

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Aflibercept*.

Jede Durchstechflasche enthält 100 Mikroliter, entsprechend 4 mg Aflibercept. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 50 Mikroliter, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.

* Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 1 und 2 und dem Fc-Fragment des humanen IgG1, hergestellt in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung)

Die Lösung ist eine klare, farblose bis blassgelbe und isosmotische Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung

- der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venast-verschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eylea ist nur als intravitreale Injektion anzuwenden.

Eylea darf nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen appliziert werden.

Dosierung

Feuchte AMD

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter.

Die Behandlung mit Eylea wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen

initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist nicht notwendig.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein als das Injektionsintervall.

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter.

Nach der Initialinjektion wird die Behandlung monatlich fortgeführt. Der Abstand zwischen zwei Dosierungen sollte nicht kürzer als ein Monat sein.

Wenn der funktionelle und morphologische Befund darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Behandlung mit Eylea beendet werden.

Die monatliche Behandlung wird fortgeführt bis der maximale Visus erreicht ist und/oder keine Anzeichen von Krankheitsaktivität mehr zu erkennen sind. Drei oder mehr aufeinanderfolgende monatliche Injektionen können notwendig sein.

Unter Aufrechterhaltung des funktionellen und/oder morphologischen Befundes kann das Behandlungsintervall entsprechend einem „Treat and Extend“-Schema schrittweise verlängert werden, allerdings liegen zu wenige Daten vor, um auf die Länge dieser Intervalle schließen zu können. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden.

Die Kontroll- und Behandlungstermine sollten durch den behandelnden Arzt basierend auf dem individuellen Ansprechen des Patienten festgesetzt werden.

Die Kontrolle der Krankheitsaktivität kann eine klinische Untersuchung, eine funktionelle Untersuchung oder bildgebende Verfahren (z. B. eine optische Kohärenztomographie oder eine Fluoreszenzangiographie) beinhalten.

Diabetisches Makulaödem

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter.

Die Behandlung mit Eylea wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist nicht notwendig.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund verlängert werden. Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.

Wenn der funktionelle und morphologische Befund darauf hinweisen, dass der Patient nicht von einer weiteren Behandlung profitiert, sollte die Behandlung mit Eylea beendet werden.

Myope choroidale Neovaskularisation

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept als einmalige Injektion, entsprechend 50 Mikroliter.

Wenn der funktionelle und/oder morphologische Befund darauf hinweisen, dass die Erkrankung weiterhin besteht, können weitere Injektionen erfolgen. Ein wiederholtes Auftreten sollte als erneute Manifestation der Krankheit behandelt werden.

Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.

Der Abstand zwischen zwei Injektionen sollte nicht kürzer als ein Monat sein.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung wurden keine speziellen Studien mit Eylea durchgeführt.

Verfügbare Daten weisen nicht darauf hin, dass bei diesen Patienten eine Anpassung der Eylea-Dosis erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Es sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich. Es gibt begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit DMÖ, die älter als 75 Jahre sind.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit sind bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen. Es gibt in den Anwendungsgebieten feuchte AMD, ZVV, VAV, DMÖ und mCNV keinen relevanten Nutzen von Eylea bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Intravitreale Injektionen sind entsprechend medizinischer Standards und geltenden Richtlinien nur von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Durchführung intravitrealer Injektionen durchzuführen. Generell müssen eine adäquate Anästhesie und Asepsis, einschließlich des Einsatzes eines topischen Breitbandmikrobizids (z. B. Povidon-Iod, das auf die periokuläre Haut, das Augenlid und die Augenoberfläche aufgetragen wird) gewährleistet werden. Die chirurgische Händedesinfektion, sterile Handschuhe, ein steriles Abdecktuch und ein steriler Lidsperr (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.

Die Injektionskanüle wird 3,5–4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden. Danach sollte das Injektionsvolumen von 0,05 ml injiziert werden; nachfolgende Injektionen sollten nicht an derselben skleralen Einstichstelle erfolgen.

Unmittelbar nach der intravitrealen Injektion sollten Patienten auf einen Anstieg des Augeninnendrucks kontrolliert werden. Eine angemessene Überwachung kann in einer Überprüfung der Perfusion des Sehnervkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Nach einer intravitrealen Injektion sollten Patienten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Augenschmerzen, Augenrötung, Photophobie, verschwommenes Sehen).

Jede Durchstechflasche sollte nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept. Das entnehmbare Volumen der Durchstechflasche (100 Mikroliter) darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen. Injektion des gesamten Volumens der Durchstechflasche könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 50 Mikroliter d. h. 2 mg Aflibercept).

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.

Zur Handhabung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Bestehende oder vermutete okuläre oder periokuläre Infektion.
Bestehende schwere intraokuläre Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogenen traumatischer Katarakt führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Eylea sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Des Weiteren sollten die Patienten innerhalb der ersten Woche nach der Injektion überwacht werden, um im Falle einer Infektion eine frühzeitige Behandlung zu ermöglichen. Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen.

Ein Ansteigen des Augeninnendrucks wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit Eylea, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Eylea darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). In allen Fällen müssen daher sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und bei Bedarf angemessen behandelt werden.

Immunogenität

Da Eylea ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollen dazu angehalten werden, alle Anzeichen oder Symptome einer intraokularen Entzündung, z. B. Schmerzen, Photophobie oder Rötung, zu berichten, da diese klinische Anzeichen einer Überempfindlichkeit sein könnten.

Systemische Effekte

Systemische Nebenwirkungen inklusive nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet. Es besteht ein theoretisches Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Hemmung stehen können. Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ oder mCNV, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten. Die Behandlung entsprechender Patienten sollte mit Umsicht erfolgen.

Weitere Angaben

Wie bei anderen intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen einer AMD, eines ZVV, eines VAV, eines DMÖ und einer mCNV gilt auch Folgendes:

- Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Eylea wurde nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Falls beide Augen gleichzeitig behandelt werden, kann die systemische Exposition und damit das Risiko systemischer unerwünschter Ereignisse erhöht sein.
- gleichzeitige Behandlung mit anderen anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Arzneimitteln
Bisher liegen keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Behandlung von Eylea mit anderen anti-VEGF Arzneimitteln (systemisch oder okular) vor.
- Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Eylea-Therapie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.
- Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.
- Im Falle eines Einriss der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.
- In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:
 - bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
 - bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten Läsion ausmacht.

- Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.
- Eylea sollte während der Schwangerschaft nicht verabreicht werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- Es gibt begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit ischämischem ZVV und VAV. Bei Patienten mit den klinischen Anzeichen eines irreversiblen, ischämischen Visusverlustes ist die Behandlung nicht empfohlen.

Personengruppen mit begrenzten Daten

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Personen mit einem aufgrund eines Typ I-Diabetes verursachten DMÖ oder bei Diabetikern mit einem HbA1c über 12 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie.

Eylea wurde nicht untersucht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder bei Patienten, die gleichzeitig andere Augenerkrankungen wie eine Netzhautablösung oder ein Makulaloch hatten. Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Eylea bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte das Fehlen dieser Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.

Es gibt keine Erfahrungen zur Behandlung einer mCNV mit Eylea bei nicht-asiatischen Patienten, bei Patienten mit vorbehandelter mCNV und bei Patienten mit extrafovealen Läsionen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Eine kombinierte Anwendung einer photodynamischen Therapie (PDT) mit Verteporfin und Eylea wurde nicht untersucht, daher liegt hierzu kein Sicherheitsprofil vor.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Embryo- und Fetotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auch wenn die systemische Exposition nach einer okularen Anwendung sehr gering ist,



sollte Eylea während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aflibercept in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung von Eylea während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Es muss entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Eylea verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Therapienutzen für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit hohen systemischen Expositionen weisen darauf hin, dass Aflibercept die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Diese Auswirkungen sind nach einer okularen Anwendung und der daraus resultierenden geringen systemischen Exposition nicht zu erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Injektion von Eylea hat durch mögliche, vorübergehende Sehstörungen aufgrund der Injektion oder der Augenuntersuchung geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollen solange kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis sich ihr Sehvermögen wieder ausreichend erholt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den acht Phase III-Studien stellten insgesamt 3.102 Patienten die Sicherheitspo-

pulation dar. Von diesen erhielten 2.501 Patienten die empfohlene Dosis von 2 mg.

Schwerwiegende okuläre Nebenwirkungen im Studienauge, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 1.900 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Erblindung, Endophthalmitis, Netzhautablösung, traumatische Katarakt, Katarakt, Glaskörperblutung, Glaskörperabhebung und erhöhten Augeninnendruck (siehe Abschnitt 4.4.).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen (bei mindestens 5 % der mit Eylea behandelten Patienten) waren Bindehautblutung (25 %), verminderte Sehschärfe (11 %), Augenschmerzen (10 %), Katarakt (8 %), erhöhter Augeninnendruck (8 %), Glaskörperabhebung (7 %) und Glaskörpertrübungen (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 aufgeführten Sicherheitsdaten schließen alle Nebenwirkungen ein, die in den acht Phase III-Studien in den Indikationen feuchte AMD, ZVV, VAV, DMÖ und mCNV auftraten und aller Wahrscheinlichkeit nach auf das Injektionsverfahren oder das Arzneimittel zurückzuführen sind.

