

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Vgenfli 40 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 40 mg af aflibercepti\*.

Hver áfyllt sprauta inniheldur 6,6 mg af aflibercepti í 0,165 ml lausn. Þetta veitir nýtanlegt magn sem nemur stökum 0,05 ml skammti sem inniheldur 2 mg af aflibercepti.

\*Samrunaprótein sem samanstendur af 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 DG44-frumum úr eggjastökkum kínerskra hamstra (CHO) 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

Vgenfli 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

Vgenfli er aðeins ætlað til inndælingar í glerhlaup.

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

### Skammtar

#### *Vot AMD*

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

Vgenfli 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 Vgenfli 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 Vgenfli.

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. sjónhinnusneiðmynd (optical coherence tomography, OCT) eða æðamyndun með flúrljómun).

#### *Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki (Diabetic macular oedema - DME)*

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

Vgenfli 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 Vgenfli.

#### *Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni*

Ráðlagður skammtur af Vgenfli 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.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Skert lifrar- og/eða nýrnastarfsemi*

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

Fyrirliggjandi gögn gefa ekki til kynna þörf á aðlögun skammta af aflibercepti 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 Vgenfli hjá börnum og unglingum. Notkun Vgenfli á ekki við hjá börnum við ábendingunum vot AMD, CRVO, BRVO, DME og CNV í tengslum við nærsýni.

### 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).

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).

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.

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. Hver áfyllt sprauta með Vgenfli inniheldur rúmmálið 0,165 ml og á ekki að nota það allt. **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.

Sjá leiðbeiningar um meðhöndlun lyfsins fyrir gjöf í kafla 6.6.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu aflibercepti 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 aflibercepti, 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 aflibercepts. 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.

Áfyllt sprauta 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 aflibercepti (sjá kafla 4.8). Viðhafa skal sérstaka aðgát hjá sjúklingum með gláku sem ekki hefur tekist að meðhöndla nægilega vel (gefið ekki inndælingu með Vgenfli þegar augnþrýstingur er  $\geq 30$  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 aflibercept 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 aflibercepti 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 aflibercepts 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 aflibercepti 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 gróíð á fullnægjandi hátt.
- Hætta á að nota lyfið og ekki hefja notkun þess aftur fyrr en við næsta áætlaða skammt ef: o minnkun verður á bestu leiðréttu sjónskerpu (best-corrected visual acuity, BCVA) um  $\geq 30$  stafi borið saman við síðustu mælingu á sjónskerpu; o 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 aflibercept 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.

#### 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 nýaðamyndun.

Aflibercept 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 aflibercepti 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 aflibercept 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. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Spyrið sjúklinginn hvort hann sé með eitthvert þekkt ofnæmi.

#### **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 aflibercepti 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 eiturveirverkanir á fóstur og fósturvísa (sjá kafla 5.3).

Þó útsetning sé lítil í öðrum líkamshlutum í kjölfar lyfjagjafar í auga skal ekki nota aflibercept 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 aflibercepts stendur.

#### Frjósemi

Niðurstöður úr dýrarannsóknnum 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 aflibercepts 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

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 aflibercepti 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 aflibercepti) 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 rannsóknnum 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, glæruflæðið, 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, 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), framhólfsgröftur                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                | 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 aflibercept.

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 rannsóknnum á aflibercepti hjá sjúklingum með AMD, DME, RVO og 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 aflibercepts.

## 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 læknirinn 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

Vgenfli er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

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 frumum úr eggjastökkum kínverskra hamstra (CHO) DG44 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

Æðabelsvaxtarþáttur (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 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 þykknun eða bjúg í sjónu og/eða blæðingu undir/innan sjónu sem veldur skertri sjónskerpu.

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með aflibercepti (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 aflibercepti 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 aflibercept 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 rannsókna.

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 aflibercepti 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 aflibercepti, 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 aflibercepti 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 aflibercepti, en meirihluti þeirra var flokkaður með sykursýki af tegund II, sást hröð og sterk formfræðileg svörun (CRT, DRSS-stig).

Í VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> rannsóknunum varð tölfræðilega marktækt meiri minnkun á meðalgildi CRT frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 hjá sjúklingum sem fengu aflibercept en hjá samanburðarhópnum sem fékk lasermeðferð, -192,4 og -183,1 míkrón hjá 2Q8 aflibercept 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 aflibercept hópnum og -85,7 og -83,9 míkrónum hjá samanburðarhópnum, í VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> rannsóknunum, í þessari röð.

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

Í VIOLET rannsókninni voru bornar saman þrjár mismunandi skömmtnaráætlanir fyrir aflibercept 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 aflibercept 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 aflibercept í viku 24 (-79 míkrón hjá meðferðarhópnum sem fékk aflibercept 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 aflibercepts 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 aflibercepti). 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 aflibercepti 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) aflibercept gefið sem 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar 3 fyrstu mánaðarskammtanna (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept gefið sem 2 mg á 4 vikna fresti (aflibercept 2Q4);
- 3) aflibercept gefið sem 0,5 mg á 4 vikna fresti (aflibercept 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 aflibercept 2Q8 hópnum sjón samanborið við 94,4% sjúklinga í ranibizumab 0,5Q4 hópnum. Í 52. viku í VIEW2 rannsókninni héldu 95,6% sjúklinga í aflibercept 2Q8 hópnum sjón samanborið við 94,4% sjúklinga í ranibizumab 0,5Q4 hópnum. Í báðum rannsóknum reyndist meðferð með aflibercepti 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<sup>B)</sup>

| Verkunarniðurstöður                                                                                                                         | Aflibercept 2Q8 <sup>E)</sup><br>(aflibercept 2 mg á 8 vikna fresti<br>í kjölfar fyrstu 3 mánaðarlegu<br>skammtanna)<br>(N = 607) |                                   | Ranibizumab 0,5Q4<br>(ranibizumab 0,5 mg á 4 vikna<br>fresti)<br>(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 <sup>A)</sup> ) | 95,33% <sup>B)</sup>                                                                                                              | 92,42%                            | 94,42% <sup>B)</sup>                                                       | 91,60%   |
| Munur <sup>C)</sup><br>(95% CI) <sup>D)</sup>                                                                                               | 0,9%<br>(-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>                                                                                                 | 0,8%<br>(-2,3; 3,8) <sup>F)</sup> |                                                                            |          |

|                                                                                                    |                        |                        |        |        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|--------|--------|
| Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu stafafjölda í ETDRS <sup>A)</sup> við grunnngildi      | 8,40                   | 7,62                   | 8,74   | 7,89   |
| Munur á meðaltali breytinga LS <sup>A)</sup> (stöfum í ETDRS) <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup> | -0,32<br>(-1,87; 1,23) | -0,25<br>(-1,98; 1,49) |        |        |
| Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um $\geq 15$ stafi frá upphafi                         | 30,97%                 | 33,44%                 | 32,44% | 31,60% |
| Munur <sup>C)</sup> (95% CI) <sup>D)</sup>                                                         | -1,5%<br>(-6,8; 3,8)   | 1,8%<br>(-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

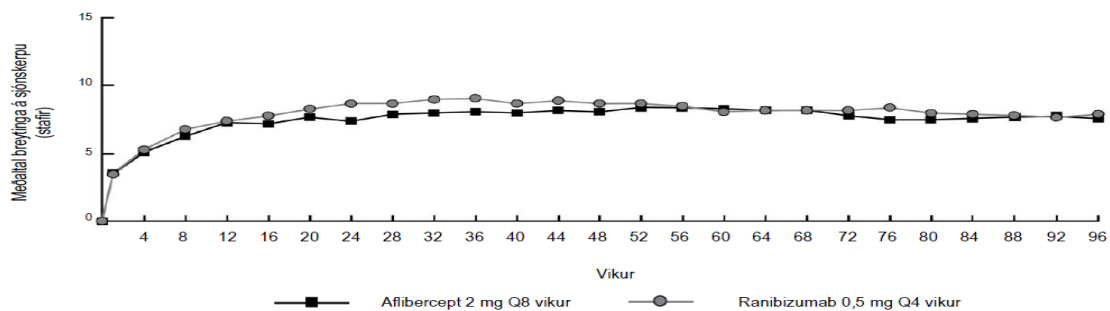
C) Munurinn er gildi hópsins sem fékk aflibercept að frádregnu gildi hópsins sem fékk ranibizumab. Aflibercept kom betur út.

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 aflibercept reynist ekki síður en ranibizumab

**Mynd 1.** Meðaltal breytingar á sjónskerpu frá grunnngildi 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 grunnngildi við fyrirfram tiltekinn aukalegan endapunkt 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 aflibercepti (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 aflibercepti 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 aflibercepti (treat-and-extend) með breytingu á tímabili milli skammta í 2 vikna þrepum og 2) framlengd meðferð með aflibercepti (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  $\geq 15$  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  $\geq 15$  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  $\geq 15$  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 aflibercepts 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 aflibercepti). 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 aflibercepti 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 aflibercept á 4 vikna fresti (2Q4) eða í samanburðarhóp sem fékk sýndarinndælingar 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 rannsóknunum 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, aflibercepti í hag í báðum rannsóknunum. 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<sup>C)</sup>) í COPERNICUS og GALILEO rannsóknum

| Verkunarniðurstöður                                                                                          | COPERNICUS                              |                            |                                         |                                          |                                              |                                            | GALILEO                                 |                            |                                         |                            |                                              |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                              | 24 vikur                                |                            | 52 vikur                                |                                          | 100 vikur                                    |                                            | 24 vikur                                |                            | 52 vikur                                |                            | 76 vikur                                     |                                          |
|                                                                                                              | Aflibercept<br>2 mg Q4<br>(N=114)       | Saman-<br>burður<br>(N=73) | Aflibercept<br>2 mg<br>(N=114)          | Saman-<br>burður <sup>E)</sup><br>(N=73) | Aflibercept <sup>F)</sup><br>2 mg<br>(N=114) | Saman-<br>burður <sup>E,F)</sup><br>(N=73) | Aflibercept<br>2 mg Q4<br>(N=103)       | Saman-<br>burður<br>(N=68) | Aflibercept<br>2 mg<br>(N=103)          | Saman-<br>burður<br>(N=68) | Aflibercept <sup>G)</sup><br>2 mg<br>(N=103) | Saman-<br>burður <sup>G)</sup><br>(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 <sup>A,B)</sup><br>(95% CI)<br><br>p-gildi                                                      | 44,8%<br>(33,0; 56,6)<br><br>p < 0,0001 |                            | 25,9%<br>(11,8; 40,1)<br><br>p = 0,0006 |                                          | 26,7%<br>(13,1; 40,3)<br><br>p=0,0003        |                                            | 38,3%<br>(24,4; 52,1)<br><br>p < 0,0001 |                            | 27,9%<br>(13,0; 42,7)<br><br>p = 0,0004 |                            | 28,0%<br>(13,3; 42,6)<br><br>p=0,0004        |                                          |
| Meðaltal breytingar á BCVA <sup>C)</sup> samkvæmt mælingu ETDRS <sup>C)</sup> stafastigs frá grunngildi (SD) | 17,3<br>(12,8)                          | -4,0<br>(18,0)             | 16,2<br>(17,4)                          | 3,8<br>(17,1)                            | 13,0<br>(17,7)                               | 1,5<br>(17,7)                              | 18,0<br>(12,2)                          | 3,3<br>(14,1)              | 16,9<br>(14,8)                          | 3,8<br>(18,1)              | 13,7<br>(17,8)                               | 6,2<br>(17,7)                            |
| Munurinn á LS meðaltali <sup>A,C,D,E)</sup><br>(95% CI)<br><br>p-gildi                                       | 21,7<br>(17,4; 26,0)<br><br>p < 0,0001  |                            | 12,7<br>(7,7; 17,7)<br><br>p < 0,0001   |                                          | 11,8<br>(6,7; 17,0)<br><br>p < 0,0001        |                                            | 14,7<br>(10,8; 18,7)<br><br>p < 0,0001  |                            | 13,2 (8,2; 18,2)<br><br>p < 0,0001      |                            | 7,6<br>(2,1; 13,1)<br><br>p=0,0070           |                                          |

A) Munurinn er aflibercept 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 samanborið við heiminn í COPERNICUS og Evrópa samanborið 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

