≥ 30 stafi borið saman við síðustu mælingu á sjónskerpu
- sjónulos (rhegmatogenous retinal detachment) eða 3. eða 4. stigs göt í miðgróf
- sjónurof
- blæðingu undir sjónu sem nær inn í miðju sjóngrófar (fovea) eða ef blæðingin er $\geq 50\%$ af samanlögðu skemmda svæðinu
- áætlaða eða framkvæmda skurðaðgerð innan auga 28 dögum fyrir eða eftir upphaf meðferðar.

Rof í litþekju sjónhimnu

Áhættuþættir í tengslum við myndun rofs í litþekju sjónhimnu í kjölfar meðferðar við nAMD sem vinna gegn VEGF, eru meðal annars stórt og/eða hátt los á litþekju sjónhimnu. Þegar meðferð með aflibercept er hafin skal sýna aðgát hvað varðar sjúklinga með þessa áhættuþætti fyrir rofi í litþekju sjónhimnu.

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota öryggja getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea 114,3 mg/ml í glerhlaup (sjá kafla 4.6).

Sjúklingahópar með takmarkaðar upplýsingar

Aðeins er takmörkuð reynsla af meðferð með Eylea hjá sjúklingum með sykursýki sem eru með HbA1c yfir 12% eða með sjónukvilla af völdum sykursýki með nýæðamyndun. Eylea hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með virkar almennar sýkingar eða hjá sjúklingum með aðra augnsjúkdóma samtímis, svo sem sjónulos eða gat í miðgróf sjónu. Ekki er heldur nein reynsla af meðferð með Eylea hjá sjúklingum með sykursýki ef ekki hefur tekist að meðhöndla háþrýsting. Læknirinn skal hafa þennan skort á upplýsingum í huga við meðferð slíkra sjúklinga.

Upplýsingar um hjálparefni

Lyfið inniheldur 0,021 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,07 ml skammti, sem jafngildir 0,3 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea 114,3 mg/ml í glerhlaup.

Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun aflibercepts á meðgöngu.

Dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota Eylea 114,3 mg/ml á meðgöngu nema hugsanlegur árangur af meðferð vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstur.

Brjóstagjöf

Samkvæmt mjög takmörkuðum gögnum um menn gæti aflibercept verið skilið út í brjóstamjólk í litlu magni. Aflibercept er stór próteinsameind og búist er við að það magn sem ungbarn gæti fengið í sig sé hverfandi. Áhrif aflibercepts á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti eru ekki þekkt.

Í varúðarskyni er ráðlagt að gefa ekki brjóst meðan á notkun Eylea 114,3 mg/ml stendur.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi hjá mönnum. Niðurstöður úr dýrarannsóknunum þar sem altæk útsetning var mikil gefa til kynna að aflibercept geti skert frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Inndæling Eylea hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla vegna tímabundinna sjóntruflana sem tengjast inndælingunni eða augnskoðuninni. Sjúklingar ættu ekki að aka eða nota vélar fyrir en sjónin er orðin nægilega góð á ný.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Alvarlegar aukaverkanir voru drer (8,2%), blæðing í sjónu (3,6%), hækkaður augnþrýstingur (2,8%), blæðing í glerhlaupi (1,2%), drer innan augasteinshýðis (0,9%), drer á augasteini (0,6%), sjónulos (0,6%) og sjónurof (0,5%).

Þær aukaverkanir sem oftast varð vart við hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Eylea 114,3 mg/ml voru drer (8,2%), minnkuð sjónskerpa (4,4%), augngrugg (4,0%), tárublæðing (3,8%), glerhlaupslos (3,7%), blæðing í sjónu (3,6%), hækkaður augnþrýstingur (2,8%) og augnverkur (2,0%).

Öryggissniðið sem fram kom í klínísku rannsóknunum þremur var sambærilegt hjá sjúklingum sem fengu Eylea 114,3 mg/ml (N=1.217) og Eylea 40 mg/ml (N=556) og hjá sjúklingum með nAMD og DME.

Tafla yfir aukaverkanir

Heildar öryggisþýði í 3 klínískum II/III. stigs rannsóknum (CANDELA, PULSAR, PHOTON) var 1.217 sjúklingar sem fengu meðferð með Eylea 114,3 mg/ml.

Öryggisupplýsingarnar sem fram koma hér á eftir fela í sér allar aukaverkanir sem tilkynnt var um og geta hugsanlega tengst inndælingarferlinu eða notkun lyfsins.

Aukaverkanirnar eru skráðar samkvæmt líffæraflokkum og eftirfarandi tíðniflokkum: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Allar aukaverkanir meðferðar með lyfinu sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með nAMD eða DME sem fengu meðferð með Eylea 114,3 mg/ml í II/III. stigs rannsóknum eða eftir markaðssetningu lyfsins

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi*
Augu	Algengar	Drer, aukinn augnþrýstingur, augngrugg, losun glerhlaups, blæðing í glerhlaupi, blæðing í sjónu, skert sjónskerpa, augnverkur, tárublæðing, depilglærubólga, skrámur á hornhimnu
	Sjaldgæfar	Sjónulos, rof sjónu, rof í litþekju sjónhimnu, losun litþekju sjónhimnu, æðahjúpsbólga (uveitis), lithimnubólga (iritis), litu- og brárkleggjabólga (iridocyclitis), glerhlaupsbólga (vitritis), drer á augasteinsberki, drer á augasteini, drer innan augasteinsnýðis, glærufléiður, þokusýn, verkur á stungustað, tilfinning um aðskotahlut í auga, aukin táramyndun, blæðing á stungustað, blóðsöfnun við táru, bjúgur í augnloki, blóðhlaupið auga, erting á stungustað
	Mjög sjaldgæfar	Glærubjúgur, ógegnisæi augasteins, sjónurýrnun, erting í augnloki
	Tíðni ekki þekkt	Hvítubólga (scleritis)**

* Tilkynningar um ofnæmi fólu í sér útbrot, kláða, ofsakláða.

** Tilkynnt eftir markaðssetningu lyfsins

Einnig er talið að búast megi við eftirfarandi aukaverkunum Eylea 40 mg/ml við notkun á Eylea 114,3 mg/ml en ekki hefur verið tilkynnt um þær í klínískum rannsóknum með Eylea 114,3 mg/ml: óeðlileg tilfinning í auganu, skemmd í glæruþekju, roði í framhólfi augans, innri augnknattarbólga, blinda, drer af völdum áverka, framhólfsgröftur, alvarleg bráðafnæmis/bráðafnæmislík viðbrögð.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir sem tengjast lyfjaflokki

Slagæðasegarek (ATE) er aukaverkun sem hugsanlega tengist hemlun VEGF. Fræðilegur möguleiki á slagæðasegareki, þ.m.t. heilablóðfalli og hjartadrep, er fyrir hendi í kjölfar notkunar VEGF hemla í glerhlaup. Tíðni slagæðasegareks var lág í klínískum rannsóknum á aflibercepti hjá sjúklingum með nAMD og DME. Enginn teljandi munur sást milli hópa sem fengu Eylea 114,3 mg/ml og samanburðarhópa sem fengu Eylea 40 mg/ml, óháð ábendingu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtn

Ofskömmtn með auknu inndælingarmagni kann að hækka augnþrýsting. Ef vart verður við ofskömmtn skal því fylgjast með augnþrýstingi og hefja viðeigandi meðferð ef lækinn sem meðferðina annast telur slíkt nauðsynlegt (sjá kafla 4.4 og 6.6).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til augnlækninga/lyf sem draga úr nýmyndun æða, ATC-flokkur: S01LA05

Aflibercept er raðbrigða samrunaprótein, myndað úr hlutum af utanfrumusvæðum 1 og 2 úr manna VEGF-viðtaka sem skeytt er saman við Fc hluta úr manna IgG1.

Aflibercept er framleitt í K1-frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (CHO-K1) með raðbrigða DNA tækni.

Verkunarháttur

Æðabelsvaxtarþáttur-A (VEGF-A) og fylgjuvaxtarþáttur (PlGF) tilheyra VEGF hópi æðamyndandi þátta sem geta virkað sem öflugir vaxtarhvetjandi þættir, efnasæknir þættir og þættir sem tengjast æðagegndræpi fyrir æðabelsfrumur. VEGF virkar fyrir tilstilli tveggja týrosínkínasaviðtaka; VEGFR-1 og VEGFR-2 sem er að finna á yfirborði æðabelsfrumna. PlGF binst aðeins VEGFR-1, sem er einnig að finna á yfirborði hvítkorna. Of mikil virkjun þessara viðtaka fyrir tilstilli VEGF-A getur valdið sjúklegri nýæðamyndun og of miklu gegndræpi æða. PlGF getur virkað sjálfstætt til að virkja VEGFR-1 til að stuðla að bólgusvörun í sjónhimnu og vitað er að það eykst við sjúklegar aðstæður eins og við nAMD, sykursýkissjónukvilla (DR), DME og lokun bláæðar í sjónu (RVO).

Lyfhrif

Aflibercept virkar sem leysanlegur agnviðtaki (decoy receptor) sem binst VEGF-A og PlGF með meiri sækni en náttúrulegir viðtakar þeirra og getur þar með hamið bindingu og virkjun þessara sammerkta VEGF viðtaka.

Í dýrarannsknum gat aflibercept komið í veg fyrir sjúklega nýæðamyndun og æðaleka í mörgum mismunandi augnsjúkdómalíkönum.

nAMD

nAMD lýsir sér í sjúklegri nýæðamyndun í æðu (CNV, *pathological choroidal neovascularisation*). Leki blóðs og vökva vegna sjúklegrar nýæðamyndun í æðu getur valdið bjúg í sjónu og/eða blæðingu undir/innan sjónu sem veldur skertri sjónskerpu.

Lyfhrifum aflibercepts 114,3 mg/ml sem gefið er á 12 vikna fresti (8Q12) og 16 vikna fresti (8Q16) er lýst með samanburði við aflibercept 40 mg/ml sem gefið er á 8 vikna fresti við nAMD. Þessi áhrif eru sýnd sem breyting á stærð nýæðamyndunar í æðu (CNV) frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 12, breyting á samanlögðu skemmdu svæði frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 48, 60 og 96 og breyting á þykkt í miðri sjónhimnu (CRT) frá upphafi rannsóknarinnar.

Í samanteknum hópi sjúklinga sem fengu meðferð á 12 vikna fresti (8Q12) eða á 16 vikna fresti (8Q16) dró úr umfangi nýæðamyndunar í æðu (meðaltal minnstu fervika (LS), byggt á blönduðu líkani fyrir endurteknar mælingar (MMRM, mixed model for repeated measurements)) í viku 12 um $-1,63 \text{ mm}^2$, samanborið við $-1,17 \text{ mm}^2$ hjá sjúklingum sem fengu meðferð á 8 vikna fresti (2Q8).

Tafla 2: Lyfhrifabreytur (fullt greiningarsett) í PULSAR rannsókninni

Verkunarniðurstöður	Vika	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Breyting á samanlögðu skemmdu svæði frá upphafsgildi [mm²]				
LS meðaltal ^A	12	-0,55		-0,30
Hreint meðaltal (SD), mælt	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS meðaltal (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Munur á LS meðaltali (95% CI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Hreint meðaltal (SD), mælt	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS meðaltal (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Munur á LS meðaltali (95% CI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Hreint meðaltal (SD), mælt	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
LS meðaltal (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Munur á LS meðaltali (95% CI) ^{A,B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A Meðaltal minnstu fervika (LS meðaltal), öryggisbil (CI) og p-gildi byggt á MMRM með mælingu á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) frá upphafi rannsóknar sem skýribreytu, meðferðarhóp sem þátt, heimsóknar- og lagskiptingarbreytur notaðar við slembiröðun (heimshluti, flokkun BCVA í upphafi rannsóknar) sem fasta þætti sem og skilyrði fyrir víxlverkun á milli BCVA í upphafi og heimsóknar og fyrir víxlverkun á milli meðferðar og heimsóknar.

^B Tölulegur mismunur er Eylea 8Q12- eða 8Q16-hópar mínus 2Q8-hópar, í þeirri röð.

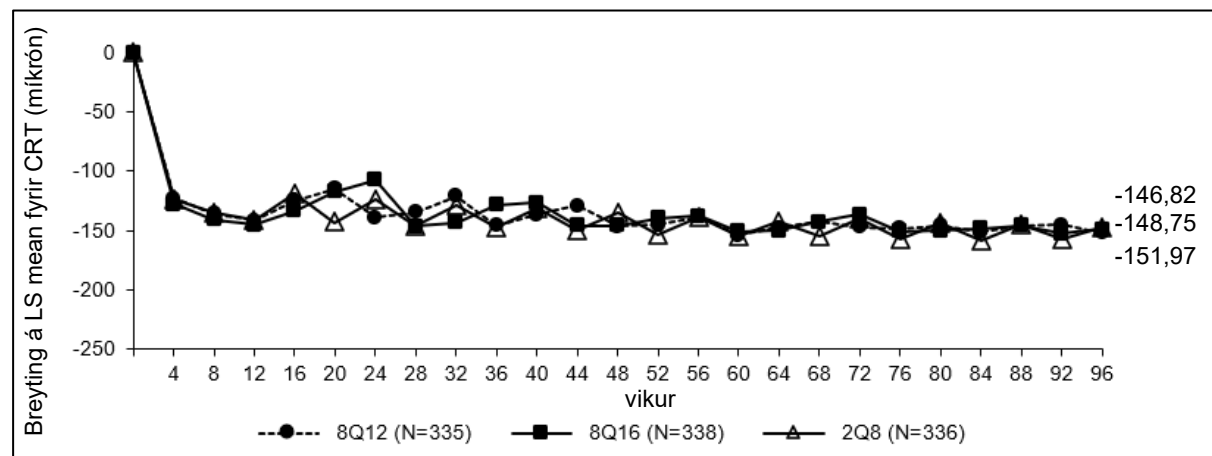
CI: Öryggisbil

LS: Minnstu fervik

SD: Staðalfrávik

SE: Staðalskekkja

Mynd 1: Breyting á meðaltali minnstu fervika (LS mean) fyrir þykkt í miðri sjónhimnu (CRT) frá upphafsgildi að viku 96 (fullt greiningarsett) í PULSAR rannsókninni



DME

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki einkennist af auknu gegndræpi æða og skemmdum í háræðum sjónu sem geta dregið úr sjónskerpu.

Lyfhrifum aflibercepts 114,3 mg/ml sem gefið er á 12 vikna fresti (8Q12) og 16 vikna fresti (8Q16) er lýst með samanburði við aflibercept 40 mg/ml sem gefið er á 8 vikna fresti við DME. Þessi áhrif eru

sýnd sem breyting á lekasvæði frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 48, 60 og 96.

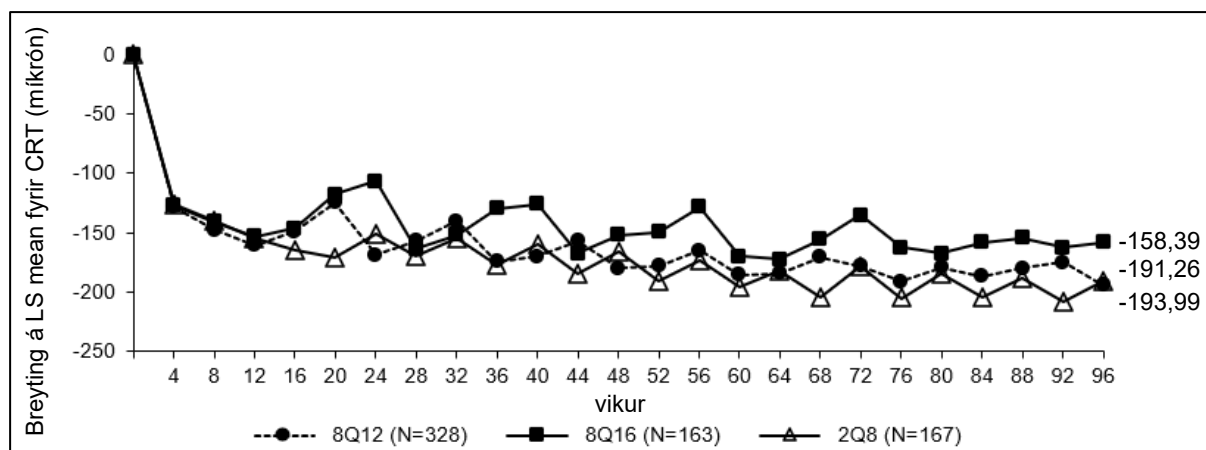
Tafla 3: Lyfhrifabreytur (fullt greiningarsett) í PHOTON rannsókninni

Verkunarniðurstöður	Vika	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Breyting á lekasvæði^A frá upphafsgildi [mm²]				
Hreint meðaltal (SD), mælt	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 byggt á mælingum á æðamyndun með flúrljómun (fluorescein angiography)

SD: Staðalfrávik

Mynd 2: Breyting á meðaltali minnstu fervika (LS mean) fyrir þykkt í miðri sjónhimnu (CRT) frá upphafsgildi að viku 96 (fullt greiningarsett) í PHOTON rannsókninni



Mótefnamyndun

Eftir gjöf Eylea 114,3 mg/ml í allt að 96 vikur greindust mótefni gegn Eylea 114,3 mg/ml, sem komu fram við meðferðina, hjá 2,5% til 4,4% sjúklinga sem fengu meðferð við DME og nAMD. Engar vísbendingar sáust um áhrif mótefna gegn lyfinu á lyfjahvörf, verkun eða öryggi.

Klínísk verkun og öryggi

nAMD

Markmið rannsókna

Öryggi og verkun Eylea 114,3 mg/ml voru metin í slembiraðaðri, fjölsetra, tvíblindaðri rannsókn með virkum samanburði (PULSAR) hjá sjúklingum með ómeðhöndlaða nAMD.

Aðalmarkmiðið var að ákvarða hvort meðferð með Eylea 114,3 mg/ml á 12 vikna fresti (8Q12) eða 16 vikna fresti (8Q16) framkallaði breytingu á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) sem væri ekki síðri (non-inferior) en við meðferð með Eylea 40 mg/ml á 8 vikna fresti hjá sjúklingum með nAMD.

Aukamarkmiðin voru að ákvarða áhrif Eylea 114,3 mg/ml samanborið við Eylea 40 mg/ml á líffærafræðilega og aðra sjónræna mælikvarða á svörun og að meta öryggi, mótefnamyndun og lyfjahvörf aflibercepts.

Aðalendapunktur verkunar var breyting á BCVA frá upphafi rannsóknar samkvæmt mælingu á stafafjölda í rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) í viku 48.

Lykilaukaendapunktur var breyting á BCVA frá upphafi rannsóknar að viku 60 og hlutfall sjúklinga án vökva í sjónu (intraretinal fluid, IRF) og án vökva utan sjónu (subretinal fluid, SRF) á miðlægu undirsviði sjónu í viku 16.

Aðrir aukaendapunktur voru meðal annars hlutfall sjúklinga sem náðu a.m.k. 15 stafa aukningu á BCVA frá upphafi rannsóknar að viku 48, hlutfall sjúklinga sem náðu ETDRS stafastigi sem var a.m.k. 69 (jafngildir u.þ.b. 20/40 á Snellen) í viku 48 og breyting á heildarstigum á NEI-VFQ-25 spurningalista um sjónræna virkni (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) frá upphafi rannsóknar að viku 48.

Í PULSAR rannsókninni fengu alls 1.009 sjúklingar meðferð. Sjúklingunum var raðað í hlutfallinu 1:1:1 í 1 af 3 samhliða meðferðarhópum:

1. Eylea 114,3 mg/ml gefið á 12 vikna fresti (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml gefið á 16 vikna fresti (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml gefið á 8 vikna fresti (2Q8)

Allir sjúklingar fengu upphaflega 3 inndælingar með þeim skammti sem þeim var úthlutað, á 4 vikna fresti.

Samkvæmt rannsóknaráætlun átti að stytta bilið milli inndælinga hjá sjúklingum í 8Q12- og 8Q16-hópnum ef bæði eftirfarandi skilyrði voru uppfyllt:

1. > 5 stafa tap á BCVA frá viku 12, og
2. > 25 míkrona aukning á þykkt í miðri sjónhimnu (CRT) frá viku 12, ný blæðing eða nýæðamyndun í miðjudæld

Auk þess voru sjúklingar í 8Q12- og 8Q16-hópnum sem héldu sama bili eða það var stýtt á fyrsta ári, gjaldgengir til að fá bilið lengt (í 4 vikna þrepum) frá og með viku 52 samkvæmt rannsóknaráætlun ef eftirfarandi skilyrði voru uppfyllt:

1. < 5 stafa tap á BCVA frá viku 12, og
2. enginn vökvi í miðlægu undirsviði sjónu samkvæmt sjónhimnusneiðmynd (optical coherence tomography, OCT), og
3. engin ný blæðing eða nýæðamyndun í miðjudæld.

Skammtabilinu var haldið hjá sjúklingum sem uppfylltu ekki skilyrði fyrir styttingu eða lengingu bilsins. Lágmarksbil á milli inndælinga var 8 vikur hjá öllum hópnum. Sjúklingar með sjúkdóm í báðum augum voru gjaldgengir til að fá meðferð með Eylea 40 mg/ml eða öðru VEGF-lyfi í hitt augað.

Eiginleikar sjúklinga við upphaf rannsóknar

Aldur sjúklinga var á bilinu 50 til 96 ár og meðalaldurinn var 74,5 ár.

Um það bil 92% (309/335) sjúklinga og 87% (295/338) sjúklinga sem slembiraðað var í 8Q12- og 8Q16-hópnum, í þeirri röð, voru 65 ára eða eldri og u.þ.b. 51% (172/335) og 51% (171/338) voru 75 ára eða eldri.

Niðurstöður

Sjúklingar í 8Q12-, 8Q16 og 2Q8-hópnum sem luku viku 48 fengu að miðgildi (meðaltal) 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) og 7,0 (6,9) inndælingar, í þeirri röð.

Í viku 48 hélst skammtabil hjá 79,4% sjúklinga í 8Q12-hópnum 12 vikur og hjá 76,6% sjúklinga í 8Q16-hópnum hélst það 16 vikur.

Sjúklingar í 8Q12-, 8Q16 og 2Q8-hópnum sem luku viku 60 fengu að miðgildi (meðaltal) 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) og 9,0 (8,8) inndælingar, í þeirri röð.

Í viku 60 var skammtabil hjá 43,1% sjúklinga í 8Q12-hópnum lengt í 16 vikur og hjá 38,5% sjúklinga í 8Q16-hópnum var það lengt í 20 vikur.

