

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Iluvien 190 mikrogram intravitrealt implantat i applikator.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 implantat innehåller 190 mikrogram fluocinolonacetonid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Intravitrealt implantat i applikator.

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

Implantatapplikator med 25 gauge nål.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Diabetiskt makulaödem

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

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

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

Icke-infektiös uveit som påverkar det bakre segmentet

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

Pediatrisk population

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

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

Särskilda populationer

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

Administreringssätt

ENDAST FÖR INTRAVITREAL ANVÄNDNING.

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

Injektionsproceduren för Iluvien är följande:

1. Preoperativa antibiotikadroppar kan ges efter bedömning av behandlande oftalmolog.
2. Precis före injektionen ges lokalanestesi på injektionsstället (inferotemporal kvadrant rekommenderas) som en droppe följt av antingen en applikator med bomullsspets indränkt med anestetikum eller subkonjunktival administrering av lämplig anestesi.
3. Administrera 2-3 droppar av lämpligt lokalt antiseptikum i nedre fornix. Ögonlocken kan tvättas med applikatorer med bomullsspets indränkt med ett lämpligt lokalt antiseptikum. Placera ett sterilt ögonlocksspekulum. Låt patienten titta uppåt och sätt en applikator med bomullsspets indränkt med lämpligt antiseptikum mot injektionsstället. Låt det lokala antiseptikumet torka i 30-60 sekunder innan Iluvien injiceras.
4. Brickans utsida ska **inte** betraktas som steril. En assistent (icke-steril) ska ta ut brickan ur kartongen och undersöka att brickan och locket inte är skadade. Om de är skadade ska förpackningen inte användas.
Om förpackningen är i acceptabelt skick ska assistenten dra av locket från brickan **utan att vidröra insidan**.
5. Kontrollera visuellt genom den förfyllda applikatorns fönster att det finns ett läkemedelsimplantat inuti.
6. Ta upp applikatorn från brickan med sterila handskar på händerna och **vidrör endast den sterila ytan och applikatorn**.
Skyddshylsan på nålen ska inte avlägsnas innan Iluvien är klart för injektion.
Före injiceringen ska applikatorns spets hållas höjt över horisontalt läge för att säkerställa att implantatet är i korrekt läge i applikatorn.
7. För att minska den mängd luft som administreras tillsammans med implantatet kräver administrationsproceduren en tvåstegsmetod. Innan nålen sticks in i ögat trycks knappen ned och skjuts till det första stoppet (vid de böjda svarta markeringarna längs med knappsskåran). Vid första stoppet släpps knappen och den kommer då att flytta sig till UPP-läget. Om knappen inte flyttas till UPP-läget, ska denna applikator inte användas.
8. Den optimala placeringen av implantatet är under synnervspapillen och bakom ekvatorn i ögat. Mät 4 millimeter inferotemporalt från hornhinnekanten med hjälp av passare.
9. Ta försiktigt av skyddshylsan från nålen och inspektera spetsen för att säkerställa att den inte är böjd.
10. Flytta försiktigt på bindhinnan så att de konjunktivala och sklerala nålingångsställena inte bildar rak linje när nålen har dragits ut. Försiktighet bör iaktas för att undvika kontakt mellan nålen och ögonlockskanten eller ögonfransarna. Stick in nålen i ögat. För att frigöra implantatet, medan knappen är i UPP-läget, skjut knappen framåt till slutet av knappsskåran och dra ut nålen. Observera: Försäkra dig om att knappen är skjuten till slutet av skåran innan nålen dras ut.
11. Ta bort ögonlocksspekulumet och gör indirekt oftalmoskopi för att verifiera placeringen av implantatet, adekvat central retinal artärperfusion och frånvaro av andra komplikationer.
Nedtryckning av sklera kan förbättra visualisering av implantatet. Undersökningen bör omfatta kontroll av perfusion av synnervshuvudet omedelbart efter injektionen. Omedelbar mätning av intraokulärt tryck (IOP) kan utföras efter bedömning av oftalmologen.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Iluvien är kontraindicerat hos patienter med:

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Synrubbning

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

Fas 3 studier vid diabetiskt makulaödem (FAME)

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

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

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

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

Fas 3 studier vid uveit

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

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av intravitreal administrerad fluocinolonacetonid hos gravida kvinnor. Djurstudier är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter för intravitreal administrerad fluocinolonacetonid (se avsnitt 5.3). Även om fluocinolonacetonid inte kan detekteras i den systemiska cirkulationen efter lokal intraokulär behandling, är fluocinolonacetonid trots allt en potent kortikosteroid och även mycket låga nivåer av systemisk exponering kan utgöra en risk för det växande fostret. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att undvika användning av Iluvien under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Diabetiskt makulaödem

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

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

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

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

Icke-infektiös uveit som påverkar det bakre segmentet

Säkerhetsprofilen för icke-infektiös uveit som påverkar det bakre ögonsegmentet baserar sig på två pivotala uveitstudier (PSV-FAI-001 och PSV-FAI-005) under 36 månader. För tillfället finns tillgängliga data för 36 månader från PSV-FAI-001 och för 12 månader från PSV-FAI-005. De vanligaste rapporterade biverkningarna innefattade ökat intraokulärt tryck, katarakt och konjunktival blödning. Biverkningar som var mindre vanliga men allvarligare var blödning i synnervspapillen och näthinneavlossning.

Tabell över biverkningar

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

och mycket sällsynta (<1/10 000). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Infektioner och infestationer	<i>Mindre vanliga:</i> endoftalmit
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mindre vanliga:</i> huvudvärk
Ögon	<i>Mycket vanliga:</i> katarakt¹, ökat intraokulärt tryck² <i>Vanliga:</i> glaukom³, näthinneavlossning, blödning i synnervspapillen*, glaskroppsblödning, nedsatt synskärpa, synfältsdefekt*, makulafibros*, konjunktival blödning⁴, dimsyn (se även avsnitt 4.4)⁵, lågt tryck i ögat⁶, glaskroppsgrumlingar⁷, celler i främre ögonkammaren*, opacitet i glaskroppen*, känsla av främmande föremål i ögonen*, torra ögon*, fotopsi, ögonsmärta⁸. <i>Mindre vanliga:</i> retinalkärlsocklusion⁹, synnervsstörning, makulopati, optikusatrofi, konjunktivalt sår, neovaskularisering i iris, retinala exsudat, glaskroppsdegeneration, glaskroppsavlossning, åderhinneavlossning*, hornhinneerosion*, hornhinneavlagringar, grumling av bakre linskapseln, sammanväxning av iris, blefarospasm*, ögonödem^{*10}, okulär hyperemi, förtunning av sklera, flytningar från ögat, klåda i ögat
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<i>Mindre vanliga:</i> utstötning av implantat, implantat i synlinjen, behandlingskomplikationer, behandlingsrelaterad smärta
Kirurgiska och medicinska åtgärder	<i>Mycket vanliga:</i> kataraktoperation <i>Vanliga:</i> trabekulektomi, glaukomkirurgi, vitrektomi, trabekuloplastik <i>Mindre vanliga:</i> avlägsnande av utstött implantat från sklera
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mindre vanliga:</i> förskjutning (dislokation) av implantat (implantatmigration) vilket kan leda till hornhinneödem

**Har endast observerats hos patienter med uveit*

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

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

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

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

⁵ Inkluderar MedDRA-termer för dimsyn och nedsatt syn.

⁶ Inkluderar MedDRA-termer för minskat intraokulärt tryck.

⁷ Inkluderar MedDRA-termer för myodesopsi.

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

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

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Långvarig användning av kortikosteroider kan orsaka katarakter och ökat intraokulärt tryck. De frekvenser som anges nedan återspeglar fynden hos alla patienter i FAME-studierna. De observerade frekvenserna hos patienter med kroniskt diabetiskt makulaödem skiljde sig inte signifikant från dem hos den totala populationen.