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und der Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen

Die Phase-III-Studien zur feuchten AMD zeigten eine erhöhte Inzidenz von Bindehautblutungen bei Patienten, die antithrombotische Arzneimittel erhielten. Diese er-

höhte Inzidenz war zwischen den Patienten, die mit Ranibizumab und Eylea behandelt wurden, vergleichbar.

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) sind Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen. Es besteht ein theoretisches Risiko arterieller thromboembolischer Ereignisse nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern.

ATE (Definition entsprechend der Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)-Kriterien) schließen nicht-tödlichen Herzinfarkt, nicht-tödlichen Schlaganfall oder vaskulären Tod (einschließlich Tod durch ungeklärte Ursache) mit ein.

Die Inzidenz von ATEs in den 96 Wochen dauernden Phase III-Studien bei feuchter AMD betrug bei allen Patientengruppen, die mit Eylea behandelt wurden, 3,3 % (60 von 1.824) im Vergleich zu 3,2 % (19 von 595) bei Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1). Die entsprechenden Zahlen bei den Studien bei DMÖ waren 6,4 % (37 von 578) (Eylea) und 4,2 % (12 von 287) (Kontrollgruppe) während der ersten 100 Wochen (siehe Abschnitt 5.1).

Die Inzidenz von ATEs in den Phase III-Studien bei ZVV, die 76/100 Wochen dauerten, betrug 0,6 % (2 von 317) bei Patienten, die mit mindestens einer Eylea Dosis behandelt wurden, im Vergleich zu 1,4 % (2 von 142) bei Patienten mit Scheininjektionen (siehe Abschnitt 5.1). Die entsprechende Inzidenz in der Phase III-Studie bei VAV, die 52 Wochen dauerte, betrug 0 % (0 von 91) bei Patienten, die mit Eylea behandelt wurden, im Vergleich zu 2,2 % (2 von 92) in der Kontrollgruppe (siehe Abschnitt 5.1). Einer dieser Patienten der Kontrollgruppe hatte die Behandlungsbehandlung mit Eylea erhalten.

Die Inzidenz von ATEs in der Studie bei mCNV, die 48 Wochen dauerte, betrug

Tabelle 1: Alle während der Behandlung aufgetretenen Arzneimittelnebenwirkungen, über die bei Patienten in Phase III Studien berichtet wurde (gepoolte Daten der Phase III Studien in den Indikationen feuchte AMD, ZVV, VAV, DMÖ und mCNV).

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit***	
Augenerkrankungen	verminderte Sehschärfe, Bindehautblutung, Augenschmerzen	Einriss des retinalen Pigmentepithels*, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautdegeneration, Glaskörperblutung, Katarakt, Kortikale Katarakt, Kernkatarakt, Subkapsuläre Katarakt, Hornhauterosion, Hornhautabrasion, Anstieg des Augeninnendrucks, Verschwommenes Sehen, Glaskörpertrübungen, Glaskörperabhebung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, Erhöhter Tränenfluss, Augenlidödem, Blutung an der Injektionsstelle, Keratitis punctata, Bindehauthyperämie, Okulare Hyperämie	Endophthalmitis**, Netzhautablösung, Netzhautteintritt, Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, Linsentrübungen, Hornhautepitheldefekt, Reizung an der Injektionsstelle, abnorme Empfindung im Auge, Reizung des Augenlids, Schwebeteilchen in der Vorderkammer, Hornhautödem	Erblindung, traumatische Katarakt, Vitritis, Hypopyon

* Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit einer feuchten AMD einhergehen. Nur in Studien zu feuchter AMD beobachtet.

** kulturpositive und kulturnegative Endophthalmitis

*** einschließlich allergischer Reaktionen

Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

1,1 % (1 von 91) (Eylea), im Vergleich zu 0 % (0 von 31) (Kontrollgruppe).

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Eylea ein Potential für Immunreaktionen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Webseite: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurden monatliche Dosen von bis zu 4 mg angewendet und in Einzelfällen kam es zu Überdosierungen mit 8 mg.

Bei einer Überdosierung mit einem größeren Injektionsvolumen als üblich kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Daher sollte im Fall einer Überdosierung der Augeninnendruck überwacht werden und, falls dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Ophthalmika/Antineovaskuläre Mittel
ATC-Code: S01LA05

Aflibercept ist ein rekombinantes Fusionsprotein, bei dem Fragmente der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren 1 und 2 mit dem Fc-Fragment des humanen IgG1 fusioniert wurden.

Aflibercept wird in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

Aflibercept wirkt als löslicher Köderrezeptor, der VEGF-A und PIGF mit höherer Affinität als deren natürliche Rezeptoren bindet und so die Bindung und Aktivierung dieser artverwandten VEGF-Rezeptoren hemmt.

Wirkmechanismus

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und der Plazenta-Wachstumsfaktor (PIGF) gehören zur VEGF-Familie der angiogenen Faktoren, die an den Endothelzellen als starke mitogene und chemotaktische Faktoren und als vaskuläre Permeabilitätsfaktoren wirken können. VEGF bindet an die beiden Rezeptor-Tyrosinkinasen VEGFR-1 und VEGFR-2, die sich an der Oberfläche von Endothelzellen befinden. PIGF bindet nur an VEGFR-1, welches auch auf der Oberfläche von Leukozyten zu finden ist. Eine zu starke Aktivierung dieser Rezeptoren durch VEGF-A kann zu pathologischer Neovaskularisation und erhöhter vaskulärer Permeabilität führen. Bei diesen Prozessen kann es zwischen PIGF und VEGF-A zu Synergieeffekten kommen. Wei-

ter ist bekannt, dass PIGF die Leukozyteninfiltration und vaskuläre Entzündungen fördert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Feuchte AMD

Die feuchte AMD zeichnet sich durch eine pathologische choroidale Neovaskularisation (CNV) aus. Das Austreten von Blut und Flüssigkeit aus der CNV kann zu einer Netzhautverdickung oder einem Netzhautödem und/oder sub-/intraretinalen Blutungen und damit zum Verlust der Sehschärfe führen.

Bei mit Eylea behandelten Patienten (initial drei Injektionen im monatlichen Abstand, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate) verringerte sich die Netzhautdicke schon kurz nach Behandlungsbeginn und die mittlere CNV-Läsionsgröße verringerte sich, was sich mit den Ergebnissen von 0,5 mg Ranibizumab monatlich deckt.

In der VIEW1-Studie wurde bei beiden Studiengruppen eine mittlere Abnahme der Netzhautdicke mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (OCT) gemessen (in Woche 52: –130 Mikrometer bei 2 mg Eylea alle zwei Monate bzw. –129 Mikrometer bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich). Bei beiden Studiengruppen der VIEW2-Studie wurden in Woche 52 ebenfalls eine mittlere Abnahme der Netzhautdicke mit Hilfe der OCT gemessen (–149 Mikrometer bei 2 mg Eylea alle zwei Monate bzw. –139 Mikrometer bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich).

Die Reduktion der CNV-Größe und die Abnahme der Netzhautdicke wurden im zweiten Jahr der Studien weitgehend beibehalten.

Makulaödem infolge eines ZVV und eines VAV

Beim ZVV und VAV tritt eine Ischämie der Netzhaut auf, welche zur Freisetzung von VEGF führt, dies wiederum bedingt eine Destabilisierung der tight junctions und fördert die Proliferation von Endothelzellen. Eine Hochregulierung von VEGF ist mit dem Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke assoziiert. Die erhöhte vaskuläre Durchlässigkeit resultiert in einem retinalen Ödem, Stimulierung des Endothelzellwachstums und Neovaskularisation.

Mit Eylea behandelte Patienten (eine monatliche Injektion für sechs Monate) zeigten morphologisch ein beständiges, schnelles und deutliches Ansprechen (zentrale Netzhautdicke [CRT] gemessen im OCT). Verbesserungen der mittleren CRT blieben bis Woche 24 hindurch erhalten.

In den COPERNICUS und GALILEO Studien (ZVV) war die mittlere Abnahme der CRT in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert signifikant größer bei Patienten, die monatlich mit Eylea 2 mg behandelt wurden, als bei Patienten in der Kontrollgruppe (–457 Mikrometer bzw. –145 Mikrometer in COPERNICUS und –449 Mikrometer bzw. –169 Mikrometer in GALILEO). In der VIBRANT Studie (VAV) war die mittlere Abnahme der CRT in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert signifikant größer bei Patienten, die monatlich mit Eylea 2 mg behandelt wurden, als bei Patienten in der

Kontrollgruppe (–280 Mikrometer bzw. –128 Mikrometer). Die Abnahme der CRT im Vergleich zum Ausgangswert wurde bis zum Ende der Studie (Woche 100 in COPERNICUS, Woche 76 in GALILEO und Woche 52 in VIBRANT) aufrechterhalten.