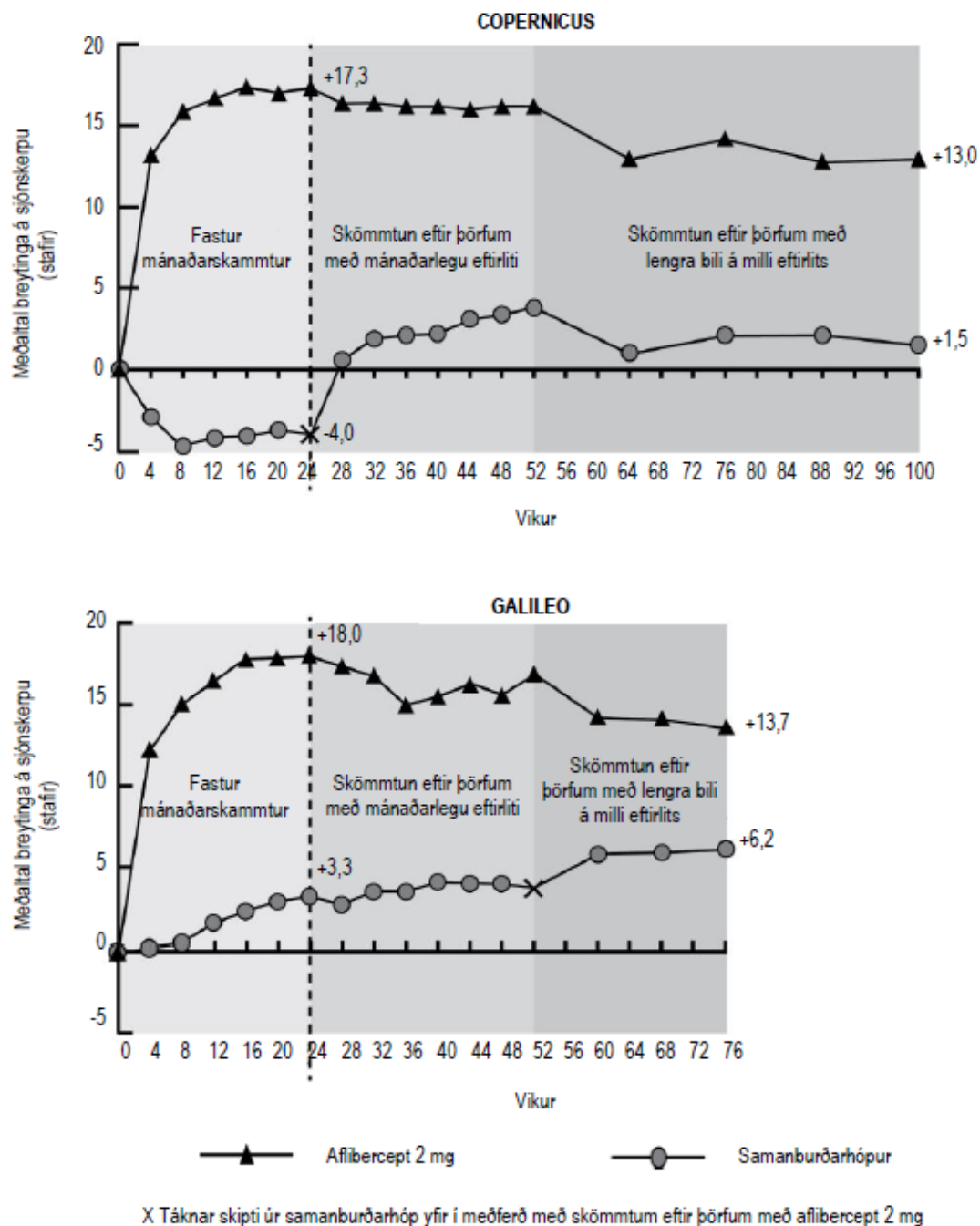
D) Meðaltal fyrir mun minnstu fervika og öryggisbil byggt á ANCOVA líkani með meðferðarhóp og svæði sem þætti (Ameríka samanbórið við heiminn í COPERNICUS og Evrópa samanbórið við Asíu/Kyrrahafið í GALILEO) og BCVA flokk við grunnviðmið ( $> 20/200$  og  $\leq 20/200$ )

E) Í COPERNICUS rannsókninni gátu sjúklingar í samanburðarhóp fengið aflibercept 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 aflibercept 2 mg hópnum aflibercept 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 aflibercept 2 mg hópnum aflibercept 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 aflibercept 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 aflibercept hópnum og 85,5% (n=47) í lyfleysuhópnum. Hlutfallið hélst fram í viku 76, þegar það var 84,3% (n=75) í aflibercept hópnum og 84,0% (n=42) í lyfleysuhópnum.

Í COPERNICUS rannsókninni voru 67,5% sjúklinga (n=77) í aflibercept 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 aflibercept hópnum og 58,6% (n=34) í lyfleysuhópnum. Hlutfallið hélst fram í viku 100, þegar það var 76,8% (n=76) í aflibercept hópnum og 78% (n=39) í lyfleysuhópnum. Sjúklingar í lyfleysuhópnum gátu fengið aflibercept frá og með viku 24.

Ávinningur af aflibercept meðferð á sjón var svipuð í upphaflegu undirhópunum 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 aflibercepts 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 aflibercepti). 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 aflibercepti 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 aflibercept 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 aflibercepti 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 aflibercept en hjá leysisamanburðarhópnum.

Breyting á sjónskerpu í viku 24 frá upphafi var viðbótarmælibreyta fyrir verkun í VIBRANT-rannsókninni og var tölfræðilega marktækur munur á hópunum, aflibercepti 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 aflibercepti frá og með viku 24 (hópur sem fékk virka samanburðarmeðferð/aflibercept 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                                   |                                                                                |
|                                                                                 | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91) | Virk samanburðarmeðferð (leysigeisli) (N = 90) | Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup> | Virk samanburðarmeðferð (leysigeisli) /Aflibercept 2 mg <sup>E)</sup> (N = 90) |
| Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um $\geq 15$ stafi frá upphafi. (%) | 52,7%                        | 26,7%                                          | 57,1%                                      | 41,1%                                                                          |
| Veginn mismunur <sup>A,B)</sup> (%) (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 <sup>A,C)</sup> (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 aflibercept 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  $\leq 20/200$ )

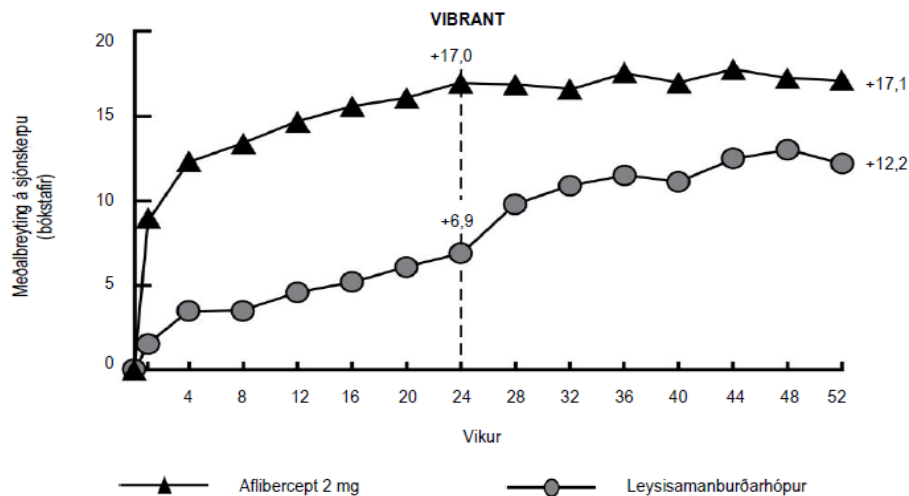
C) Mismunur á meðaltali minnstu fervika og 95% öryggismörk voru byggð á ANCOVA líkani þar sem meðferðarhópar, BCVA flokkun við upphaf rannsóknar ( $> 20/200$  og  $\leq 20/200$ ) og heimshluti (Norður-Ameríka vs. Japan) voru fastar áhrifastærðir (fixed effects) og BCVA flokkun við upphaf rannsóknar var 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 hópnum sem fékk aflibercept.

E) Frá og með viku 24 gátu sjúklingar í leysimeðferðarhópnum fengið björgunarmeðferð með aflibercepti, ef a.m.k. eitt fyrirfram skilgreint skilyrði fyrir gjaldgengi var uppfyllt. Alls fengu 67 sjúklingar í þessum hóp björgunarmeðferð með aflibercepti. Við björgunarmeðferð með aflibercepti voru gefin 2 mg af aflibercepti 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 aflibercept hópnum og 68% í hópnum sem fékk meðferð með leysigeisla. Í viku 24 var þetta hlutfall 80% í aflibercept hópnum og 67% í leysigeislahópnum. Hlutfall sjúklinga með gegnflæði hélst stöðugt í aflibercept hópnum fram í viku 52. Í leysigeislahópnum, þar sem sjúklingar voru gjaldgengir til að fá björgunarmeðferð með aflibercepti frá og með viku 24, hafði hlutfall sjúklinga með gegnflæði hækkað í 78% í viku 52.

#### *Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki*

Öryggi og verkun aflibercepts voru metin í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði hjá sjúklingum með DME (VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>). Alls voru 862 sjúklingar meðhöndlaðir og metnir með tilliti til verkunar, af þeim fengu 576 aflibercept. 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 aflibercepti 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) aflibercept gefið sem 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar 5 fyrstu mánaðarlegu inndælinganna (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept gefið sem 2 mg á 4 vikna fresti (aflibercept 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 aflibercept hópnum gátu fengið meðferð með leysitækni og sjúklingar í samanburðarhópnum gátu fengið aflibercept.

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

Nákvæmar niðurstöður úr greiningu á VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> 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<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> rannsóknunum

| Verkunarniðurstöður                                                                        | VIVID <sup>DME</sup>                        |                                |                                           |                                             |                                |                                           | VISTA <sup>DME</sup>                        |                                |                                           |                                             |                                |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                            | 52 vikur                                    |                                |                                           | 100 vikur                                   |                                |                                           | 52 vikur                                    |                                |                                           | 100 vikur                                   |                                |                                           |
|                                                                                            | Afliberc ept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135) | Afliberc ept 2 mg Q4 (N = 136) | Virkur samanburður (leysitækni) (N = 132) | Afliberc ept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135) | Afliberc ept 2 mg Q4 (N = 136) | Virkur samanburður (leysitækni) (N = 132) | Afliberc ept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151) | Afliberc ept 2 mg Q4 (N = 154) | Virkur samanburður (leysitækni) (N = 154) | Afliberce pt 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151) | Afliberce pt 2 mg Q4 (N = 154) | Virkur samanburður (leysitækni) (N = 154) |
| Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu ETDRS <sup>E</sup> 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)                             | 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<br>D,C,E<br>(97,5% CI) | 24%<br>(13,5;<br>34,9) | 23%<br>(12,6;<br>33,9) |  | 19,0%<br>(8,0;<br>29,9) | 26,1%<br>(14,8;<br>37,5) |  | 23%<br>(13,5;<br>33,1) | 34%<br>(24,1;<br>44,4) |  | 20,1%<br>(9,6;<br>30,6) | 25,8%<br>(15,1;<br>36,6) |  |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|--|-------------------------|--------------------------|--|------------------------|------------------------|--|-------------------------|--------------------------|--|

<sup>A</sup> Eftir að meðferð var hafin með 5 mánaðarlegum inndælingum

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

<sup>C</sup> Munurinn er aflibercept hópurinn að fráðregnum virka samanburðarhópnum (leysitækni)

<sup>D</sup> Munur með öryggisbili (CI) og tölfræðiprófi er reiknaður með Mantel-Haenszel matsáætlun sem er aðlöguð svæði (Evrópa/Ástralía samanborið við Japan) fyrir VIVID<sup>DME</sup> og sjúkrasaga MI eða CVA fyrir VISTA<sup>DME</sup>

<sup>E</sup> BCVA: Besta leiðréttá sjónskerpa

ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki

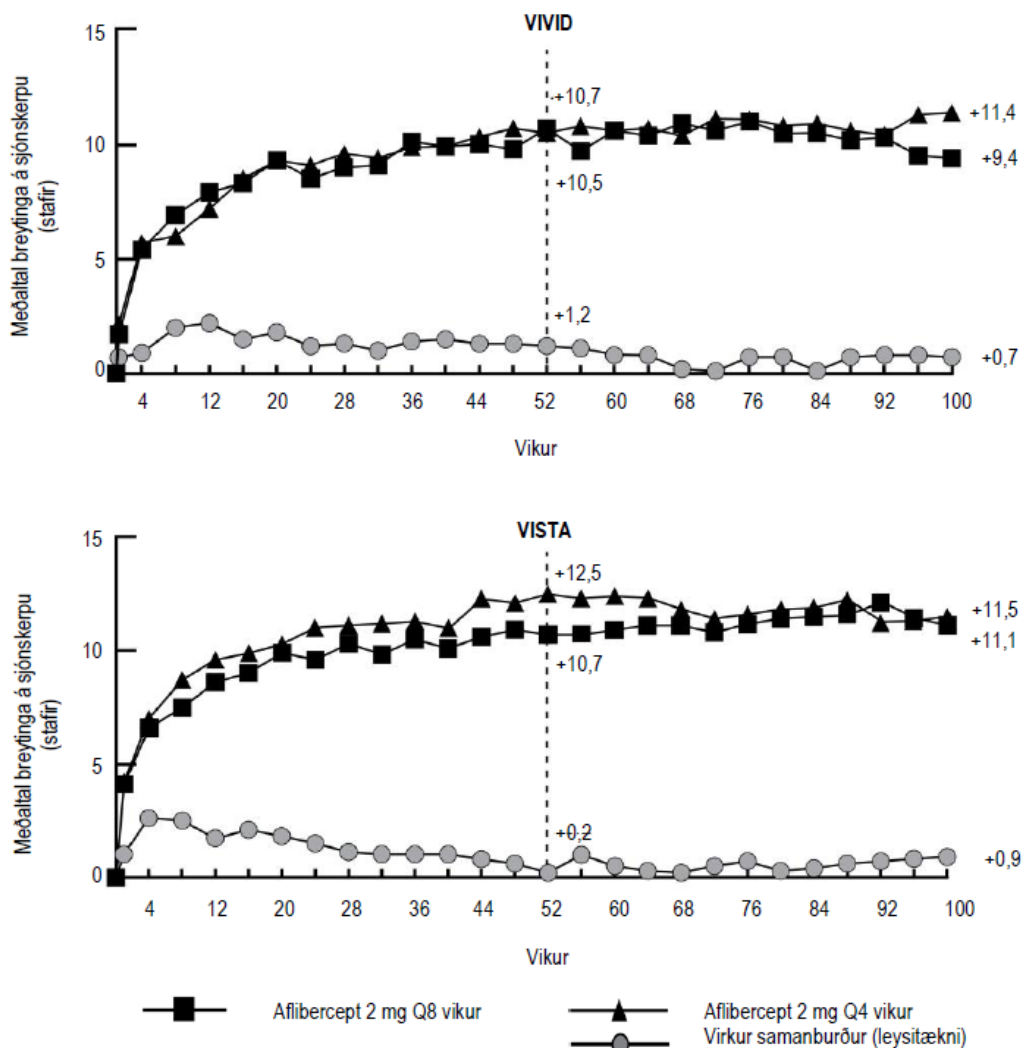
LOCF: Tölur við síðustu skoðun

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<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> 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<sup>DME</sup> rannsókninni höfðu 36 (9%) fengið fyrri meðferð gegn VEGF og 197 (43%) í VISTA<sup>DME</sup> 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 lækningarnar taldi það nauðsynlegt. Í VISTA<sup>DME</sup> rannsókninni fengu 217 (70,7%) af aflibercept sjúklingunum inndælingar báðu megin fram að viku 100; í VIVID<sup>DME</sup> rannsókninni fengu 97 (35,8%) af aflibercept sjúklingunum aðra meðferð gegn VEGF í hitt augað.