Fas 3 studier vid diabetiskt makulaödem

Incidensen av katarakt hos fakiska försökspersoner var cirka 82 % hos Iluvien-behandlade försökspersoner och 50 % hos shambehandlade försökspersoner i de kliniska fas 3-prövningarna. 80 % av fakiska försökspersoner som behandlades med Iluvien behövde genomgå kataraktoperation vid år 3 jämfört med 27 % av de shambehandlade försökspersonerna, och de flesta försökspersoner behövde genomgå operation vid 21 månader. Bakre subkapsulär katarakt är den vanligaste typen av

kortikosteroidrelaterad katarakt. Operation av denna typ av katarakt är svårare och kan vara förknippad med större risk för kirurgiska komplikationer.

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

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

Fas 3 studier vid uveit

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: ANTIINFLAMMATORISKA MEDEL, kortikosteroider
ATC-kod: S01BA15

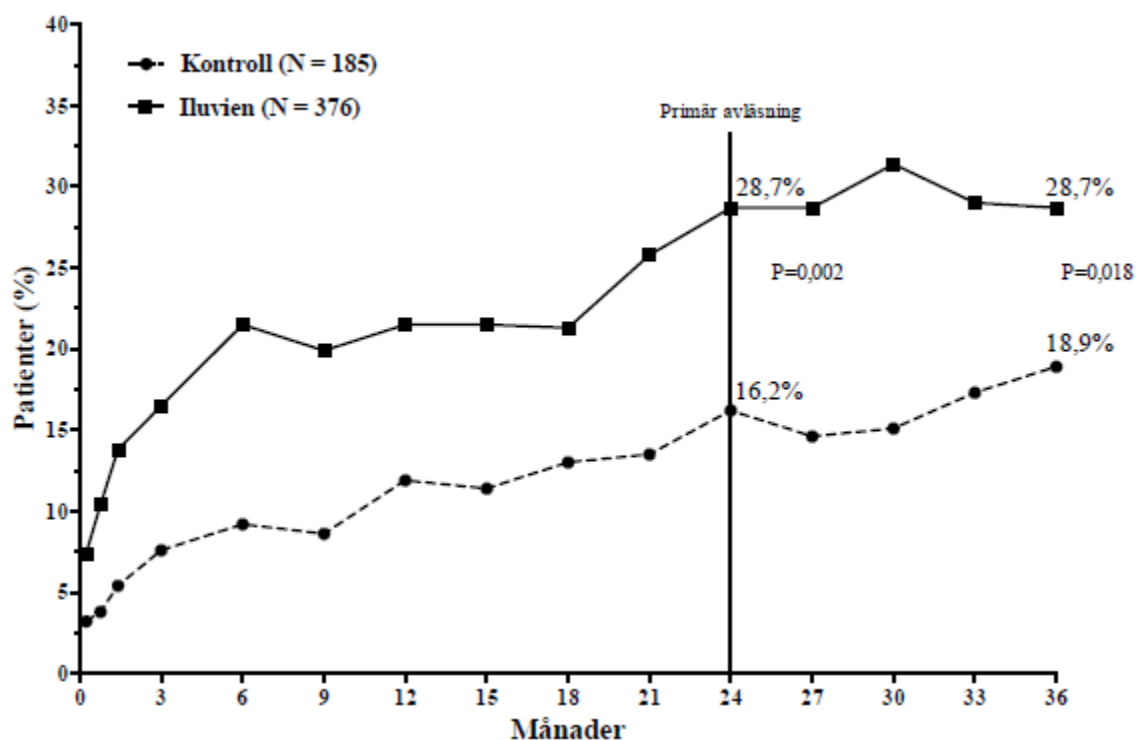
Kortikosteroider hämmar det inflammatoriska svaret på en mängd olika provocerande medel. De hämmar ödem, fibrinutfällning, kapillärdilatation, leukocytmigration, kapillärproliferation, fibroblastproliferation, utfällning av kollagen och ärrbildning i samband med inflammation.