Diabetisches Makulaödem

Das diabetische Makulaödem zeichnet sich durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität und Schädigung der Netzhautkapillaren aus, was zu einem Verlust der Sehschärfe führen kann.

Mit Eylea behandelte Patienten, die in der Mehrzahl als Typ II-Diabetiker eingestuft wurden, zeigten kurz nach Behandlungsbeginn ein schnelles und deutliches Ansprechen der Netzhautmorphologie, beurteilt mittels OCT (zentrale Netzhautdicke [CRT]). Die mittlere Veränderung der CRT in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert war zugunsten von Eylea statistisch signifikant.

In den Studien VIVID^{DME} und VISTA^{DME} betrugen die mittleren Abnahmen der CRT in Woche 52 –192,4 bzw. –183,1 Mikrometer in den Eylea 2Q8-Gruppen und –66,2 bzw. –73,3 Mikrometer in den Kontrollgruppen. Die Abnahmen der Netzhautdicke wurden in Woche 100 mit –195,8 bzw. –191,1 Mikrometer in den Eylea 2Q8-Gruppen und –85,7 bzw. –83,9 Mikrometer in den Kontrollgruppen aufrechterhalten.

Als Indikator für den Effekt auf die zugrundeliegende diabetische Retinopathie wurde eine Verbesserung um ≥ 2 Stufen im DRSS in VIVID^{DME} und VISTA^{DME} in vorspezifizierter Art und Weise ausgewertet. Der Wert auf der DRSS-Skala konnte bei 73,7 % der Patienten in VIVID^{DME} und 98,3 % der Patienten in VISTA^{DME} eingestuft werden. In Woche 52 verzeichneten 27,7 % bzw. 29,1 % in den Eylea 2Q8-Gruppen und 7,5 % bzw. 14,3 % in den Kontrollgruppen eine Verbesserung um ≥ 2 Stufen im DRSS. In Woche 100 waren die entsprechenden Anteile 32,6 % bzw. 37,1 % in den Eylea 2Q8-Gruppen und 8,2 % bzw. 15,6 % in den Kontrollgruppen.

Myope choroidale Neovaskularisation

Myope choroidale Neovaskularisation (mCNV) ist eine häufige Ursache für Sehverschlechterung bei Erwachsenen mit pathologischer Myopie. Sie entwickelt sich im Rahmen von Wundheilungsreaktionen infolge von Rissen der Bruch'schen Membran und stellt das schwerwiegendste das Sehvermögen bedrohende Ereignis im Rahmen der pathologischen Myopie dar.

Bei mit Eylea behandelten Patienten der MYRROR Studie (initial eine Injektion, zusätzliche Injektionen bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten) nahm die Netzhautdicke (beurteilt mittels OCT) schon kurz nach Behandlungsbeginn ab, und die mittlere CNV Läsionsgröße reduzierte sich. Die mittlere Veränderung der CRT in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert war zugunsten von Eylea statistisch signifikant (–79 Mikrometer in der Eylea-Gruppe und –4 Mikrometer in der Kontrollgruppe). Die Abnahme der Netzhautdicke in der 2 mg Eylea-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert wurde bis Woche 48 aufrechterhalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Feuchte AMD

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit feuchter AMD untersucht. Insgesamt wurden 2.412 Patienten in den zwei Studien (VIEW1 und VIEW2) behandelt und der Wirksamkeit entsprechend ausgewertet (1.817 bei Eylea). In jeder Studie wurden die Patienten randomisiert in einem 1 : 1 : 1 Verhältnis einem von 4 Dosierungsschemata zugeordnet:

- 1) Anwendung von 2 mg Eylea alle 8 Wochen, nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand (Eylea 2Q8);
- 2) Anwendung von 2 mg Eylea alle 4 Wochen (Eylea 2Q4);
- 3) Anwendung von 0,5 mg Eylea alle 4 Wochen (Eylea 0,5Q4); und
- 4) Anwendung von 0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen (Ranibizumab 0,5Q4).

Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 99 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 76 Jahren.

Im zweiten Studienjahr wurde bei den Patienten weiter die Dosisstärke angewendet, die sie zu Studienbeginn randomisiert erhalten hatten. Allerdings wurde ein verändertes Dosierungsschema unter Berücksichtigung der funktionellen und morphologischen Wiederbehandlungskriterien und ein durch ein Protokoll definiertes maximales Dosierungsintervall von 12 Wochen angewendet.

In beiden Studien entsprach der primäre Wirksamkeitsendpunkt dem Anteil Patienten des Per-Protokol-Sets, deren Sehvermögen erhalten blieb, wobei dieses als der Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert definiert war.

In der VIEW1-Studie blieb in Woche 52 bei 95,1 % der Patienten der Eylea 2Q8-Behandlungsgruppe das Sehvermögen im Vergleich zu 94,4 % der Patienten der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe erhalten. Die Behandlung mit Eylea war der gegenüber der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe nicht unterlegen und klinisch gesehen genauso wirksam.

In der VIEW2-Studie blieb in Woche 52 bei 95,6 % der Patienten der Eylea 2Q8-Behandlungsgruppe das Sehvermögen im Vergleich zu 94,4 % der Patienten der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe erhalten. Die Behandlung mit Eylea war der gegenüber der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe nicht unterlegen und klinisch gesehen genauso wirksam.

Ausführliche Ergebnisse der kombinierten Analyse beider Studien sind in der neben stehenden Tabelle 2 und Abbildung 1 zu finden.

In Woche 96 betrug der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert 33,44 % in der Eylea 2Q8-Gruppe und 31,60 % in der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe.

In einer Analyse der kombinierten Daten der Studien VIEW1 und VIEW2 zeigte Eylea im Vergleich zum Ausgangswert klinisch relevante Änderungen beim vorbestimmten sekundären Wirksamkeitsendpunkt National

Tabelle 2: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 (Primäre Analyse) und Woche 96; kombinierte Daten der VIEW1 und VIEW2 Studien^{B)}

Wirksamkeitsendpunkt	Eylea 2Q8 ^{E)} (2 mg Eylea alle 8 Wochen, nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen) (N = 595)	
	Woche 52	Woche 96 ^{G)}	Woche 52	Woche 96 ^{G)}
Mittlere Anzahl an Injektionen seit Studienstart	7,6	11,2	12,3	16,5
Mittlere Anzahl an Injektionen im zweiten Jahr (Woche 52 bis 96)		4,2		4,7
Anteil der Patienten, bei denen die Sehschärfe erhalten blieb (BCVA ^{A)} Verlust von < 15 Buchstaben) (Per-Protokol-Set)	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Differenz ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	0,9 % (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS ^{A)} Buchstabenergebnisse im Vergleich zum Ausgangswert	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenz entsprechend LS ^{A)} Änderung des Mittelwertes (ETDRS-Buchstaben) ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Anteil Patienten, bei denen sich die Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Differenz ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

^{A)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte berechnet aus ANCOVA

^{B)} Full-Analysis-Set (FAS), Last Observation Carried Forward (LOCF) für alle Analysen außer Anteil der Patienten mit intakter Sehschärfe in Woche 52, was dem Per-Protokol-Set (PPS) entspricht

^{C)} Die Differenz ist der Wert aus der Eylea-Gruppe minus dem Wert aus der Ranibizumab-Gruppe. Ein positiver Wert favorisiert Eylea.

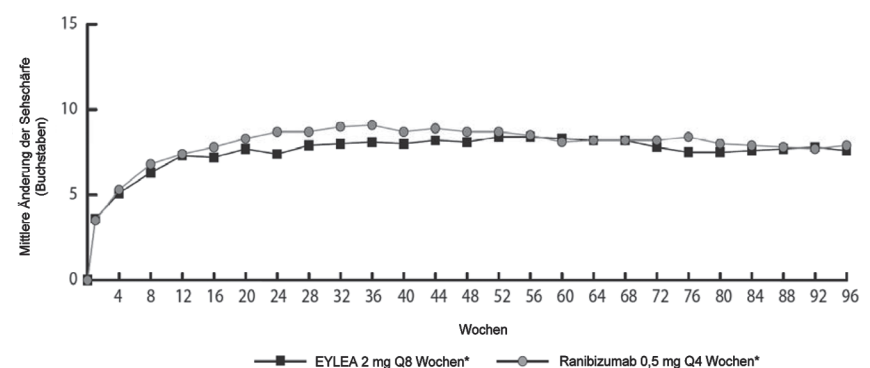
^{D)} Konfidenzintervall (KI) approximativ mit der Normalverteilung berechnet

^{E)} Nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand

^{F)} Ein Konfidenzintervall, das komplett oberhalb - 10 % liegt, weist auf eine Nicht-Unterlegenheit von Eylea bezüglich Ranibizumab hin

^{G)} Mit Beginn in Woche 52 wurden alle Gruppen mit einem modifizierten vierteljährlichem Behandlungsmuster behandelt, bei dem Patienten, basierend auf vorab festgelegten Wiederbehandlungskriterien, maximal 4 wöchentlich aber mindestens alle 12 Wochen behandelt wurden.