Sjúklingar í 8Q12-, 8Q16 og 2Q8-hópnum sem luku viku 96 fengu að miðgildi (meðaltal) 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) og 13,0 (12,8) inndælingar, í þeirri röð.

Í viku 96 höfðu 71,0% sjúklinga í sameinuðum 8Q12- og 8Q16-hópunum náð skammtabili sem var ≥ 16 vikur, 46,8% sjúklinganna höfðu náð skammtabili sem var ≥ 20 vikur og 27,8% sjúklinganna höfðu náð skammtabili sem var 24 vikur, auk þess sem árangur varðandi sjón og ástand augnbots hólst.

Sýnt var fram á að meðferð með 8Q12 og 8Q16 væri ekki síðri og klínískt jafngild meðferð með 2Q8 hvað varðar aðalendapunkt verkunar, „meðalbreyting á BCVA í viku 48“ og lykilaukaendapunktinn „meðalbreyting á BCVA í viku 60“. Meðferðaráhrif af Eylea 114,3 mg/ml hvað varðar meðalbreytingu á BCVA héldust til og með viku 96.

Ennfremur var sýnt fram á að meðferð með Eylea (samsettir 8Q12- og 8Q16-hópar) hefði yfirburði fram yfir meðferð með 2Q8 hvað varðar lykilaukaendapunkt verkunar, „hlutfall sjúklinga án vökva í sjónu (IRF) og án vökva utan sjónu (SRF) á miðlægu undirsviði sjónu í viku 16“ (sjá töflu 4).

Tafla 4: Verkunarniðurstöður úr PULSAR rannsókninni

Verkunarniðurstöður	Vika	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Breyting á BCVA frá upphafsgildi samkvæmt mælingu ETDRS stafastigs ^D				
Hreint meðaltal (SD), mælt	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS meðaltal (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Munur á LS meðaltali (95% CI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-gildi (einhliða mæling á sambærilegri virkni við 4 stafa mörk) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Hreint meðaltal (SD), mælt	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS meðaltal (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Munur á LS meðaltali (95% CI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p- gildi (einhliða mæling á sambærilegri virkni við 4 stafa mörk) ^{A,B}		0,0002	< 0,0001	
Hreint meðaltal (SD), mælt	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
LS meðaltal (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Munur á LS meðaltali (95% CI) ^{A,B}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Sjúklingar án vökva í sjónu (IRF) og án vökva utan sjónu (SRF) á miðlægu undirsviði sjónu ^D				
Hlutfall (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		11,7% (5,3%; 18,2%)		
p-gildi (einhliða mæling á yfirburðum) ^{B, C}		0,0002		
Hlutfall (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		11,7% (4,5%; 18,9%)	7,5% (0,1%; 14,8%)	
Hlutfall (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		0,0% (-6,6%; 6,7%)	-2,2% (-8,9%; 4,4%)	
Hlutfall (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		3,0% (-4,1%; 10,1%)	-3,0% (-10,2%; 4,2%)	

Verkunarniðurstöður	Vika	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Sjúklingar sem náðu ETDRS stafastigi sem var a.m.k. 69 (jafngildir u.þ.b. 20/40 á Snellen) ^D				
Hlutfall (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		-0,2% (-6,6%; 6,2%)	-2,2% (-8,4%; 4,0%)	
Hlutfall (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		-1,1% (-7,5%; 5,3%)	-2,3% (-8,7%; 4,1%)	
Hlutfall (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		-2,7% (-9,4%; 4,0%)	-2,4% (-9,1%; 4,2%)	
Sjúklingar sem náðu a.m.k. 15 stafa aukningu á BCVA frá upphafsgildi ^D				
Hlutfall (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		-1,7% (-7,8%; 4,3%)	-0,9% (-7,0%; 5,1%)	
Hlutfall (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		0,1% (-6,2%; 6,3%)	-0,7% (-6,9%; 5,5%)	
Hlutfall (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		-2,4% (-8,4%; 3,6%)	-2,0% (-8,0%; 4,1%)	
Síðasta fyrirhugaða skammtabil				
Sjúklingar með skammtabil ≥Q12 ^E				
Hlutfall (sameinaðir 8Q12- og 8Q16-hópar)	96	87,8%		n/a
Hlutfall		86,6%	89,0%	n/a
Sjúklingar með skammtabil ≥Q16 ^E				
Hlutfall (sameinaðir 8Q12- og 8Q16-hópar)	96	71,0%		n/a
Hlutfall		63,6%	78,4%	n/a
Sjúklingar með skammtabil ≥Q20 ^E				
Hlutfall (sameinaðir 8Q12- og 8Q16-hópar)	96	46,8%		n/a
Hlutfall		40,5%	53,1%	n/a
Sjúklingar með skammtabil Q24 ^E				
Hlutfall (sameinaðir 8Q12- og 8Q16-hópar)	96	27,8%		n/a
Hlutfall		24,7%	30,8%	n/a

^A Meðaltal minnstu fervika (LS meðaltal), öryggisbil (CI) og p-gildi byggt á MMRM með mælingu á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) frá upphafi rannsóknar sem skýribreytu, meðferðarhóp sem þátt, heimsóknar- og lagskiptingarbreytur notaðar við slembiröðun (heimshluti, BCVA flokkun í upphafi rannsóknar) sem fasta þætti sem og skilyrði fyrir víxlverkun á milli BCVA í upphafi og heimsóknar og fyrir víxlverkun á milli meðferðar og heimsóknar.

^B Tölulegur mismunur er Eylea 8Q12- eða 8Q16-hópar mínus 2Q8-hópar, í þeirri röð.

^C Mantel-Haenszel veginn meðferðarmunur með lagskiptingarbreytum sem notaðar voru við slembiröðun (heimshluti, BCVA flokkun í upphafi rannsóknar) og CI reiknað með venjulegri nálgun.

^D Fullt greiningarsett

^E Þýði til greiningar á öryggi; sjúklingar sem voru taldir hafa lokið meðferð fram að viðkomandi tímapunkti

CI: Öryggisbil

LOCF: Tölur við síðustu skoðun (Last Observation Carried Forward)

LS: Minnstu fervik

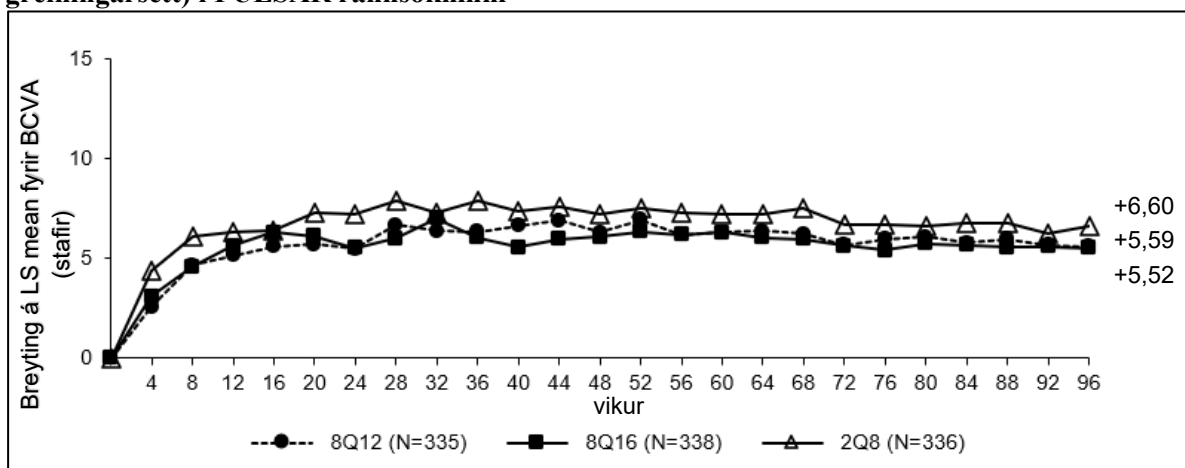
SD: Staðalfrávik

SE: Staðalskekkja

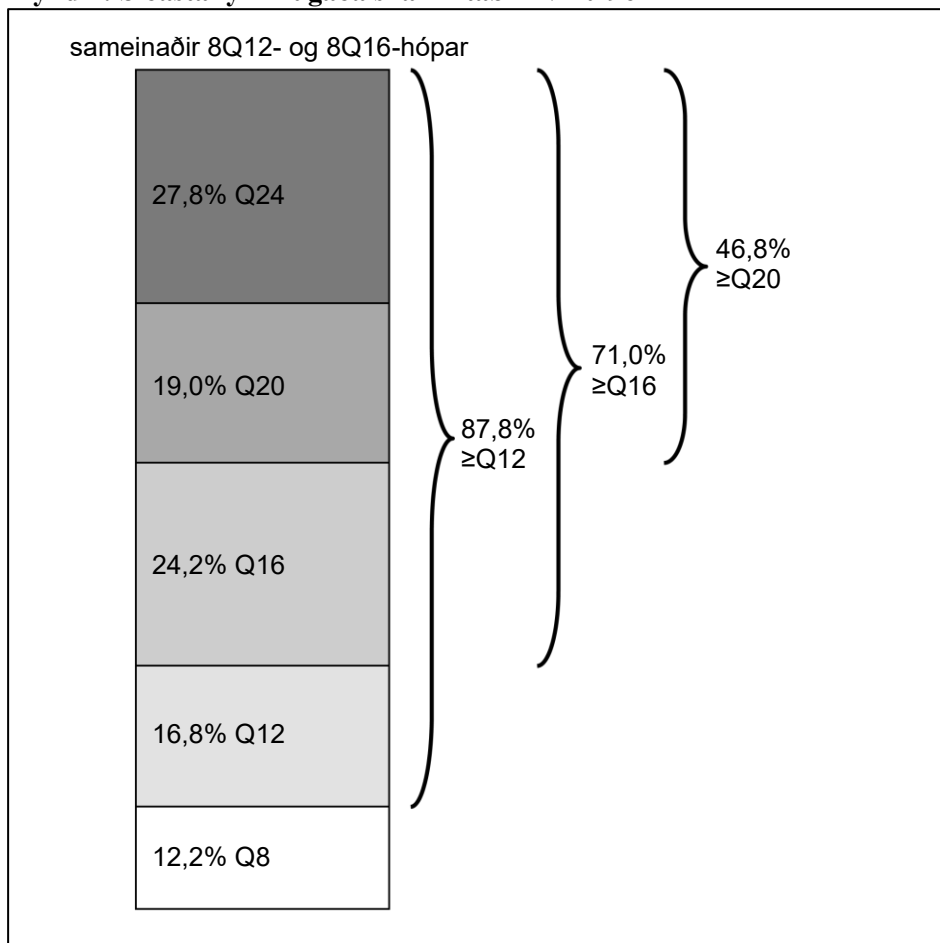
n/a: Á ekki við

Skammtabil voru greind með fyrirfram ákveðinni könnunargreiningu.

Mynd 3: Breyting á meðaltali minnstu fervika (LS mean) fyrir bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) samkvæmt mælingu stafafjölda í ETDRS frá upphafsgildi að viku 96 (fullt greiningarsett) í PULSAR rannsókninni



Mynd 4: Síðasta fyrirhugaða skammtabil í viku 96



Sýnt var fram á að aflibercept í öllum skömmtum (8Q12, 8Q16, 2Q8) olli klínískt mikilvægum breytingum frá upphafi hvað varðar fyrirfram skilgreindan aukaendapunkt verkunar, skor samkvæmt NEI-VFQ-25 spurningalista (national eye institute visual function questionnaire). Enginn klínískt marktækur munur kom fram á milli 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-hópanna hvað varðar breytingar á heildarskori samkvæmt NEI-VFQ-25 frá upphafi að viku 48 og viku 96.

Verkunarniðurstöður í metanlegum undirhópum eftir aldri, kyni, heimshluta, þjóðerni, kynþætti, BCVA í upphafi rannsóknar og tegund skemmdar voru í samræmi við niðurstöður hjá heildarþýðinu. Verkun hélst almennt út viku 96.

DME

Markmið rannsókna

Öryggi og verkun Eylea 114,3 mg/ml voru metin í slembiraðaðri, fjölsetra, tvíblindaðri rannsókn með virkum samanburði (PHOTON) hjá sjúklingum með DME.

Aðalmarkmiðið var að ákvarða hvort meðferð með Eylea 114,3 mg/ml á 12 vikna (8Q12) eða 16 vikna (8Q16) fresti framkallaði breytingu á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) sem væri ekki síðri (non-inferior) en við meðferð með Eylea 40 mg/ml á 8 vikna fresti.

Aukamarkmiðin voru að ákvarða áhrif Eylea 114,3 mg/ml samanborið við Eylea 40 mg/ml á líffærafræðilega og aðra sjónræna mælikvarða á svörun og að meta öryggi, mótefnamyndun og lyfjahvörf aflibercepts.

Aðalendapunktur verkunar var breyting á BCVA frá upphafi rannsókna samkvæmt mælingu á stafafjölda í rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, ETDRS) í viku 48.

Lykilaukaendapunktur var breyting á BCVA frá upphafi rannsókna að viku 60.

Aðrir aukaendapunktar voru meðal annars hlutfall sjúklinga sem náðu a.m.k. 15 stafa aukningu á BCVA frá upphafi rannsókna að viku 48, hlutfall sjúklinga sem náðu ETDRS stafastigi sem var a.m.k. 69 (jafngildir u.þ.b. 20/40 á Snellen) í viku 48 og breyting á heildarstigum á NEI-VFQ-25 spurningalista um sjónræna virkni (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) frá upphafi rannsókna að viku 48.

Í PHOTON rannsókninni fengu alls 658 sjúklingar meðferð. Sjúklingunum var raðað í hlutfallinu 2:1:1 í 1 af 3 samhliða meðferðarhópum:

1. Eylea 114,3 mg/ml gefið á 12 vikna fresti (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml gefið á 16 vikna fresti (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml gefið á 8 vikna fresti (2Q8)

Allir sjúklingar í 8Q12- og 8Q16-hópunum fengu upphaflega 3 inndælingar og allir sjúklingar í 2Q8-hópnum fengu upphaflega 5 inndælingar á 4 vikna fresti.

Samkvæmt rannsóknaráætlun átti að stytta bilið milli inndælinga hjá sjúklingum í 8Q12- og 8Q16-hópunum ef bæði eftirfarandi skilyrði voru uppfyllt:

1. > 10 stafa tap á BCVA frá viku 12 í tengslum við viðvarandi eða versnandi DME, og
2. > 50 míkróna aukning á þykkt í miðri sjónhimnu (CRT) frá viku 12.

Auk þess voru sjúklingar í 8Q12- og 8Q16-hópunum sem héldu sama bili eða það var stýtt á fyrsta ári, gjaldgengir til að fá bilið lengt (í 4 vikna þrepum) frá og með viku 52 samkvæmt rannsóknaráætlun ef eftirfarandi skilyrði voru uppfyllt:

1. < 5 stafa tap á BCVA frá viku 12, og
2. CRT < 300 míkrón á SD-OCT sjónhimnusneiðmynd (spectral domain OCT) (eða < 320 míkrón ef þekjuvefur sjónpurpura (retinal pigment epithelium, RPE)) er innifalinn í mælingunni.

Skammtabilinu var haldið hjá sjúklingum sem uppfylltu ekki skilyrði fyrir styttingu eða lengingu bilsins. Lágmarksbil á milli inndælinga var 8 vikur hjá öllum hópum.

Sjúklingar með sjúkdóm í báðum augum voru gjaldgengir til að fá meðferð með Eylea 40 mg/ml í hitt augað.

Eiginleikar sjúklinga við upphaf rannsókna

Aldur sjúklinga var á bilinu 24 til 90 ár og meðalaldurinn var 62,3 ár.

Um það bil 44% (143/328) sjúklinga og 44% (71/163) sjúklinga sem slembiraðað var í 8Q12- og 8Q16-hópana, í þeirri röð, voru 65 ára eða eldri og u.þ.b. 11% (36/328) og 14% (14/163) voru 75 ára eða eldri.

Hlutfall sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð við DME var í jafnvægi á milli meðferðarhópanna (43,6% í 8Q12-; 43,6% í 8Q16-; 44,3% í 2Q8-hópnum).

Niðurstöður

Sjúklingar í 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-hópnum sem luku viku 48 fengu að miðgildi (meðaltal) 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) og 8,0 (7,9) inndælingar, í þeirri röð.

Í viku 48 hélst skammtabil hjá 91,0% sjúklinga í 8Q12-hópnum 12 vikur og hjá 89,1% sjúklinga í 8Q16-hópnum hélst það 16 vikur.

Sjúklingar í 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-hópnum sem luku viku 60 fengu að miðgildi (meðaltal) 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) og 10,0 (9,8) inndælingar, í þeirri röð. Í viku 60 var skammtabil hjá 42,6% sjúklinga í 8Q12-hópnum lengt í 16 vikur og hjá 34,2% sjúklinga í 8Q16 hópnum var það lengt í 20 vikur.

Sjúklingar í 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-hópnum sem luku viku 96 fengu að miðgildi (meðaltal) 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) og 14,0 (13,8) inndælingar, í þeirri röð.

Í viku 96 höfðu 72,4% sjúklinga í sameinuðum 8Q12- og 8Q16-hópnum náð skammtabili sem var ≥ 16 vikur, 44,3% sjúklinganna höfðu náð skammtabili sem var ≥ 20 vikur og 26,8% sjúklinganna höfðu náð skammtabili sem var 24 vikur, auk þess sem árangur varðandi sjón og ástand augnbotns hélst.

Sýnt var fram á að meðferð með Eylea (bæði í 8Q12- og 8Q16-hópnum) væri ekki síðri og klínískt jafngild meðferð með 2Q8 hvað varðar aðalendapunkt verkunar, „meðalbreyting á BCVA í viku 48“ og lykilaukaendapunktinn „meðalbreyting á BCVA í viku 60“. Meðferðaráhrif af Eylea 114,3 mg/ml hvað varðar meðalbreytingu á BCVA héldust til og með viku 96.

Tafla 5: Verkunarniðurstöður úr PHOTON rannsókninni

Verkunarniðurstöður	Vika	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Breyting á BCVA samkvæmt mælingu ETDRS stafastigs frá upphafsgildi ^D				
Hreint meðaltal (SD), mælt	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS meðaltal (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Munur á LS meðaltali (95% CI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-gildi (einhliða mæling á sambærilegri virkni við 4 stafa mörk) _{A,B}		< 0,0001	0.0031	
Hreint meðaltal (SD), mælt	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS meðaltal (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Munur á LS meðaltali (95% CI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p- gildi (einhliða mæling á sambærilegri virkni við 4 stafa mörk) _{A,B}		0,0003	0,0122	
Hreint meðaltal (SD), mælt	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
LS meðaltal (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Munur á LS meðaltali (95% CI) ^{A,B}		-0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Sjúklingar sem náðu ETDRS stafastigi sem var a.m.k. 69 (jafngildir u.p.b. 20/40 á Snellen) ^D				
Hlutfall (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		2,45% (-6,47%; 11,36%)	-0,67% (-11,16%; 9,82%)	
Hlutfall (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		4,34% (-4,72%; 13,40%)	1,63% (-8,91%; 12,17%)	
Hlutfall (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		4,01% (-4,99%; 13,01%)	-1,51% (-11,91%; 8,89%)	

Verkunarniðurstöður	Vika	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Sjúklingar sem náðu a.m.k. 15 stafa aukningu á BCVA frá upphafsgildi ^D				
Hlutfall (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		-4,64% (-12,30%; 3,02%)	-7,14% (-15,45%; 1,17%)	
Hlutfall (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		-5,01% (-13,04%; 3,02%)	-10,78% (-19,27%; -2,29%)	
Hlutfall (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Leiðréttur munur á hlutfalli (95% CI) ^{B,C}		-1,88% (-10,03%; 6,28%)	-7,07% (-15,94%; 1,80%)	
Síðasta fyrirhugaða skammtabil				
Sjúklingar með skammtabil ≥Q12 ^E				
Hlutfall (sameinaðir 8Q12- og 8Q16-hópar)	96	92,9%		n/a
Hlutfall		91,8%	95,0%	n/a
Sjúklingar með skammtabil ≥Q16 ^E				
Hlutfall (sameinaðir 8Q12- og 8Q16-hópar)	96	72,4%		n/a
Hlutfall		64,1%	87,8%	n/a
Sjúklingar með skammtabil ≥Q20 ^E				
Hlutfall (sameinaðir 8Q12- og 8Q16-hópar)	96	44,3%		n/a
Hlutfall		43,0%	46,8%	n/a
Sjúklingar með skammtabil Q24 ^E				
Hlutfall (sameinaðir 8Q12- og 8Q16-hópar)	96	26,8%		n/a
Hlutfall		23,8%	32,4%	n/a

^A Meðaltal minnstu fervika (LS meðaltal), öryggisbil (CI) og p-gildi byggt á MMRM með mælingu á bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) frá upphafi rannsóknar sem skýribreytu, meðferðarhóp sem þátt, heimsóknar- og lagskiptingarbreytur notaðar við slembiröðun (heimshluti, BCVA flokkun í upphafi rannsóknar) sem fasta þætti sem og skilyrði fyrir víxlverkun á milli BCVA í upphafi og heimsóknar og fyrir víxlverkun á milli meðferðar og heimsóknar.

^B Tölulegur mismunur er Eylea 8Q12- eða 8Q16-hópar mínus 2Q8-hópar, í þeirri röð.

^C Mantel-Haenszel veginn meðferðarmunur með lagskiptingarbreytum sem notaðar voru við slembiröðun (heimshluti, BCVA flokkun í upphafi rannsóknar) og CI reiknað með venjulegri nálgun.