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

Diabetiskt makulaödem:

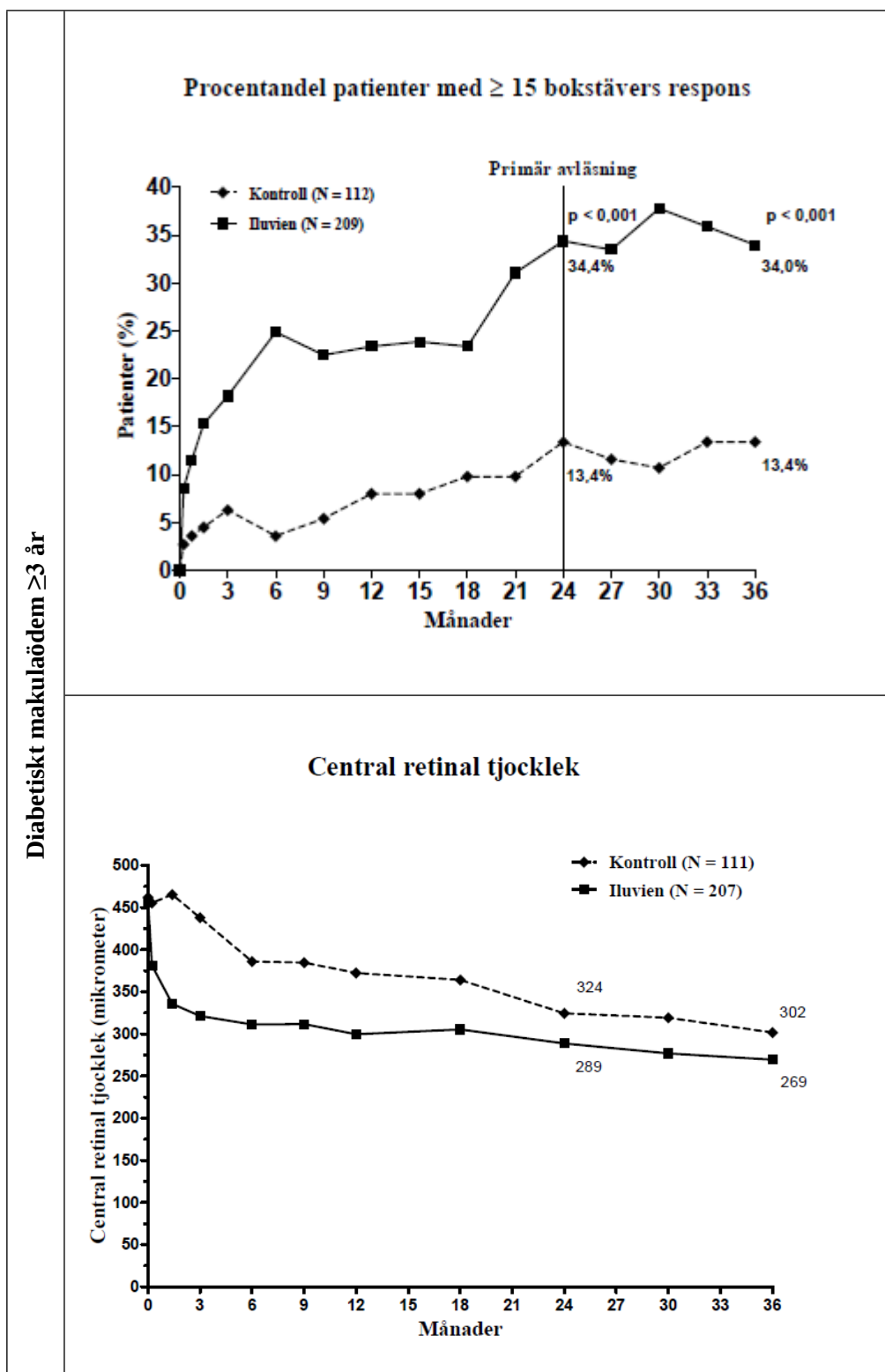
Effekten av Iluvien utvärderades i två randomiserade, dubbelmaskerade, parallella multicenterstudier som rekryterade försökspersoner med diabetiskt makulaödem, vilka tidigare hade behandlats med laserfotokoagulation minst en gång, varje gång med tre års uppföljning. Av dessa försökspersoner behandlades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