Abbildung 1. Mittlere Änderung der Sehschärfe zwischen Ausgangswert und Woche 96 für die kombinierten Daten der Studien View1 und View2



^{*)} Vom Studienstart bis Woche 52 wurde Eylea, nach 3 initialen monatlichen Gaben, alle 8 Wochen angewendet. Vom Studienstart bis Woche 52 wurde Ranibizumab 0,5 mg alle 4 Wochen dosiert. Mit Beginn in Woche 52 wurden alle Gruppen mit einem modifizierten vierteljährlichem Behandlungsmuster behandelt, bei dem Patienten, basierend auf vorab festgelegten Wiederbehandlungskriterien, maximal 4 wöchentlich aber mindestens alle 12 Wochen behandelt wurden.

Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche



Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Das Ausmaß dieser Änderungen war mit denen veröffentlichter Studien vergleichbar und entsprach einer Verbesserung von 15-Buchstaben der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA).

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Eylea und dem Referenzprodukt Ranibizumab hinsichtlich der Änderungen des NEI VFQ-25-Gesamtwertes und der Subskalen (Nahsicht, Fernsicht und sehspezifische Abhängigkeit) zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 gefunden.

Eine Abnahme der mittleren CNV-Fläche war in beiden Studien bei allen Dosierungsgruppen erkennbar.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei allen auswertbaren Untergruppen (z. B. Alter, Ge-

schlecht, Rasse, Ausgangswert Sehschärfe, Läsionstyp, Läsionsgröße) jeder Studie und der Gesamtanalyse stimmten mit den Ergebnissen aus der Gesamtpopulation überein.

Im zweiten Studienjahr hielt die Wirksamkeit im Rahmen der letzten Untersuchung in Woche 96 generell an.

Im zweiten Jahr der Studien benötigten 2–4 % der Patienten alle Injektionen monatlich und ein Drittel der Patienten benötigten zumindest eine Injektion mit einem Behandlungsintervall von nur einem Monat.

Ältere Patientengruppen

In den klinischen Studien waren ungefähr 89 % (1.616/1.817) der Patienten, die in einer der Eylea-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre oder älter und un-

gefähr 63 % (1.139/1.817) waren 75 Jahre oder älter.

Makulaödem infolge eines ZVV

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektionskontrollierten Studien bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV untersucht. Insgesamt wurden in den zwei Studien (COPERNICUS und GALILEO) 358 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (217 bei Eylea). In beiden Studien wurden die Patienten in einem 3:2 Verhältnis entweder einer Anwendung von 2 mg Eylea alle 4 Wochen (2Q4) oder der Kontrollgruppe mit Scheininjektionen alle 4 Wochen randomisiert zugeordnet. Beide Studienarme erhielten je 6 Injektionen.

Tabelle 3: Wirksamkeitseindpunkte in Woche 24, Woche 52 und Woche 76/100 (vollständiges Analyseset mit LOCF^{C)}) in den Studien COPERNICUS und GALILEO

Wirksamkeitseindpunkt	COPERNICUS						GALILEO					
	24 Wochen		52 Wochen		100 Wochen		24 Wochen		52 Wochen		76 Wochen	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrolle (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontrolle ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrolle ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrolle (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontrolle (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrolle ^{G)} (N = 68)
Anteil Patienten, bei denen sich die Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben der BCVA ^{C)} im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Gewichtete Differenz ^{A,B)} (95 % KI)	44,8 %		25,9 %		26,7 %		38,3 %		27,9 %		28,0 %	
p-Wert	(33,0, 56,6)		(11,8, 40,1)		(13,1, 40,3)		(24,4, 52,1)		(13,0, 42,7)		(13,3, 42,6)	
	p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004	
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS ^{C)} Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Differenz im mittleren LS ^{A,C,D)} (95 % KI)	21,7		12,7		11,8		14,7		13,2		7,6	
p-Wert	(17,4, 26,0)		(7,7, 17,7)		(6,7, 17,0)		(10,8, 18,7)		(8,2, 18,2)		(2,1, 13,1)	
	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

^{A)} Differenz ist Eylea 2 mg Q4 minus Kontrolle

^{B)} Differenz und Konfidenzintervall (KI) werden mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test (CMH) berechnet, adjustiert für Regionen (Amerika vs. Rest der Welt für COPERNICUS und Europa vs. Asien/Pazifik für GALILEO) und Kategorie Ausgangswert BCVA (> 20/200 und ≤ 20/200)

^{C)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: Standardabweichung

LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte abgeleitet aus ANCOVA

^{D)} LS Kleinstquadrat-Mittelwert und Konfidenzintervall (KI) basierend auf einem ANCOVA Modell mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Region (Amerika vs. Rest der Welt für COPERNICUS und Europa vs. Asien/Pazifik für GALILEO) und Kategorien BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200)

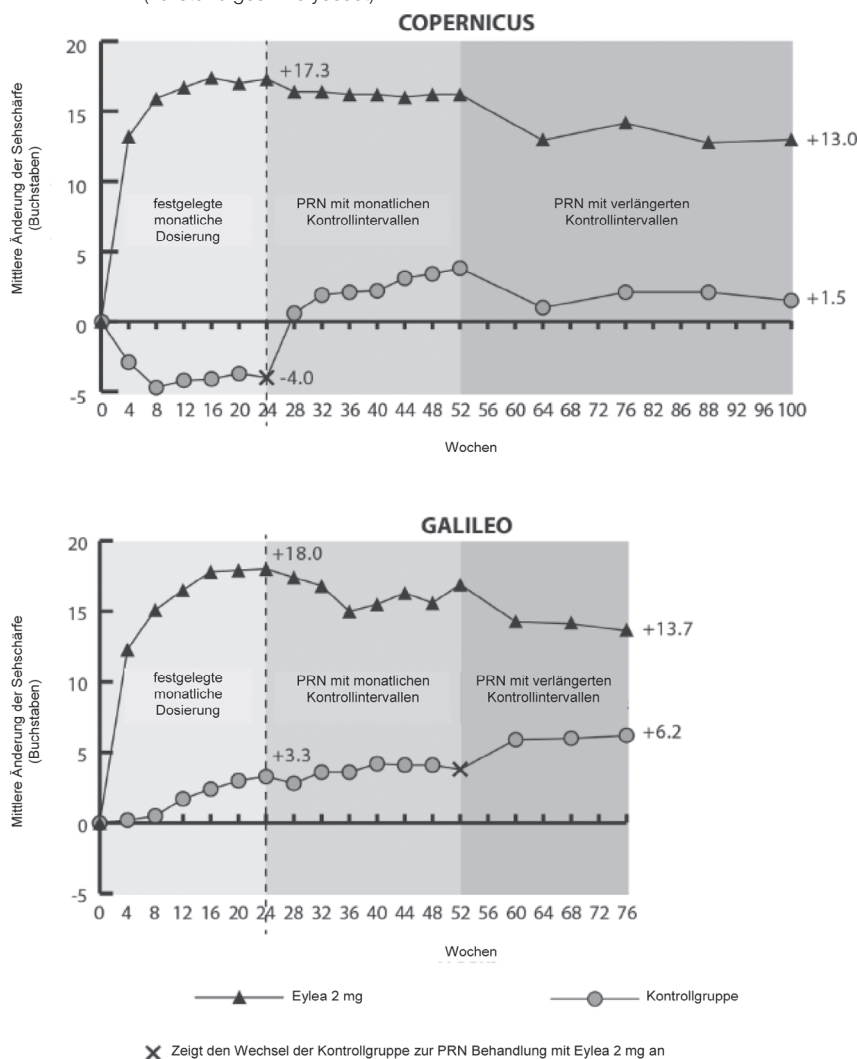
^{E)} In der COPERNICUS Studie konnten Patienten der Kontrollgruppe Eylea alle 4 Wochen von Woche 24 bis 52 nach Bedarf erhalten; Kontrolluntersuchungen fanden alle 4 Wochen statt

^{F)} In der COPERNICUS Studie erhielten sowohl Patienten der Kontrollgruppe als auch Eylea 2 mg Patienten Eylea 2 mg nach Bedarf alle 4 Wochen beginnend ab Woche 52 bis Woche 96; Kontrolluntersuchungen waren vierteljährlich vorgeschrieben, konnten aber bis zu 4 wöchentlich stattfinden

^{G)} In der GALILEO Studie erhielten sowohl Patienten der Kontrollgruppe als auch Eylea 2 mg Patienten Eylea 2 mg nach Bedarf alle 8 Wochen beginnend ab Woche 52 bis Woche 68; Kontrolluntersuchungen waren alle 8 Wochen vorgeschrieben.