Í óháðri samanburðarrannsókn (DRCR.net Protocol T) var notuð sveigjanleg skömmtnaráætlun þar sem skilyrði fyrir endurmeðferð byggðust eingöngu á OCT og sjón. Þessi meðferðaráætlun leiddi til þess að sjúklingar í hópnum sem fékk meðferð með aflibercepti (n=224) höfðu að meðaltali fengið 9,2 inndælingar í viku 52, sem er svipaður fjöldi skammta og í aflibercept 2Q8 hópnum í VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>, en heildarverkun af meðferð í hópnum sem fékk aflibercept í Protocol T rannsókninni var sambærileg við verkun í aflibercept 2Q8 hópnum í VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>. 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 aflibercept 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 rannsókninni var metið hvort aflibercept 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 aflibercept 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 aflibercept 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 (noninferiority) ( $p < 0,0001$  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 aflibercepts 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 aflibercept). 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 aflibercepti 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 aflibercept 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 aflibercepti. 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 aflibercepts 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<sup>A)</sup>)

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

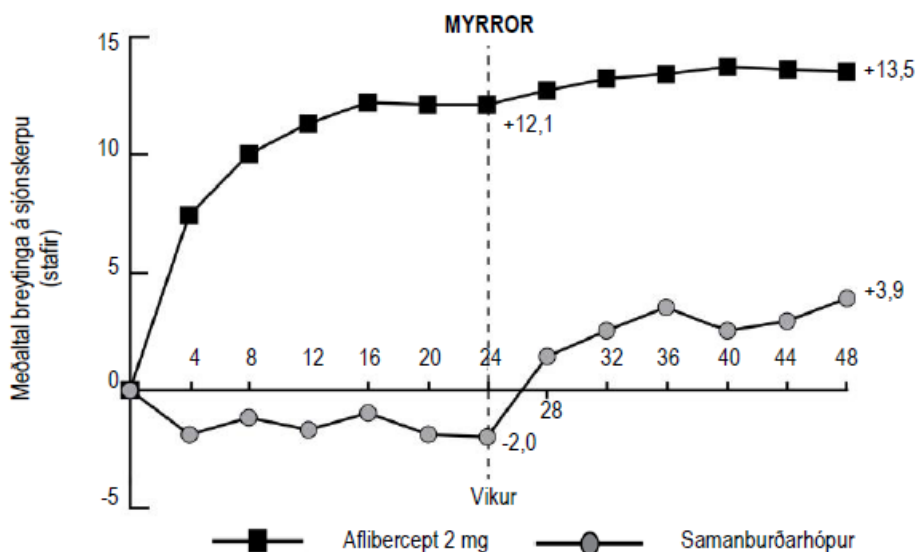
C) LS mean: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA

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 grunnigildi 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 viðmiðunarlyfinu sem inniheldur aflibercept 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 Lyfjahvörf

Aflibercept 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 grunngildi 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 magngreina innan einnar viku; þéttni var komin undir greinanleg mörk fyrir næstu lyfjagjöf 3 vikum síðar hjá öllum sjúklingum.

#### Brotthvarf

Þar sem aflibercept 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 aflibercepti 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<sup>DME</sup> 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 klínísku 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 42- og 56 -falt meiri byggt á C<sub>max</sub> 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). 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<sub>max</sub> 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 sáðfrumna við allar skammtastærðir. Byggt á C<sub>max</sub> 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**

Natríumasetat tríhýdrat  
Ediksýra (ís) 100%  
Súkrósi  
Natríumklóríð  
Pólýsorbit 20 (E 432)  
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 Geymsluþol**

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 kælis 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**

Stakskammta 1 ml löng áfyllt sprauta (rúmmál áfyllingar: 165 míkrolítra lausn) úr sýkló-ólefin fjölliðu (COP) resíni, með luer-læsingu og oddhlíf úr klórblönduðu bútýlgúmmíi. Sprautunni er lokað með stimpli úr klórblönduðu bútýlgúmmíi, húðuðu með þverbundnu sílikoni.

Hver askja inniheldur eina áfyllta sprautu sem inniheldur lágmarksrúmmál áfyllingar sem nemur 165 míkrolítrum af lausn til inndælingar í glerhlaup.

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).

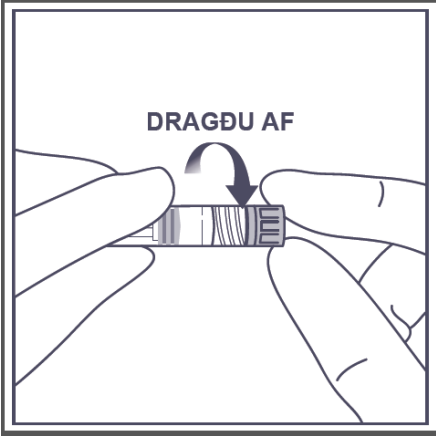
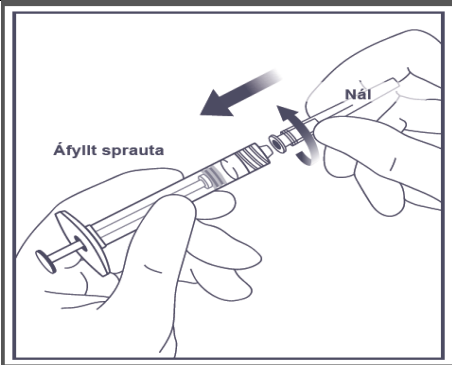
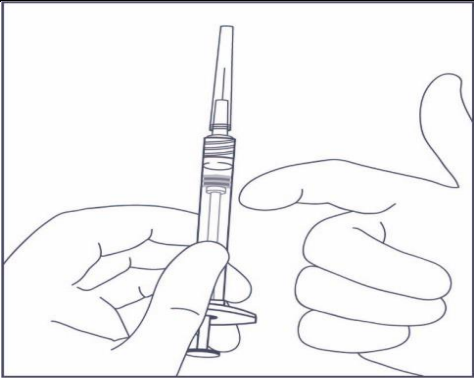
Skoða á lausnina með tilliti til agna og/eða mislitunar eða annarra útlitsbreytinga áður en lyfið er gefið. Ef vart verður við eitthvað af þessu á að farga lyfinu.

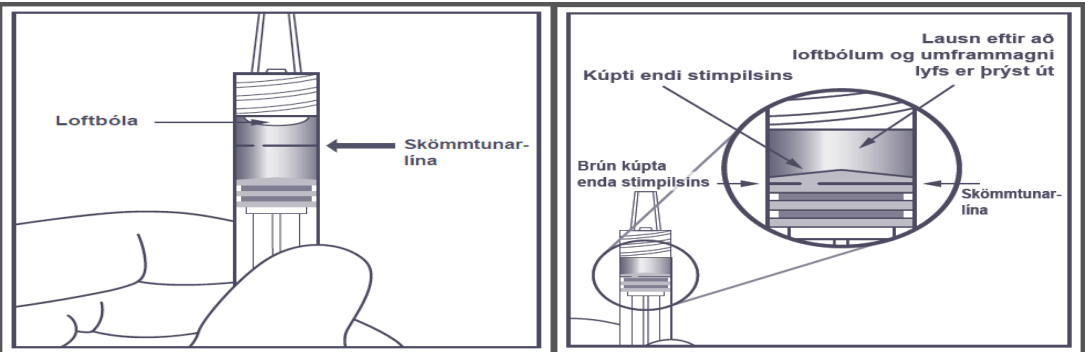
Við inndælingu í glerhlaup skal nota 30 G x ½ " inndælingarnál.

### ***Leiðbeiningar um notkun áfylltrar sprautu:***

#### **Notkun hjá fullorðnum**

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

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Þegar þú ert reiðubúin/n að gefa Vgenfli 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 toga lok sprautunnar af (ekki brjóta það 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 <b>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</b> (jafngildir 0,05 ml, þ.e. 2 mg af aflibercepti). |                                                                                      |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|    | <p><b>Athugið:</b> Nákvæm staðsetning stimpilsins er mjög mikilvæg, þar sem röng staðsetning hans getur leitt til þess að gefið sé meira eða minna en ráðlagður skammtur.</p>  |
| 8. | <p>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. <b>Ekki á að sprauta út afgangslauninni sem sést í sprautunni.</b></p>                               |
| 9. | <p>Áfyllta sprautan er einnota. Gjöf fleiri skammta úr áfylltri sprautu getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.</p> <p>Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.</p>                                                 |

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pielplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Pólland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1961/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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



▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Vgenfli 40 mg/ml stungulyf, lausn í hettuglasi

## 2. INNIHALDSLÝSING

1 ml af stungulyfi, lausn inniheldur 40 mg af aflibercepti\*.

Hvert hettuglas inniheldur 11,12 mg af aflibercepti í 0,278 ml lausn. Þetta veitir nýtanlegt magn sem nemur stökum 0,05 ml skammti og inniheldur 2 mg af aflibercepti.

\*Samrunaprótein sem samanstendur af 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 DG44-frumum úr eggjastökkum kínerskra hamstra (CHO) 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

Vgenfli 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

Vgenfli er aðeins ætlað til inndælingar í glerhlaup.

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

### Skammtar

#### *Vot AMD*

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

Vgenfli 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 Vgenfli 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 Vgenfli.

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. sjónhimmusneiðmynd (optical coherence tomography, OCT) eða æðamyndun með flúrljómun).

### *Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki (Diabetic macular oedema - DME)*

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

Vgenfli 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 Vgenfli.

### *Nýæðamyndun í æðu í tengslum við nærsýni*

Ráðlagður skammtur af Vgenfli 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 Vgenfli hjá sjúklingum með skerta lifrar- og/eða nýrnastarfsemi.

Fyrirliggjandi gögn gefa ekki til kynna þörf á aðlögun skammta af aflibercepti 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 Vgenfli hjá börnum og unglingum. Engin viðeigandi not eru fyrir Vgenfli við votri AMD, CRVO, BRVO, DME eða CNV í tengslum við nærsýni hjá þessum aldurshópum.

## Lyfjagiöf

Inndælingar í glerhlaup skulu framkvæmdar samkvæmt lækisfræðilegum stöðlum og samþykktum notkunarráðleggingum, af sérhæfðum lækni sem reynslu hefur af því að gefa inndælingar í glerhlaup. Almenn skal tryggja nægilega deyfingu og smitgát, m.a. með staðbundnu örverudrepani efni sem hefur breiða verkun (t.d. póvidon jóð 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 glærubrun (limbus), forðast lárétta miðlinu 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. Hvert Vgenfli hettuglas inniheldur rúmmálið 0,278 ml og á ekki að nota það allt. **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 ofskömmunar. Til að sprauta loftbólunum út ásamt umframrúmmáli af lyfinu á að þrýsta stimplinum hægt inn þar til slétta brun 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 aflibercepti 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 aflibercepti, 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 aflibercepts. 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 aflibercepti (sjá kafla 4.8). Viðhafa skal sérstaka aðgát hjá sjúklingum með gláku sem ekki hefur tekist að meðhöndla nægilega vel (gefið ekki inndælingu með Vgenfli þegar augnþrýstingur er  $\geq 30$  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 aflibercept 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 aflibercepti 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 aflibercepts 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 aflibercepti 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: o minnkun verður á bestu leiðréttu sjónskerpu (best-corrected visual acuity, BCVA) um  $\geq 30$  stafi borið saman við síðustu mælingu á sjónskerpu. Blæðing verður undir sjónu og nær inn í miðju sjóngróf (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 aflibercept 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.

Aflibercept 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 aflibercepti 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 aflibercept 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 miðjudælar.