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

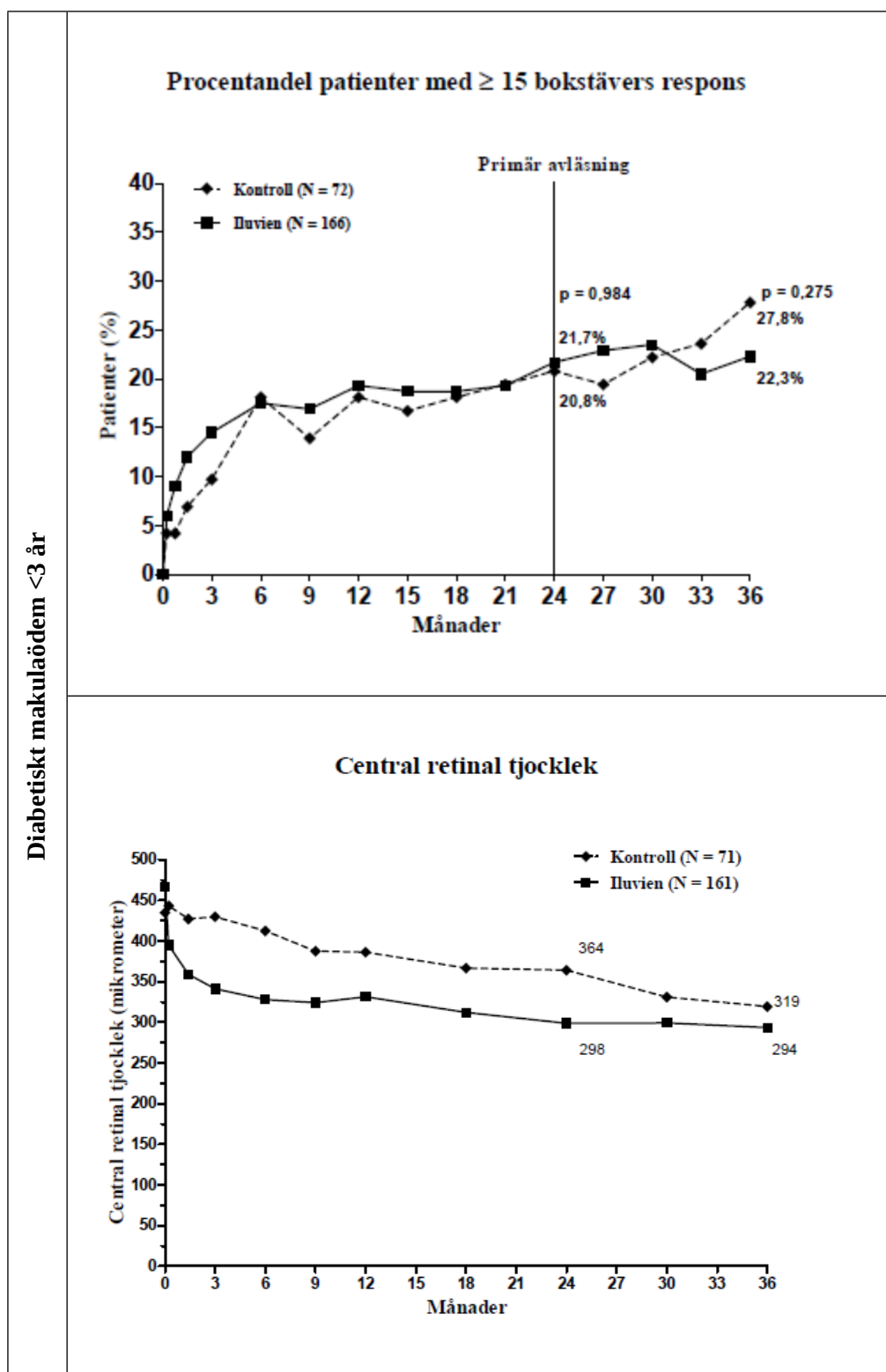


När effekten bedömdes som en funktion av sjukdomsduration, visade försökspersoner med diabetiskt makulaödem med en duration som var längre än mediandurationen (≥ 3 år) ett signifikant fördelaktigt svar på Iluvien, medan de med diabetiskt makulaödem med kortare duration inte visade någon ytterligare fördel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