^D Fullt greiningarsett

^E Þýði til greiningar á öryggi; sjúklingar sem voru taldir hafa lokið meðferð fram að viðkomandi tímapunkti

CI: Öryggisbil

LOCF: Tölur við síðustu skoðun (Last Observation Carried Forward)

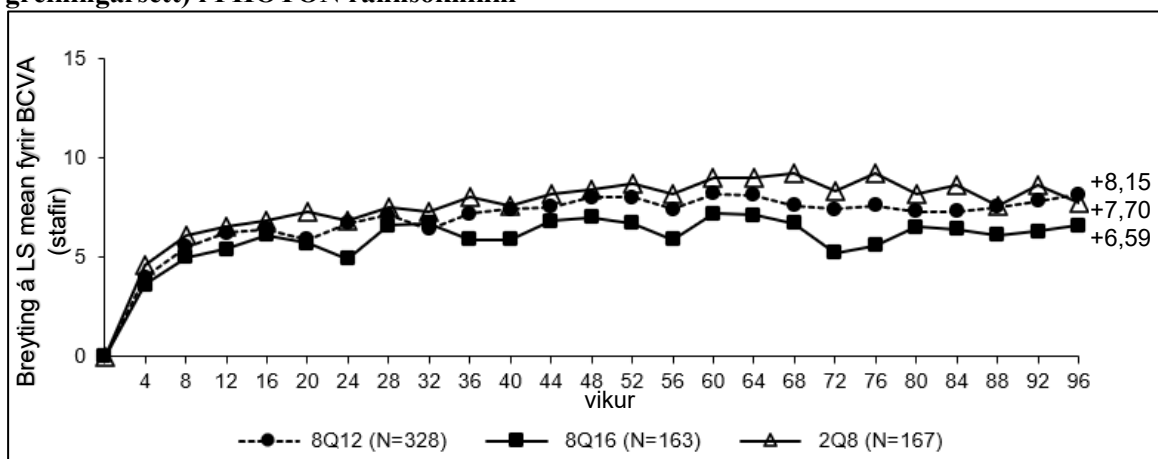
LS: Minnstu fervik

SD: Staðalfrávik

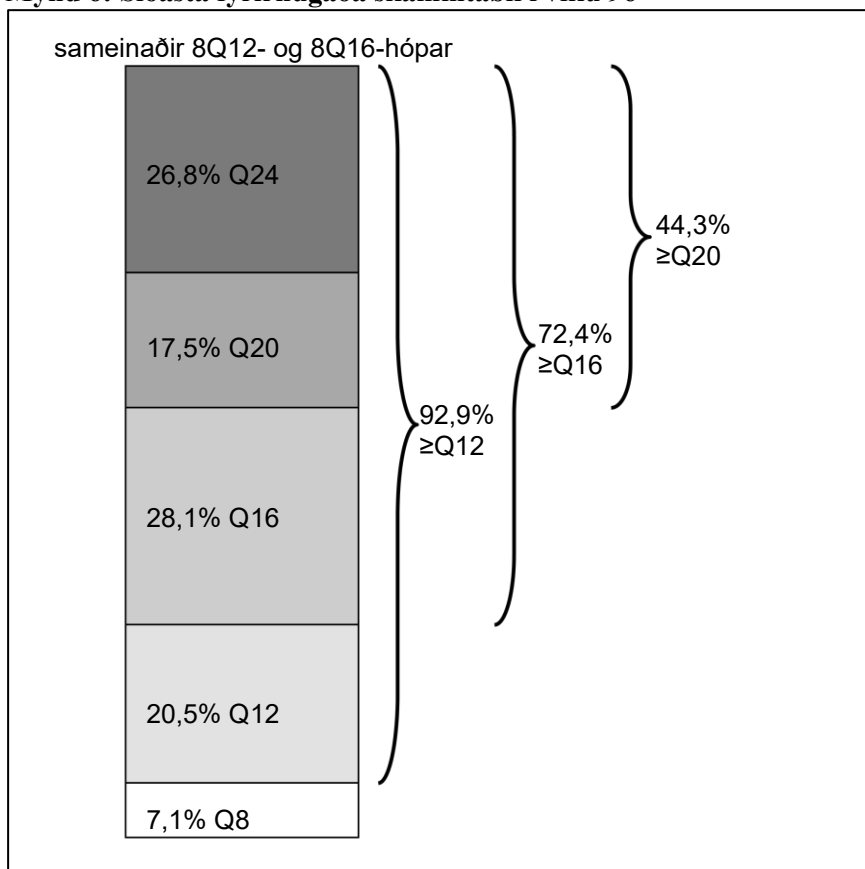
SE: Staðalskekka

Skammtabil voru greind með fyrirfram ákveðinni könnunargreiningu.

Mynd 5: Breyting á meðaltali minnstu fervika (LS mean) fyrir bestu leiðréttu sjónskerpu (BCVA) samkvæmt mælingu stafafjölda í ETDRS frá upphafsgildi að viku 96 (fullt greiningarsett) í PHOTON rannsókninni



Mynd 6: Síðasta fyrirhugaða skammtabil í viku 96



Sýnt var fram á að Eylea í öllum skömmtum (8Q12, 8Q16, 2Q8) olli klínískt mikilvægum breytingum frá upphafi hvað varðar fyrirfram skilgreindan aukaendapunkt verkunar, skor samkvæmt NEI-VFQ-25 spurningalistanum (national eye institute visual function questionnaire). Enginn klínískt marktækur munur kom fram á milli 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-hópanna hvað varðar breytingar á heildarskori samkvæmt NEI-VFQ-25 frá upphafi að viku 48 og viku 96.

Verkunarniðurstöður í metanlegum undirhópum eftir aldri, kyni, heimshluta, þjóðerni, kynþætti, BCVA í upphafi rannsóknar, CRT í upphafi rannsóknar og fyrri meðferð við DME voru í samræmi við niðurstöður hjá heildarþýðinu.

Verkun hélst almennt út viku 96.

Meðferðaráhrif hjá undirhópi sjúklinga sem höfðu áður fengið meðferð voru svipuð og hjá sjúklingum sem ekki höfðu áður fengið meðferð.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á aflibercept hjá öllum undirhópum barna við nAMD og DME (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog/dreifing

Aflibercept frásogast hægt úr auga inn í blóðrásina eftir lyfjagjöf í glerhlaup og kemur að mestu leyti fram í blóðrásinni sem óvirkur, stöðugur efnaflóki ásamt VEGF; hins vegar getur aðeins „frítt aflibercept“ bundist innrænu VEGF.

Eftir einhliða gjöf 8 mg af aflibercepti í glerhlaup var meðaltal (SD) C_{max} fyrir frítt aflibercept í blóðvökva 0,25 (0,21) mg/l og miðgildi tímans fram að hámarksstyrk var 1 dagur, í sameinuðu nAMD og DME þýði. Uppsöfnun á fríu aflibercepti í blóðvökva í kjölfar fyrstu 3 mánaðarlegu skammtana var í lágmarki. Ekki varð vart við frekari uppsöfnun í kjölfarið. Þessi gögn eru einnig studd af þýðisgreiningum á lyfjahvörfum.

Brotthvarf

Aflibercept er próteinlyf og engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á umbrotum þess.

Gert er ráð fyrir að brotthvarf aflibercepts verði bæði með markmiðlaðri dreifingu og brotthvarfi með bindingu við frítt innrænt VEGF og umbrotum með prótinsundrun. Miðgildi tímans þar til síðasta magngreinanlegum styrk óbundins aflibercepts í plasma eftir gjöf á 8 mg í glerhlaup var náð var 3 vikur.

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar sérstakar rannsóknir hafa verið framkvæmdar með Eylea 114,3 mg/ml hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Altæk útsetning fyrir aflibercepti hjá sjúklingum með vægt eða verulega skerta nýrnastarfsemi var svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Takmörkuð tiltæk gögn um sjúklinga með vægt skerta lifrarstarfsemi benda ekki til áhrifa á altæka útsetningu fyrir aflibercepti samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Tæring og sáramyndun komu fram í stuðlaþekju (respiratory epithelium) í nefskeljum hjá öpum sem fengu aflibercept í glerhlaup við meiri altæka útsetningu en sem nemur hámarksútsetningu fyrir menn. Hámarksútsetning fyrir frítt aflibercept var u.þ.b. 26- og 33-falt meiri, byggð á C_{max} og AUC gildum, en sambærileg gildi hjá fullorðnum sjúklingum í kjölfar 8 mg skammts í glerhlaup. Við skammta án mælanlegra aukaverkana (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) sem nemur 0,5 mg/auga hjá öpum var kerfisbundin útsetning 3,2- og 3,8-falt meiri byggt á C_{max} og AUC gildum, samanborið við sambærileg gildi hjá fullorðnum sjúklingum.

Engar rannsóknir hafa verið framkvæmdar á stökkbreytandi eða krabbameinsvaldandi áhrifum aflibercepts.

Áhrif aflibercepts á þroska í móðurkviði kom fram í rannsóknum á þroska fóstura og fósturvísa hjá ungafullum kaninum við lyfjagjöf í bláæð sem nam (3 til 60 mg/kg) og undir húð (0,1 til 1 mg/kg).

NOAEL gildi móður komu fram við skammt sem nam 3 mg/kg eða 1 mg/kg, í þessari röð. Ekki komu fram NOAEL gildi varðandi þroska. Við 0,1 mg/kg skammtana var altæk útsetning fyrir fríu aflibercepti u.þ.b. 1,0- og 1,0-föld, byggð á C_{max} og heildar AUC gildum, samanborið við sambærileg gildi hjá fullorðnum sjúklingum í kjölfar 8 mg skammts í glerhlaup.

Áhrif á frjósemi karl- og kvendýra voru metin í 6 mánaða rannsókn á öpum þar sem aflibercept var gefið í bláæð í skömmtum á bilinu 3 til 30 mg/kg. Vart varð við tíðaleysi og óreglulegar tíðir í tengslum við breytingar á æxlunarhormónum hjá kvendýrum og breytingar á útliti og hreyfigetu sáðfrumna við allar skammtastærðir. Byggt á C_{max} og AUC gildum fyrir frítt aflibercept við 3 mg/kg skammta í bláæð var altæk útsetning u.þ.b. 377-falt og 104-falt meiri, í þessari röð, samanborið við sambærileg gildi hjá fullorðnum sjúklingum í kjölfar 8 mg skammts í glerhlaup. Allar breytingar voru afturkræfar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Súkrósi
Arginínhýdróklóríð
Histidínhýdróklóríð einhýdrat
Histidín
Pólýsorbit 20
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Fyrir notkun má geyma órofið hettuglas utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst.

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í þynnupakkningunni og ytri umbúðum, til varnar gegn ljósi.

Fyrir notkun má geyma óopnaða þynnupakkningu utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn

Hettuglas (gler af gerð I) með gráum gúmmítappa (klóróbútýl) innsiglað með álhettu með hvítu loki, og 18 G, 5 míkrona síunál.

Hvert hettuglas inniheldur 0,263 ml af lausn.

Pakkningastærð með 1 hettuglasi og 1 síunál.

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Áfyllt sprauta (gler af gerð I) með gráum stimpiltappa (elastómer gúmmí), hvítu tengi fyrir Luer læsingu með grárri oddhlíf (elastómer gúmmí) og bláu OcuClick-skömmunarkerfi (PC-/ABS-plast).

Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,184 ml af lausn.

Pakkningastærð með 1 áfylltri sprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn

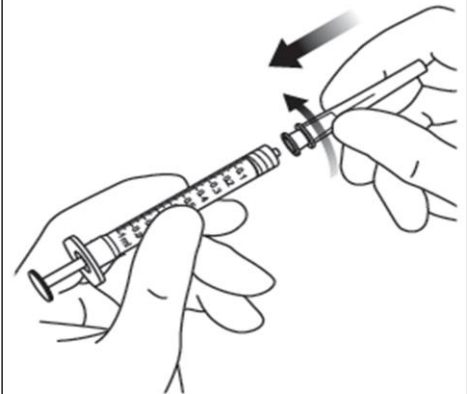
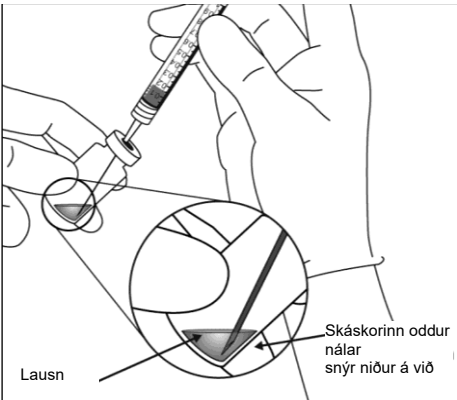
Hettuglasið er einnota og eingöngu til inndælingar í eitt auga. Gjöf fleiri skammta úr einu hettuglasi getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

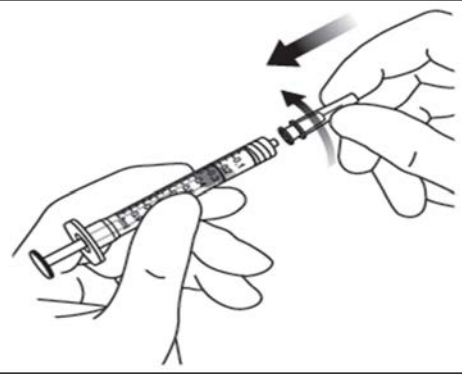
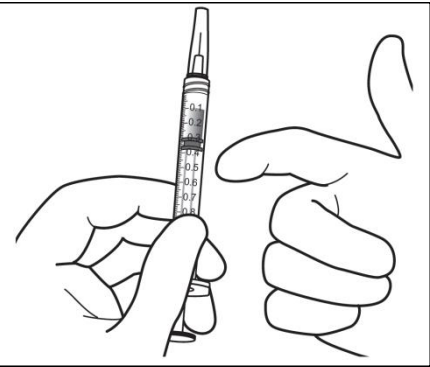
Má ekki nota ef pakkningin eða íhlutir hennar eru útrunnir, skemmdir eða ef átt hefur verið við þá. Athugið merkimiðann á hettuglasinu til að tryggja að það innihaldi þann styrk af Eylea sem ætlunin er að nota. Fyrir 8 mg skammtinn þarf að nota 114,3 mg/ml hettuglasið af Eylea.

18 G, 5 míkrona síunál:

- Síunál (blunt filter (fill) needle), ekki til inndælingar í húð.
- Ekki á að gufusæfa síunálina.
- Síunálin er án hitavaldandi efna. Ekki á að nota hana ef umbúðir hennar eru skemmdar.
- Farga á notaðri síunál í viðurkennt nálarhelt ílát.
- Varúð: Endurnotkun síunála getur leitt til sýkinga eða annarra sjúkdóma/áverka.

Inndælingin í glerhlaup skal framkvæmd með 30 G × ½ " inndælingarnál (fylgir ekki). Notkun á minni nál (hærri G-stærð) en ráðlögðu 30 G × ½ " inndælingarnálinni getur valdið auknum inndælingarkrafti.

1.	Skoðaðu lausnina áður en lyfið er gefið. Þú mátt ekki nota hettuglasið ef sýnilegar agnir eru til staðar, lausnin er skýjuð eða mislituð.	
2.	Fjarlægðu plastlokið og sótthreinsaðu ytra borð gúmmítappa hettuglassins.	
3.	Viðhafðu smitgát þegar þú framkvæmir skref 3-10. Festu síunálina sem fylgir öskjunni á sæfða 1 ml sprautu með Luer-læsingu.	
4.	Þrýstu síunálinni niður í miðjan tappann á hettuglasinu þar til nálin er komin alveg á kaf og oddur hennar nær botni hettuglassins eða brúninni á botni hettuglassins.	
5.	Dragðu allt innihald Eylea hettuglassins upp í sprautuna, haltu hettuglasinu uppréttu og hallaðu því örlítið til þess að auðvelt sé að ná öllu lyfinu upp. Tryggið að skáskorinn oddur síunálarinnar sé á kafi í lausninni, til að draga úr því að loft berist í sprautuna. Hallaðu hettuglasinu sitt á hvað meðan lyfið er dregið upp þannig að oddur nálarinnar haldist á kafi í lausninni.  	
6.	Gakktu úr skugga um að stimpilstöngin sé nægilega langt dregin út þegar hettuglasið er tæmt svo síunálin tæmist alveg. Farga skal öllu ónotuðu lyfi að lokinni inndælingu.	
7.	Fjarlægðu síunálina og fargaðu henni á viðeigandi hátt. Athugið: Ekki skal nota síunálina til inndælingar í glerhlaup.	

8.	Skrúfaðu 30 G × ½ " inndælingarnálina þétt á sprautuoddinn með Luer-læsingunni.	
9.	Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp og athugaðu hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skaltu slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar fljóta alla leið upp.	
10.	Til að fjarlægja allar loftbólur og þrýsta út umframmagni lyfs skaltu þrýsta hægt á stimpilinn þannig að slétta brún stimpilsins beri við línuna sem merkt er 0,07 ml á sprautunni.	

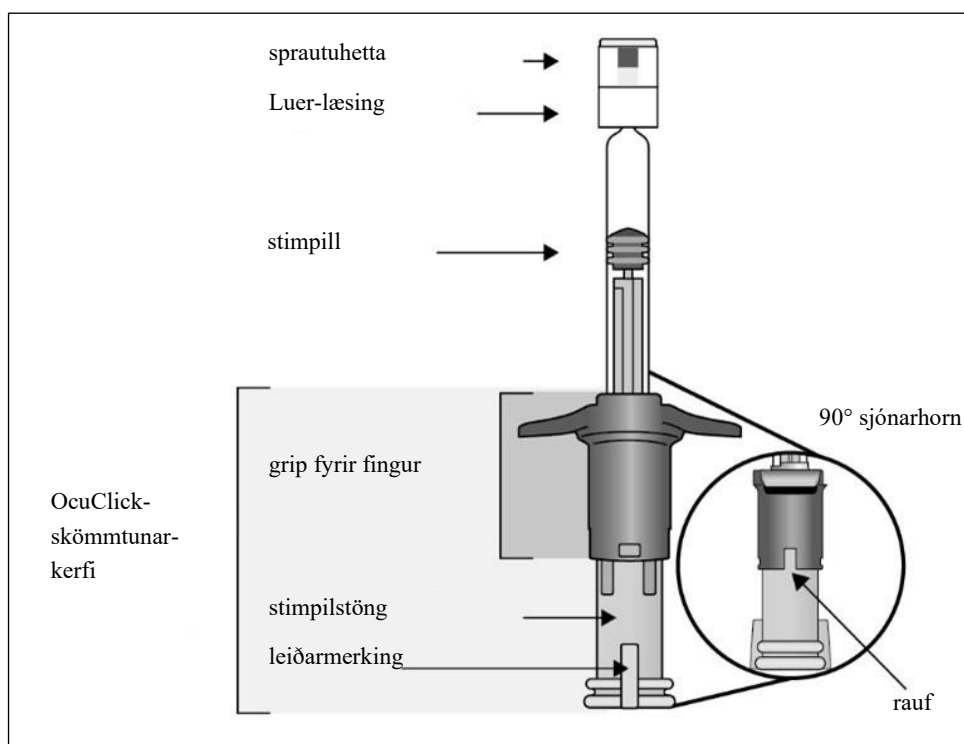
Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Áfyllta sprautan með OcuClick-skömmtnarkerfi er einnota og eingöngu til inndælingar í eitt auga. Gjöf fleiri skammta úr einni áfylltri sprautu með OcuClick-skömmtnarkerfi getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

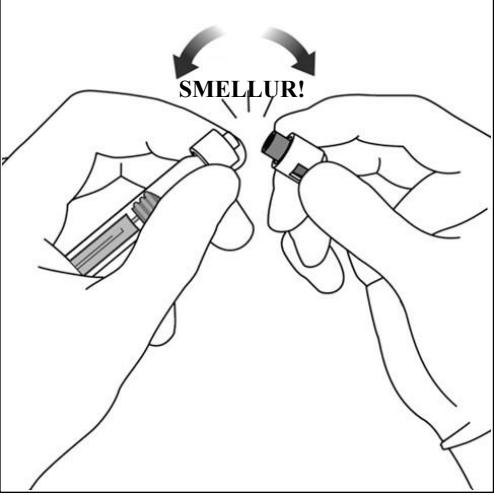
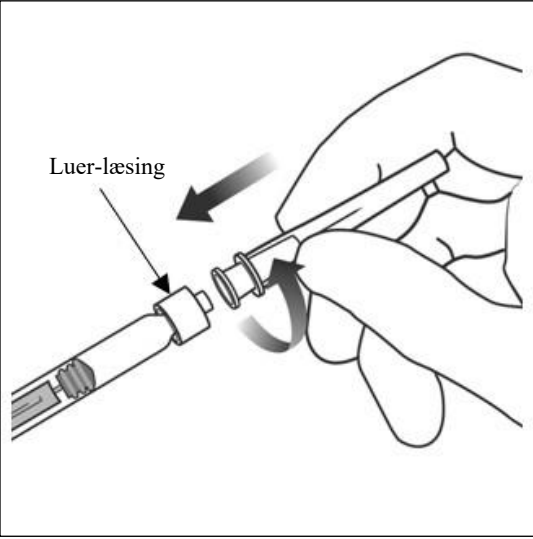
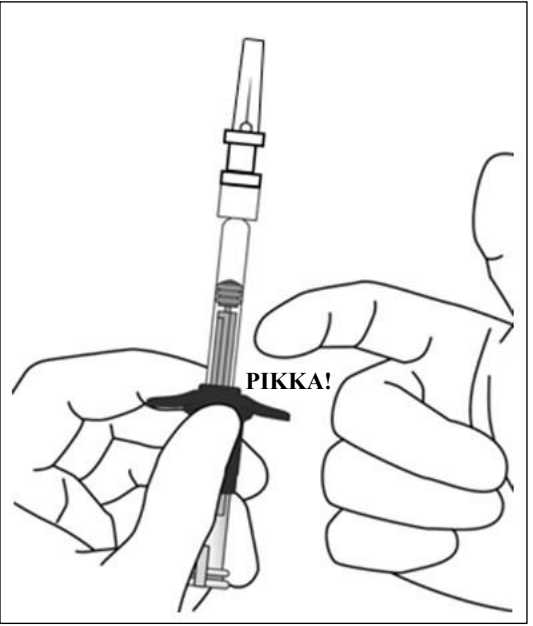
Má ekki nota ef pakkningin eða íhlutir hennar eru útrunnir, skemmdir eða ef átt hefur verið við þá. Athugið merkimiðann á áfylltu sprautunni með OcuClick-skömmtnarkerfinu til að tryggja að hún innihaldi þann styrk af Eylea sem ætlunin er að nota. Fyrir 8 mg skammtinn þarf að nota 114,3 mg/ml áfyllta sprautu af Eylea.

Inndælingin í glerhlaup skal framkvæmd með 30 G × ½ " inndælingarnál (fylgir ekki). Notkun á minni nál (hærri G-stærð) en ráðlögðu 30 G × ½ " inndælingarnálinni getur valdið auknum inndælingarkrafti.