#### 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 aflibercepti hefur ekki verið rannsökuð og því liggja ekki fyrir upplýsingar um öryggi hennar.

### **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 eiturvekanir á fóstur og fósturvísa (sjá kafla 5.3).

Þó útsetning sé lítil í öðrum líkamshlutum í kjölfar lyfjagjafar í auga skal ekki nota aflibercept 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 aflibercepts stendur.

### Frjósemi

Niðurstöður úr dýrarannsóknnum 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 aflibercepts 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 aflibercepti 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 aflibercepti) 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 rannsóknnum 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, sjónurýmun, 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 tárur, blóðhlaupið auga |
|  | Sjaldgæfar       | Innri augnknattarbólga**, sjónulos, rof sjónu, lithimnubólga (iritis), æðahjúpsbólga (uveitis), litu- og brárkleggjabólga, ógegnis 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 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 aflibercept.

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 aflibercepti 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 aflibercepts.

#### 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 Ofskömmun

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



Ofskömmun með auknu inndælingarmagni kann að hækka augnþrýsting. Ef vart verður við ofskömmun skal því fylgjast með augnþrýstingi og hefja viðeigandi meðferð ef lækningin 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

Vgenfli er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

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 frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra (CHO) DG44 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 sjúklegrri 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 hvítkornaíferð og bólgu í æðum.

#### Lyfhrif

##### *Vot AMD*

Vot AMD lýsir sér í sjúklegrri nýæðamyndun í æðu (CNV, *pathological choroidal neovascularisation*).

Leki blóðs og vökva vegna sjúklegrar nýæðamyndun í æðu getur valdið þykknun eða bjúg í sjónu og/æða blæðingu undir/innan sjónu sem veldur skertri sjónskerpu.

Hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með aflibercepti (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 aflibercepti 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 tímapunkt minnkaði CRT einnig að meðaltali samkvæmt sjónusneiðmyndun í VIEW2 rannsókninni (-149 hjá rannsóknarhópnum sem fékk 2 mg

aflibercept á tveggja mánaða fresti og -139 míkrón hjá rannsóknarhópnum sem fékk 0,5 mg ranibizumab í hverjum mánuði). Þessi minnkun á sjúklegrri nýæðamyndun í æðu og minnkun CRT hélst yfirleitt á öðru ári rannsókna.

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 aflibercepti 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 aflibercepti, 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, hjúg í sjónu og fylgikvilla nýæðamyndunar.

Hjá sjúklingum sem fengu mánaðarlega inndælingu með 2 mg af aflibercepti 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 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 aflibercepti, en meirihluti þeirra var flokkaður með sykursýki af tegund II, sást hröð og sterk formfræðileg svörun (CRT, DRSS-stig).

Í VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> rannsóknunum varð tölfræðilega marktækt meiri minnkun á meðalgildi CRT frá upphafi rannsóknarinnar fram í viku 52 hjá sjúklingum sem fengu aflibercept en hjá samanburðarhópnum sem fékk lasermeðferð, -192,4 og -183,1 míkrón hjá 2Q8 aflibercept 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 aflibercept hópnum og -85,7 og

-83,9 míkrónum hjá samanburðarhópunum, í VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> rannsóknunum, í þessari röð.

Framför um  $\geq 2$  stig hvað varðar DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Score) var metin á fyrirfram tilgreindan hátt í VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>. DRSS-stigin voru metanleg hjá 73,7% sjúklinga í VIVID<sup>DME</sup> og 98,3% sjúklinga í VISTA<sup>DME</sup>. Í viku 52 sýndu 27,7% og 29,1% í aflibercept 2Q8 hópunum og 7,5% og 14,3% í samanburðarhópunum fram á framför um  $\geq 2$  stig hvað varðar DRSS. Í viku 100 voru þessar sömu prósentutölur 32,6% og 37,1% í aflibercept 2Q8 hópunum og 8,2% og 15,6% í samanburðarhópunum.

Í VIOLET rannsókninni voru bornar saman þrjár mismunandi skömmtnaráætlanir fyrir aflibercept 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 aflibercept 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 aflibercept í viku 24 (-79 míkrón hjá meðferðarhópnum sem fékk aflibercept 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 aflibercepts 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 aflibercepti). 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 aflibercepti 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) aflibercept gefið sem 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar 3 fyrstu mánaðarskammtanna (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept gefið sem 2 mg á 4 vikna fresti (aflibercept 2Q4);
- 3) aflibercept gefið sem 0,5 mg á 4 vikna fresti (aflibercept 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 aflibercept 2Q8 hópnum sjón samanborið við 94,4% sjúklinga í ranibizumab 0,5Q4 hópnum.

Í 52. viku í VIEW2 rannsókninni héldu 95,6% sjúklinga í aflibercept 2Q8 hópnum sjón samanborið við 94,4% sjúklinga í ranibizumab 0,5Q4 hópnum. Í báðum rannsóknum reyndist meðferð með aflibercepti 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<sup>B)</sup>

| Verkunarniðurstöður                                                                                                          | Aflibercept 2Q8 <sup>E)</sup><br>(aflibercept 2 mg á 8 vikna fresti<br>í kjölfar fyrstu 3 mánaðarlegu<br>skammtanna)<br>(N = 607) |                                   | Ranibizumab 0,5Q4<br>(ranibizumab 0,5 mg á 4 vikna<br>fresti)<br>(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% <sup>B)</sup>                                                                                                              | 92,42%                            | 94,42% <sup>B)</sup>                                                       | 91,60%   |
| Munur <sup>C)</sup><br>(95% CI) <sup>D)</sup>                                                                                | 0,9%<br>(-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>                                                                                                 | 0,8%<br>(-2,3; 3,8) <sup>F)</sup> |                                                                            |          |
| Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu stafafjölda í ETDRS <sup>A)</sup> við grunnildi                                  | 8,40                                                                                                                              | 7,62                              | 8,74                                                                       | 7,89     |
| Munur á meðaltali breytinga LS <sup>A)</sup> (stöfum í ETDRS) <sup>C)</sup><br>(95% CI) <sup>D)</sup>                        | -0,32<br>(-1,87; 1,23)                                                                                                            | -0,25<br>(-1,98; 1,49)            |                                                                            |          |
| Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um ≥15 stafi frá upphafi                                                         | 30,97%                                                                                                                            | 33,44%                            | 32,44%                                                                     | 31,60%   |
| Munur <sup>C)</sup><br>(95% CI) <sup>D)</sup>                                                                                | -1,5%<br>(-6,8; 3,8)                                                                                                              | 1,8%<br>(-3,5; 7,1)               |                                                                            |          |

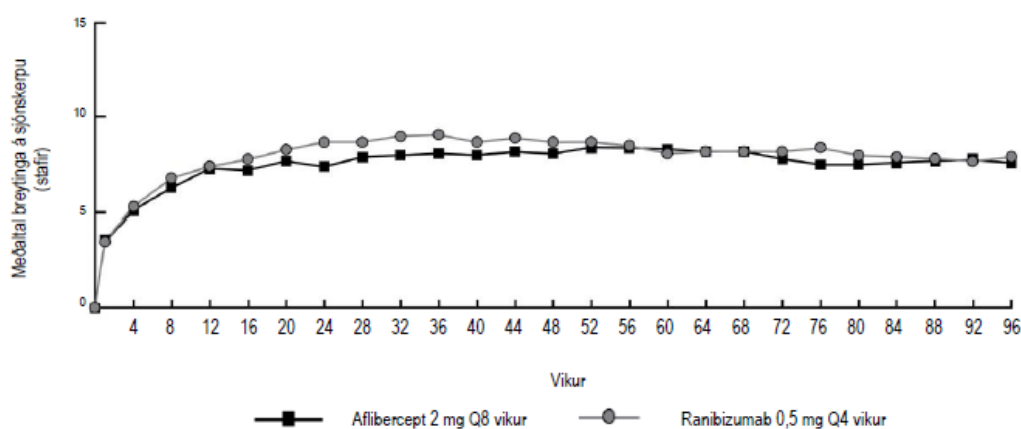
<sup>A)</sup> BCVA: Besta leiðréttta sjónskerpa (Best Corrected Visual Acuity)

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 aflibercept að frádregnu gildi hópsins sem fékk ranibizumab. Aflibercept 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 aflibercept 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 aflibercepti (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 aflibercepti 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 aflibercepti (treat-and-extend) með breytingu á tímabili milli skammta í 2 vikna þrepum og 2) framlengd meðferð með aflibercepti (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 hámarkslengd 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  $\geq 15$  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  $\geq 15$  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  $\geq 15$  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 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 tímabils milli inndælinga eftir að ákveðið var að veita tíðari meðferð var 6,1 vika. Besta leiðréttu 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 aflibercepts 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 aflibercepti). 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 aflibercepti 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 aflibercept 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 rannsóknunum var megin verkunarendapunkturinn það hlutfall sjúklinga sem fékk aukningu um minnst 15 stafi í BCVA í viku 24 samanborið við grunngildi. Önnur mælibreyta fyrir verkun var breyting á sjónskerpu í viku 24 miðað við upphaflegt gildi.

Munurinn á meðferðarhópunum var tölfræðilega marktækur, aflibercepti 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<sup>C)</sup>) í COPERNICUS og GALILEO rannsóknunum

| Verkunarniðurstöður                                                                                          | COPERNICUS                        |                            |                                |                                          |                                              |                                            | GALILEO                           |                            |                                |                            |                                              |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                                                                                              | 24 vikur                          |                            | 52 vikur                       |                                          | 100 vikur                                    |                                            | 24 vikur                          |                            | 52 vikur                       |                            | 76 vikur                                     |                                          |
|                                                                                                              | Aflibercept<br>2 mg Q4<br>(N=114) | Saman-<br>burður<br>(N=73) | Aflibercept<br>2 mg<br>(N=114) | Saman-<br>burður <sup>E)</sup><br>(N=73) | Aflibercept <sup>F)</sup><br>2 mg<br>(N=114) | Saman-<br>burður <sup>E,F)</sup><br>(N=73) | Aflibercept<br>2 mg Q4<br>(N=103) | Saman-<br>burður<br>(N=68) | Aflibercept<br>2 mg<br>(N=103) | Saman-<br>burður<br>(N=68) | Aflibercept <sup>G)</sup><br>2 mg<br>(N=103) | Saman-<br>burður <sup>G)</sup><br>(N=68) |
| Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um $\geq 15$ stafi frá upphafi.                                  | 56%                               | 12%                        | 55%                            | 30%                                      | 49,1%                                        | 23,3%                                      | 60%                               | 22%                        | 60%                            | 32%                        | 57,3%                                        | 29,4%                                    |
| Veginn munur <sup>A,B)</sup><br>(95% CI)                                                                     | 44,8%<br>(33,0; 56,6)             |                            | 25,9%<br>(11,8; 40,1)          |                                          | 26,7%<br>(13,1; 40,3)                        |                                            | 38,3%<br>(24,4; 52,1)             |                            | 27,9%<br>(13,0; 42,7)          |                            | 28,0%<br>(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 <sup>C)</sup> samkvæmt mælingu ETDRS <sup>C)</sup> stafastigs frá grunngildi (SD) | 17,3<br>(12,8)                    | -4,0<br>(18,0)             | 16,2<br>(17,4)                 | 3,8<br>(17,1)                            | 13,0<br>(17,7)                               | 1,5<br>(17,7)                              | 18,0<br>(12,2)                    | 3,3<br>(14,1)              | 16,9<br>(14,8)                 | 3,8<br>(18,1)              | 13,7<br>(17,8)                               | 6,2<br>(17,7)                            |
| Munurinn á LS meðaltali <sup>A,C,D,E)</sup><br>(95% CI)                                                      | 21,7<br>(17,4; 26,0)              |                            | 12,7<br>(7,7; 17,7)            |                                          | 11,8<br>(6,7; 17,0)                          |                                            | 14,7<br>(10,8; 18,7)              |                            | 13,2 (8,2; 18,2)               |                            | 7,6<br>(2,1; 13,1)                           |                                          |
| p-gildi                                                                                                      | p < 0,0001                        |                            | p < 0,0001                     |                                          | p < 0,0001                                   |                                            | p < 0,0001                        |                            | p < 0,0001                     |                            | p=0,0070                                     |                                          |