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



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



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

Icke-infektiös uveit-bakre segmentet

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

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

ITT-population				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI-inlägg (N=87)	Sham (N=42)	FAI-inlägg (N=101)	Sham (N=52)
BCVA bokstäver, genomsnitt (SD)	66,9(15,49)	64,9(15,53)	66,4(15,85)	63,6(16,82)
Glaskroppsgrumlingens svårighetsgrad 0/0,5+	48 (55,2)	21 (50,0)	37(36,6)	14(27,0)
1/2+	39 (44,8)	21(50,0)	64(63,3)	38(73,1)
3/4+	0	0	0	0
Celler i främre ögonkammaren 0/0,5+	77(88,5)	33(78,6)	93(92,0)	49(94,3)
1/2+	10(11,5)	9(21,4)	8(7,9)	3(5,8)
3/4+	0	0	0	0
Intraokulärt tryck (IOP) Genomsnitt (SD)	13,9 (3,12)	13,6 (3,15)	13,3 (3,07)	13.1 (2,60)
Makulaödemets svårighetsgrad (mikrom) CST<300	37 (42,5)	14 (33,3)	70 (69,3)	36 (69,2)
CST≥300	48 (55,2)	27 (64,3)	30 (29,7)	14 (26,9)

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

Data anger antal (%) utom där annat specificeras.

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

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

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

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

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

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

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

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

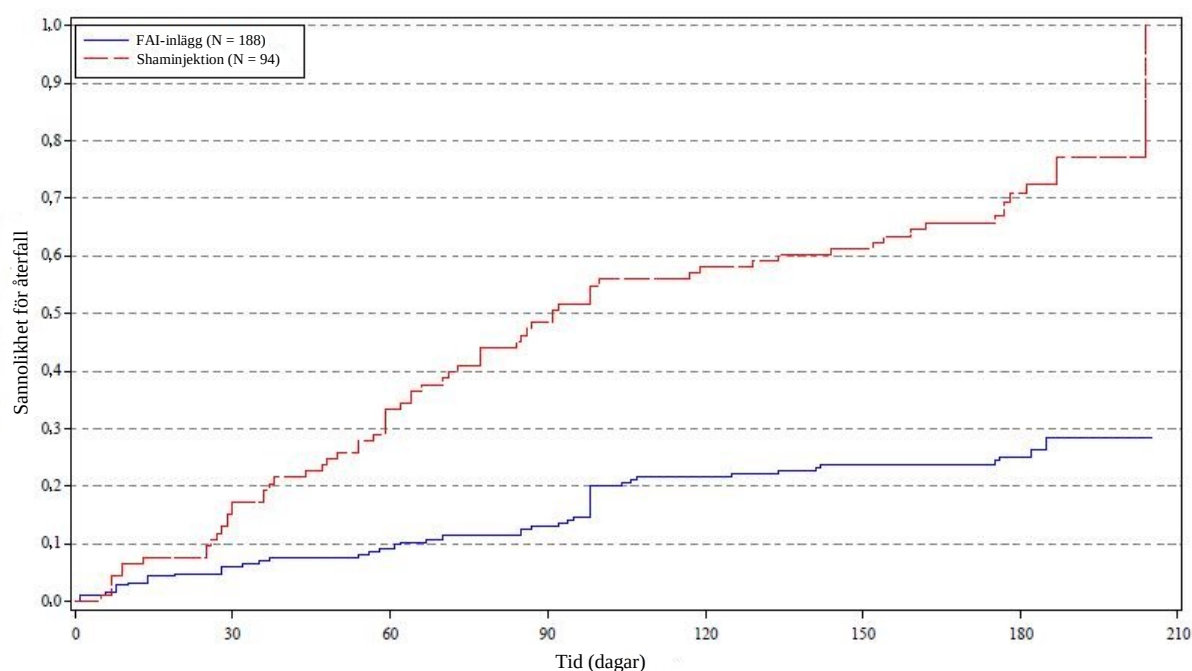
Tabell 4. Andelen försökspersoner med återfall av uveit i studieögat inom 6 månader (ITT-population): poolade uveitstudier