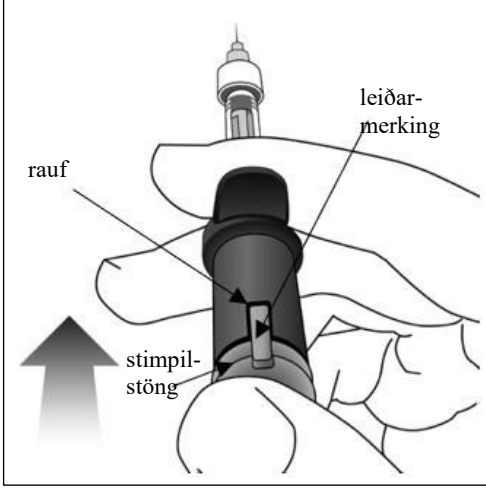
Lýsing á áfylltri sprautu með innbyggðu OcuClick-skömmtnarkerfi



1.	Undirbúningur Þegar þú ert reiðubúin/n að gefa Eylea 114,3 mg/ml skaltu opna öskjuna og fjarlægja sæfðu þynnuna. Flettu varlega ofan af þynnunni til þess að opna hana og gættu þess að innihaldið haldist sæft. Geymdu sprautuna í sæfða bakkanum þar til þú ert reiðubúin/n til að festa inndælingarnálina. Viðhafðu smitgát í skrefum 2-9.
2.	Sprauta fjarlægð Taktu sprautuna úr sæfðu þynnunni.
3.	Sprauta og stungulyf, lausn skoðuð Ekki nota áfylltu sprautuna ef - agnir, grugg eða mislitun er sýnileg - einhver hluti áfylltu sprautunnar með OcuClick-skömmtnarkerfi er skemmdur eða laus - sprautuhettan hefur losnað af Luer-læsingunni.

4.	Sprautuhettu smellt af Til að smella af sprautuhettunni (ekki snúa henni af) skaltu halda á sprautunni í annarri hendi og um sprautuhettuna með hinni hendinni milli þumals og vísifingurs. Athugið: Ekki draga stimpilstöngina til baka.	
5.	Nálin fest við Skrúfaðu 30 G × ½ " inndælingarnálina þétt á sprautuoddinn með Luer-læsingunni.	
6.	Loftbólur losaðar Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp og athugaðu hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skaltu slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar fljóta alla leið upp.	

7.	Loft og umframmagn lyfs fjarlægt Sprautan er ekki með skammtalínu þar sem hún er hönnuð til að stilla skammtinn vélrænt eins og útskýrt er í skrefunum hér að neðan. Fylgja verður eftirfarandi skrefum til að undirbúa og stilla skammtinn. Til að losna við allar loftbólur og umframmagn af lyfinu skal þrýsta hægt á stimpilstöngina (vinstri mynd hér að neðan) þar til hún stöðvast, þ.e. þegar leiðarmerkingin á stimpilstönginni kemur að fingurgripinu (hægri mynd hér að neðan). Gakktu úr skugga um að loftbólurnar séu efst svo hægt sé að fjarlægja þær.
8.	Skammtur stilltur Snúðu enda stimpilstangarinnar 90 gráður réttsælis eða rangsælis þar til leiðarmerking stimpilstangarinnar er samstillt við raufina. Mögulega heyrir smellur. Athugið: Nú er búnaðurinn tilbúinn fyrir skömmtun. Ekki þrýsta á stimpilstöngina áður en nálin er sett í augað.

9.	Inndæling gefin Stingdu nálinni í stungustaðinn á auganu. Sprautaðu lausninni með því að ýta stimpilstönginni inn þar til hún stöðvast, þ.e. þar til leiðarmerkingin er alveg inni í raufinni. Ekki beita viðbótarþrýstingi þegar leiðarmerkingin er komin í raufina. Það er eðlilegt að sjá lítið magn af lausn eftir í sprautunni. 
10.	Áfyllta sprautan er ætluð til gjafar á stökum skammti og er eingöngu einnota. Fargið notaðri sprautu í ílát fyrir oddhvassa hluti eftir inndælingu.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn
EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. nóvember 2012
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 13. júlí 2017

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.
Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

eða

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Írland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Ef skil á samantekt um öryggi lyfsins og uppfærsla á áætlun um áhættustjórnun er áætluð á svipuðum tíma má skila þeim saman.

Lyfjagátarkerfi

Markaðsleyfishafi skal tryggja að kerfi fyrir lyfjagát sem lýst er í kafla 1.8.1 í markaðsleyfinu, hafi verið komið á fót og sé virkt áður en og á meðan lyfið er á markaði.

• **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi hefur fallist á að útbúa evrópskt fræðsluefni um Eylea. Áður en lyfið er markaðssett og meðan það er á markaði í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafi að leggja fram endanlega gerð fræðsluefnis, sem lyfjafyrirvöld í viðkomandi ríki þurfa að samþykkja.

Markaðsleyfishafi tryggir, að höfðu samráði við og með samþykki lyfjafyrivalda í hverju aðildarríki þar sem Eylea er á markaði, að allar augndeildir og læknastofur, þar sem búast má við að Eylea verði notað, fái uppfært fræðsluefni fyrir lækna sem inniheldur eftirtalin atriði:

- Upplýsingar til lækna
- Myndband af inndælingu í glerhlaup
- Skýringarmyndir af inndælingu í glerhlaup
- Upplýsingar fyrir sjúklinga (eingöngu fyrir fullorðna sjúklinga)

Upplýsingar í fræðsluefni til lækna innihalda eftirtalin lykilöryggisatriði:

- Aðferð við inndælingu í glerhlaup, þ.m.t. notkun 30 G sprautunálar, og inndælingarhorn
- Hettuglasið og áfyllta sprautan eru eingöngu einnota
- Nauðsyn þess að losa sig við umframrúmmál úr sprautunni áður en Eylea er gefið til að forðast of stóran skammt (eingöngu fyrir fullorðna sjúklinga)
- Eftirlit með sjúklingum eftir inndælingu í glerhlaup, þ.m.t. eftirlit með sjónskerpu og hækkun augnþrýstings eftir inndælingu
- Lykilteikn og einkenni aukaverkana af inndælingu í glerhlaup, en meðal þeirra geta verið augnknattarbólga, bólga í auga, aukinn augnþrýstingur, rof í litþekju sjónhimnu og drer
- Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn og barnshafandi konur eiga ekki að nota Eylea (eingöngu fyrir fullorðna sjúklinga)

Eftirtalin lykilatriði eiga eingöngu við meðhöndlun við sjónukvilla fyrirbura:

- Skylda til að nota skömmtunarbúnað fyrir börn
- Nauðsyn þess að undirbúa skömmtunarbúnað fyrir börn á réttan hátt fyrir inndælingu
- Skömmtunarbúnaðurinn fyrir börn er eingöngu einnota

Í fræðsluefni fyrir fullorðna sjúklinga eru bæði leiðbeiningar fyrir sjúklinga og hljóðútgáfa þeirra. Leiðbeiningarnar fyrir sjúklinga innihalda eftirtaldar lykilupplýsingar:

- Fylgiseðil
- Hverja skal meðhöndla með Eylea
- Hvernig á að undirbúa meðferð með Eylea
- Hvað gera skal eftir meðferð með Eylea
- Aðaleinkenni alvarlegra aukaverkana, þ.m.t. augnknattarbólga, bólga í auga, aukinn augnþrýstingur, rof í litþekju sjónhimnu og drer
- Hvenær leita á tafarlausrar aðstoðar heilbrigðisstarfsmanns
- Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn og barnshafandi konur eiga ekki að nota Eylea

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Eylea 40 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
aflibercept

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta inniheldur 3,6 mg af aflibercepti í 0,09 ml af lausn (40 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: E 432; natrium tvíhýdrógen fosfat, einhýdrat; tvínatrium hýdrógen fosfat, sjöhýdrat; natriumklóríð; súkrósi; vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta inniheldur 3,6 mg af aflibercepti í 0,09 ml af lausn (40 mg/ml).
Gefur stakan skammt sem nemur 2 mg/0,05 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í glerhlaup.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Opnið sæfða þynnupakkninguna eingöngu í hreinu aðgerðarherbergi.
Sprauta á umframrúmmáli út fyrir gjöf lyfsins.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bayer AG

51368 Leverkusen

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/797/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Skannið kóðann til að fara á vefsíðu með upplýsingum um lyfið: <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-kóði með tengli í fylgiseðil.

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á ÞYNNUM

Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS

Eylea 40 mg/ml stungulyf, lausn
aflibercept

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta inniheldur 3,6 mg af aflibercepti í 0,09 ml af lausn (40 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta inniheldur 3,6 mg af aflibercepti í 0,09 ml af lausn (40 mg/ml).
Gefur stakan skammt sem nemur 2 mg/0,05 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í glerhlaup.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Opnið sæfða þynnupakkninguna eingöngu í hreinu aðgerðarherbergi.
Sprauta á umframrúmmáli út fyrir gjöf lyfsins.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/797/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI
Áfyllt sprauta

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eylea 40 mg/ml stungulyf
aflibercept
Til notkunar í glerhlaup

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Rúmmál sem næst úr sprautunni er 0,09 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA
Hettuglas

1. HEITI LYFS

Eylea 40 mg/ml stungulyf, lausn í hettuglasi
aflibercept

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 4 mg af aflibercepti í 0,1 ml af lausn (40 mg/mL).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: E 432; natríum tvíhýdrógen fosfat, einhýdrat; tvínatríum hýdrógen fosfat, sjöhýdrat; natríumklóríð; súkrósi; vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn

1 hettuglas inniheldur 4 mg af aflibercepti í 0,1 ml af lausn (40 mg/ml).

18 G síunál

Gefur stakan skammt sem nemur 2 mg/0,05 ml.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í glerhlaup.

Einnota.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Sprauta á umframrúmmáli út fyrir gjöf lyfsins.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKADSLEYFISHAFA**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKADSLEYFISNÚMER

EU/1/12/797/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Skannið kóðann til að fara á vefsíðu með upplýsingum um lyfið: <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.
QR-kóði með tengli í fylgiseðil.

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI

Hettuglas

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eylea 40 mg/ml stungulyf

aflibercept

Til notkunar í glerhlaup

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Rúmmál sem næst úr hettuglasinu er 0,1 ml

6. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA - HETTUGLAS

1. HEITI LYFS

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn
aflibercept

2. VIRK(T) EFNI

1 hettuglas inniheldur 30,1 mg af aflibercepti í 0,263 ml af lausn (114,3 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: súkrósi, argínínhýdróklóríð, histidínhýdróklóríð einhýdrat, histidín, pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 hettuglas inniheldur 30,1 mg af aflibercepti í 0,263 ml af lausn (114,3 mg/ml).
18 G síunál

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í glerhlaup.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
30,1 mg/0,263 ml
Stakur skammtur: 8 mg/0,07 ml
Sprauta á umframrúmmáli út fyrir inndælingu lyfsins.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. FYRNINGARDAGSETNING

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/797/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Skannið kóðann til að fara á vefsíðu með upplýsingum um lyfið: <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.
QR-kóði með tengli í fylgiseðil.

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMÍÐI - HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf
aflibercept
Til notkunar í glerhlaup

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

30,1 mg/0,263 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA – ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS**

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
aflibercept

2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta inniheldur 21 mg af aflibercepti í 0,184 ml af lausn (114,3 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: súkrósi, argínínhýdróklóríð, histidínhýdróklóríð einhýdrat, histidín, pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
1 áfyllt sprauta með OcuClick-skömmunarkerfi.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í glerhlaup.
Einnota.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
21 mg/0,184 ml
Stakur skammtur: 8 mg/0,07 ml
Sprauta á umframrúmmáli út fyrir inndælingu lyfsins.
Lesið allar leiðbeiningar til að gefa réttan skammt.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/797/004

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

Skannið kóðann til að fara á vefsíðu með upplýsingum um lyfið: <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.
QR-kóði með tengli í fylgiseðil.

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

**MERKIMIÐI SEM HÆGT ER AÐ FLETTA AF, FESTUR VIÐ INNRA LOK ÖSKJU -
ÁFYLLT SPRAUTA**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Eylea 114,3 mg/ml

2. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

3. LOTUNÚMER

Lot

UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**ÞYNNUPAKKNING – ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS**

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
aflibercept

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Bayer

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

21 mg/0,184 ml

Stakur skammtur: 8 mg/0,07 ml

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**MERKIMIÐI – ÁFYLLT SPRAUTA****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf
aflibercept
Til notkunar í glerhlaup

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

21 mg/0,184 ml

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir fullorðinn sjúkling

Eylea 40 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu aflibercept

FULLORÐNIR

Upplýsingar fyrir forráðamenn ungbara sem fædd eru fyrir tímann má finna á hinni hlið þessa fylgiseðils. [á við fyrir 1 tungumál]

Upplýsingar fyrir forráðamenn ungbara sem fædd eru fyrir tímann má finna neðar á þessari síðu. [á við fyrir 2 tungumál eða fleiri]

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Eylea
3. Hvernig gefa á Eylea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eylea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað

Eylea er lausn sem sprautað er í augað til meðferðar á augnsjúkdómum hjá fullorðnum sem nefnast

- aldurstengd (vot) sjónudepilsrýrnun vegna nýæðamyndunar (augnbotnahrörnun),
- sjónskerðing vegna sjónudepilsbjúgs sem fylgikvilla lokunar í bláæð í sjónu (bláæðargreinar (BRVO) eða meginbláæðar (CRVO)),
- sjónskerðing vegna sjónudepilsbjúgs af völdum sykursýki (DME),
- sjónskerðing vegna nýæðamyndunar í æðu í tengslum við nærsýni (CNV í tengslum við nærsýni).

Aflibercept, sem er virka innihaldsefnið í Eylea, blokkar virkni nokkurra þátta sem nefnast æðapelsvaxtarþáttur A (VEGF-A) og fylgjuvaxtarþáttur (PIGF).

Hjá sjúklingum með vota AMD og CNV í tengslum við nærsýni, eiga þessir þættir þátt í afbrigðilegri nýæðamyndun í auganu ef þeir eru til staðar í of miklum mæli. Þessar nýju æðar geta valdið blæðingu og leka og hugsanlega skemmt vefi augans sem gera okkur kleift að sjá.

Hjá sjúklingum með lokun í meginbláæð sjónu (CRVO), myndast stífla í meginæðinni sem flytur blóð frá sjónu. Afleiðing af þessu er að þéttni VEGF eykst og veldur það leka vökva inn í sjónu og þar með þrota í sjónudepli (þeim hluta sjónunnar sem sér um skarpa sjón) sem nefnist sjónudepilsbjúgur. Þegar sjónudepill þrútnar vegna vökvasöfnunar verður sjón þökukennð í miðju sjónsviðinu.

Hjá sjúklingum með lokun í bláæðargrein í sjónu (BRVO), myndast stífla í einni eða fleiri greinum meginæðarinnar sem flytur blóð frá sjónu. Afleiðing af þessu er að þéttni VEGF eykst og veldur það leka vökva inn í sjónu og þar með sjónudepilsbjúg.

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki er þroti í sjónu sem kemur fram hjá sjúklingum með sykursýki vegna þess að vökvir lekur úr æðum innan miðgrófar. Miðgrófin er sá hluti sjónu sem hefur með nákvæma sjón að gera. Þegar miðgrófin þrútnar upp vegna vökva verður miðlæg sjón þökukennnd.

Sýnt hefur verið fram á að Eylea stöðvar vöxt afbrigðilegra æða í augum og stöðvar blæðingu og leka frá þeim. Eylea getur hjálpað til við að hægja á og í mörgum tilvikum snúa við sjóntapi í tengslum við aldurstengda (vota) augnbotnahrörnun, CRVO, BRVO, sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki (DME) og CNV í tengslum við nærsýni.

2. Áður en byrjað er að gefa Eylea

Þér verður ekki gefið Eylea

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir aflibercepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með virka sýkingu í auga eða kringum það, eða ef grunur leikur á um slíkt
- ef þú ert með alvarlega bólgu í auga (sem lýsir sér í verk eða roða)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Eylea er notað

- Ef þú ert með gláku.
- Ef þú hefur sögu um leiftursjón eða augngrugg eða ef stærð og fjöldi augngruggs eykst skyndilega.
- Ef þú hefur gengist undir eða munt gangast undir skurðaðgerð á auga á síðustu eða næstu fjórum vikum.
- Ef þú ert með alvarlegt tilfelli af lokun í meginbláæð eða bláæðargrein í sjónu (CRVO eða BRVO með blóðþurrð) er ekki mælt með Eylea meðferð.

Auk þess er mikilvægt að vita

- Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Eylea þegar það er gefið samtímis í bæði augu og slík notkun getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum.
- Inndælingar með Eylea geta valdið hækkan augnþrýstings (þrýstingi innan augans) hjá sumum sjúklingum innan 60 mínútna eftir inndælingu. Læknirinn mun hafa eftirlit með augnþrýstingnum eftir hverja inndælingu.
- Ef þú færð sýkingu eða bólgu í auga (augnknattarbólgu) eða aðra fylgikvilla er hugsanlegt að vart verði við verk í auganu eða aukin óþægindi, aukinn augnroða, þokusýn eða skerta sjón, og aukið ljósnæmi. Mikilvægt er að einkenni séu greind og meðhöndluð eins snemma og auðið er.
- Læknirinn mun athuga hvort aðrir áhættuþættir sem geta aukið líkur á því að eitt lagið aftast í auganu rifni eða losni (sjónulos eða sjónurof og los eða rof í litþekju sjónhimnu) eigi við um þig, en þá þarf að gæta varúðar við gjöf Eylea.
- Ekki á að nota Eylea á meðgöngu nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir ófætt barn.
- Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og a.m.k. í þrjá mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea.

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og er að finna í Eylea, kann að tengjast hættu á blóðtappa sem stíflar æðar (slagæðasegarek) sem getur leitt til hjartaáfalls eða heilablóðfalls. Hugsanlega er hættu á slíkum tilvikum eftir að Eylea er sprautað í auga. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við meðferð sjúklinga með CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni sem fá heilaslag eða blóðþurrðarkast (skammvinnt blóðþurrðarkast), eða hjartaáfall á síðustu 6 mánuðunum. Ef eitthvað af þessu á við um þig verður Eylea gefið með aðgát.

Aðeins er takmörkuð reynsla af meðferð

- sjúklinga með DME af völdum sykursýki af gerð I.
- sjúklinga með sykursýki sem eru með há meðalgildi blóðsykurs (HbA1c yfir 12%).
- sjúklinga með sykursýki sem eru með augnsjúkdóm af völdum sykursýki sem nefnist sjónukvilli af völdum sykursýki ásamt frumufjölgun.

Engin reynsla er af meðferð

- sjúklinga með bráðar sýkingar.
- sjúklinga með aðra augnsjúkdóma svo sem sjónulos eða gat í miðgróf.
- sjúklinga með sykursýki með háan blóðþrýsting sem ekki hefur tekist að meðhöndla.
- sjúklinga með CNV í tengslum við nærsýni sem ekki eru af asískum uppruna.
- sjúklinga sem áður hafa fengið meðferð við CNV í tengslum við nærsýni.
- sjúklinga með skemmdir utan miðju sjónudepils (skemmdir utan miðjudældar) sem eru með CNV í tengslum við nærsýni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við þig hefur læknirinn þennan skort á upplýsingum í huga þegar hann meðhöndlar þig með Eylea.

Börn og unglingar

Notkun Eylea handa börnum og unglingum 18 ára og yngri við öðrum ábendingum en sjónukvilla fyrirbura (ROP, retinopathy of prematurity) hefur ekki verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Eylea

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagið

- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í þrjá mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea.
- Engin reynsla er af notkun Eylea á meðgöngu. Ekki á að nota Eylea á meðgöngu nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir ófætt barn. Við þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Eylea er notað.
- Lítið magn Eylea gæti borist í brjóstamjólk. Áhrif lyfsins á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Notkun Eylea meðan á brjóstagið stendur er ekki ráðlögð. Konur með börn á brjósti þurfa að ræða þetta við lækninn áður en meðferð með Eylea hefst.

Akstur og notkun véla

Í kjölfar inndælingar Eylea er hugsanlegt að þú finnir tímabundið fyrir einhverjum sjóntruflunum. Ekki skal aka eða stjórna vélum meðan á þeim stendur.

Eylea inniheldur

- minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.
- 0,015 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,05 ml skammti, sem jafngildir 0,3 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækninn vita ef ofnæmi er þekkt.

3. Hvernig gefa á Eylea

Læknir með reynslu í inndælingu í auga mun sprauta Eylea í augað að viðhafðri smitgát (við hreinar og dauðhreinsaðar aðstæður).

Ráðlagður skammtur er 2 mg af aflibercept (0,05 ml).

Eylea er gefið með inndælingu í auga (inndælingu í glerhlaup).

Áður en inndæling fer fram hreinsar læknirinn augað vandlega með sótthreinsandi augnskoli til þess að koma í veg fyrir sýkingu. Læknirinn gefur þér einnig staðdeyfingu til þess að draga úr eða koma í veg fyrir hugsanlegan sársauka í tengslum við inndælinguna.

Vot AMD

Sjúklingar með vota AMD fá eina inndælingu í mánuði fyrstu 3 skammtana og síðan eina inndælingu 2 mánuðum síðar.

Læknirinn mun síðan ákveða hvort áfram verður haft 2 mánaða millibil milli inndælinga, eða hvort það verður smám saman lengt um 2 eða 4 vikur í senn, ef ástand þitt hefur verið stöðugt.

Ef ástand þitt versnar gæti þurft að stytta millibil milli inndælinga.

Ef engin vandamál koma upp og læknirinn gefur þér ekki önnur fyrirmæli er ekki þörf fyrir að þú komir til læknisins milli lyfjagjafa.

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli lokunar í bláæð í sjónu (CRVO eða BRVO)

Læknirinn mun setja upp meðferðaráætlun sem hentar þér. Þú munt hefja meðferðina með mánaðarlegum inndælingum af Eylea.

Bil milli inndælinga ætti ekki að vera minna en einn mánuður.

Læknirinn getur ákveðið að hætta meðferð með Eylea, ef þú hefur ekki gagn af áframhaldandi meðferð.

Meðferð þinni verður haldið áfram með mánaðarlegum inndælingum þar til ástand þitt er stöðugt. Nauðsynlegt getur verið að gefa mánaðarlegar inndælingar í þrjá eða fleiri mánuði.

Læknirinn mun fylgjast með því hvernig þú svarar meðferðinni og gæti haldið áfram meðferðinni með því að lengja tímann milli inndælinga smám saman, til að viðhalda stöðugu ástandi. Ef ástand þitt versnar við að lengja tímann milli meðferða mun læknirinn stytta tímann aftur til að bregðast við því.

Læknirinn mun ákveða tíðni eftirlits og meðferðar með tilliti til þess hvernig þú svarar meðferðinni.

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki (DME)

Sjúklingar með sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki (DME) hefja meðferðina með einni inndælingu í mánuði í fyrstu 5 skiptin og fá síðan eina inndælingu á tveggja mánaða fresti eftir það.

Halda má 2 mánaða bili milli inndælinga eða laga það að þörfum þínum ef læknisskoðun gefur tilefni til. Læknirinn mun ákveða hversu oft þú þarft að koma í eftirlit.