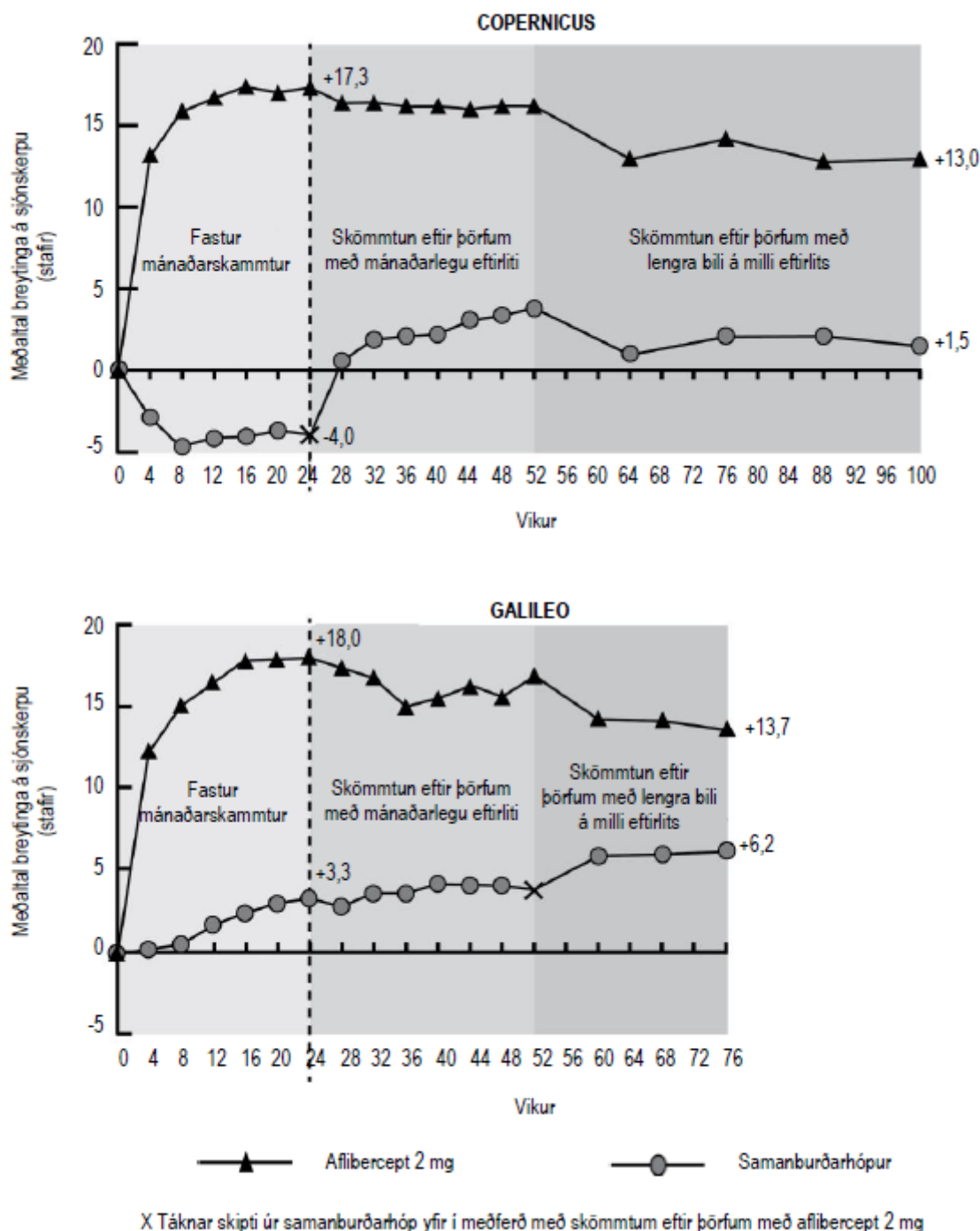
A) Munurinn er aflibercept 2 mg Q4 að frádregnum samanburði

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 leiðrétt 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  $\leq 20/200$ )
- E) Í COPERNICUS rannsókninni gátu sjúklingar í samanburðarhóp fengið aflibercept 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 aflibercept 2 mg hópnum aflibercept 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 aflibercept 2 mg hópnum aflibercept 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 aflibercept 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 aflibercept hópnum og 85,5% (n=47) í lyfleysuhópnum. Hlutfallið hélst fram í viku 76, þegar það var 84,3% (n=75) í aflibercept hópnum og 84,0% (n=42) í lyfleysuhópnum.

Í COPERNICUS rannsókninni voru 67,5% sjúklinga (n=77) í aflibercept 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 aflibercept hópnum og 58,6% (n=34) í lyfleysuhópnum. Hlutfallið hélst fram í viku 100, þegar það

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

Ávinningur af aflibercept 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 undirhópnum 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, sýndu 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 aflibercepts 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 aflibercepti). 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 aflibercepti 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 aflibercept 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 leysibjörgunarmedferð) 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 björgunarmedferð með aflibercepti 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 aflibercept 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, aflibercepti 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 björgunarmedferð með aflibercepti frá og með viku 24 (hópur sem fékk virka samanburðarmedferð/aflibercept 2 mg), sem varð til þess að sjónskerpa batnaði um u.þ.b. 5 stafi frá viku 24 til viku 52.

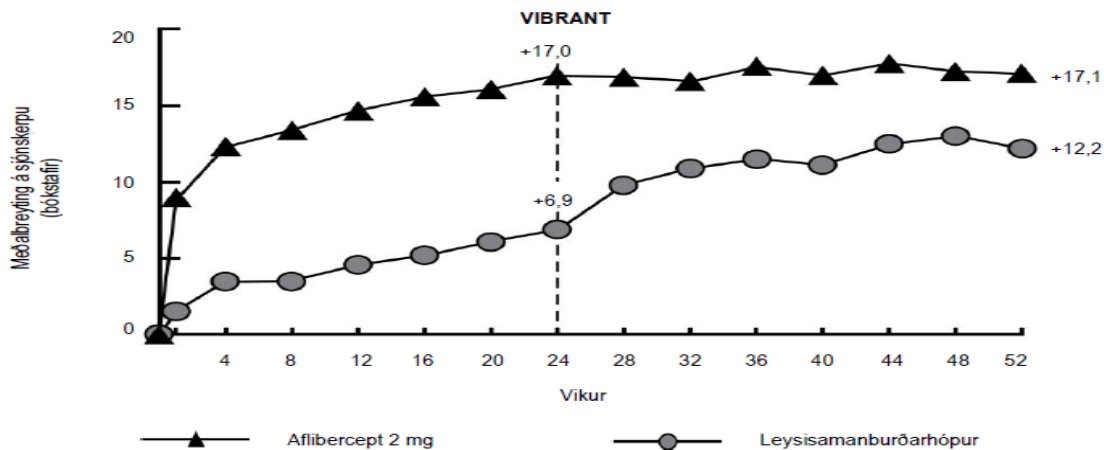
Ítarlegar niðurstöður úr greiningu á VIBRANT-rannsókninni eru sýndar í töflu 4 og á mynd 3 hér fyrir neðan.

**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                                   |                                                                                |
|                                                                                 | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91) | Virk samanburðarmeðferð (leysigeisli) (N = 90) | Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup> | Virk samanburðarmeðferð (leysigeisli) /Aflibercept 2 mg <sup>E)</sup> (N = 90) |
| Hlutfall sjúklinga þar sem sjónskerpa jókst um $\geq 15$ stafi frá upphafi. (%) | 52,7%                        | 26,7%                                          | 57,1%                                      | 41,1%                                                                          |
| Veginn mismunur <sup>A,B)</sup> (%) (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 <sup>A,C)</sup> (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 aflibercept 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 hópnum sem fékk aflibercept.
- E) Frá og með viku 24 gátu sjúklingar í leysimeðferðarhópnum fengið björgunarmeðferð með aflibercepti, ef a.m.k. eitt fyrirfram skilgreint skilyrði fyrir gjaldgengi var uppfyllt. Alls fengu 67 sjúklingar í þessum hóp björgunarmeðferð með aflibercepti. Við björgunarmeðferð með aflibercepti voru gefin 2 mg af aflibercepti 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 aflíbercept hópnum og 68% í hópnum sem fékk meðferð með leysigeisla. Í viku 24 var þetta hlutfall 80% í aflíbercept hópnum og 67% í leysigeislahópnum. Hlutfall sjúklinga með gegnflæði hélst stöðugt í aflíbercept hópnum fram í viku 52. Í leysigeislahópnum, þar sem sjúklingar voru gjaldgengir til að fá björgunarmeðferð með aflíbercepti frá og með viku 24, hafði hlutfall sjúklinga með gegnflæði hækkað í 78% í viku 52.

#### *Sjónudepilsbjúgur af völdum sykursýki*

Öryggi og verkun aflíbercepts voru metin í tveimur slembiröðuðum, fjölsetra, tvíblindum rannsóknum með virkum samanburði hjá sjúklingum með DME (VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>). Alls voru 862 sjúklingar meðhöndlaðir og metnir með tilliti til verkunar, af þeim fengu 576 aflíbercept. 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 aflíbercepti 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) aflíbercept gefið sem 2 mg á 8 vikna fresti í kjölfar 5 fyrstu mánaðarlegu inndælinganna (aflíbercept 2Q8);
- 2) aflíbercept gefið sem 2 mg á 4 vikna fresti (aflíbercept 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 aflíbercept hópnum gátu fengið meðferð með leysitækni og sjúklingar í samanburðarhópnum gátu fengið aflíbercept.

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

Nákvæmar niðurstöður úr greiningu á VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> 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<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> rannsóknunum

| Verkunarniðurstöður                                                                        | VIVID <sup>DME</sup>                       |                               |                                           |                                            |                               |                                           | VISTA <sup>DME</sup>                       |                               |                                           |                                            |                               |                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
|                                                                                            | 52 vikur                                   |                               |                                           | 100 vikur                                  |                               |                                           | 52 vikur                                   |                               |                                           | 100 vikur                                  |                               |                                           |
|                                                                                            | Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135) | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136) | Virkur samanburður (leysitækni) (N = 132) | Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135) | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136) | Virkur samanburður (leysitækni) (N = 132) | Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151) | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154) | Virkur samanburður (leysitækni) (N = 154) | Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151) | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154) | Virkur samanburður (leysitækni) (N = 154) |
| Meðaltal breytingar á BCVA samkvæmt mælingu ETDRS <sup>E</sup> 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) <sup>4</sup>               | 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 <sup>D,C,E</sup> (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)            |                                           |

<sup>A</sup> Eftir að meðferð var hafin með 5 mánaðarlegum inndælingum

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

<sup>C</sup> Munurinn er aflibercept hópurinn að frádregnum virka samanburðarhópnum (leysitækni)

<sup>D</sup> Munur með öryggisbili (CI) og tölfræðiprófi er reiknaður með Mantel-Haenszel matsáætlun sem er aðlöguð svæði (Evrópa/Ástralía samanbórið við Japan) fyrir VIVID<sup>DME</sup> og sjúkrasaga MI eða CVA fyrir VISTA<sup>DME</sup>

<sup>E</sup> BCVA: Besta leiðréttta sjónskerpa

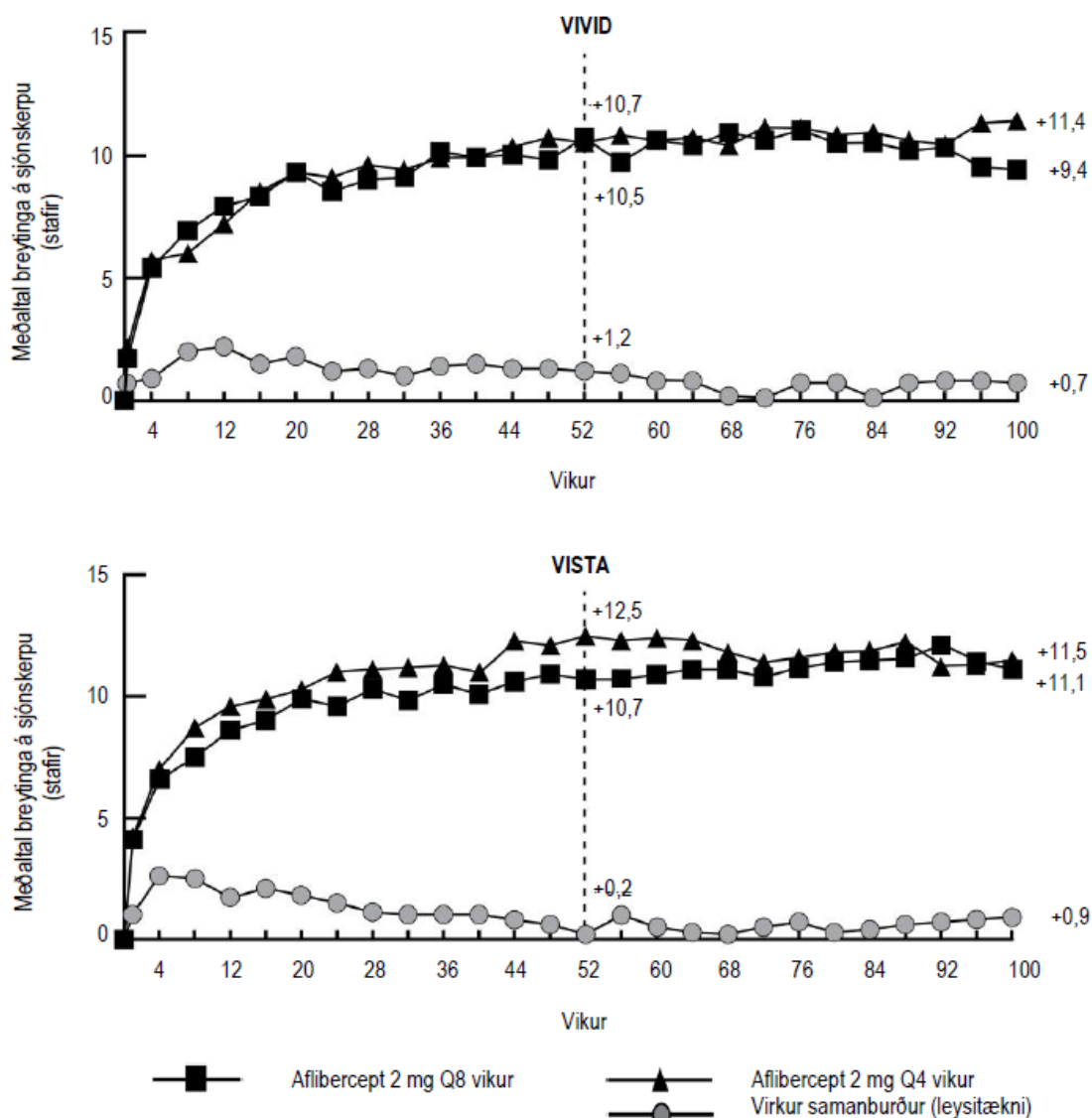
ETDRS: Rannsókn á snemmkominni meðferð við sjónukvilla af völdum sykursýki