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

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

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

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



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

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

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

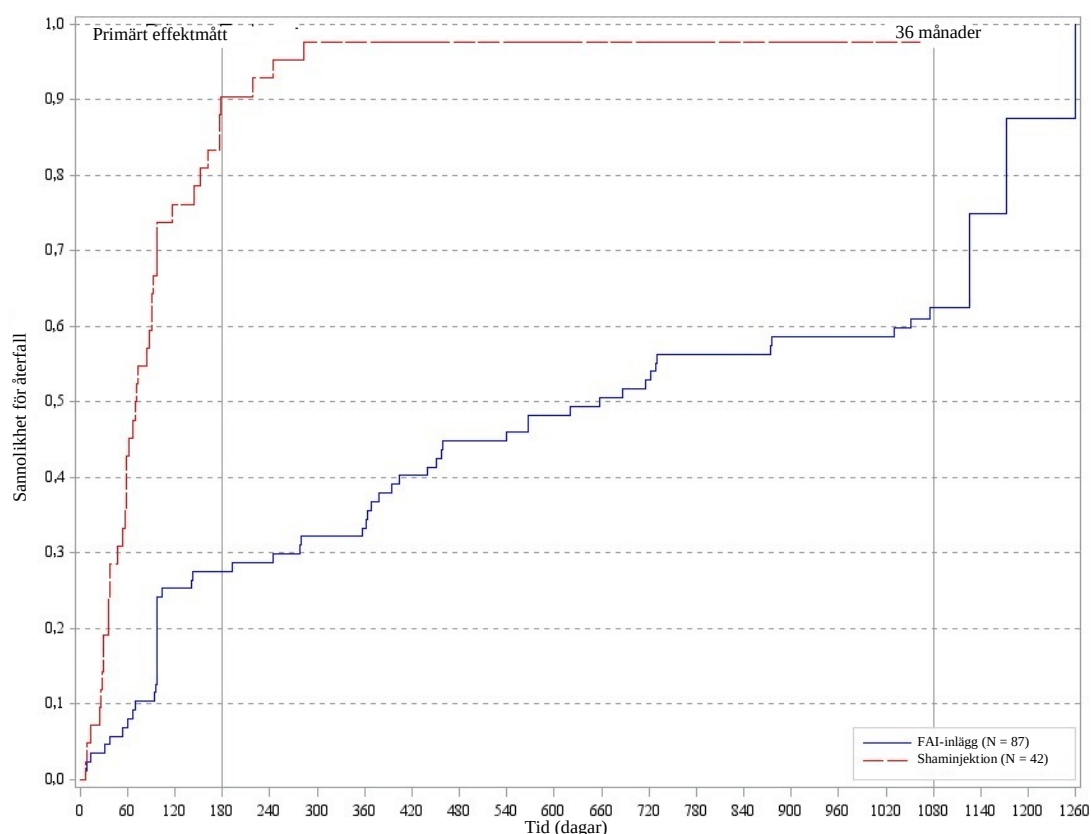
Tabell 5: Andelen försökspersoner med återfall av uveit i studieögat inom 36 månader (ITT-population) PSV-FAI-001