Læknirinn gæti ákveðið að hætta meðferð með Eylea ef í ljós kemur að þú hafir ekki gagn af áframhaldandi meðferð.

CNV í tengslum við nærsýni

Sjúklingar með CNV í tengslum við nærsýni verða meðhöndlaðir með stakri inndælingu. Þú færð aðeins fleiri inndælingar ef læknisskoðanir sýna að ástandið hefur ekki lagast.

Bilið á milli tveggja skammta ætti ekki að vera styttra en sem nemur einum mánuði.

Ef sjúkdómurinn hjaðnar en kemur svo fram að nýju er hugsanlegt að læknirinn hefji meðferð á ný.

Læknirinn mun ákveða tíðni eftirlits.

Finna má ítarlegar notkunarleiðbeiningar aftast í fylgiseðlinum undir „Hvernig á að undirbúa og gefa fullorðnum Eylea“.

Ef gleymist að nota skammt af Eylea

Pantaðu nýjan tíma fyrir skoðun og inndælingu.

Ef meðferð með Eylea er hætt

Ráðfærðu þig við lækinn áður en meðferð er hætt.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð kunna að koma fram. **Þau geta reynst alvarleg og kalla á það að tafarlaust sé haft samband við lækinn.**

Við lyfjagjöf með Eylea kann að verða vart við aukaverkanir sem hafa áhrif á augun vegna inndælingar. Sumar þeirra geta verið **alvarlegar** og falið í sér **blindu, alvarlega sýkingu eða bólgu inni í auganu** (augnknattarbólgu), **los, rof eða blæðingu á ljósnæma laginu aftast í auganu** (sjónulos eða sjónurof), **ský á augasteini** (drer), **blæðingu inni í auganu** (blæðingu í glerhlaupi), **losun hlaupkennda efnisins inni í auganu frá sjónunni** (losun glerhlaups) og **hækkun augnþrýstings**, sjá kafla 2. Þessar alvarlegu aukaverkanir sem hafa áhrif á augun komu fram við færri en 1 af hverjum 1.900 inndælingum í klínískum rannsóknum.

Ef vart verður við skyndilega sjónskerðingu eða aukinn verk eða roða í auga eftir inndælingu á að **hafa tafarlaust samband við lækni.**

Listi yfir aukaverkanir sem tilkynnt var um

Eftirfarandi er listi yfir þær aukaverkanir sem tilkynnt var um að tengdust hugsanlega inndælingarferlinu eða lyfinu. Ekki láta þér bregða, því ekki er víst að þú fáiir neinar þeirra. Ræðið ávallt grun um aukaverkanir við lækinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- skert sjón
- blæðing aftan til í auga (blæðing í sjónu)
- blóðhlaupin augu vegna blæðinga úr örfinum æðum í ystu lögum augans (tárublæðing)
- augnverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- los eða rof á einu lagi aftast í auganu, sem veldur ljósblossum og augngruggi sem stundum versnar og veldur sjóntapi (rof*/los í litþekju sjónhimnu, sjónulos/sjónurof)
 - o * Sjúkdómar sem vítað er að tengist votri AMD; kemur aðeins fram hjá sjúklingum með vota AMD.
- hrörnun sjónu sem veldur röskun á sjón
- blæðing inni í auganu (blæðing í glerhlaupi)
- tiltekna gerðir skýmyndunar á augasteini
- skemmd á framhlið augans (hornhimnu)
- aukinn þrýstingur í auganu (þrýstingur innan augans aukinn)
- blettir á hreyfingu í sjónsviðinu (augngrugg)
- losun hlaupkennda efnisins inni í auganu frá sjónunni (losun glerhlaups, sem veldur ljósblossum og augngruggi)
- tilfinning um aðskotahlut í auga
- aukin taramyndun
- þroti í augnloki
- blæðing á inndælingarstað
- augnroði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð**
 - o ** Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. útbrot, kláða, ofsakláða og einstök tilvik af alvarlegum bráðafnæmis/bráðafnæmislíkum viðbrögðum.
- alvarleg bólga eða sýking inni í auganu (augnknattarbólga)
- bólga í lithimnu eða öðrum hlutum augans (lithimnubólga, æðahjúpsbólga, litu- og brárkleggjabólga, prótínleki í framhólfi augans)
- óeðlileg tilfinning í auga
- erting í augnloki
- þroti í framhlið augasteins (hornhimnu)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- blinda
- skýmyndun á augasteini af völdum áverka (drer af völdum áverka)
- bólga í hlaupkennda efninu inni í auganu
- gröftur í auga

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- bólga í augnhvítu, ásamt roða og verk (hvítubólga)

Í klínískum rannsóknum var aukin tíðni blæðinga úr örfinum æðum í ystu lögum augans (tárublæðing) hjá sjúklingum með vota AMD sem fengu blóðþynningarlyf. Þessi aukna tíðni var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu ranibizumab og Eylea.

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og koma fyrir í Eylea, kann að tengjast hættu á blóðtöppum sem stífla æðar (segareki í slagæðum) sem getur valdið hjartaáfalli eða slagi. Það er fræðilegur möguleiki á að slíkt hendi í kjölfar inndælingar Eylea í auga.

Eins og á við um öll prótein til lækninga er möguleiki á ónæmisviðbrögðum (myndun mótefnis) með Eylea.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eylea

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geyma má órofna þynnupakkningu utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eylea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aflibercept. Ein áfyllt sprauta inniheldur nýtanlegt rúmmál sem nemur a.m.k. 0,09 ml, sem jafngildir a.m.k. 3,6 mg af aflibercepti. Ein áfyllt sprauta gefur skammt sem nemur 2 mg af aflibercepti í 0,05 ml.
- Önnur innihaldsefni eru: pólýsorbit 20 (E 432), natríum tvíhýdrógen fosfat einhýdrat (til stillingar sýrustigs), tvínatríum hýdrógen fosfat sjöhýdrat (til stillingar sýrustigs), natríumklóríð, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

Frekari upplýsingar eru undir „Eylea inniheldur“ í kafla 2.

Lýsing á útliti Eylea og pakkingastærðir

Eylea er stungulyf, lausn í áfylltri sprautu. Lausnin er litlaus eða ljósgul. Pakkingastærð er 1 áfyllt sprauta.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Skannið kóðann til að fara á vefsíðu með upplýsingum um lyfið: <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-kóði með tengli í fylgiseðil.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Hvernig á að undirbúa og gefa fullorðnum Eylea

Hverja áfyllta sprautu á aðeins að nota **til meðferðar á einu auga**.

Opnið ekki sæfðar þynnur með áfylltum sprautum annars staðar en í hreinu herbergi sem ætlað er til lyfjagjafar.

Áfyllta sprautan inniheldur meira en ráðlagðan skammt sem nemur 2 mg af aflibercepti (jafngildir 0,05 ml). Farga þarf umframrúmmáli úr sprautunni áður en lyfið er gefið.

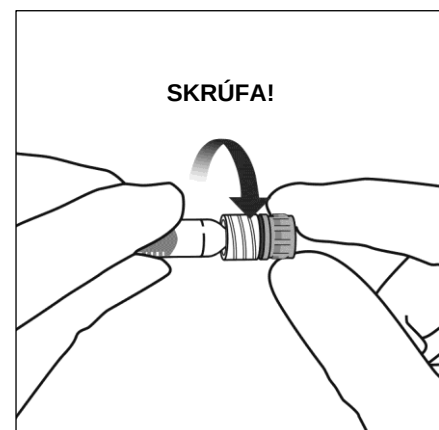
Skoða á lausnina með tilliti til agna og/eða mislitunar eða annarra útlitsbreytinga áður en lyfið er gefið. Ef vart verður við eitthvað af þessu á að farga lyfinu.

Geyma má órofna þynnu utan kælis við lægri hita en 25 °C í allt að 24 klst. Eftir opnun þynnunnar skal meðhöndla lyfið með smitgát. Við inndælingu í glerhlaup skal nota 30 G x ½ " inndælingarnál.

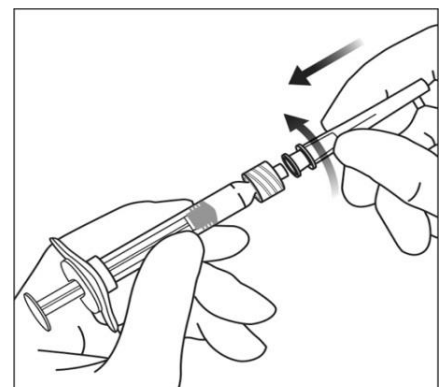
Leiðbeiningar varðandi notkun áfylltrar sprautu:

- 1 Þegar þú ert reiðubúin/n að gefa Eylea skaltu opna öskjuna og fjarlægja sæfðu þynnuna. Flettu varlega ofan af þynnunni til þess að opna hana og gættu þess að innihaldið haldist sæft. Geymdu sprautuna í sæfða bakkanum þar til þú ert reiðubúin/n fyrir uppsetninguna.
- 2 Fjarlægðu sprautuna úr sæfðu þynnunni að viðhafðri smitgát.

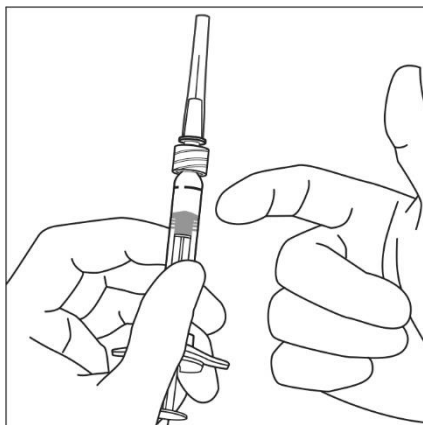
- 3 Til þess að fjarlægja lokið af sprautunni skaltu halda sprautunni í annarri hendi og grípa um lok sprautunnar með þumli og vísifingri hinnar handarinnar. Athugið: Þú skalt skrúfa lok sprautunnar af (ekki kippa því af).



- 4 Til þess að koma í veg fyrir að sæfing vörunnar skerðist skal forðast að toga í stimpilinn.
- 5 Skrúfaðu inndælingarnálina með þétu handtaki á sprautuoddinn með Luer læsingunni, að viðhafðri smitgát.

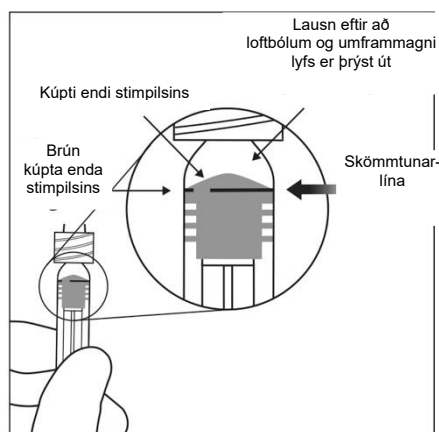
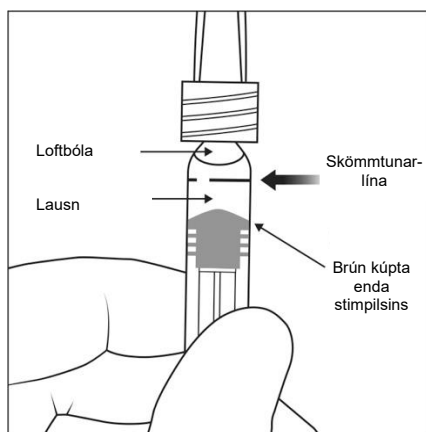


- 6 Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp og athugaðu hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skaltu slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar fljóta alla leið upp.



- 7 Fjarlægðu loftbólur og **þrýstu út umframmagni lyfs með því að þrýsta hægt á stimpilinn þannig að brún kúpta enda stimpilsins (ekki efri enda kúpta hlutans) beri við skömmtunarlínuna á sprautunni** (jafngildir 0,05 ml þ.e. 2 mg af aflibercepti).

Athugið: Nákvæm staðsetning stimpilsins er mjög mikilvæg, þar sem röng staðsetning hans getur leitt til þess að gefið sé meira eða minna en ráðlagður skammtur.



8. Sprauta á lyfinu inn með því að þrýsta varlega og jafnt á stimpilinn. Ekki á að þrýsta meira á stimpilinn þegar stimpillinn hefur náð botni sprautunnar. **Ekki á að sprauta út afgangslauninni sem sést í sprautunni.**
- 9 Áfyllta sprautan er einnota. Gjóf fleiri skammta úr áfylltri sprautu getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir forráðamenn ungbarna sem fædd eru fyrir tímann

Eylea 40 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
aflibercept

UNGBÖRN SEM FÆDD ERU FYRIR TÍMANN

Upplýsingar fyrir fullorðna má finna á hinni hlið þessa fylgiseðils. [á við fyrir 1 tungumál]

Upplýsingar fyrir fullorðna má finna efst á síðunni. [á við fyrir 2 tungumál eða fleiri]

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa ungbarninu lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækis ungbarnsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækni ungbarnsins vita um öll einkenni um aukaverkanir. Þetta gildir einnig um einkenni og aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa ungbarninu Eylea
3. Hvernig gefa á ungbarninu Eylea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eylea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað

Eylea er lausn sem sprautað er í augað. Eylea tilheyrir flokki lyfja sem kallast efni sem draga úr nýmyndun æða. Það inniheldur virka efnið aflibercept.

Eylea er notað hjá ungbörnum sem fædd eru fyrir tímann til að meðhöndla augnsjúkdóm sem kallast sjónukvilli fyrirbura (ROP, retinopathy of prematurity). Ungbörn með sjónukvilla fyrirbura eru með afbrigðilegan vöxt nýrra æða í bakhluta augans (sjónu) sem orsakast af æðapelsvaxtarþætti (VEGF, vascular endothelial growth factor). Þetta getur valdið sjónskerðingu og í alvarlegum tilfellum varanlegri blindu.

Aflibercept, sem er virka innihaldsefnið í Eylea, blokkar virkni nokkurra þátta sem nefnast æðapelsvaxtarþáttur A (VEGF-A) og fylgjuvaxtarþáttur (PIGF).

Sýnt hefur verið fram á að Eylea stöðvar vöxt afbrigðilegra æða í augum og stöðvar blæðingu og leka frá þeim. Eylea getur hjálpað til við að hægja á og í mörgum tilvikum snúa við sjóntapi í tengslum við sjónukvilla fyrirbura.

2. Áður en byrjað er að gefa ungbarninu Eylea

Ungbarninu verður ekki gefið Eylea

- ef um er að ræða **ofnæmi** fyrir aflibercepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef það er með virka sýkingu í auga eða kringum það, eða ef grunur leikur á um slíkt
- ef það er með alvarlega bólgu í auga (sem lýsir sér í verk eða roða)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækni ungbarnsins áður en ungbarninu er gefið Eylea

- ef ungbarnið hefur gengist undir eða mun gangast undir skurðaðgerð á auga á síðustu eða næstu fjórum vikum.

Auk þess er mikilvægt að vita að

- inndælingar með Eylea geta valdið hækkun augnþrýstings (þrýstingi innan augans) hjá sumum sjúklingum innan 60 mínútna eftir inndælingu. Læknir ungbarnsins mun hafa eftirlit með augnþrýstingnum eftir hverja inndælingu.
- ef ungbarnið fær sýkingu eða bólgu í auga (augnknattarbólgu) eða aðra fylgikvilla er hugsanlegt að ungbarnið fái **roða/ertingu í auga, útferð úr auga, þrota í augnlok og aukið ljósnæmi**. Mikilvægt er að einkenni séu greind og meðhöndluð eins snemma og auðið er.
- **Láttu lækni ungbarnsins tafarlaust vita ef ungbarnið fær einhver af þessum merkjum eða einkennum.**
- Læknir ungbarnsins mun athuga hvort ungbarnið hafi aðra áhættuþætti sem geta aukið líkur á því að eitt lagið aftast í auganu rifni eða losni (sjónulos eða sjónurof), en þá þarf að gæta varúðar við gjöf Eylea.

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og er að finna í Eylea, kann að tengjast hættu á blóðtappa sem stíflar æðar (slagæðasegarek) sem getur leitt til hjartaáfalls eða heilablóðfalls.

Hugsanlega er hættu á slíkum tilvikum eftir að Eylea er sprautað í auga.

Engin reynsla er af meðferð

- sjúklinga með bráðar sýkingar
- sjúklinga með aðra augnsjúkdóma svo sem sjónulos eða gat í miðgróf

Ef eitthvað af ofangreindu á við um ungbarnið, hefur læknir ungbarnsins þennan skort á upplýsingum í huga þegar hann meðhöndlar ungbarnið með Eylea.

Notkun annarra lyfja samhliða Eylea

Látið lækni ungbarnsins vita um öll önnur lyf sem ungbarnið fær, hefur nýlega fengið eða kynni að fá.

Eylea inniheldur

- minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust
- 0,003 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,01 ml skammti, sem jafngildir 0,3 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækninn vita ef ofnæmi er þekkt hjá barninu.

3. Hvernig gefa á ungbarninu Eylea

Læknir með reynslu í inndælingu í auga mun sprauta Eylea í augu ungbarnsins að viðhafðri smitgát (við hreinar og dauðhreinsaðar aðstæður).

Ráðlagður skammtur er 0,4 mg af aflibercepti (0,01 ml).

Eylea er gefið með inndælingu í auga ungbarnsins (inndælingu í glerhlaup).

Áður en inndæling fer fram hreinsar læknir ungbarnsins auga ungbarnsins vandlega með sótthreinsandi augnskoli til þess að koma í veg fyrir sýkingu. Læknir ungbarnsins gefur ungbarninu einnig staðdeyfingu til þess að draga úr eða koma í veg fyrir hugsanlegan sársauka í tengslum við inndælinguna.

Meðferðin er hafin með stakri inndælingu í hvort auga og gefa má inndælingu í hitt augað sama daginn. Læknir ungbarnsins mun hafa eftirlit með ástandi augna ungbarnsins og ákveða tíðni eftirlits og meðferðar með tilliti til þess hvernig ungbarnið svarar meðferðinni. Meðferðarbilið á milli tveggja skammta sem sprautað er í sama augað á vera a.m.k. 4 vikur.

Finna má ítarlegar notkunarleiðbeiningar aftast í fylgiseðlinum undir „Hvernig á að undirbúa og gefa fyrirburum Eylea“.

Ef meðferð með Eylea er hætt

Ef þú ert að íhuga að láta ungbarnið hætta meðferð með Eylea, skaltu ræða þetta við lækni ungbarnsins í næstu heimsókn. Læknir ungbarnsins mun veita þér ráðleggingar og ákveða hversu lengi ungbarnið þarf að fá meðferð með Eylea.

Leitið til læknis ungbarnsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Aukaverkanir sem tilkynntar voru hjá fleiri en einu ungbarni sem fæddist fyrir tímann voru

- **los á laginu aftast í auganu** (sjónulos)
- **blæðing aftan til í auga** (blæðing í sjónu)
- **blóðhlaupin augu** vegna blæðinga úr örfinum æðum í ystu lögum augans (tárublæðing)
- **blæðing á stungustað**
- **hækkun á augnþrýstingi**
- **þroti í augnlöki** (bjúgur í augnlöki)

Aðrar aukaverkanir sem hafa komið fram við notkun Eylea **hjá fullorðnum** eru taldar upp hér að neðan. Þessar aukaverkanir geta einnig komið fram hjá ungbörnum sem fædd eru fyrir tímann

- **ofnæmisviðbrögð** (ofnæmi)

Þau geta reynst alvarleg og kalla á það að tafarlaust sé haft samband við lækni ungbarnsins.

Aukaverkanir sem hafa áhrif á augun vegna inndælingar geta verið **alvarlegar** og falið í sér

- **blindu**
- **alvarlega sýkingu eða bólgu inni í auganu** (augnknattarbólgu)
- **los, rof eða blæðingu** á ljósnæma laginu aftast í auganu (sjónulos eða sjónurof)
- **ský á augasteini** (drer)
- **blæðingu inni í auganu** (blæðingu í glerhlaupi)
- **losun** hlaupkennda efnisins inni í auganu frá sjónunni (losun glerhlaups)
- **hækkun á þrýstingi** innan augans (hækkun augnþrýstings), sjá kafla 2.

Þessar alvarlegu aukaverkanir sem hafa áhrif á augun komu fram við færri en 1 af hverjum 1.900 inndælingum í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum.

Mikilvægt er að greina og meðhöndla alvarlegar aukaverkanir eins og sýkingu í auga eða sjónhimnulós eins fljótt og auðið er.

Hafið tafarlaust samband við lækni ungbarnsins ef vart verður við einkenni í auga ungbarnsins eftir inndælingu eins og

- **roða/ertingu**
- **útferð úr auga**
- **þrota í augnlöki**
- **aukið ljósnæmi**

Öðrum aukaverkunum sem komið hafa fram hjá fullorðnum er lýst hér fyrir neðan.

Listi yfir aukaverkanir sem tilkynnt var um

Eftirfarandi er listi yfir þær aukaverkanir sem tilkynnt var um að tengdust hugsanlega inndælingarferlinu eða lyfinu. Ekki láta þér bregða, því ekki er víst að ungbarnið fái neinar þeirra. Ræðið ávallt grun um aukaverkanir við lækni ungbarnsins.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- skert sjón
- blæðing aftan til í auga (blæðing í sjónu)
- blóðhlaupin augu vegna blæðinga úr örfinum æðum í ystu lögum augans (tárublæðing)
- augnverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- los eða rof á einu lagi aftast í auganu, sem veldur ljósblossum og augngruggi sem stundum versnar og veldur sjóntapi (rof*/los í litþekju sjónhimnu, sjónulos/sjónurof)
 - o * Sjúkdómar sem vítað er að tengist votri AMD; kemur aðeins fram hjá sjúklingum með vota AMD.
- hrörnun sjónu sem veldur röskun á sjón
- blæðing inni í auganu (blæðing í glerhlaupi)
- tiltekna gerðir skýmyndunar á augasteini
- skemmd á framhlið augans (hornhimnu)
- aukinn þrýstingur í auganu (þrýstingur innan augans aukinn)
- blettir á hreyfingu í sjónsviðinu (augngrugg)
- losun hlaupkennda efnisins inni í auganu frá sjónunni (losun glerhlaups, sem veldur ljósblossum og augngruggi)
- tilfinning um aðskotahlut í auga
- aukin taramyndun
- þroti í augnloki
- blæðing á inndælingarstað
- augnroði

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð**
 - o ** Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. útbrot, kláða, ofsakláða og einstök tilvik af alvarlegum bráðaofnæmis/bráðaofnæmislíkum viðbrögðum.
- alvarleg bólga eða sýking inni í auganu (augnknattarbólga)
- bólga í lithimnu eða öðrum hlutum augans (lithimnubólga, æðahjúpsbólga, litu- og brárkleggjabólga, prótínleki í framhólfi augans)
- óeðlileg tilfinning í auga
- erting í augnloki
- þroti í framhlið augasteins (hornhimnu)

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- blindi
- skýmyndun á augasteini af völdum áverka (drer af völdum áverka)
- bólga í hlaupkennda efninu inni í auganu
- gróftur í auga

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- bólga í augnhvítu, ásamt roða og verk (hvítubólga)

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og koma fyrir í Eylea, kann að tengjast hættu á blóðtöppum sem stífla æðar (segareki í slagæðum) sem getur valdið hjartaáfalli eða slagi. Það er fræðilegur möguleiki á að slíkt hendi í kjölfar inndælingar Eylea í auga.