Abbildung 2: Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe vom Ausgangswert zu Woche 76/100 nach Behandlungsgruppen für die COPERNICUS und GALILEO Studien (vollständiges Analyseset)



Nach 6 monatlichen Injektionen, erhielten Patienten eine Behandlung nur, wenn sie die vorselektierten Wiederbehandlungskriterien erfüllten, ausgenommen Patienten der Kontrollgruppe in der GALILEO-Studie, die bis Woche 52 weiterhin Scheininjektionen erhielten (Kontrolle zur Kontrolle). Von diesem Zeitpunkt an wurde allen Patienten, die die vorselektierten Kriterien erfüllten, eine Behandlung angeboten.

Das Alter der Patienten reichte von 22 bis 89 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren.

In beiden Studien entsprach der primäre Wirksamkeitsendpunkt dem Anteil Patienten, die mindestens 15 Buchstaben im BCVA in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert gewannen.

Die Änderung der Sehschärfe in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert war eine sekundäre Wirksamkeitsvariable in den beiden Studien COPERNICUS und GALILEO.

In beiden Studien war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von Eylea. In beiden pivotalen Studien wurde die maximale Verbesserung der Sehschärfe nach 3 Monaten erreicht, mit nachfolgender Stabilisierung

des Effekts auf die Sehschärfe und die zentrale Netzhautdicke bis Monat 6. Der statistisch signifikante Unterschied blieb bis Woche 52 hindurch erhalten.

Ausführliche Ergebnisse der Analyse beider Studien sind in der Tabelle 3 auf Seite 6 und Abbildung 2 zu finden.

Der Anteil perfundierter Patienten war zur Ausgangsmessung in der Eylea Gruppe der GALILEO Studie hoch 86,4 % (n = 89). Zum primären Endpunkt in Woche 24 betrug die Perfusionsrate 91,8 % (n = 89). Größtenteils konnten die Patienten ihren Perfusionsstatus bis Woche 76 84,3 % (n = 75) aufrecht erhalten. Zur Ausgangsmessung lag der Anteil perfundierter Patienten der Scheinbehandlungsgruppe bei 79,4 % (n = 54). Zum primären Endpunkt in Woche 24 betrug die Perfusionsrate 85,5 % (n = 47). Patienten der Scheinbehandlungsgruppe wurden anhand vorab festgelegter Kriterien ab Woche 52 auf eine Behandlung mit Eylea umgestellt. Zu diesem Zeitpunkt waren 83,7 % (n = 41) perfundiert. Die Patienten konnten ihren Perfusionsstatus bis Woche 76 84,0 % (n = 42) aufrecht erhalten.

Der Anteil perfundierter Patienten lag zur Ausgangsmessung in der Eylea Gruppe der

COPERNICUS Studie bei 67,5 % (n = 77). Zum primären Endpunkt in Woche 24 betrug die Perfusionsrate 87,4 % (n = 90). Nach Woche 24 wurden die Patienten der Eylea Gruppe gemäß den vorab festgelegten Kriterien behandelt. In Woche 100 lag der Anteil perfundierter Patienten bei 76,8 % (n = 76). In der Scheinbehandlungsgruppe lag der Anteil perfundierter Patienten zur Ausgangsmessung bei 68,5 % (n = 50). Zum primären Endpunkt in Woche 24 betrug die Perfusionsrate 58,6 % (n = 34). Ab Woche 24 konnten Patienten der Scheinbehandlungsgruppe eine Behandlung mit Eylea erhalten. Der Anteil perfundierter Patienten nahm in Woche 52 auf 83,9 % (n = 47) zu und blieb bis Woche 100 78 % (n = 39) weitestgehend erhalten.

In den Subgruppen nach Perfusionsstatus (unterteilt bei Ausgangsmessung in perfundiert/nicht perfundiert) war die positive Wirkung einer Eylea-Behandlung vergleichbar.

In der kombinierten Analyse der Daten der Studien GALILEO und COPERNICUS konnten durch Eylea bedingte klinisch relevante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich des prä-spezifizierten sekundären Wirksamkeitsendpunktes National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) gezeigt werden. Das Ausmaß dieser Änderungen war mit denen veröffentlichter Studien vergleichbar und entsprach einer Verbesserung von 15-Buchstaben der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA).

Behandlungseffekte in allen auswertbaren Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangswert der Sehschärfe, Netzhautdurchblutungsstatus, ZVV Dauer) in jeder Studie waren im Allgemeinen konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Ältere Patientengruppen

In den ZVV-Studien waren ungefähr 52 % (112/217) der Patienten, die in die Eylea-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 18 % (38/217) waren 75 Jahre alt oder älter.

Makulaödem infolge eines VAV

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit Makulaödem infolge eines VAV, inklusive hemisphärischer VAV, untersucht. Insgesamt wurden in der VIBRANT Studie 181 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (91 mit Eylea). In der Studie wurden die Patienten in einem 1 : 1 Verhältnis randomisiert, entweder zu 2 mg Eylea verabreicht alle 8 Wochen nach 6 initialen monatlichen Injektionen oder zu Laserkoagulation am Ausgangspunkt (Laserkontrollgruppe), zugeordnet. Bei Bedarf konnten Patienten der Laserkontrollgruppe zusätzliche Laserkoagulationen (sogenannte „Bedarfs-Laser-Behandlung“) ab Woche 12 erhalten. Das kürzeste Intervall zwischen den Behandlungen mit Laserkoagulation war 12 Wochen. Ab Woche 24 war es möglich, Patienten der Laserbehandlungsgruppe, eine Bedarfsbehandlung mit 2 mg Eylea zukommen zu lassen. Bei Bedarf wurde 2 mg Eylea alle 4 Wochen für 3 Monate, gefolgt von intravitrealen Injektionen alle 8 Wochen, basierend auf vordefinierten Kriterien, verabreicht.

Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 24 und Woche 52 (vollständiges Analyseset mit LOCF) in der VIBRANT Studie

Wirksamkeitsendpunkt	VIBRANT			
	24 Wochen		52 Wochen	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	aktive Kon- trolle (Laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	aktive Kontrolle (Laser)/Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Anteil Patienten, bei denen sich die BCVA um mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Gewichtete Differenz ^{A,B)} (%) (95 % KI) p-Wert	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Differenz im mittleren LS ^{A,C)} (95 % KI) p-Wert	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

A) Differenz ist Eylea 2 mg Q4 Wochen minus Laser Kontrolle

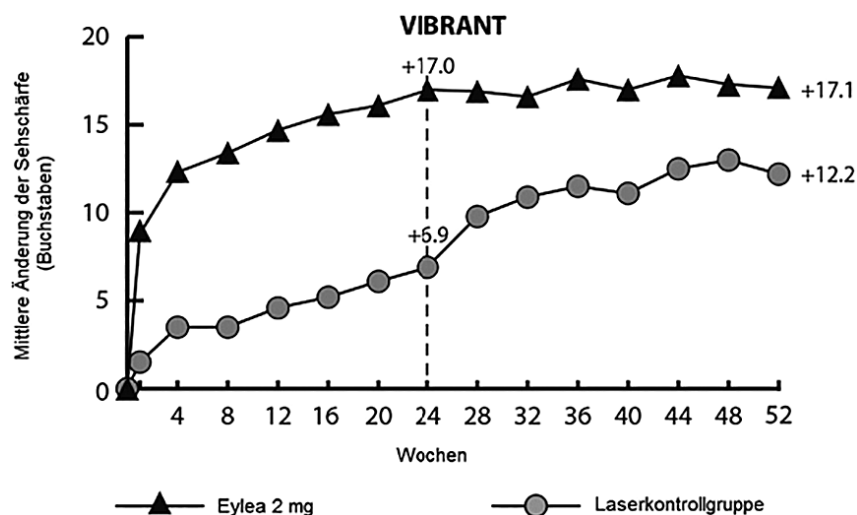
B) Differenz und 95% KI sind mittels Mantel-Hänszel Gewichtung berechnet, adjustiert für Regionen (Nord-Amerika gegenüber Japan) und Kategorie BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200)

C) LS Mittelwertdifferenz und 95% KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Behandlungsgruppe, Kategorie BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200) und Region (Nord-Amerika gegenüber Japan) als feste Effekte und Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate

D) Beginnend ab Woche 24 bis Woche 48 wurden in der Eylea-Behandlungsgruppe bei allen Patienten das Behandlungsintervall von 4 Wochen auf 8 Wochen verlängert

E) Beginnend ab Woche 24 konnten Patienten der Lasergruppe eine Bedarfsbehandlung mit Eylea erhalten, sofern Sie mindestens ein vorab definiertes Kriterium erfüllten. Insgesamt erhielten 67 Patienten dieser Gruppe die Eylea Bedarfsbehandlung. Das kontinuierliche Regime für eine Bedarfsbehandlung mit Eylea war drei mal Eylea 2 mg alle 4 Wochen, gefolgt von Injektionen alle 8 Wochen

F) nominaler p-Wert

Abbildung 3: Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 52 für die VIBRANT Studie


Das Alter der Patienten reichte von 42 bis 94 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren.