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

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

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

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



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

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

ITT-population				
	PSV-FAI-001		PSV-FAI-005	
	FAI-inlägg (N=87)	Shaminjektion (N=42)	FAI-inlägg (N=101)	Shaminjektion (N=52)
Totalt antal återfall	36	70	59	53
Antal patienter med minst ett återfall	24	38	26	31
Antalet återfall per patient				
N	87	42	101	52
Genomsnitt (SD)	0,4 (0,76)	1,7 (1,07)	0,6 (1,34)	1,0 (1,21)
Median	0,0	1,0	0,0	1,0
Minimum, maximum	(0, 3)	(0, 5)	(0, 9)	(0, 6)
0	63 (72,4 %)	4 (9,5 %)	75 (74,3 %)	21 (40,4 %)
1	14 (16,1 %)	18 (42,9 %)	12 (11,9 %)	18 (34,6 %)
2	8 (9,2 %)	10 (23,8 %)	4 (4,0 %)	8 (15,4 %)
3	2 (2,3 %)	9 (21,4 %)	7 (6,9 %)	3 (5,8 %)
4	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,9 %)
5	0 (0,0 %)	1 (2,4 %)	1 (1,0 %)	0 (0,0 %)
>5	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (1,0 %)	1 (1,9 %)
Skilland jämfört med sham ¹				
Uppskattning	-1,3		-0,4	

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

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

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

ITT-population		
	FAI-inlägg (N=87)	Shaminjektion (N=42)
Totalt antal återfall	149	223
Antal patienter med minst ett återfall	57	41
Antalet återfall per patient		
N	87	42
Genomsnitt (SD)	1,7 (2,42)	5,3 (3,84)
Median	1,0	5,0
Minimum, maximum	(0, 15)	(0, 15)
0	30 (34,5 %)	1(2,4 %)
1	29 (33,3 %)	5 (11,9 %)
2	7 (8,0 %)	7 (16,7 %)
3	8 (9,2 %)	4 (9,5 %)
4	4 (4,6 %)	3 (7,1 %)
5	2 (2,3 %)	5 (11,9 %)
>5	7 (8,0 %)	17 (40,5 %)
Skiland jämfört med sham ¹		
Uppskattning	-3,6	
95% CI	(-4,89; -2,30)	
p-värde	<0,001	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

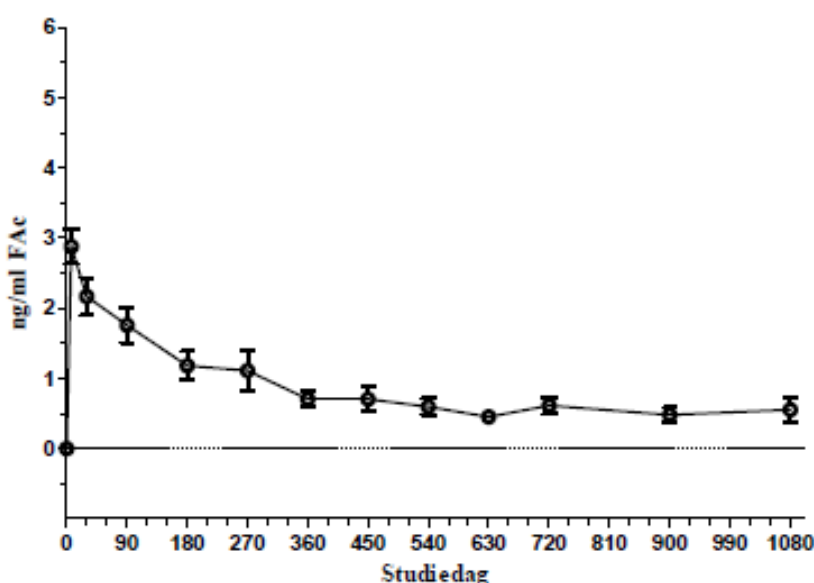
Signifikant färre patienter som behandlades med Iluvien behövde tilläggsbehandling med intra-/periokulära steroider (19,5 % jämfört med 69,0 %, $p<0,001$) eller topiska steroider (27,6 % jämfört med 57,1 %, $p=0,001$) jämfört med patienter som behandlades med sham. Färre patienter behövde tilläggsbehandling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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

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

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



5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polyvinylalkohol
Polyimidrör
Silikonlim

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

50888

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-08-28/2017-02-27

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-08-23