Eins og á við um öll prótein til lækninga er möguleiki á ónæmisviðbrögðum (myndun mótefnis) með Eylea.

Leitið til læknis ungbarnsins ef þörf er á frekari upplýsingum um aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni ungbarnsins vita um allar aukaverkanir hjá ungbarninu. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eylea

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geyma má órofna þynnupakkningu utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eylea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er: aflibercept. Ein áfyllt sprauta inniheldur nýtanlegt rúmmál sem nemur a.m.k. 0,09 ml, sem jafngildir a.m.k. 3,6 mg af aflibercepti. Ein áfyllt sprauta gefur stakan skammt sem nemur 0,4 mg af aflibercepti í 0,01 ml.
- Önnur innihaldsefni eru: pólýsorbit 20 (E 432), natríum tvíhýdrógen fosfat einhýdrat (til stillingar sýrustigs), tvínatríum hýdrógen fosfat sjöhýdrat (til stillingar sýrustigs), natríumklóríð, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

Frekari upplýsingar eru undir „Eylea inniheldur“ í kafla 2.

Lýsing á útliti Eylea og pakkningastærðir

Eylea er stungulyf, lausn í áfylltri sprautu. Lausnin er litlaus eða ljósgul.

Pakkningastærð er 1 áfyllt sprauta.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>.

Skannið kóðann til að fara á vefsíðu með upplýsingum um lyfið: <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-kóði með tengli í fylgiseðil.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Hvernig á að undirbúa og gefa fyrirburum Eylea

Hverja áfyllta sprautu á aðeins að nota **til meðferðar á einu auga**. Gjöf fleiri skammta úr áfylltri sprautu getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

Opnið ekki sæðar þynnur með áfylltum sprautum annars staðar en í hreinu herbergi sem ætlað er til lyfjagjafar. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Áfyllta sprautan inniheldur meira en ráðlagðan skammt sem nemur 0,4 mg af aflibercepti (jafngildir 0,01 ml). Við meðferð hjá fyrirburum á að nota PICLEO skömmtunarbúnað fyrir börn ásamt áfylltu sprautunni til að gefa stakan skammt með 0,4 mg af aflibercepti (jafngildir 0,01 ml). Sjá kaflann „**Leiðbeiningar varðandi notkun áfylltrar sprautu**“ hér fyrir neðan.

Skoða á lausnina með tilliti til agna og/eða mislitunar eða annarra útlitsbreytinga áður en lyfið er gefið. Ef vart verður við eitthvað af þessu á að farga lyfinu.

Geyma má órofna þynnu utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst. Eftir opnun þynnunnar skal meðhöndla lyfið með smitgát. Við inndælingu í glerhlaup skal nota 30 G x ½ " inndælingarnál.

Leiðbeiningar varðandi notkun áfylltrar sprautu:

Til að undirbúa áfylltu sprautuna til gjafar handa fyrirburum skaltu fylgja skrefum 1 og 2 hér fyrir neðan og fylgja síðan notkunarleiðbeiningunum sem fylgja pakkningunni með PICLEO skömmtunarbúnaði fyrir börn.

- 1 Þegar þú ert reiðubúin/n að gefa Eylea skaltu opna öskjuna og fjarlægja sæfðu þynnuna. Flettu varlega ofan af þynnunni til þess að opna hana og gættu þess að innihaldið haldist sæft. Geymdu sprautuna í sæfða bakkanum þar til þú ert reiðubúin/n fyrir uppsetninguna.
- 2 Fjarlægðu sprautuna úr sæfðu þynnunni að viðhafðri smitgát.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Eylea 40 mg/ml stungulyf, lausn í hettuglasi aflibercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Eylea
3. Hvernig gefa á Eylea
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eylea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað

Eylea er lausn sem sprautað er í augað til meðferðar á augnsjúkdómum hjá fullorðnum sem nefnast

- aldurstengd (vot) sjónudepilsrýrnun vegna nýæðamyndunar (augnbotnahrörnun),
- sjónskerðing vegna sjónudepilsbjúgs sem fylgikvilla lokunar í bláæð í sjónu (bláæðargreinar (BRVO) eða meginbláæðar (CRVO)),
- sjónskerðing vegna sjónudepilsbjúgs af völdum sykursýki (DME),
- sjónskerðing vegna nýæðamyndunar í æðu í tengslum við nærsýni (CNV í tengslum við nærsýni).

Aflibercept, sem er virka innihaldsefnið í Eylea, blokkar virkni nokkurra þátta sem nefnast æðafelsvaxtarþáttur A (VEGF-A) og fylgjuvaxtarþáttur (PIGF).

Hjá sjúklingum með vota AMD og CNV í tengslum við nærsýni, eiga þessir þættir þátt í afbrigðilegri nýæðamyndun í auganu ef þeir eru til staðar í of miklum mæli. Þessar nýju æðar geta valdið blæðingu og leka og hugsanlega skemmt vefi augans sem gera okkur kleift að sjá.

Hjá sjúklingum með lokun í meginbláæð sjónu (CRVO), myndast stífla í meginæðinni sem flytur blóð frá sjónu. Afleiðing af þessu er að þéttni VEGF eykst og veldur það leka vökva inn í sjónu og þar með þrota í sjónudepli (þeim hluta sjónunnar sem sér um skarpa sjón) sem nefnist sjónudepilsbjúgur. Þegar sjónudepill þrútnar vegna vökvasöfnunar verður sjón þökukennð í miðju sjónsviðinu.

Hjá sjúklingum með lokun í bláæðargrein í sjónu (BRVO), myndast stífla í einni eða fleiri greinum meginæðarinnar sem flytur blóð frá sjónu. Afleiðing af þessu er að þéttni VEGF eykst og veldur það leka vökva inn í sjónu og þar með sjónudepilsbjúg.

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki er þroti í sjónu sem kemur fram hjá sjúklingum með sykursýki vegna þess að vökvi lekur úr æðum innan miðgrófar. Miðgrófin er sá hluti sjónu sem hefur með nákvæma sjón að gera. Þegar miðgrófin þrútnar upp vegna vökva verður miðlæg sjón þökukennð.

Sýnt hefur verið fram á að Eylea stöðvar vöxt afbrigðilegra æða í augum og stöðvar blæðingu og leka frá þeim. Eylea getur hjálpað til við að hægja á og í mörgum tilvikum snúa við sjóntapi í tengslum við aldurstengda (vota) augnbotnahrörnun, CRVO, BRVO, sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki (DME) og CNV í tengslum við nærsýni.

2. Áður en byrjað er að gefa Eylea

Þér verður EKKI gefið Eylea

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aflibercepti eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með virka sýkingu í auga eða kringum það, eða ef grunur leikur á um slíkt
- ef þú ert með alvarlega bólgu í auga (sem lýsir sér í verk eða roða)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Eylea er notað:

- Ef þú ert með gláku.
- Ef þú hefur sögu um leiftursjón eða augngrugg eða ef stærð og fjöldi augngruggs eykst skyndilega.
- Ef þú hefur gengist undir eða munt gangast undir skurðaðgerð á auga á síðustu eða næstu fjórum vikum.
- Ef þú ert með alvarlegt tilfelli af lokun í meginbláæð eða bláæðargrein í sjónu (CRVO eða BRVO með blóðþurrð) er ekki mælt með Eylea meðferð.

Auk þess er mikilvægt að vita:

- Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Eylea þegar það er gefið samtímis í bæði augu og slík notkun getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum.
- Inndælingar með Eylea geta valdið hækkun augnþrýstings (þrýstingi innan augans) hjá sumum sjúklingum innan 60 mínútna eftir inndælingu. Læknirinn mun hafa eftirlit með augnþrýstingnum eftir hverja inndælingu.
- Ef þú færð sýkingu eða bólgu í auga (augnknattarbólgu) eða aðra fylgikvilla er hugsanlegt að vart verði við verk í auganu eða aukin óþægindi, aukinn augnroða, þokusýn eða skerta sjón, og aukið ljósnæmi. Mikilvægt er að einkenni séu greind og meðhöndluð eins snemma og auðið er.
- Læknirinn mun athuga hvort aðrir áhættuþættir sem geta aukið líkur á því að eitt lagið aftast í auganu rifni eða losni (sjónulos eða sjónurof og los eða rof í litþekju sjónhimnu) eigi við um þig, en þá þarf að gæta varúðar við gjöf Eylea.
- Ekki á að nota Eylea á meðgöngu nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir ófætt barn.
- Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og a.m.k. í þrjá mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea.

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og er að finna í Eylea, kann að tengjast hættu á blóðtappa sem stíflar æðar (slagæðasegarek) sem getur leitt til hjartaáfalls eða heilablóðfalls.

Hugsanlega er hættu á slíkum tilvikum eftir að Eylea er sprautað í auga. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi við meðferð sjúklinga með CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni sem fá heillaslag eða blóðþurrðarkast (skammvinnt blóðþurrðarkast), eða hjartaáfall á síðustu 6 mánuðunum. Ef eitthvað af þessu á við um þig verður Eylea gefið með aðgát.

Aðeins er takmörkuð reynsla af meðferð

- sjúklinga með DME af völdum sykursýki af gerð I.
- sjúklinga með sykursýki sem eru með há meðalgildi blóðsykurs (HbA1c yfir 12%).
- sjúklinga með sykursýki sem eru með augnsjúkdóm af völdum sykursýki sem nefnist sjónukvilli af völdum sykursýki ásamt frumufjölgun.

Engin reynsla er af meðferð

- sjúklinga með bráðar sýkingar.
- sjúklinga með aðra augnsjúkdóma svo sem sjónulos eða gat í miðgróf.
- sjúklinga með sykursýki með háan blóðþrýsting sem ekki hefur tekist að meðhöndla.
- sjúklinga með CNV í tengslum við nærsýni sem ekki eru af asískum uppruna.
- sjúklinga sem áður hafa fengið meðferð við CNV í tengslum við nærsýni.
- sjúklinga með skemmdir utan miðju sjónudepils (skemmdir utan miðjudældar) sem eru með CNV í tengslum við nærsýni.

Ef eitthvað af ofangreindu á við þig hefur læknirinn þennan skort á upplýsingum í huga þegar hann meðhöndlar þig með Eylea.

Börn og unglingar

Notkun Eylea handa börnum og unglingum 18 ára og yngri hefur ekki verið rannsökuð þar sem aldurstengd (vot) sjónudepilsrýrnun, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni koma einkum fyrir hjá fullorðnum. Því eru engin raunhæf not fyrir það fyrir þennan aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Eylea

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í þrjá mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea.
- Engin reynsla er af notkun Eylea á meðgöngu. Ekki á að nota Eylea á meðgöngu nema ávinningur vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir ófætt barn. Við þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en Eylea er notað.
- Lítið magn Eylea gæti borist í brjóstamjólk. Áhrif lyfsins á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Notkun Eylea meðan á brjóstagjöf stendur er ekki ráðlögð. Konur með börn á brjósti þurfa að ræða þetta við lækninn áður en meðferð með Eylea hefst.

Akstur og notkun véla

Í kjölfar inndælingar Eylea er hugsanlegt að þú finnur tímabundið fyrir einhverjum sjóntruflunum. Ekki skal aka eða stjórna vélum meðan á þeim stendur.

Eylea inniheldur

- minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust
- 0,015 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,05 ml skammti, sem jafngildir 0,3 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækninn vita ef ofnæmi er þekkt.

3. Hvernig gefa á Eylea

Læknir með reynslu í inndælingu í auga mun sprauta Eylea í augað að viðhafðri smitgát (við hreinar og dauðhreinsaðar aðstæður).

Ráðlagður skammtur er 2 mg af aflibercept (0,05 ml).

Eylea er gefið með inndælingu í auga (inndælingu í glerhlaup).

Áður en inndæling fer fram hreinsar læknirinn augað vandlega með sótthreinsandi augnskoli til þess að koma í veg fyrir sýkingu. Læknirinn gefur þér einnig staðeyfingu til þess að draga úr eða koma í veg fyrir hugsanlegan sársauka í tengslum við inndælinguna.

Vot AMD

Sjúklingar með vota AMD fá eina inndælingu í mánuði fyrstu 3 skammtana og síðan eina inndælingu 2 mánuðum síðar.

Læknirinn mun síðan ákveða hvort áfram verður haft 2 mánaða millibil milli inndælinga, eða hvort það verður smám saman lengt um 2 eða 4 vikur í senn, ef ástand þitt hefur verið stöðugt.

Ef ástand þitt versnar gæti þurft að stytta millibil milli inndælinga.

Ef engin vandamál koma upp og læknirinn gefur þér ekki önnur fyrirmæli er ekki þörf fyrir að þú komir til læknisins milli lyfjagjafa.

Sjónudepilsbjúgur sem fylgikvilli lokunar í bláæð í sjónu (CRVO eða BRVO)

Læknirinn mun setja upp meðferðaráætlun sem hentar þér. Þú munt hefja meðferðina með mánaðarlegum inndælingum af Eylea.

Bil milli inndælinga ætti ekki að vera minna en einn mánuður.

Læknirinn getur ákveðið að hætta meðferð með Eylea, ef þú hefur ekki gagn af áframhaldandi meðferð.

Meðferð þinni verður haldið áfram með mánaðarlegum inndælingum þar til ástand þitt er stöðugt. Nauðsynlegt getur verið að gefa mánaðarlegar inndælingar í þrjá eða fleiri mánuði.

Læknirinn mun fylgjast með því hvernig þú svarar meðferðinni og gæti haldið áfram meðferðinni með því að lengja tímann milli inndælinga smám saman, til að viðhalda stöðugu ástandi. Ef ástand þitt versnar við að lengja tímann milli meðferða mun læknirinn stytta tímann aftur til að bregðast við því.

Læknirinn mun ákveða tíðni eftirlits og meðferðar með tilliti til þess hvernig þú svarar meðferðinni.

Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki (DME)

Sjúklingar með sjónudepilsbjúg af völdum sykursýki (DME) hefja meðferðina með einni inndælingu í mánuði í fyrstu 5 skiptin og fá síðan eina inndælingu á tveggja mánaða fresti eftir það.

Halda má 2 mánaða bili milli inndælinga eða laga það að þörfum þínum ef læknisskoðun gefur tilefni til. Læknirinn mun ákveða hversu oft þú þarft að koma í eftirlit.

Læknirinn gæti ákveðið að hætta meðferð með Eylea ef í ljós kemur að þú hafir ekki gagn af áframhaldandi meðferð.

CNV í tengslum við nærsýni

Sjúklingar með CNV í tengslum við nærsýni verða meðhöndlaðir með stakri inndælingu. Þú færð aðeins fleiri inndælingar ef læknisskoðanir sýna að ástandið hefur ekki lagast.

Bilið á milli tveggja skammta ætti ekki að vera styttra en sem nemur einum mánuði.

Ef sjúkdómurinn hjaðnar en kemur svo fram að nýju er hugsanlegt að læknirinn hefji meðferð á ný.

Læknirinn mun ákveða tíðni eftirlits.

Ef gleymist að nota skammt af Eylea

Pantaðu nýjan tíma fyrir skoðun og inndælingu.

Ef meðferð með Eylea er hætt

Ráðfærðu þig við lækinn áður en meðferð er hætt.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ofnæmisviðbrögð kunna að koma fram. **Þau geta reynst alvarleg og kalla á það að tafarlaust sé haft samband við lækinn.**

Við lyfjagjöf með Eylea kann að verða vart við aukaverkanir sem hafa áhrif á augun vegna inndælingar. Sumar þeirra geta verið **alvarlegar** og falið í sér **blindu, alvarlega sýkingu eða bólgu inni í auganu** (augnknattarbólgu), **los, rof eða blæðingu á ljósnæma laginu aftast í auganu** (sjónulos eða sjónurof), **ský á augasteini** (drer), **blæðingu inni í auganu** (blæðingu í glerhlaupi), **losun hlaupkennda efnisins inni í auganu frá sjónunni** (losun glerhlaups) og **hækkun augnþrýstings**, sjá kafla 2. Þessar alvarlegu aukaverkanir sem hafa áhrif á augun komu fram við færri en 1 af hverjum 1.900 inndælingum í klínískum rannsóknum.

Ef vart verður við skyndilega sjónskerðingu eða aukinn verk eða roða í auga eftir inndælingu á að **hafa tafarlaust samband við lækni.**

Listi yfir aukaverkanir sem tilkynnt var um

Eftirfarandi er listi yfir þær aukaverkanir sem tilkynnt var um að tengdust hugsanlega inndælingarferlinu eða lyfinu. Ekki láta þér bregða, því ekki er víst að þú fáið neinar þeirra. Ræðið ávallt grun um aukaverkanir við lækinn.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- skert sjón
- blæðing aftan til í auga (blæðing í sjónu)
- blóðhlaupin augu vegna blæðinga úr örfinum æðum í ystu lögum augans (tárublæðing)
- augnverkur

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- los eða rof á einu lagi aftast í auganu, sem veldur ljósblossum og augngruggi sem stundum versnar og veldur sjóntapi (los* /rof í litþekju sjónhimnu, sjónulos/sjónurof)
- hrörmun sjónu (veldur röskun á sjón)
- blæðing inni í auganu (blæðing í glerhlaupi)
- tiltekna gerðir skýmyndunar á augasteini
- skemmd á framhlið augans (hornhimnu)
- aukinn þrýstingur í auganu (þrýstingur innan augans aukinn)
- blettir á hreyfingu í sjónsviðinu (augngrugg)
- losun hlaupkennda efnisins inni í auganu frá sjónunni (losun glerhlaups, sem veldur ljósblossum og augngruggi)
- tilfinning um aðskotahlut í auga
- aukin taramyndun
- þroti í augnloki
- blæðing á inndælingarstað
- augnroði

* Sjúkdómar sem vítað er að tengist votri AMD; kemur aðeins fram hjá sjúklingum með vota AMD.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð**
- alvarleg bólga eða sýking inni í auganu (augnknattarbólga)
- bólga í lithimnu eða öðrum hlutum augans (lithimnubólga, æðahjúpsbólga, litu- og brárkleggjabólga, prótínleki í framhólfi augans)
- óeðlileg tilfinning í auga
- erting í augnloki
- þroti í framhlið augasteins (hornhimnu)

**Tilkynnt hefur verið um ofnæmi, þ.m.t. útbrot, kláða, ofsakláða og einstök tilvik af alvarlegum bráðaofnæmis/bráðaofnæmislíkum viðbrögðum.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- blinda
- skýmyndun á augasteini af völdum áverka (drer af völdum áverka)
- bólga í hlaupkennda efninu inni í auganu
- gröftur í auga

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- bólga í augnhvítu, ásamt roða og verk (hvítubólga)

Í klínískum rannsóknum var aukin tíðni blæðinga úr örfinum æðum í ystu lögum augans (tárublæðing) hjá sjúklingum með vota AMD sem fengu blóðþynningarlyf. Þessi aukna tíðni var sambærileg hjá sjúklingum sem fengu ranibizumab og Eylea.

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og koma fyrir í Eylea, kann að tengjast hættu á blóðtöppum sem stífla æðar (segareki í slagæðum) sem getur valdið hjartaáfalli eða slagi. Það er fræðilegur möguleiki á að slíkt hendi í kjölfar inndælingar Eylea í auga.

Eins og á við um öll prótein til lækninga er möguleiki á ónæmisviðbrögðum (myndun mótefnis) með Eylea.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eylea

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geyma má órofið hettuglas utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst.
- Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eylea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aflibercept. Eitt hettuglas inniheldur nýtanlegt rúmmál sem nemur að minnsta kosti 0,1 ml, sem jafngildir a.m.k. 4 mg af aflibercept. Úr einu hettuglasi fæst einn skammtur með 2 mg af aflibercept í 0,05 ml.

- Önnur innihaldsefni eru: pólýsorbit 20 (E 432), natríum tvíhýdrógen fosfat einhýdrat (til stillingar sýrustigs), tvínatríum hýdrógen fosfat sjöhýdrat (til stillingar sýrustigs), natríumklóríð, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

Frekari upplýsingar eru undir „Eylea inniheldur“ í kafla 2.

Lýsing á útliti Eylea og pakkningastærðir

Eylea er stungulyf, lausn í hettuglasi. Lausnin er litlaus eða ljósgul.

Pakkningastærð er 1 hettuglas + 1 síunál.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <https://www.serlyfjaskra.is>

Skannið kóðann til að fara á vefsíðu með upplýsingum um lyfið: <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.
QR-kóði með tengli í fylgiseðil.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Hvert hettuglas á aðeins að nota **til meðferðar á einu auga**.

Hettuglasið inniheldur meira en ráðlagðan skammt sem nemur 2 mg af aflibercepti (jafngildir 0,05 ml). Farga þarf umframrúmmáli áður en lyfið er gefið.

Skoða á lausnina með tilliti til agna og/eða mislitunar eða annarra útlitsbreytinga áður en lyfið er gefið. Ef vart verður við eitthvað af þessu á að farga lyfinu.

Geyma má órofið hettuglas utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst. Eftir opnun hettuglass skal meðhöndla lyfið með smitgát.

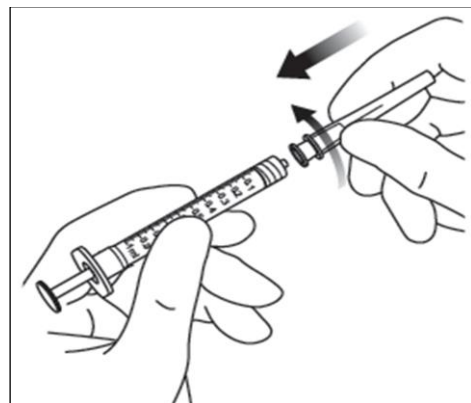
Við inndælingu í glerhlaup skal nota 30 G x ½ " inndælingarnál.