In der VIBRANT Studie war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Anteil Patienten, bei denen sich die BCVA in Woche 24 um mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verbessert hat. In Woche 24 war die Eylea-Gruppe der Laserkon-

trollgruppe für den primären Endpunkt überlegen.

Die Änderung der Sehschärfe in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert war eine sekundäre Wirksamkeitsvariable in der VIBRANT Studie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Eylea. Die Sehverbesserung trat schnell ein und die maxi-

male Verbesserung wurde im 3. Monat erreicht, mit nachfolgender Stabilisierung des Effekts auf die Sehschärfe und die zentrale Netzhautdicke bis Monat 6. Dieser Effekt konnte im Anschluss bis Monat 12 aufrecht erhalten werden.

Ab Woche 24 erhielten 67 Patienten der Lasergruppe die Bedarfsbehandlung mit Eylea (aktive Kontrolle/Eylea 2 mg Gruppe). In dieser Behandlungsgruppe verbesserte sich die Sehschärfe um ungefähr 5 Buchstaben von Woche 24 zu 52.

Ausführliche Ergebnisse der Analyse der VIBRANT Studie sind in der Tabelle 4 und Abbildung 3 zu finden.

Der Anteil perfundierter Patienten war zur Ausgangsmessung in der Eylea-Gruppe 60 % und 68 % in der Lasergruppe. In Woche 24 betrugen die Perfusionsraten 80 % bzw. 67 %. In der Eylea-Gruppe wurde der Anteil perfundierte Patienten bis Woche 52 aufrecht erhalten. In der Lasergruppe, in der Patienten für eine Bedarfsbehandlung mit Eylea ab Woche 24 geeignet waren, stieg der Anteil perfundierter Patienten auf 78 % in Woche 52 an.

Ältere Patientengruppen

In der VAV-Studie waren ungefähr 58 % (53/91) der Patienten, die in die Eylea-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 23 % (21/91) waren 75 Jahre alt oder älter.

Diabetisches Makulaödem

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurden in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit DMÖ untersucht. Insgesamt waren 862 randomisiert behandelte Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar. Von diesen waren im Rahmen von zwei Studien (VIVID^{DMÖ} und VISTA^{DMÖ}) 576 Patienten der Eylea-Gruppe randomisiert zugeordnet. In jeder Studie wurden die Patienten randomisiert in einem 1 : 1 : 1 Verhältnis einem von 3 Dosierungsschemata zugeordnet:

- 1) Anwendung von 2 mg Eylea alle 8 Wochen, nach initial 5 Injektionen im monatlichen Abstand (Eylea 2Q8);
- 2) Anwendung von 2 mg Eylea alle 4 Wochen (Eylea 2Q4); und
- 3) Laserkoagulation der Makula (aktive Kontrollgruppe).

Ab Woche 24 war es möglich, Patienten, die einen vordefinierten Schwellenwert des Visusverlustes erlitten hatten, eine zusätzliche Behandlung zukommen zu lassen: Patienten der Eylea-Gruppen konnten eine Laserbehandlung und Patienten der Kontrollgruppe konnten Eylea erhalten.

Das Alter der Patienten reichte von 23 bis 87 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren.

Bei der Mehrheit der Patienten beider Studien lag ein Typ II-Diabetes vor.

In beiden Studien war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert, erhoben mittels ETDRS Tafeln. Beide Eylea Gruppen (2Q8 und 2Q4) zeigten eine statistisch signifikant überlegene Wirksamkeit gegenüber der Kontrollgruppe. Der


Tabelle 5: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 und Woche 100 (vollständiges Analyseset mit LOCF) in den VIVID^{DME} und VISTA^{DME} Studien

Wirksamkeitsendpunkt	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 Wochen			100 Wochen			52 Wochen			100 Wochen		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	aktive Kontrolle (Laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	aktive Kontrolle (Laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	aktive Kontrolle (Laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	aktive Kontrolle (Laser) (N = 154)
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS ^E Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Differenz im mittleren LS ^{B,C,E} (97,5 % KI)	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)	
Anteil Patienten, bei denen sich die BCVA ^E um mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
adjustierte Differenz ^{D,C,E} (97,5 % KI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0, 29,9)	26,1 % (14,8, 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6, 30,6)	25,8 % (15,1, 36,6)	

^A Nach initial 5 Injektionen im monatlichen Abstand

^B mittlerer LS und KI basierend auf einem ANCOVA Modell mit Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate und einem Faktor für Behandlungsgruppe. Zusätzlich wurden Regionen (Europa/Australien gegenüber Japan) als Faktoren für VIVID^{DME} und MI und/oder CVA in der Anamnese als Faktoren für VISTA^{DME} eingeschlossen.

^C Differenz ist Eylea-Gruppe minus aktive Kontroll-Gruppe (Laser)

^D Differenz mit Konfidenzintervall (KI) und statistischer Test wird mittels Mantel-Hänszel Gewichtung berechnet, adjustiert für Regionen (Europa/Australien gegenüber Japan) für VIVID^{DME} und MI oder CVA in der Anamnese für VISTA^{DME}

^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe), ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, LOCF: Last Observation Carried Forward, LS: Kleinstquadrat-Mittelwert abgeleitet aus ANCOVA, KI: Konfidenzintervall

Nutzen wurde bis Woche 100 hindurch erhalten.

Ausführliche Ergebnisse der Analyse der VIVID^{DME} und VISTA^{DME} Studien sind in Tabelle 5 und Abbildung 4 auf Seite 10 zu finden.

Im Allgemeinen stimmten die Behandlungseffekte in den auswertbaren Untergruppen (z.B. Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangswert HbA1c, Ausgangswert Sehschärfe, vorherige anti-VEGF-Therapie) in jeder Studie und in der kombinierten Analyse mit den Ergebnissen aus der Gesamtpopulation überein.

In den Studien VIVID^{DME} bzw. VISTA^{DME} hatten 36 (9 %) bzw. 197 (43 %) eine vorherige anti-VEGF-Therapie erhalten. Diese lag bei Studienbeginn mindestens 3 Monate zurück. Die Behandlungseffekte der Untergruppe von Patienten mit vorangegangener anti-VEGF-Therapie vor Teilnahme an der Studie waren vergleichbar mit Behandlungseffekten bei Patienten, die vor Teilnahme an der Studie nicht mit VEGF-Inhibitor therapiert worden waren.

Patienten mit beidseitiger Erkrankung konnten eine anti-VEGF Behandlung des Part-

nerauges erhalten, falls dies vom behandelten Arzt als erforderlich angezeigt war. In der VISTA^{DME} Studie erhielten bis Woche 100 217 (70,7 %) der mit Eylea behandelten Patienten beidseitige Eylea-Injektionen. In der VIVID^{DME} Studie erhielten 97 (35,8 %) der mit Eylea behandelten Patienten eine andere anti-VEGF-Therapie des Partnerauges.

Ältere Patientengruppen

In den Phase III-DMÖ-Studien waren ungefähr 47 % (268/576) der Patienten, die in die Eylea-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 9 % (52/576) waren 75 Jahre alt oder älter. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit waren mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation konsistent.