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<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup> 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<sup>DME</sup> rannsókninni höfðu 36 (9%) fengið fyrri meðferð gegn VEGF og 197 (43%) í VISTA<sup>DME</sup> 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 lækinn taldi það nauðsynlegt. Í VISTA<sup>DME</sup> rannsókninni fengu 217 (70,7%) af aflibercept sjúklingunum inndælingar báðu megin fram að viku 100; í VIVID<sup>DME</sup> rannsókninni fengu 97 (35,8%) af aflibercept 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 aflibercepti (n=224) höfðu að meðaltali fengið 9,2 inndælingar í viku 52, sem er svipaður fjöldi skammta og í aflibercept



2Q8 hópnum í VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>, en heildarverkun af meðferð í hópnum sem fékk aflibercept í Protocol T rannsókninni var sambærileg við verkun í aflibercept 2Q8 hópnum í VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>. 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 skömmtnaráætlanir fyrir aflibercept 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 rannsókninni var metið hvort aflibercept 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 aflibercept 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 aflibercept 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 (noninferiority) ( $p < 0,0001$  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 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 aflibercepts 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 aflibercept). 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 aflibercepti 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 aflibercept 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 metinn. Í viku 24 gátu sjúklingar sem upphaflega var slembiraðað til að fá óvirka meðferð fengið fyrsta skammtinn af aflibercepti. 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 aflibercepts 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<sup>A)</sup>)

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

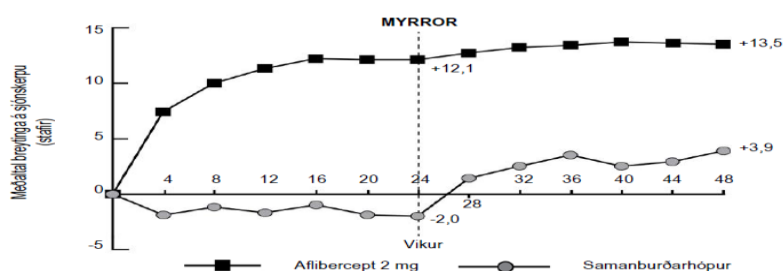
C) LS mean: Meðaltal minnstu fervika samkvæmt ANCOVA

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 grunnildi 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 viðmiðunarlyfinu sem inniheldur aflibercept 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 Lyfjahvörf**

Aflibercept 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 dýralíkönunum 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 míkrogrömm/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 magngreina innan einnar viku; þéttni var komin undir greinanleg mörk fyrir næstu lyfjagjöf 3 vikum síðar hjá öllum sjúklingum.

### Brotthvarf

Þar sem aflibercept 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 aflibercepti 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<sup>DME</sup> 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 (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) sem nemur 0,5 mg/auga hjá öpum var altæk útsetning 42- og 56 -falt meiri byggt 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). 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 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

Natríumasetat trínhýdrat  
Ediksýra (ís) 100%  
Súkrósi  
Natríumklóríð  
Pólýsorbit 20 (E 432)  
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 Geymsluþol

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 kælis 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

Hver askja inniheldur hettuglas úr gleri af gerð I sem inniheldur lágmarksrúmmál áfyllingar sem nemur 278 míkrolítrum af lausn til inndælingar í glerhlaup með tappa úr teygjanlegu gúmmíi og álhettu og 18 G síunál. Hvert hettuglas inniheldur nýtanlegt rúmmál til gjafar á stökum 50 míkrolítra skammti sem inniheldur 2 mg af aflibercepti.

Pakkingastærð 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.

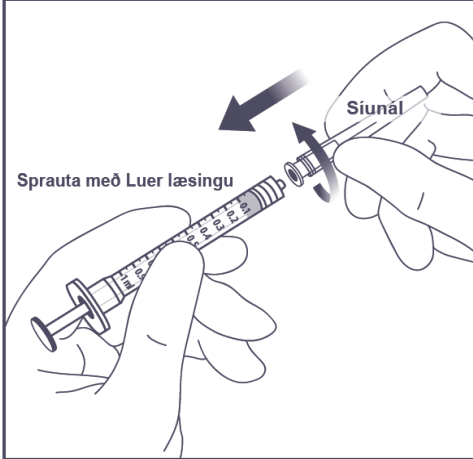
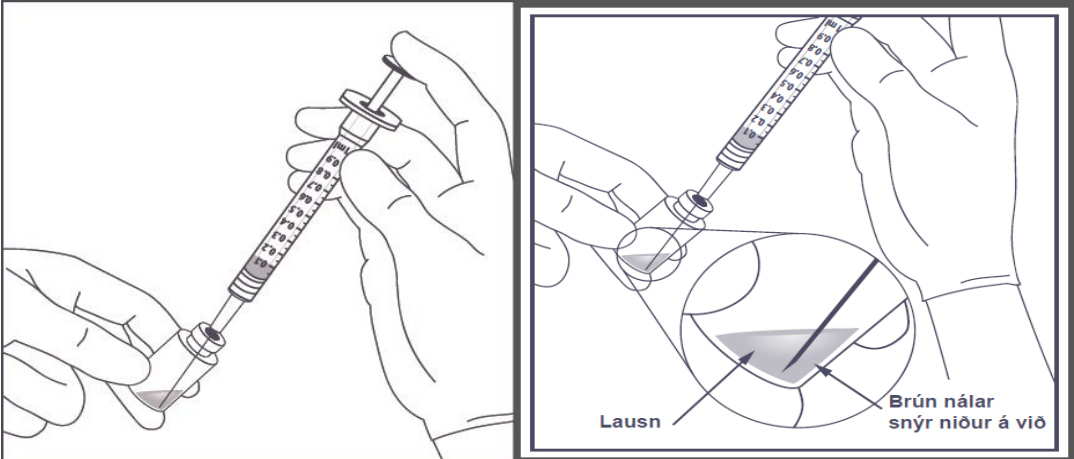
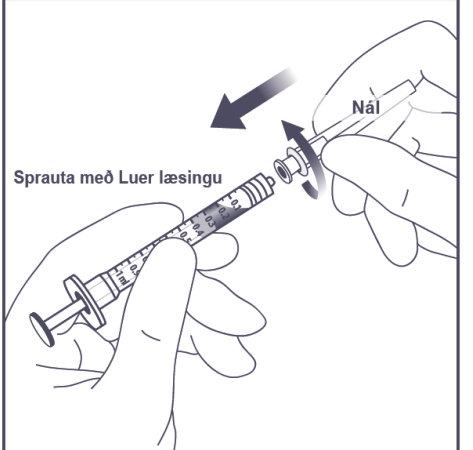
Síunálin er án pírógena. Ekki á að nota hana ef umbúðir hennar eru skemmdar.

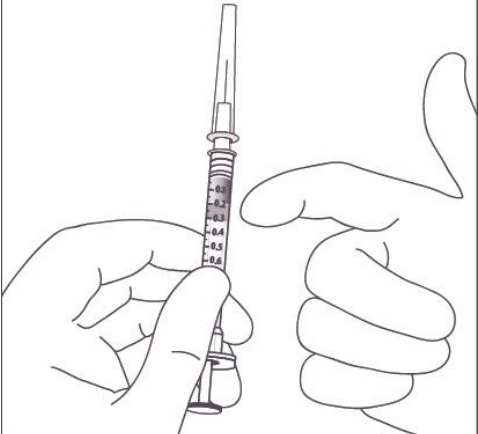
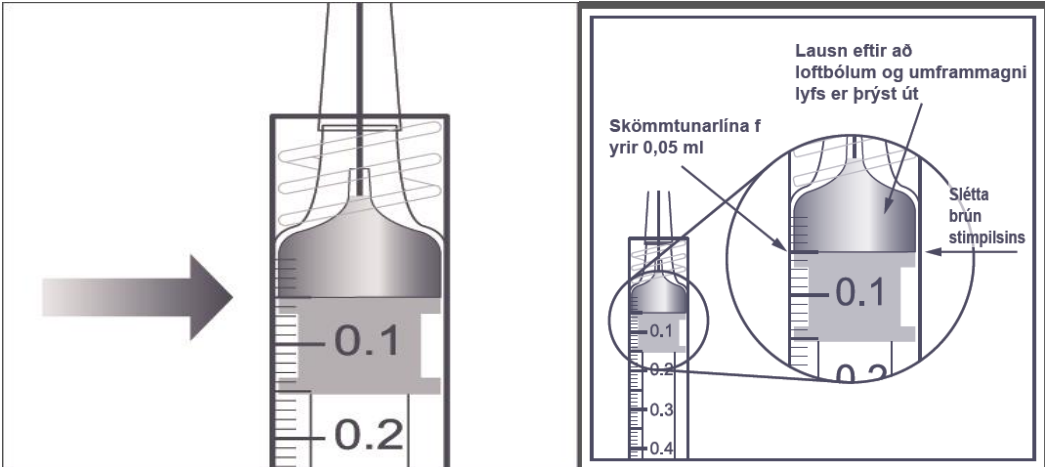
Farga á notaðri síunál í viðurkennt nálarhelt ílát.

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

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

|    |                                                                           |                                                                                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Fjarlægðu plastlokið og sótthreinsaðu ytra borð gúmmítappa hettuglassins. |  |
|----|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|

|    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 2. | Festu 18 G, 5-míkrón 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. | <p>Dragðu allt innihald Vgenfli 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. Haltu áfram að halla hettuglasinu á meðan lyfið er dregið upp þannig að oddur nálarinnar haldist á kafi í lausninni.</p> |   |
| 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. | Skrúfaðu 30 G x ½" inndælingarnál með þétu handtaki á sprautuoddinn með Luer læsingunni, að viðhafðri smitgát.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |

|     |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                     |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| 8.  | <p>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.</p> |   |
| 9   | <p>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.</p>                                   |  |
| 10. | <p>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.</p>                 |                                                                                     |

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pielnińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Pólland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1961/002

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

Upplýsingar á íslensku eru á <http://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

Mycenax Biotech Inc.  
1F, No.6, and 1,2,3,5F., No.8, and 2F., No.10.  
Kedung 3<sup>rd</sup> Road  
Jhunan Township  
Miaoli County 35053  
Taiwan (R.O.C.)

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

KYMOS S.L.  
Ronda De Can Fatjó 7b  
Parc Tecnològic Del Vallès  
Cerdanyola Del Vallès  
Barcelona  
08290  
Spánn

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 Vgenfli. Áður en lyfið er markaðssett og meðan það er á markaði í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafi að leggja fram endanlega gerð fræðsluefnis, sem lyfjafirvöld í viðkomandi ríki þurfa að samþykkja.

Markaðsleyfishafi tryggir, að höfðu samráði við og með samþykki lyfjafirvalda í hverju aðildarríki þar sem Vgenfli er á markaði, að allar augndeildir og læknastofur, þar sem búast má við að Vgenfli 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

Upplýsingar í fræðsluefni til lækna innihalda eftirtalin lykilöryggisatriði:

- Aðferð við inndælingu í glerhlaup, þ.m.t. notkun 30 G sprautunálar, og inndælingarhorn
- Staðfestingu á því að áfyllta sprautan og hettuglasið séu eingöngu einnota
- Nauðsyn þess að losa sig við umframrúmmál úr sprautunni áður en Vgenfli er gefið til að forðast of stóran skammt
- Eftirlit með sjúklingum eftir inndælingu í glerhlaup, þ.m.t. eftirlit með sjónskerpu og hækkan 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 Vgenfli

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

- Fylgiseðil
- Hverja skal meðhöndla með Vgenfli
- Hvernig á að undirbúa meðferð með Vgenfli
- Hvað gera skal eftir meðferð með Vgenfli
- 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 Vgenfli

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**ASKJA**  
**ÁFYLLT SPRAUTA**

**1. HEITI LYFS**

Vgenfli 40 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

aflibercept

**2. VIRK(T) EFNI**

1 áfyllt sprauta inniheldur 6,6 mg af aflibercepti í 0,165 ml af lausn (40 mg/ml).

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: natriumasetat trihýdrat, ediksýra (ís) 100%, súkrósi, natriumklóríð, pólýsorbit 20 (E 432), vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 áfyllt sprauta inniheldur 6,6 mg af aflibercepti í 0,165 ml af lausn (40 mg/ml).  
Stakur skammtur: 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.

Geyma má órofna þynnu utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

{logo}

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Pólland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1961/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**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



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á ÞYNNUM

### ÞYNNNA FYRIR ÁFYLLTA SPRAUTU

#### 1. HEITI LYFS

Vgenfli 40 mg/ml stungulyf, lausn  
aflibercept

#### 2. VIRK(T) EFNI

1 áfyllt sprauta inniheldur 6,6 mg af aflibercepti í 0,165 ml af lausn (40 mg/ml).