Leiðbeiningar varðandi notkun hettuglasa:

1. Fjarlægðu plastlokið og sótthreinsaðu ytra borð gúmmítappans á hettuglasinu.

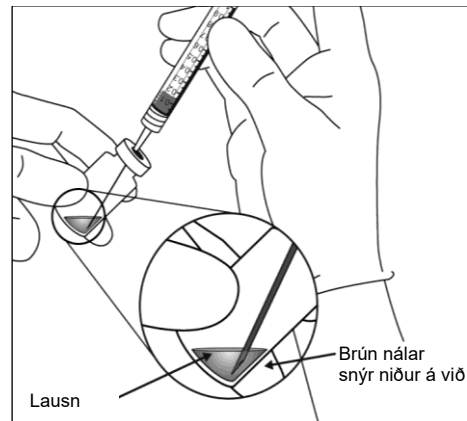
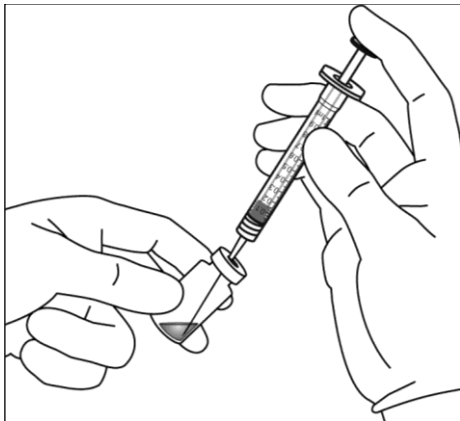


2. Festu 18 G, 5-míkron síunálina sem fylgir í öskjunni á sæfða 1 ml sprautu með Luer læsingu.

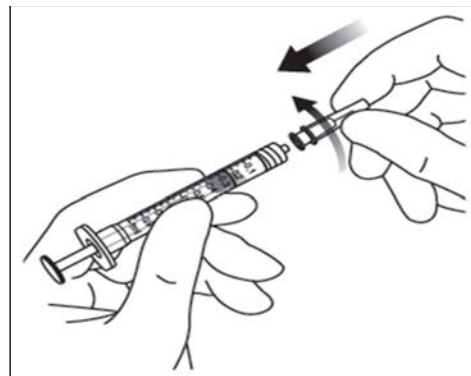


3. Þrýstu síunálinni niður í miðjan tappann á hettuglasinu þar til nálin er komin alveg á kaf og oddur hennar kemur við botninn á hettuglasinu eða brún hans.

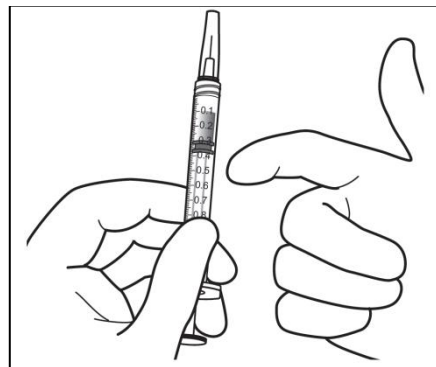
4. Dragðu allt innihald Eylea hettuglassins inn í sprautuna með smitgátaraðferð og haltu hettuglasinu í uppréttri stöðu, örlítið hallandi, til þess að auðvelt sé að ná lyfinu í heild. Tryggið að skáskorinn oddur síunálarinnar sé á kafi í lausninni, til að draga úr því að loft berist í sprautuna. Hallið hettuglasinu sitt á hvað meðan lyfið er dregið upp þannig að oddur nálarinnar haldist á kafi í lausninni.



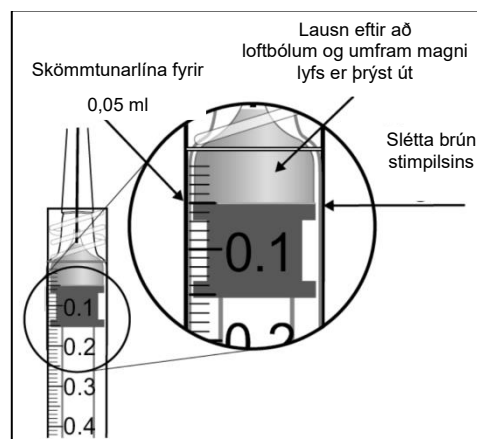
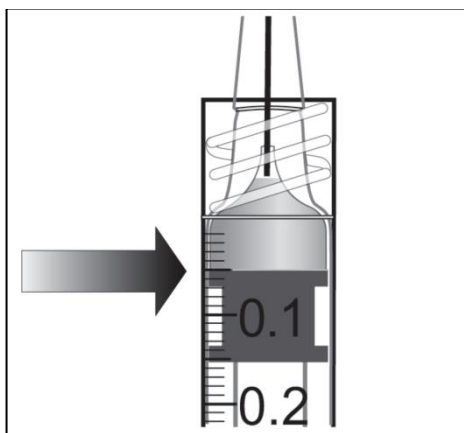
5. Gakktu úr skugga um að stimpilstöngin sé dregin nægilega til baka við tæmingu hettuglassins þannig að síunálin tæmist algjörlega.
6. Fjarlægðu síunálina og fleygðu henni á viðeigandi hátt. Athugið: Ekki skal nota síunál til inndælingar í glerhlaup.
7. Skrúfaðu 30 G x ½ " inndælingarnál þétt með smitgátaraðferð á viðeigandi sprautuodd með Luer læsingu.



8. Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp og athugaðu hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skaltu slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar fljóta alla leið upp.



9. Fjarlægðu loftbólur og þrýstu út umfram magni lyfs með því að þrýsta hægt á stimpilinn þannig að slétta brún stimpilsins beri við línuna sem merkt er 0,05 ml á sprautunni.



10. Hettuglasið er einnota. Gjöf fleiri skammta úr sama hettuglasi getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn
aflibercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Eylea
3. Hvernig Eylea verður gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eylea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað

Upplýsingar um Eylea

Eylea inniheldur virka efnið aflibercept. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast lyf sem draga úr nýmyndun æða.

Læknirinn sprautar Eylea í augað til að meðhöndla augnsjúkdóma hjá fullorðnum sem nefnast:

- vot aldurstengd sjónudepilsrýmun (vot AMD)
- sjónskerðing vegna sjónudepilsbjúgs af völdum sykursýki (DME).

Þessir sjúkdómar hafa áhrif á sjónudepilinn. Sjónudepillinn er miðhluti ljósnæmu himnunnar aftast í auganu. Hann sér um skarpa sjón.

Vot AMD orsakast af því að afbrigðilegar æðar myndast í auganu og vaxa inn undir sjónudepilinn.

Þessar afbrigðilegu æðar geta lekið vökva og blóði inn í augað. Lekar æðar sem valda þrota í sjónudepli valda DME. Báðir sjúkdómarnir geta haft áhrif á sjónina.

Hvernig Eylea virkar

Eylea stöðvar vöxt afbrigðilegra æða í augum. Eylea getur hjálpað til við að hægja á sjóntapi og bætir oft sjónina.

2. Áður en þú færð Eylea

Þú færð ekki Eylea

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aflibercept eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með sýkingu í auga eða kringum það
- ef þú ert með verk eða roða í auganu (alvarlega bólgu í auga).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum **áður en þú færð** Eylea ef þú:

- ert með gláku – augnsjúkdóm sem stafar af miklum þrýstingi í auganu
- hefur sögu um leiftursjón eða dökkan fljótandi agnir í auganu eða ef stærð þeirra eða fjöldi eykst skyndilega.
- hefur gengist undir skurðaðgerð á auga á síðustu 4 vikum eða munt gangast undir skurðaðgerð á auga á næstu 4 vikum.

Láttu læknum **tafarlaust** vita ef þú færð:

- roða í auga
- verk í auga
- aukin óþægindi
- þokusýn eða skerta sjón
- aukið ljósnæmi

Þetta geta verið einkenni um bólgu eða sýkingu og læknum gæti hætt að gefa þér Eylea.

Ennfremur er mikilvægt fyrir þig að vita að:

- ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Eylea þegar það er gefið samtímis í bæði augu og slík notkun getur aukið hættu á aukaverkunum.
- inndælingar með Eylea geta valdið hækkun augnþrýstings hjá sumum sjúklingum innan 60 mínútna eftir inndælingu. Læknum mun hafa eftirlit með augnþrýstingnum eftir hverja inndælingu.
- læknum mun athuga hvort aðrir áhættuþættir séu til staðar sem geta aukið líkur á því að eitt lagið aftast í auganu rifni eða losni. Í slíkum tilvikum mun læknum gæta varúðar við gjöf Eylea.
- konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea.

Notkun efna sem eru svipuð þeim sem er að finna í Eylea kann að tengjast hættu á blóðtappa sem stíflar æðar, sem getur leitt til hjartaáfalls eða heilablóðfalls. Fræðilega séð gæti þetta einnig gerst eftir að Eylea er sprautað í auga. Ef þú hefur fengið heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast eða hjartaáfall á síðustu 6 mánuðum mun læknum gæta varúðar við gjöf Eylea.

Börn og unglingar

Notkun Eylea handa börnum og unglingum 18 ára og yngri hefur ekki verið rannsökuð þar sem sjúkdómarnir sem lyfið er ætlað til meðferðar við koma einkum fyrir hjá fullorðnum. Því eru engin raunhæf not fyrir það fyrir þennan aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Eylea

Látið læknum vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

- Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea.
- Takmörkuð reynsla er af notkun Eylea á meðgöngu. Konur eiga ekki að fá Eylea á meðgöngu nema ávinningur fyrir konuna vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir ófætt barn.
- Lítið magn Eylea gæti borist í brjóstamjólk. Áhrif lyfsins á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Notkun Eylea meðan á brjóstgjöf stendur er ekki ráðlögð.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu því leita ráða hjá læknum áður en þú færð lyfið.

Akstur og notkun véla

Eftir að þú færð Eylea er hugsanlegt að þú finnir tímabundið fyrir einhverjum vandamálum með sjónina. Ekki skal aka eða stjórna vélum meðan á þeim stendur.

Eylea inniheldur pólýsorbat 20

Lyfið inniheldur 0,021 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,07 ml skammti, sem jafngildir 0,3 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið læknum vita ef ofnæmi er þekkt.

3. Hvernig Eylea verður gefið

Ráðlagður skammtur er 8 mg af aflibercept í hverri inndælingu.

- Þú færð eina inndælingu í hverjum mánuði fyrstu 3 mánuðina.
- Eftir það gætir þú fengið inndælingar á allt að 5 mánaða fresti. Læknirinn mun ákveða tíðnina út frá ástandi augans.

Aðferð við lyfjagjöf

Læknirinn sprautar Eylea í augað (inndæling í glerhlaup).

Áður en inndæling fer fram, hreinsar læknirinn augað vandlega með sótthreinsandi augnskoli til þess að koma í veg fyrir sýkingu. Læknirinn gefur þér einnig augndropa (staðdeyfingu) til þess að deyfa augað og draga þannig úr eða koma í veg fyrir sársauka við inndælinguna.

Ef þú misstir af skammti af Eylea

Pantaðu nýjan tíma hjá læknum eins fljótt og auðið er.

Áður en meðferð með Eylea er hætt

Ræddu við lækinn áður en meðferð er hætt. Ef meðferð er hætt, getur það aukið hættuna á sjóntapi og sjónin getur versnað.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir af inndælingu Eylea eru annað hvort af völdum lyfsins sjálfs eða inndælingarinnar og hafa einkum áhrif á augað.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú ert með eitthvað af eftirfarandi:

- algengar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
 - skýmyndun á augasteini (drer)
 - blæðing aftan til í auga (blæðing í sjónu)
 - aukinn þrýstingur inni í auganu
 - blæðing inni í auganu (blæðing í glerhlaupi)
- sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum
 - tiltekna gerðir skýmyndunar á augasteini (drer innan augasteinshýðis/á augasteini)
 - los, rof eða blæðing í ljósnæma laginu aftast í auganu sem veldur ljósblossum og augngruggi sem stundum versnar og veldur sjóntapi (sjónurof eða sjónulos)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð
- blettir á hreyfingu í sjónsviðinu (augngrugg)
- losun hlaupkennda efnisins inni í auganu (losun glerhlaups)
- minnkuð sjónskerpa
- augnverkur
- blæðing inni í auganu (tárublæðing)
- skemmdir á glæra lagi augnknattarins fyrir framan lithimnuna (depilglærubólga, fleiður á glæru)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- los eða rof á einu lagi aftast í auganu, sem veldur ljósblossum og augngruggi sem stundum versnar og veldur sjóntapi (rof/los í litþekju sjónhimnu)
- bólga í lithimnu, öðrum hlutum augans eða hlaupkennda efninu inni í auganu (æðahjúpsbólga, lithimnubólga, litu- og brárkleggjabólga, glerhlaupsbólga)
- tilteknar gerðir skýmyndunar á augasteini (drer á augasteinsberki)
- skemmd á framhlið augans (skrámur á glæru)
- þokusýn
- augnverkur á inndælingarstað
- tilfinning um aðskotahlut í auga
- aukin táramyndun
- blæðing á inndælingarstað
- augnroði
- þroti í augnloki
- roði í auga (blóðsöfnun í auga)
- erting á inndælingarstað

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- þroti í fremra lagi augnknattarins (glærubjúgur)
- skýmyndun á augasteini (ógegnisæi augasteins)
- hrörnun ljósnæmu himnunnar aftast í auganu (hrörnun sjónu)
- erting í augnloki

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- bólga í augnhvítu, ásamt roða og verk (hvítubólga)

Til viðbótar við ofangreindar aukaverkanir geta eftirfarandi aukaverkanir komið fyrir, þrátt fyrir að ekki hafi verið tilkynnt um þær í klínískum rannsóknum:

- óeðlileg tilfinning í auga
- skemmdir á yfirborði glæra framhluta augans (skemmd í glæruþekju)
- bólga í öðrum hlutum augans (roði í framhólfi augans)
- alvarleg bólga eða sýking inni í auganu (innri augnknattarbólga)
- blindi
- skýmyndun á augasteini af völdum áverka (drer af völdum áverka)
- gröftur í auganu (framhólfsgröftur)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eylea

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geyma má órofið hettuglas utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eylea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aflibercept. 1 ml af lausn inniheldur 114,3 mg af aflibercept. Hvert hettuglas inniheldur 0,263 ml. Þetta veitir nýtanlegt magn sem nemur stökum 0,07 ml skammti og inniheldur 8 mg af aflibercept.
- Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, argínínhýdróklóríð, histidínhýdróklóríð einhýdrat, histidín, pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf.

Frekari upplýsingar eru undir „Eylea inniheldur pólýsorbat 20“ í kafla 2.

Lýsing á útliti Eylea og pakkningastærðir

Eylea er stungulyf, lausn. Lausnin er litlaus eða ljósgul.

Pakkningastærð: 1 hettuglas + 1 síunál.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

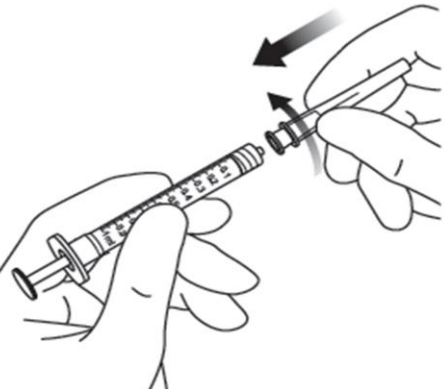
Skannið kóðann til að fara á vefsíðu með upplýsingum um lyfið: <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.
QR-kóði með tengli í fylgiseðil.

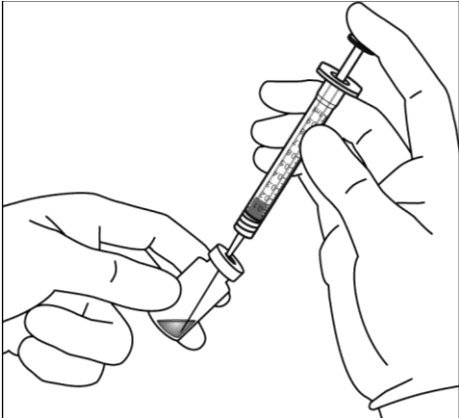
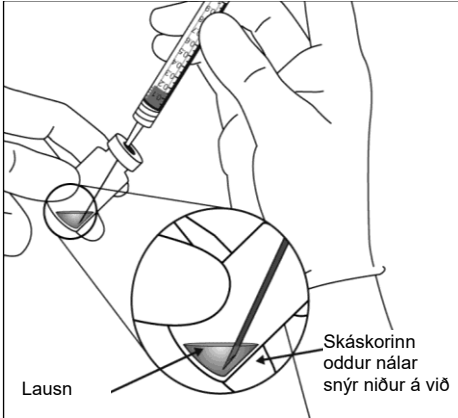
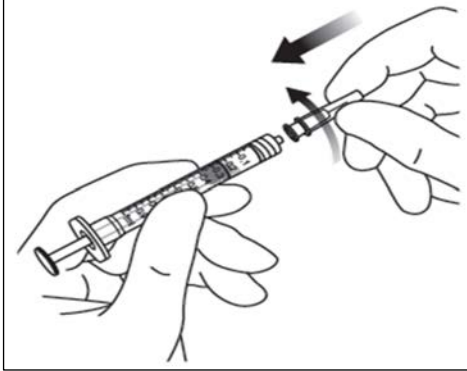
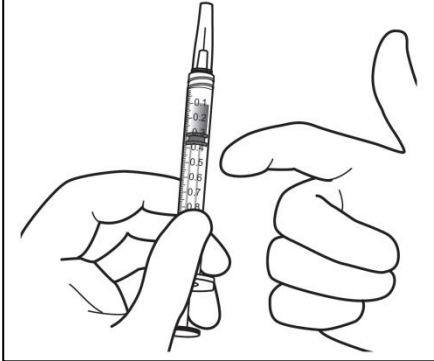
Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Hettuglasið er einnota og eingöngu til inndælingar í eitt auga. Gjöf fleiri skammta úr einu hettuglasi getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

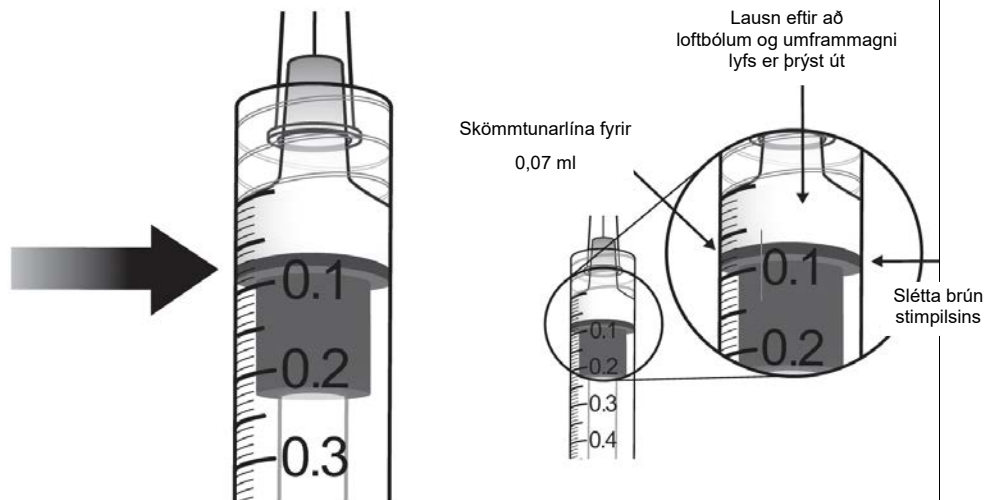
Má ekki nota ef pakkningin eða íhlutir hennar eru útrunnir, skemmdir eða ef átt hefur verið við þá. Athugið merkimiðann á hettuglasinu til að tryggja að það innihaldi þann styrk af Eylea sem ætlunin var að nota. Fyrir 8 mg skammtinn þarf að nota 114,3 mg/ml hettuglasið af Eylea.

Inndælingin í glerhlaup skal framkvæmd með 30 G × ½ " inndælingarnál (fylgir ekki). Notkun á minni nál (hærri G-stærð) en ráðlögðu 30 G × ½ " inndælingarnálinni getur valdið auknum inndælingarkrafti.

1.	Skoðaðu lausnina áður en lyfið er gefið. Þú mátt ekki nota hettuglasið ef sýnilegar agnir eru til staðar, lausnin er skýjuð eða mislituð.	
2.	Fjarlægðu plastlokið og sótthreinsaðu ytra borð gúmmítappans á hettuglasinu.	
3.	Viðhafðu smitgát þegar þú framkvæmir skref 3-10. Festu síunálina sem fylgir í öskjunni á sæfða 1 ml sprautu með Luer-læsingu.	
4.	Þrýstu síunálinni niður í miðjan tappann á hettuglasinu þar til nálin er komin alveg á kaf og oddur hennar kemur við botninn á hettuglasinu eða brún hans.	

5.	Dragðu allt innihald Eylea hettuglassins upp í sprautuna og haltu hettuglasinu í uppréttri stöðu, örlítið hallandi, til þess að auðvelt sé að ná lyfinu í heild. Tryggið að skáskorinn oddur síunálarinnar sé á kafi í lausninni, til að draga úr því að loft berist í sprautuna. Hallið hettuglasinu sitt á hvað meðan lyfið er dregið upp þannig að oddur nálarinnar haldist á kafi í lausninni.  
6.	Gakktu úr skugga um að stimpilstöngin sé dregin nægilega til baka við tæmingu hettuglassins þannig að síunálin tæmist algjörlega. Farga skal öllu ónotuðu lyfi að lokinni inndælingu.
7.	Fjarlægðu síunálina og fleygðu henni á viðeigandi hátt. Athugið: Ekki skal nota síunálina til inndælingar í glerhlaup.
8.	Skrúfaðu 30 G × ½ " inndælingarnálina þétt á sprautuoddinn með Luer-læsingunni. 
9.	Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp og athugaðu hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skaltu slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar fljóta alla leið upp. 

10. Til að fjarlægja allar loftbólur og þrýsta út umframmagni lyfs skaltu þrýsta hægt á stimpilinn þannig að slétta brún stimpilsins beri við línuna sem merkt er **0,07 ml** á sprautunni.



Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu aflibercept

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að gefa lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað
2. Áður en þú færð Eylea
3. Hvernig Eylea verður gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Eylea
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Eylea og við hverju það er notað

Upplýsingar um Eylea

Eylea inniheldur virka efnið aflibercept. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast lyf sem draga úr nýmyndun æða.

Læknirinn sprautar Eylea í augað til að meðhöndla augnsjúkdóma hjá fullorðnum sem nefnast:

- vot aldurstengd sjónudepilsrýmun (vot AMD)
- sjónskerðing vegna sjónudepilsbjúgs af völdum sykursýki (DME).