Myope choroidale Neovaskularisation

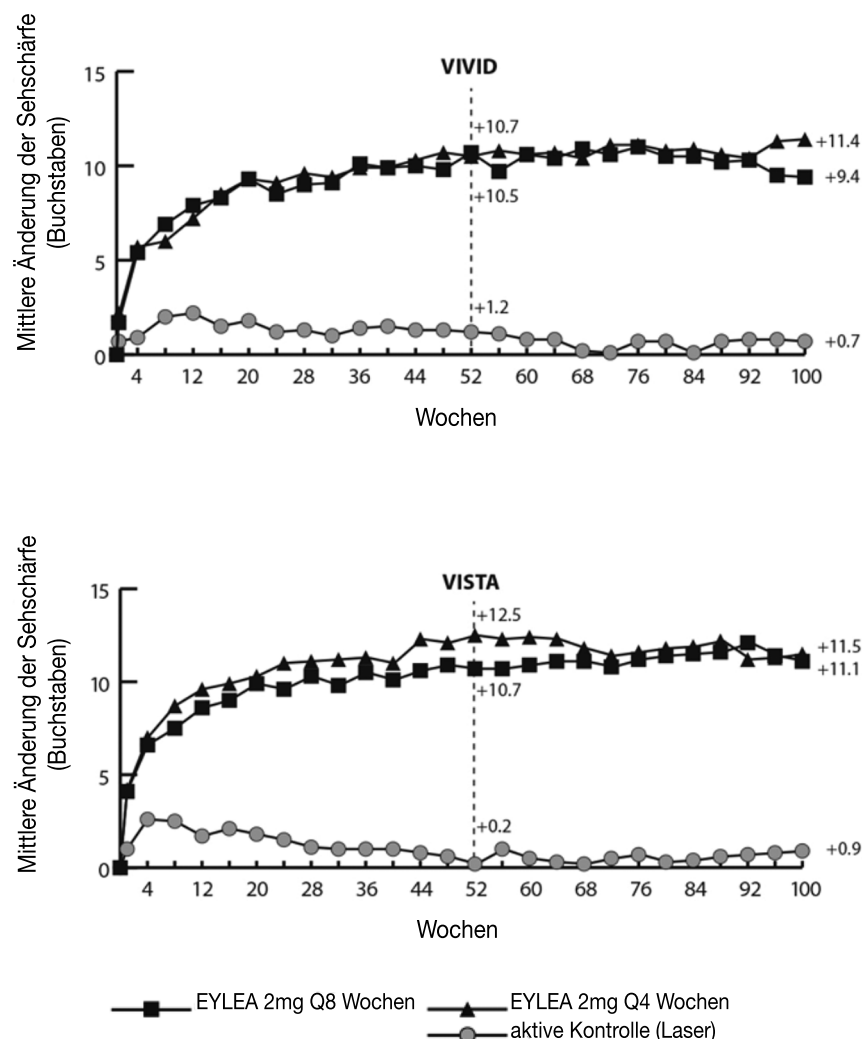
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektionskontrollierten Studie bei therapienaiven, asiatischen Patienten mit mCNV untersucht. Die Patienten wurden in einem 3:1 Verhältnis randomisiert und entweder zu 2 mg Eylea intravitreal oder zu Scheininjektion einmalig zu Studienbeginn verabreicht,

zugeordnet. Weitere monatliche Injektionen konnten, bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten, bis Woche 24 (Zeitpunkt der Überprüfung des primären Endpunktes) verabreicht werden. Ab Woche 24 konnten Patienten, die zu Studienbeginn der Gruppe mit Scheininjektion zugeordnet wurden, die erste Eylea-Injektion erhalten. Danach konnten Patienten beider Gruppen, bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten, weitere Injektionen erhalten.

Insgesamt waren 121 behandelte Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (90 mit Eylea). Das Alter der Patienten reichte von 27 bis 83 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 58 Jahren.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Eylea für den primären Endpunkt (Veränderung der BCVA) und den konfirmatorischen sekundären Wirksamkeitsendpunkt (Anteil Patienten, deren BCVA sich um 15 Buchstaben verbesserte) in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Unterschiede für beide Endpunkte wurden bis Woche 48 aufrecht erhalten.

Abbildung 4: Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert zu Woche 100 für die VIVID^{DME} und VISTA^{DME} Studien



Ausführliche Ergebnisse der Analyse der MYRROR Studie sind in der nachfolgenden Tabelle 6 auf Seite 11 und Abbildung 5 auf Seite 11 zu finden.

Ältere Patientengruppen

In der Studie zur mCNV waren ungefähr 36 % (33/91) der Patienten, die in die Eylea-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 10 % (9/91) waren 75 Jahre alt oder älter.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eylea eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der feuchten AMD, des ZVV, des VAV, des DMÖ und der mCNV gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eylea wird direkt in dem Glaskörper angewendet, um eine lokale Wirkung im Auge zu erreichen.

Resorption/Verteilung

Aflibercept unterliegt nach intravitrealer Anwendung einer langsamen systemischen Resorption aus dem Auge und wird im sys-

temischen Kreislauf überwiegend als inaktiver, stabiler Komplex mit VEGF beobachtet; allerdings ist nur „freies Aflibercept“ in der Lage, endogenes VEGF zu binden.

In einer pharmakokinetischen Teilstudie mit 6 Patienten mit neovaskularer feuchter AMD, denen regelmäßig Blutproben entnommen wurden, waren die maximalen Plasmakonzentrationen des freien Aflibercept (systemische C_{max}) innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach einer intravitrealen Injektion von 2 mg mit einem mittleren Wert von ungefähr 0,02 Mikrogramm/ml (Bereich 0 bis 0,054) gering und zwei Wochen nach der Dosierung bei fast allen Patienten nicht mehr nachweisbar. Aflibercept reichert sich auch nach intravitrealer Anwendung alle 4 Wochen nicht im Plasma an.

Die mittlere maximale Plasmakonzentration von freiem Aflibercept liegt ungefähr 50- bis 500-mal unter der Aflibercept-Konzentration, die zur Hemmung der biologischen Aktivität des systemischen VEGF um 50 % in Tiermodellen nötig ist. In diesen wurden nach Erreichen systemischer Spiegel von freiem Aflibercept von ungefähr 10 Mikrogramm/ml Änderungen des Blutdrucks beobachtet, die sich normalisierten, wenn die Spiegel unter ungefähr 1 Mikrogramm/ml

fielen. Es wird angenommen, dass nach einer intravitrealen Anwendung von 2 mg die mittlere maximale Plasmakonzentration von freiem Aflibercept bei Patienten mehr als 100-mal geringer ist als die Konzentration von Aflibercept, die nötig war, um systemisches VEGF (2,91 Mikrogramm/ml) in einer Studie mit gesunden Probanden halbmaximal zu binden. Daher sind systemische pharmakodynamische Wirkungen wie Änderungen des Blutdrucks unwahrscheinlich.

In den pharmakokinetischen Sub-Studien bei Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ oder mCNV war die mittlere C_{max} von freiem Aflibercept im Plasma vergleichbar mit Werten im Bereich von 0,03 bis 0,05 Mikrogramm/ml und individuelle Werte überschritten nicht 0,14 Mikrogramm/ml. Im Allgemeinen sanken danach die Plasmakonzentrationen von freiem Aflibercept innerhalb einer Woche auf Werte unterhalb oder nah an den unteren Bereichen der Bestimmungsgrenze. Nicht nachweisbare Konzentrationen wurden bei allen Patienten vor der nächsten Verabreichung nach 4 Wochen erreicht.

Elimination

Da Eylea ein protein-basierendes Therapeutikum ist, wurden keine Studien zur Stoffwechselung durchgeführt.

Freies Aflibercept bindet VEGF und formt so einen stabilen und inerten Komplex. Wie bei anderen großen Proteinen ist auch beim freien und gebundenen Aflibercept zu erwarten, dass es durch proteolytischen Abbau entfernt wird.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien mit Eylea bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Pharmakokinetische Analysen von Patienten aus der VIEW2-Studie, von denen 40 % eine Nierenfunktionsstörung aufwiesen (24 % leicht, 15 % mittelschwer und 1 % schwer), zeigten keine Unterschiede hinsichtlich der Plasmakonzentrationen des Wirkstoffs nach intravitrealer Anwendung alle 4 oder 8 Wochen.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei Patienten mit ZVV in der GALILEO-Studie, bei Patienten mit DMÖ in der VIVID^{DME}-Studie und bei Patienten mit mCNV in der MYRROR Studie beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte hinsichtlich der Toxizität bei wiederholter Gabe wurden nur nach systemischen Expositionen beobachtet, die wesentlich über der üblichen klinischen maximalen humantherapeutischen Exposition nach intravitrealer Anwendung lagen. Die Relevanz für die klinische Anwendung wird als gering bewertet.

Erosionen und Geschwürbildungen des respiratorischen Flimmerepithels der Nasenmuscheln wurden bei Affen beobachtet, die intravitreal mit Aflibercept behandelt wurden und einer systemischen Exposition ausgesetzt waren, die weit über der maximalen humanen Exposition lag. Die systemische Exposition, die auf C_{max} und AUC des freien Aflibercept basiert, war im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die beim Men-


Tabelle 6: Wirksamkeitseindpunkte in Woche 24 (Primäre Analyse) und Woche 48 (vollständiges Analyseset mit LOCF^A) in der MYRROR Studie

Wirksamkeitseindpunkt	MYRROR			
	24 Wochen		48 Wochen	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Scheininjektion (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Scheininjektion/ Eylea 2 mg (N = 31)
Mittlere Veränderung der BCVA, erhoben mittels ETDRS Sehtafeln im Vergleich zum Ausgangswert (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Differenz im mittleren LS ^{C,D,E)} (95 % KI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Anteil Patienten, bei denen sich die Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben der BCVA ^{B)} im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
gewichtete Differenz ^{D,F)} (95 % KI)	29,2 % (14,4, 44,0)		21,0 % (1,9, 40,1)	