#### 3. HJÁLPAFENI

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 áfyllt sprauta inniheldur 6,6 mg af aflibercepti í 0,165 ml af lausn (40 mg/ml).  
Stakur skammtur: 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**

{logo}

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Pólland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1961/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

|                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA</b><br><b>MERKIMÍÐI</b><br><b>ÁFYLLT SPRAUTA</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)</b> |
|---------------------------------------|

Vgenfli 40 mg/ml stungulyf  
aflibercept  
Til notkunar í glerhlaup

|                                |
|--------------------------------|
| <b>2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF</b> |
|--------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

0,165 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. ANNAD</b> |
|-----------------|

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**  
**ASKJA**  
**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS**

Vgenfli 40 mg/ml stungulyf, lausn í hettuglasi

aflibercept

**2. VIRK(T) EFNI**

1 hettuglas inniheldur 11,12 mg af aflibercepti í 0,278 ml af lausn (40 mg/ml).

**3. HJÁLPAREFNI**

Hjálparefni: natríumasetat trihýdrat, ediksýra (ís) 100%, súkrósi, natríumklóríð, pólýsorbit 20 (E 432), vatn fyrir stungulyf. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stungulyf, lausn

1 hettuglas inniheldur 11,12 mg af aflibercepti í 0,278 ml af lausn (40 mg/ml).

18 G síunál

Stakur skammtur: 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.  
Geyma má órofið hettuglas utan kælis við lægri hita en 25°C í allt að 24 klst.

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

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

{logo}  
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelpińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Pólland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/25/1961/002

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

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

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN

NN

|                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA</b><br><b>MERKIMÍÐI</b><br><b>HETTUGLAS</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)</b> |
|---------------------------------------|

Vgenfli 40 mg/ml stungulyf  
aflibercept  
Til notkunar í glerhlaup

|                                |
|--------------------------------|
| <b>2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF</b> |
|--------------------------------|

|                               |
|-------------------------------|
| <b>3. FYRNINGARDAGSETNING</b> |
|-------------------------------|

EXP

|                     |
|---------------------|
| <b>4. LOTUNÚMER</b> |
|---------------------|

Lot

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

11,12 mg/0,278 ml

|                 |
|-----------------|
| <b>6. ANNAD</b> |
|-----------------|

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Vgenfli 40 mg/ml stungulyf, lausn í áfylltri sprautu aflibercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **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 lækninn 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 Vgenfli og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Vgenfli
3. Hvernig gefa á Vgenfli
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vgenfli
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Vgenfli og við hverju það er notað**

Vgenfli 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 Vgenfli, blokkar virkni nokkurra þátta sem nefnast æðapelsvaxtarþáttur A (VEGF-A) og fylgjuvaxtarþáttur (PlGF).

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 þokukennd 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 þokukennd.

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

## 2. Áður en byrjað er að gefa Vgenfli

### Þér verður ekki gefið Vgenfli

- 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 Vgenfli 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 Vgenfli meðferð.

Auk þess er mikilvægt að vita

- Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Vgenfli þegar það er gefið samtímis í bæði augu og slík notkun getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum.
- Inndælingar með Vgenfli 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 Vgenfli.
- Ekki á að nota Vgenfli 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 Vgenfli.

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og er að finna í Vgenfli, 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 Vgenfli 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 Vgenfli 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 frumfjölgun.

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 lækinn þennan skort á upplýsingum í huga þegar hann meðhöndlar þig með Vgenfli.

### **Börn og unglíngar**

Notkun Vgenfli handa börnum eða unglíngum 18 ára og yngri hefur ekki verið rannsökuð.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Vgenfli**

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

### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í þrjá mánuði eftir síðustu inndælingu Vgenfli.
- Engin reynsla er af notkun Vgenfli á meðgöngu. Ekki á að nota Vgenfli 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 Vgenfli er notað.
- Lítið magn Vgenfli gæti borist í brjóstamjólk. Áhrif lyfsins á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Notkun Vgenfli meðan á brjóstgjöf stendur er ekki ráðlögð. Konur með börn á brjósti þurfa að ræða þetta við lækinn áður en meðferð með Vgenfli hefst.

### **Akstur og notkun véla**

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

### **Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Vgenfli**

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. Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með eitthvert þekkt ofnæmi.

## **3. Hvernig gefa á Vgenfli**

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

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

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

Áður en inndæling fer fram hreinsar lækurinn augað vandlega með sótthreinsandi augnskoli til þess að koma í veg fyrir sýkingu. Lækurinn 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.

Lækurinn 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 lækurinn 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)**

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

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

Lækurinn getur ákveðið að hætta meðferð með Vgenfli, 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.

Lækurinn 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 lækurinn stytta tímann aftur til að bregðast við því.

Lækurinn 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. Lækurinn mun ákveða hversu oft þú þarft að koma í eftirlit.

Lækurinn gæti ákveðið að hætta meðferð með Vgenfli 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 lækurinn hefji meðferð á ný.

Læknirinn mun ákveða tíðni eftirlits.

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

#### **Ef gleymist að nota skammt af Vgenfli**

Pantaðu nýjan tíma fyrir skoðun og inndælingu.

#### **Ef meðferð með Vgenfli 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 Vgenfli 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)
- tilteknar 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
- augin tármyndun
- 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 brárkleggiabólga, 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 efni inni í auganu
- gröftur í auga

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

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

Í klínískum rannsóknum var augin 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 Vgenfli.

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og koma fyrir í Vgenfli, 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 Vgenfli í auga.

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

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn 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 Vgenfli

- 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 órofnu 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

### Vgenfli inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aflibercept. Hver áfyllt sprauta inniheldur 6,6 mg af aflibercepti í 0,165 ml lausn. Þetta veitir nýtanlegt magn sem nemur stökum 0,05 ml skammti sem inniheldur 2 mg af aflibercepti.
- Önnur innihaldsefni eru: natríumasetat tríhýdrat, ediksýra (ís) 100%, súkrósi, natríumklóríð, pólysorbat 20 (E 432), vatn fyrir stungulyf

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

### Lýsing á útliti Vgenfli og pakkningastærðir

Vgenfli er stungulyf, lausn í áfylltri sprautu. Lausnin er litlaus eða ljósgul.

Stakskammta 1 ml löng áfyllt sprauta (rúmmál áfyllingar: 165 míkrolítra lausn) úr sýkló-ólefin fjölliðu (COP) resíni, með luer-læsing og oddhlíf úr klórblönduðu bútýlgúmmíi. Sprautunni er lokað með stimpli úr klórblönduðu bútýlgúmmíi, húðuðu með þverbundnu sílikoni.

Hver askja inniheldur eina áfyllta sprautu sem inniheldur lágmarksrúmmál áfyllingar sem nemur 165 míkrolítrum af lausn til inndælingar í glerhlaup.

Pakkningastærð er 1 áfyllt sprauta.

### Markaðsleyfishafi

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Pólland

### Framleiðandi

KYMOS S.L.  
Ronda De Can Fatjó 7b  
Parc Tecnològic Del Vallès  
Cerdanyola Del Vallès  
Barcelona  
08290  
Spánn

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

**België / Belgique / Belgien**  
Mdbiologics LTD Ireland  
Tél/Tel: +44 77 535 797 82

**Lietuva**  
POLPHARMA S.A.  
atstovybė  
Tel: +370 37 325131

**България**  
Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.

**Luxembourg / Luxemburg**  
Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.

Тел.: +48 22 364 61 01

Tél/Tel: +48 22 364 61 01

**Česká republika**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA  
S.A., organizační složka  
Tel: +420 272 656 940

**Magyarország**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Danmark**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tlf.: +44 77 535 797 82

**Malta**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Deutschland**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Nederland**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tel: +44 77 535 797 82

**Eesti**

POLPHARMA S.A. atstovybė  
Tel: +370 37 325131

**Norge**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tlf: +44 77 535 797 82

**Ελλάδα**

Mdbiologics LTD Ireland  
Τηλ: +44 77 535 797 82

**Österreich**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**España**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Polska**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**France**

Fresenius Kabi France  
Tel: +33 1 41 14 26 00

**Portugal**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tel: +44 77 535 797 82

**Hrvatska**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**România**

ANEKS Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Ireland**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tel: +44 77 535 797 82

**Slovenija**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Ísland**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Sími: +48 22 364 61 01

**Slovenská republika**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.,  
organizační složka  
Tel: +420 272 656 940

**Italia**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel.: +48 22 364 61 01

**Suomi/Finland**

Mdbiologics LTD Ireland  
Puh/Tel: +44 77 535 797 82

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO



**Κύπρος**  
Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Τηλ: + 48 22 364 61 01

**Latvija**  
POLPHARMA S.A. atstovybė  
Tel: +370 37 325131

**Sverige**  
Mdbiologics LTD Ireland  
Tel: +44 77 535 797 82

### Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

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

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

-----  
**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

### Hvernig á að undirbúa og gefa Vgenfli

Hverja áfyllta sprautu á aðeins að nota **til meðferðar á einu auga**.

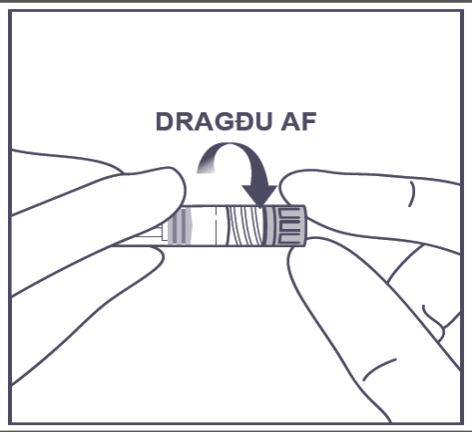
Opnið ekki sæfðar þynnur með áfylltum sprautum annars staðar en í hreinu herbergi sem ætlað er til lyfjagjafar.

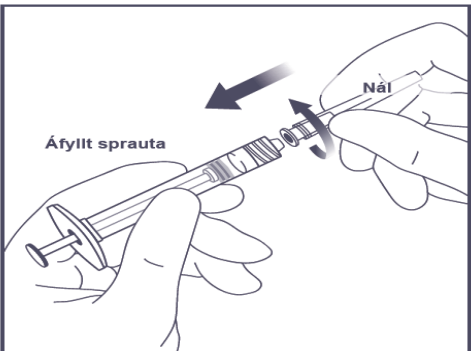
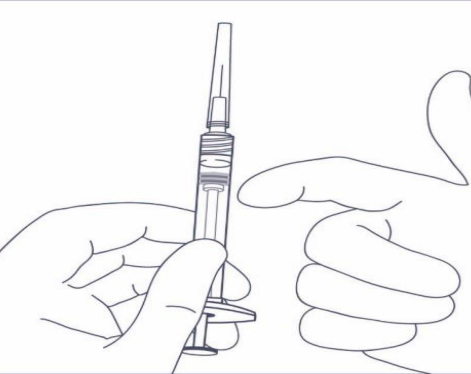
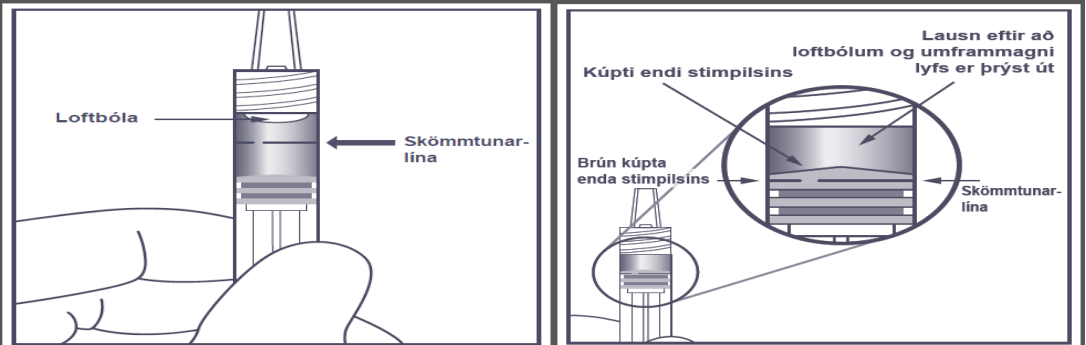
Áfyllta sprautan inniheldur meira en ráðlagðan skammt sem nemur 2 mg af aflibercepti (jafngildir 0,05 ml). Farga þarf umframrúmmáli úr sprautunni áður en lyfið er gefið.