Þessir sjúkdómar hafa áhrif á sjónudepilinn. Sjónudepillinn er miðhluti ljósnæmu himnunnar aftast í auganu. Hann sér um skarpa sjón.

Vot AMD orsakast af því að afbrigðilegar æðar myndast í auganu og vaxa inn undir sjónudepilinn.

Þessar afbrigðilegu æðar geta lekið vökva og blóði inn í augað. Lekar æðar sem valda þrota í sjónudepli valda DME. Báðir sjúkdómarnir geta haft áhrif á sjónina.

Hvernig Eylea virkar

Eylea stöðvar vöxt afbrigðilegra æða í augum. Eylea getur hjálpað til við að hægja á sjóntapi og bætir oft sjónina.

2. Áður en þú færð Eylea

Þú færð ekki Eylea

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir aflibercept eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með sýkingu í auga eða kringum það
- ef þú ert með verk eða roða í auganu (alvarlega bólgu í auga).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum **áður en þú færð** Eylea ef þú:

- ert með gláku – augnsjúkdóm sem stafar af miklum þrýstingi í auganu
- hefur sögu um leiftursjón eða dökkan fljótandi agnir í auganu eða ef stærð þeirra eða fjöldi eykst skyndilega.
- hefur gengist undir skurðaðgerð á auga á síðustu 4 vikum eða munt gangast undir skurðaðgerð á auga á næstu 4 vikum.

Láttu læknum **tafarlaust** vita ef þú færð:

- roða í auga
- verk í auga
- aukin óþægindi
- þokusýn eða skerta sjón
- aukið ljósnæmi

Þetta geta verið einkenni um bólgu eða sýkingu og lækinn gæti hætt að gefa þér Eylea.

Ennfremur er mikilvægt fyrir þig að vita að:

- ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Eylea þegar það er gefið samtímis í bæði augu og slík notkun getur aukið hættu á aukaverkunum.
- inndælingar með Eylea geta valdið hækkun augnþrýstings hjá sumum sjúklingum innan 60 mínútna eftir inndælingu. Lækinn mun hafa eftirlit með augnþrýstingnum eftir hverja inndælingu.
- lækinn mun athuga hvort aðrir áhættuþættir séu til staðar sem geta aukið líkur á því að eitt lagið aftast í auganu rifni eða losni. Í slíkum tilvikum mun lækinn gæta varúðar við gjöf Eylea.
- konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea.

Notkun efna sem eru svipuð þeim sem er að finna í Eylea kann að tengjast hættu á blóðtappa sem stíflar æðar, sem getur leitt til hjartaáfalls eða heilablóðfalls. Fræðilega séð gæti þetta einnig gerst eftir að Eylea er sprautað í auga. Ef þú hefur fengið heilablóðfall, skammvinnt blóðþurrðarkast eða hjartaáfall á síðustu 6 mánuðum mun lækinn gæta varúðar við gjöf Eylea.

Börn og unglingar

Notkun Eylea handa börnum og unglingum 18 ára og yngri hefur ekki verið rannsökuð þar sem sjúkdómarnir sem lyfið er ætlað til meðferðar við koma einkum fyrir hjá fullorðnum. Því eru engin raunhæf not fyrir það fyrir þennan aldurshóp.

Notkun annarra lyfja samhliða Eylea

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstgjöf

- Konur sem geta orðið þungaðar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í 4 mánuði eftir síðustu inndælingu Eylea.
- Takmörkuð reynsla er af notkun Eylea á meðgöngu. Konur eiga ekki að fá Eylea á meðgöngu nema ávinningur fyrir konuna vegi þyngra en hugsanleg hættu fyrir ófætt barn.
- Lítið magn Eylea gæti borist í brjóstamjólk. Áhrif lyfsins á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Notkun Eylea meðan á brjóstgjöf stendur er ekki ráðlögð.

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skaltu því leita ráða hjá læknum áður en þú færð lyfið.

Akstur og notkun véla

Eftir að þú færð Eylea er hugsanlegt að þú finnir tímabundið fyrir einhverjum vandamálum með sjónina. Ekki skal aka eða stjórna vélum meðan á þeim stendur.

Eylea inniheldur pólýsorbát 20

Lyfið inniheldur 0,021 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 0,07 ml skammti, sem jafngildir 0,3 mg/ml. Pólýsorbatefni geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Látið lækinn vita ef ofnæmi er þekkt.

3. Hvernig Eylea verður gefið

Ráðlagður skammtur er 8 mg af aflibercept í hverri inndælingu.

- Þú færð eina inndælingu í hverjum mánuði fyrstu 3 mánuðina.
- Eftir það gætir þú fengið inndælingar á allt að 5 mánaða fresti. Læknirinn mun ákveða tíðnina út frá ástandi augans.

Aðferð við lyfjagjöf

Læknirinn sprautar Eylea í augað (inndæling í glerhlaup).

Áður en inndæling fer fram, hreinsar læknirinn augað vandlega með sótthreinsandi augnskoli til þess að koma í veg fyrir sýkingu. Læknirinn gefur þér einnig augndropa (staðdeyfingu) til þess að deyfa augað og draga þannig úr eða koma í veg fyrir sársauka við inndælinguna.

Ef þú misstir af skammti af Eylea

Pantaðu nýjan tíma hjá læknum eins fljótt og auðið er.

Áður en meðferð með Eylea er hætt

Ræddu við lækinn áður en meðferð er hætt. Ef meðferð er hætt, getur það aukið hættuna á sjóntapi og sjónin getur versnað.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Aukaverkanir af inndælingu Eylea eru annað hvort af völdum lyfsins sjálfs eða inndælingarinnar og hafa einkum áhrif á augað.

Sumar aukaverkanir geta verið alvarlegar

Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef þú ert með eitthvað af eftirfarandi:

- algengar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum
 - skýmyndun á augasteini (drer)
 - blæðing aftan til í auga (blæðing í sjónu)
 - aukinn þrýstingur inni í auganu
 - blæðing inni í auganu (blæðing í glerhlaupi)
- sjaldgæfar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum
 - tiltekna gerðir skýmyndunar á augasteini (drer innan augasteinshýðis/á augasteini)
 - los, rof eða blæðing í ljósnæma laginu aftast í auganu sem veldur ljósblossum og augngruggi sem stundum versnar og veldur sjóntapi (sjónurof eða sjónulos)

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð
- blettir á hreyfingu í sjónsviðinu (augngrugg)
- losun hlaupkennda efnisins inni í auganu (losun glerhlaups)
- minnkuð sjónskerpa
- augnverkur
- blæðing inni í auganu (tárublæðing)
- skemmdir á glæra lagi augnknattarins fyrir framan lithimnuna (depilglærubólga, fleiður á glæru)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- los eða rof á einu lagi aftast í auganu, sem veldur ljósblossum og augngruggi sem stundum versnar og veldur sjóntapi (rof/los í litþekju sjónhimnu)
- bólga í lithimnu, öðrum hlutum augans eða hlaupkennda efninu inni í auganu (æðahjúpsbólga, lithimnubólga, litu- og brárkleggjabólga, glerhlaupsbólga)
- tiltekna gerðir skýmyndunar á augasteini (drer á augasteinsberki)
- skemmd á framhlið augans (skrámur á glæru)
- þokusýn
- augnverkur á inndælingarstað
- tilfinning um aðskotahlut í auga
- aukin táramyndun
- blæðing á inndælingarstað
- augnroði
- þroti í augnlöki
- roði í auga (blóðsöfnun í auga)
- erting á inndælingarstað

Mjög sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- þroti í fremra lagi augnknattarins (glærubjúgur)
- skýmyndun á augasteini (ógegnisæi augasteins)
- hrörnun ljósnæmu himnunnar aftast í auganu (hrörnun sjónu)
- erting í augnlöki

Aukaverkanir þar sem tíðni er ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- bólga í augnhvítu, ásamt roða og verk (hvítubólga)

Til viðbótar við ofangreindar aukaverkanir geta eftirfarandi aukaverkanir komið fyrir, þrátt fyrir að ekki hafi verið tilkynnt um þær í klínískum rannsóknum:

- óeðlileg tilfinning í auga
- skemmdir á yfirborði glæra framhluta augans (skemmd í glæruþekju)
- bólga í öðrum hlutum augans (roði í framhólfi augans)
- alvarleg bólga eða sýking inni í auganu (innri augnknattarbólga)
- blindi
- skýmyndun á augasteini af völdum áverka (drer af völdum áverka)
- gröftur í auganu (framhólfsgröftur)
- alvarleg ofnæmisviðbrögð

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Eylea

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og umbúðunum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjóska.
- Geymið áfylltu sprautuna í þynnupakkningunni og ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Fyrir notkun má geyma órofna þynnupakkningu utan kælis við lágri hita en 25°C í allt að 24 klst.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Eylea inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aflibercept. 1 ml af lausn inniheldur 114,3 mg af aflibercept. Hver áfyllt sprauta inniheldur 0,184 ml. Þetta veitir nýtanlegt magn sem nemur stökum 0,07 ml skammti og inniheldur 8 mg af aflibercept.
- Önnur innihaldsefni eru: súkrósi, argínínhýdróklóríð, histidínhýdróklóríð einhýdrat, histidín, pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf.

Frekari upplýsingar eru undir „Eylea inniheldur pólýsorbat 20“ í kafla 2.

Lýsing á útliti Eylea og pakkningastærðir

Eylea 114,3 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu er stungulyf, lausn. Lausnin er litlaus eða ljósgul. Pakkningastærð: 1 áfyllt sprauta.

Markaðsleyfishafi

Bayer AG
51368 Leverkusen
Þýskaland

Framleiðandi

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Skannið kóðann til að fara á vefsíðu með upplýsingum um lyfið: <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.
QR-kóði með tengli í fylgiseðil.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

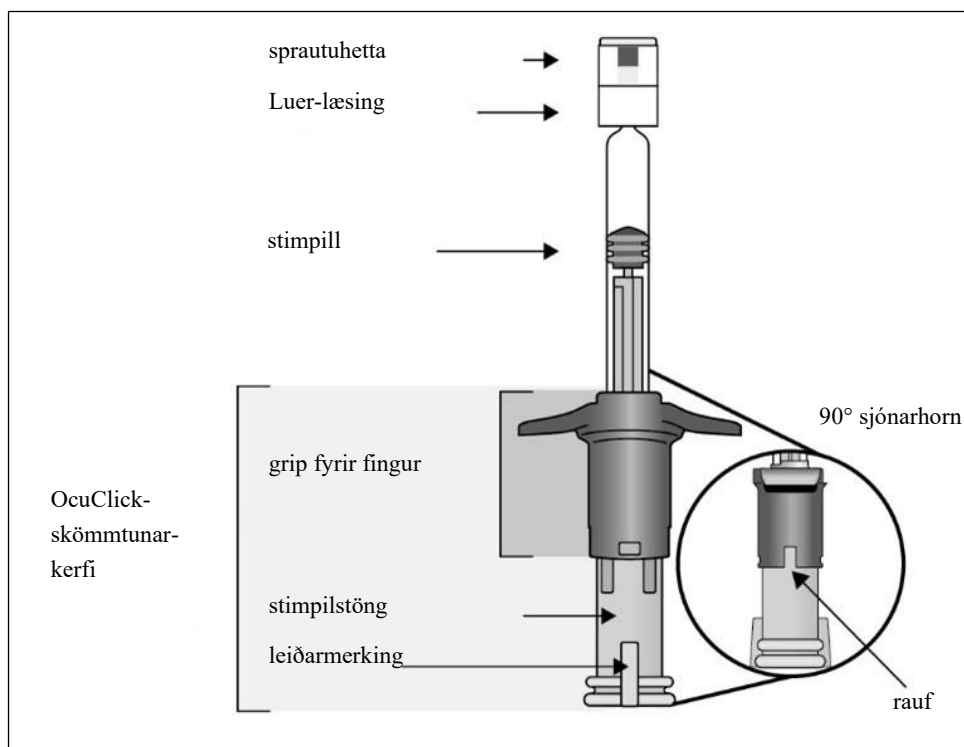
Áfyllta sprautan með OcuClick-skömmtunarkerfi er einnota og eingöngu til inndælingar í eitt auga. Gjöf fleiri skammta úr einni áfylltri sprautu með OcuClick-skömmtunarkerfi getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.

Má ekki nota ef pakkningin eða íhlutir hennar eru útrunnir, skemmdir eða ef átt hefur verið við þá. Athugið merkimiðann á áfylltu sprautunni með OcuClick-skömmtunarkerfinu til að tryggja að hún innihaldi þann styrk af Eylea sem ætlunin er að nota. Fyrir 8 mg skammtinn þarf að nota 114,3 mg/ml áfyllta sprautu af Eylea.

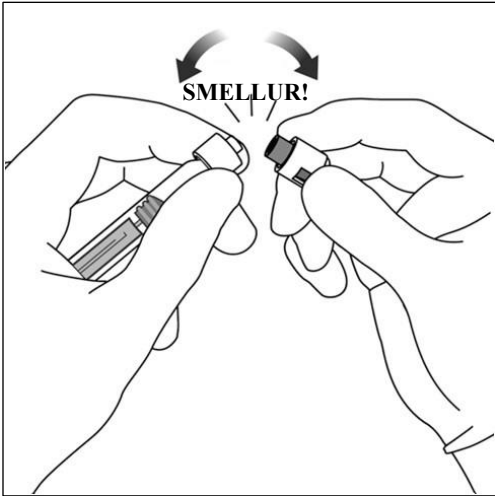
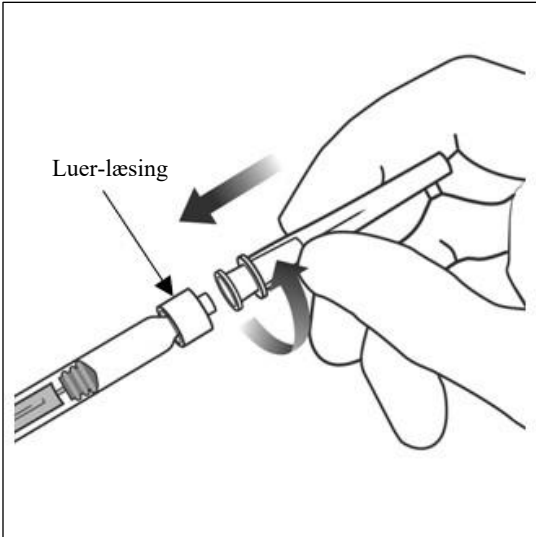
Inndælingin í glerhlaup skal framkvæmd með 30 G × ½ " inndælingarnál (fylgir ekki).

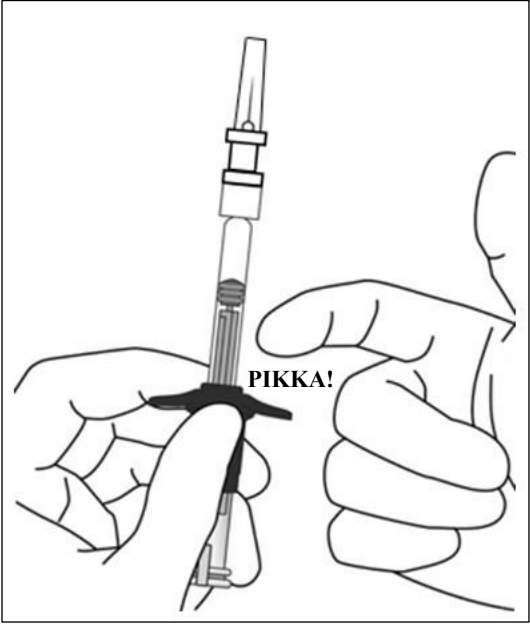
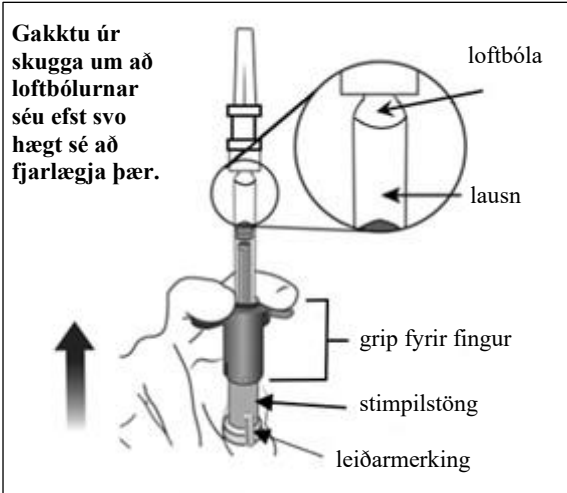
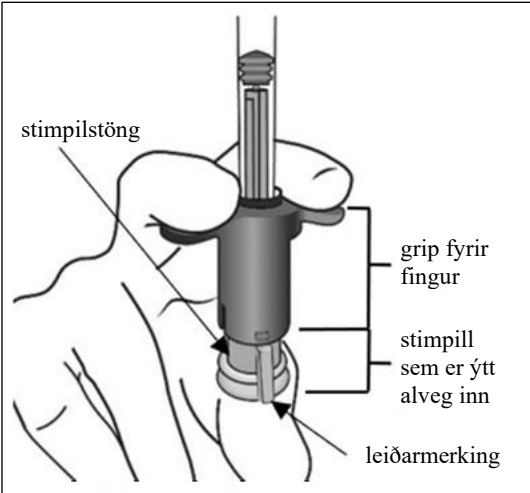
Notkun á minni nál (hærri G-stærð) en ráðlögðu 30 G × ½ " inndælingarnálinni getur valdið auknum inndælingarkrafti.

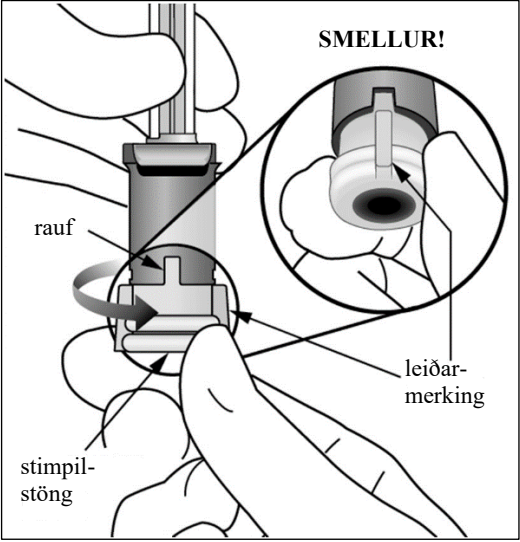
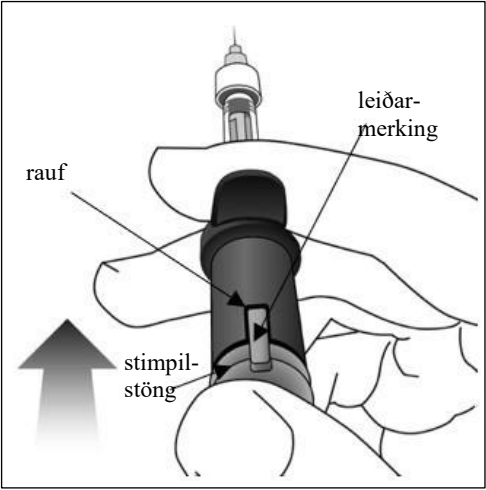
Lýsing á áfylltri sprautu með innbyggðu OcuClick-skömmtunarkerfi



1.	Undirbúningur Þegar þú ert reiðubúin/n að gefa Eylea 114,3 mg/ml skaltu opna öskjuna og fjarlægja sæfðu þynnuna. Flettu varlega ofan af þynnunni til þess að opna hana og gættu þess að innihaldið haldist sæft. Geymdu sprautuna í sæfða bakkanum þar til þú ert reiðubúin/n til að festa inndælingarnálina. Viðhafðu smitgát í skrefum 2-9.
2.	Sprauta fjarlægð Taktu sprautuna úr sæfðu þynnunni.
3.	Sprauta og stungulyf, lausn skoðuð

	Ekki nota áfylltu sprautuna ef - agnir, grugg eða mislitun er sýnileg - einhver hluti áfylltu sprautunnar með OcuClick-skömmtnunarkerfi er skemmdur eða laus - sprautuhettan hefur losnað af Luer-læsingunni.
4.	Sprautuhettu smellt af Til að smella af sprautuhettunni (ekki snúa henni af) skaltu halda á sprautunni í annarri hendi og um sprautuhettuna með hinni hendinni milli þumals og vísifingurs. Athugið: Ekki draga stimpilstöngina til baka. 
5.	Nálin fest við Skrúfaðu 30 G × ½ " inndælingarnálina þétt á sprautuoddinn með Luer-læsingunni. 
6.	Loftbólur losaðar

	Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp og athugaðu hvort loftbólur eru í sprautunni. Ef loftbólur eru fyrir hendi skaltu slá varlega á sprautuna með fingrinum þar til loftbólurnar fljóta alla leið upp. 
7.	Loft og umframmagn lyfs fjarlægð Sprautan er ekki með skammtalínu þar sem hún er hönnuð til að stilla skammtinn vélrænt eins og útskýrt er í skrefunum hér að neðan. Fylgja verður eftirfarandi skrefum til að undirbúa og stilla skammtinn. Til að fjarlægja allar loftbólur og þrýsta út umframmagni lyfs skalt þrýsta hægt á stimpilstöngina (vinstri mynd hér að neðan) þar til hún stöðvast, þ.e. þegar leiðarmerkingin á stimpilstönginni kemur að fingurgripinu (hægri mynd hér að neðan). Gakktu úr skugga um að loftbólurnar séu efst svo hægt sé að fjarlægja þær.  
8.	Skammtur stilltur

	Snúðu enda stimpilstangarinnar 90 gráður réttsælis eða rangsælis þar til leiðarmerking stimpilstangarinnar er samstillt við raufina. Mögulega heyrir smellur. Athugið: Nú er búnaðurinn tilbúinn fyrir skömmtun. Ekki þrýsta á stimpilstöngina áður en nálin er sett í augað.	
9.	Inndæling gefin Stingdu nálinni í stungustaðinn á auganu. Sprautaðu lausninni með því að ýta stimpilstönginni inn þar til hún stöðvast, þ.e. þar til leiðarmerkingin er alveg inni í raufinni. Ekki beita viðbótarþrýstingi þegar leiðarmerkingin er komin í raufina. Það er eðlilegt að sjá lítið magn af lausn eftir í sprautunni.	
10.	Áfyllta sprautan er ætluð til gjafar á stökum skammti og er eingöngu einnota. Fargið notaðri sprautu í ílát fyrir oddhvassa hluti eftir inndælingu.	

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.