^{A)} LOCF: Last Observation Carried Forward

^{B)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

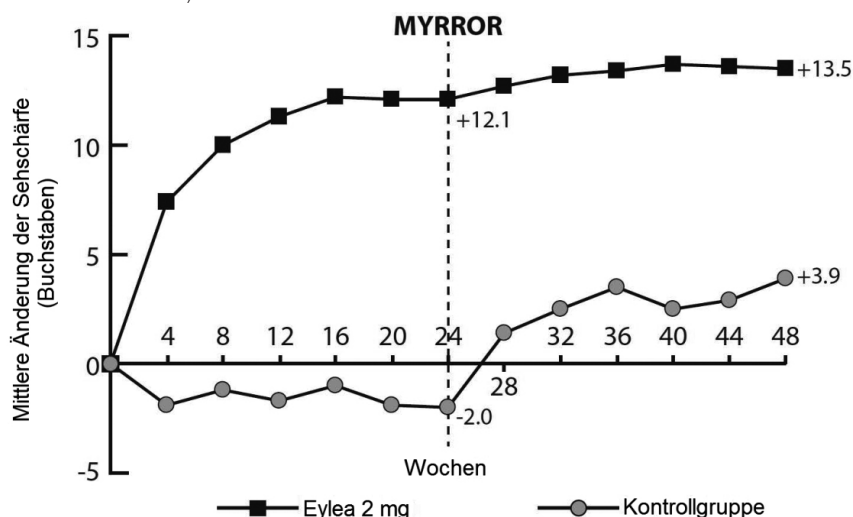
SD: Standardabweichung

^{C)} LS: Kleinstquadrat-Mittelwert abgeleitet aus ANCOVA

^{D)} KI: Konfidenzintervall

^{E)} LS Kleinstquadrat-Mittelwert und 95 % KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Behandlungsgruppe und Länder (Länderbezeichnungen) als feste Effekte und Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate

^{F)} Differenz und 95 % KI sind mittels Cochran-Mantel-Hänszel (CMH) Test berechnet, adjustiert für Länder (Länderbezeichnungen)

Abbildung 5: Durchschnittliche Veränderung der Sehschärfe vom Ausgangswert zu Woche 48 nach Behandlungsgruppen für die MYRROR Studie (vollständiges Analyseset, LOCF)


schen nach einer intravitreal verabreichten Dosis von 2 mg beobachtet wurden, ungefähr 200- bzw. 700-mal höher. Beim No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) von 0,5 mg/Auge war die systemische Exposition, basierend auf C_{max} und AUC, bei Affen um das 42- bzw. 56-Fache erhöht.

Es wurden keine Studien zum mutagenen oder kanzerogenen Potenzial von Aflibercept durchgeführt.

Es wurde ein Effekt von Aflibercept auf die intrauterine Entwicklung in Studien zur embryonalen und fetalen Entwicklung bei

trächtigen Kaninchen, denen Aflibercept sowohl intravenös (3 bis 60 mg/kg) als auch subkutan (0,1 bis 1 mg/kg) verabreicht wurde, gezeigt. Der mütterliche NOAEL war bei Dosen von 3 mg/kg bzw. 1 mg/kg. Ein entwicklungsbezogener NOAEL wurde nicht identifiziert. Bei der 0,1 mg/kg Dosis war im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die beim Menschen nach einer intravitreal verabreichten Dosis von 2 mg beobachtet wurden, die systemische Exposition, die auf C_{max} und kumulativer AUC des freien Aflibercept basierte, ungefähr 17- bzw. 10-mal höher.

Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden im Rahmen einer 6-monatigen Studie bei Affen, die Aflibercept intravenös in Dosen von 3 bis 30 mg/kg verabreicht bekamen, untersucht. Bei allen Dosierungen wurden ausbleibende oder unregelmäßig auftretende Regelblutungen, die aufgrund der Änderungen der Spiegel weiblicher Fortpflanzungshormone auftraten, und Veränderungen der Morphologie und Motilität der Spermien beobachtet. Basierend auf C_{max} und AUC des freien Aflibercept bei 3 mg/kg intravenös verabreichter Dosis waren die systemischen Expositionen ungefähr um das 4.900- bzw. 1.500-Fache höher als beim Menschen nach einer intravitreal verabreichten Dosis von 2 mg. Alle Änderungen waren reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20
 Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)
 Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)
 Natriumchlorid
 Sucrose
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Eylea-Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25 °C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 Mikroliter Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (aus elastischem Gummi) und einer 18 G-Filternadel. Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch.

Da die Durchstechflasche ein größeres Volumen (100 Mikroliter) als die empfohlene Dosis (50 Mikroliter) enthält, ist ein Teil des enthaltenen Volumens der Durchstechflasche vor der Anwendung zu verwerfen.

Eylea® 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche



Die Lösung sollte vor Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung oder jegliche Veränderung der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

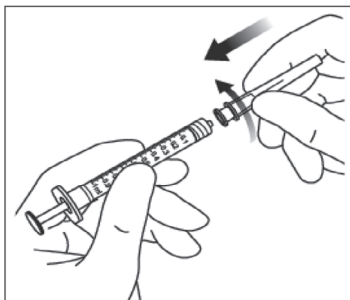
Für die intravitreale Injektion ist eine 30 G \times 1/2 Zoll Injektionsnadel zu verwenden.

Anweisungen zur Anwendung der Durchstechflasche:

1. Die Kunststoffkappe entfernen und den Gummistopfen der Durchstechflasche von außen desinfizieren.

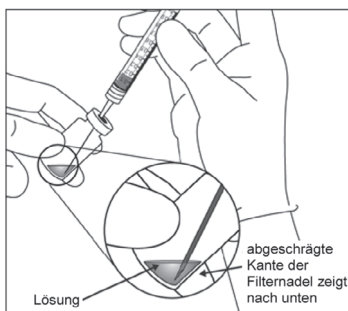
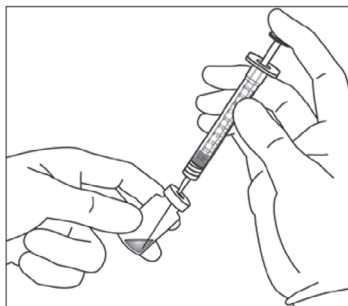


2. Die 18 G, 5 Mikrometer-Filternadel, die dem Umkarton beiliegt, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-ml-Spritze befestigen.



3. Die Filternadel durch die Mitte des Durchstechflaschen-Stopfens stechen, bis die Nadel vollständig in die Durchstechflasche eingeführt ist und die Spitze den Boden oder die Unterkante der Durchstechflasche berührt.

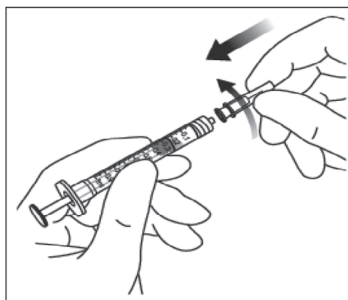
4. Unter sterilen Bedingungen den gesamten Inhalt der Eylea-Durchstechflasche in die Spritze aufnehmen, indem die Durchstechflasche aufrecht in einer leicht geneigten Position gehalten wird, um das vollständige Entleeren zu erleichtern. Um das Aufziehen von Luft zu verhindern, sollte darauf geachtet werden, dass die abgeschrägte Kante der Filternadel in die Lösung eintaucht. Um dies auch während der Entnahme zu gewährleisten, ist die Durchstechflasche schräg zu halten.



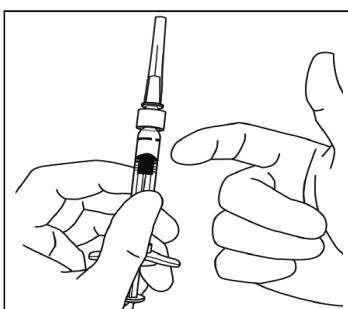
5. Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit auch die Filternadel vollständig entleert wird.

6. Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen.
Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.

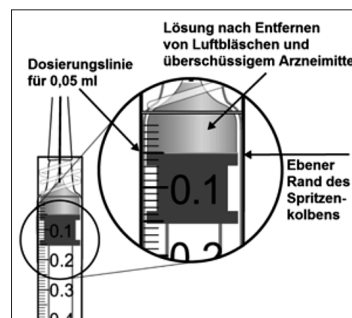
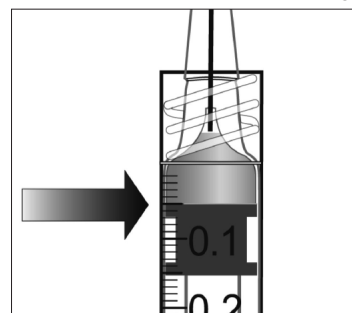
7. Unter sterilen Bedingungen eine 30 G \times 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spitze der Spritze aufschrauben.



8. Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.



9. Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die Kolbenspitze auf derselben Höhe wie die 0,05 ml-Linie der Spritze liegt.



10. Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/797/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. November 2012

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (0214) 30-5 13 48
Fax: (0214) 30-5 16 03
E-Mail: bayer-vital@bayerhealthcare.com