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 Vgenfli 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 toga lok sprautunnar af (ekki brjóta það 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. | Skrúfaðu inndælingarnálina með þétu handtaki á sprautuoddinn með Luer læsingunni, að viðhafðri smitgát.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| 7. | <p>Farga verður umframrúmmáli áður en lyfið er gefið. Fjarlægðu loftbólur og <b>þrýstu út umframmagni lyfs með því að þrýsta hægt á stimpilinn þannig að brún kúpta enda stimpilsins (ekki efri enda kúpta hlutans) beri við skömmtnarlínuna á sprautunni</b> (jafngildir 0,05 ml, þ.e. 2 mg af aflibercepti).</p> <p><b>Athugið:</b> Nákvæm staðsetning stimpilsins er mjög mikilvæg, þar sem röng staðsetning hans getur leitt til þess að gefið sé meira eða minna en ráðlagður skammtur.</p> <div data-bbox="272 1189 1362 1532">  </div> |                                                                                    |
| 8. | <p>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. <b>Ekki á að sprauta út afgangslausninni sem sést í sprautunni.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                    |
| 9. | <p>Áfyllta sprautan er einnota. Gjöf fleiri skammta úr áfylltri sprautu getur aukið hættu á mengun og sýkingu í kjölfarið.</p> <p>Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                    |

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Vgenfli 40 mg/ml stungulyf, lausn í hettuglasi aflibercept

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### **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 lækninn 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 Vgenfli og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Vgenfli
3. Hvernig gefa á Vgenfli
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Vgenfli
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### **1. Upplýsingar um Vgenfli og við hverju það er notað**

Vgenfli 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 Vgenfli, 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 þökukennnd 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 þökukennnd.

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

## 2. Áður en byrjað er að gefa Vgenfli

### Þér verður EKKI gefið Vgenfli

- 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 Vgenfli 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 Vgenfli meðferð.

Auk þess er mikilvægt að vita:

- Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun Vgenfli þegar það er gefið samtímis í bæði augu og slík notkun getur leitt til aukinnar hættu á aukaverkunum.
- Inndælingar með Vgenfli 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 Vgenfli.
- Ekki á að nota Vgenfli 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 Vgenfli.

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og er að finna í Vgenfli, 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 Vgenfli 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 Vgenfli 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 frumfjölgun.

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 Vgenfli.

### **Börn og unglingar**

Notkun Vgenfli handa börnum og unglíngum 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 Vgenfli**

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

### **Meðganga og brjóstgjöf**

- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og a.m.k. í þrjá mánuði eftir síðustu inndælingu Vgenfli.
- Engin reynsla er af notkun Vgenfli á meðgöngu. Ekki á að nota Vgenfli 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 Vgenfli er notað.
- Lítið magn Vgenfli gæti borist í brjóstamjólk. Áhrif lyfsins á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti eru ekki þekkt. Notkun Vgenfli meðan á brjóstgjöf stendur er ekki ráðlögð. Konur með börn á brjósti þurfa að ræða þetta við lækninn áður en meðferð með Vgenfli hefst.

### **Akstur og notkun véla**

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

### **Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Vgenfli**

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. Látið lækninn vita ef ofnæmi er þekkt

## **3. Hvernig gefa á Vgenfli**

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

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

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

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

#### Vota AMD

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

Lækinn 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 lækinn 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)

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

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

Lækinn getur ákveðið að hætta meðferð með Vgenfli, 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.

Lækinn 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 lækinn stytta tímann aftur til að bregðast við því.

Lækinn 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. Lækinn mun ákveða hversu oft þú þarft að koma í eftirlit.

Lækinn gæti ákveðið að hætta meðferð með Vgenfli 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 lækningin hefji meðferð á ný.

Lækningin mun ákveða tíðni eftirlits.

#### **Ef gleymist að nota skammt af Vgenfli**

Pantaðu nýjan tíma fyrir skoðun og inndælingu.

#### **Ef meðferð með Vgenfli er hætt**

Ráðfærðu þig við lækningin 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 lækningin.

Við lyfjagjöf með Vgenfli 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 lækningin.

**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)
- hrörnun 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 tármyndun
- þroti í augnloki
- blæðing á inndælingarstað
- augnroði
- \* Sjúkdómar sem vitað 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 Vgenfli.

Almenn notkun VEGF hemla, sem eru svipuð efni og koma fyrir í Vgenfli, 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 Vgenfli í auga.

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

**Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn 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 Vgenfli**

- 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 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

### Vgenfli inniheldur

- Virka innihaldsefnið er aflibercept. Hver askja inniheldur hettuglas úr gleri af gerð I sem inniheldur lágmarksrúmmál áfyllingar sem nemur 278 míkrolítrum af lausn til inndælingar í glerhlaup með tappa úr teygjanlegu gúmmí og álhettu og 18 G síunál. Hvert hettuglas inniheldur nýtanlegt rúmmál til gjafar á stökum 50 míkrolítra skammti sem inniheldur 2 mg af aflibercepti.
- Önnur innihaldsefni eru: natríumasetat tríhýdrat, ediksýra (ís) 100%, súkrósi, natríumklóríð, pólýsorbit 20 (E 432), vatn fyrir stungulyf

### Lýsing á útliti Vgenfli og pakkningastærðir

Vgenfli er stungulyf, lausn í hettuglasi. Lausnin er litlaus eða ljósgul.  
Pakkningastærð er 1 hettuglas + 1 síunál.

### Markaðsleyfishafi

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.  
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański  
Pólland

### Framleiðandi

KYMOS S.L.  
Ronda De Can Fatjó 7b  
Parc Tecnològic Del Vallès  
Cerdanyola Del Vallès  
Barcelona  
08290  
Spánn

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

**België / Belgique / Belgien**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tél/Tel: +44 77 535 797 82

**България**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Тел.: +48 22 364 61 01

**Česká republika**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA  
S.A., organizační složka  
Tel: +420 272 656 940

**Danmark**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tlf.: +44 77 535 797 82

**Deutschland**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Eesti**

POLPHARMA S.A. atstovybė  
Tel: +370 37 325131

**Ελλάδα**

Mdbiologics LTD Ireland  
Τηλ: +44 77 535 797 82

**España**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**France**

Fresenius Kabi France  
Tel: +33 1 41 14 26 00

**Hrvatska**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Ireland**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tel: +44 77 535 797 82

**Lietuva**

POLPHARMA S.A.  
atstovybė  
Tel: +370 37 325131

**Luxembourg / Luxemburg**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tél/Tel: +48 22 364 61 01

**Magyarország**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Malta**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Nederland**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tel: +44 77 535 797 82

**Norge**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tlf: +44 77 535 797 82

**Österreich**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Polska**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Portugal**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tel: +44 77 535 797 82

**România**

ANEKS Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

**Slovenija**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel: +48 22 364 61 01

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU I UŻYTKOWANIE

**Ísland**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Sími: +48 22 364 61 01

**Slovenská republika**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.,  
organizační složka  
Tel: +420 272 656 940

**Italia**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Tel.: +48 22 364 61 01

**Suomi/Finland**

Mdbiologics LTD Ireland  
Puh/Tel: +44 77 535 797 82

**Κύπρος**

Zakłady Farmaceutyczne  
POLPHARMA S.A.  
Τηλ: + 48 22 364 61 01

**Sverige**

Mdbiologics LTD Ireland  
Tel: +44 77 535 797 82

**Latvija**

POLPHARMA S.A. atstovybė  
Tel: +370 37 325131

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

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

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

**Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:**

Hvert hettuglas á aðeins að nota **til meðferðar á einu auga**.

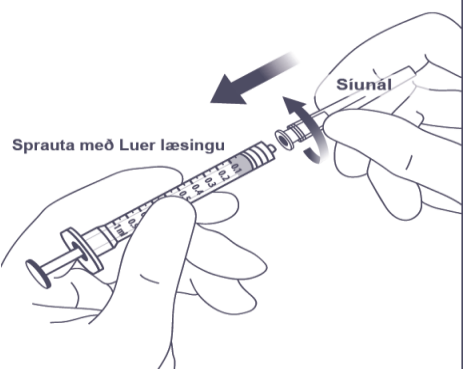
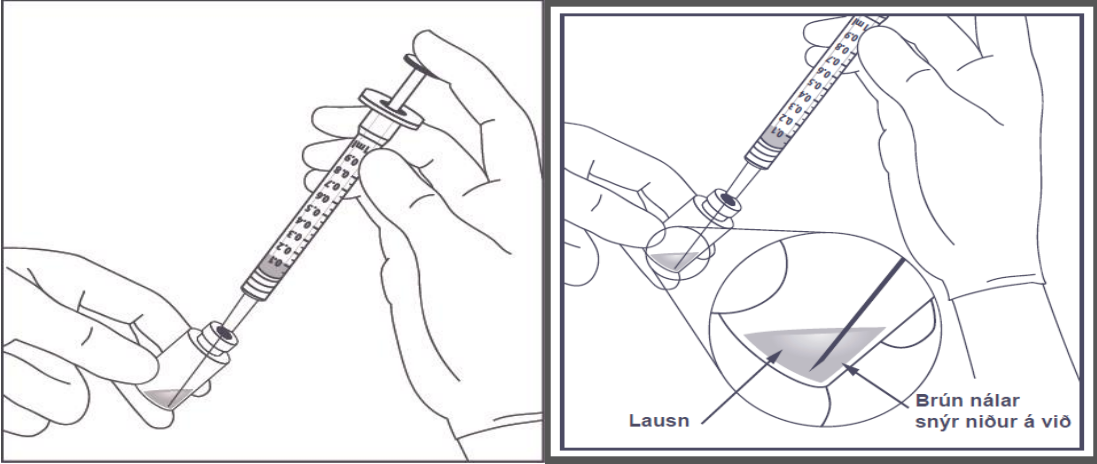
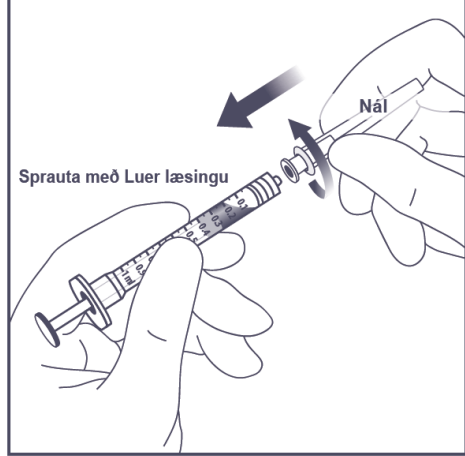
Hettuglasið inniheldur meira en ráðlagðan skammt sem nemur 2 mg af aflibercepti (jafngildir 0,05 ml). Farga þarf umframrúmmáli áður en lyfið er gefið.

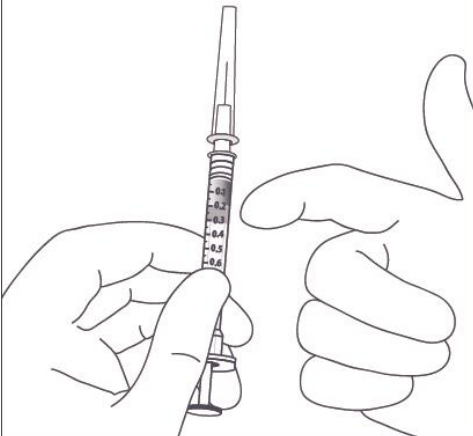
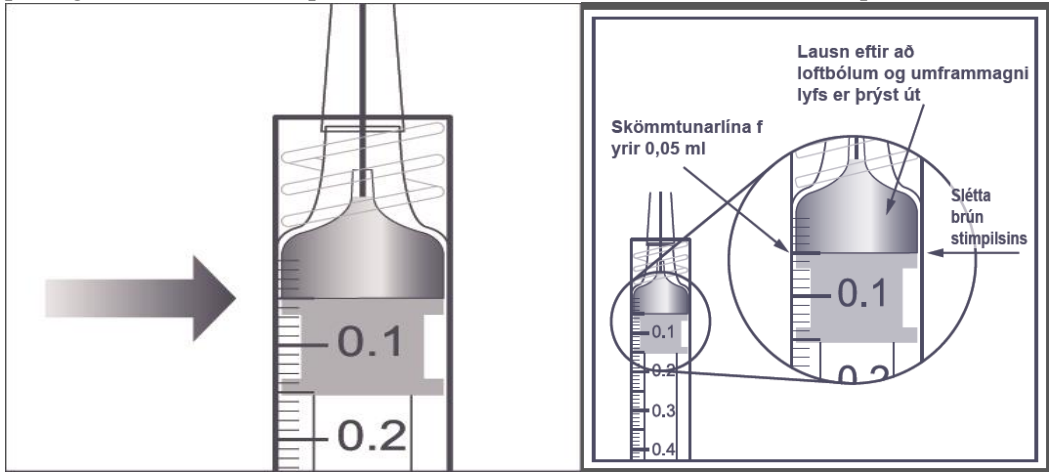
Skoða á lausnina með tilliti til agna og/eða mislitunar eða annarra útlitsbreytinga áður en lyfið er gefið. Ef vart verður við eitthvað af þessu á að farga lyfinu.

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.

|    |                                                                           |                                                                                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 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. | Prýstu 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. | <p>Dragðu allt innihald Vgenfli 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. Haltu áfram að halla hettuglasinu á meðan lyfið er dregið upp þannig að oddur nálarinnar haldist á kafi í lausninni.</p> <div data-bbox="292 817 1393 1279">  </div> |                                                                                      |
| 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. | Skrúfaðu 30 G x ½" inndælingarnál með þétu handtaki á sprautuoddinn með Luer læsingunni, að viðhafðri smitgát.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |

|     |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8.  | <p>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.</p> |                                                                                                                                      |
| 9   | <p>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.</p>                                   |  <p>Lausn eftir að loftbólur og umframmagni lyfs er þrýst út</p> <p>Skömmtunarlína fyrir 0,05 ml</p> <p>Slétta brún stimpilsins</p> |
| 10. | <p>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.</p>                 |                                                                                                                                                                                                                        |