

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Aflibercept*.

Eine Fertigspritze enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,09 ml, entsprechend mindestens 3,6 mg Aflibercept. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, bei erwachsenen Patienten oder eine Einzeldosis von 0,01 ml, in denen 0,4 mg Aflibercept enthalten sind, bei Frühgeborenen 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 isoosmotische 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) (Venastverschluss [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).

Eylea wird angewendet bei Frühgeborenen zur Behandlung

- einer Frühgeborenen-Retinopathie (retinopathy of prematurity; ROP) in Zone I (Stadium 1+, 2+, 3 oder 3+), Zone II (Stadium 2+ oder 3+) oder einer AP-ROP (aggressiven posterioren Frühgeborenen-Retinopathie).

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 0,05 ml.

Die Behandlung mit Eylea wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert. Das Behandlungsintervall wird danach auf zwei Monate verlängert.

Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das 2-monatige Behandlungsintervall aufrecht erhalten oder entsprechend einem "Treat and Extend" Dosierungsschema weiter verlängern. Dabei werden die Injektionsintervalle in 2- oder 4-wöchigen Schritten verlängert, um einen stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befund aufrecht zu erhalten. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden.

Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist nicht notwendig. Nach Ermessen des Arztes kann das Kontrollintervall häufiger sein als das Injektionsintervall.

Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten oder weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

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 0,05 ml.

Die Behandlung mit Eylea wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate.

Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das 2-monatige Behandlungsintervall aufrecht erhalten oder entsprechend einem "Treat and Extend" Dosierungsschema individuell festlegen. Dabei werden die Behandlungsintervalle in der Regel in 2-wöchigen Schritten verlängert, um einen stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befund

aufrecht zu erhalten. Für Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten liegen begrenzte Daten vor. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

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 0,05 ml.

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.

Frühgeborenen-Retinopathie (ROP)

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 0,4 mg Aflibercept als einmalige intravitreale Injektion, entsprechend 0,01 ml.

Die Behandlung der ROP wird mit einer Einzelinjektion pro Auge initiiert, wobei am selben Tag in beide Augen injiziert werden kann. Insgesamt können innerhalb von 6 Monaten ab Behandlungsbeginn bis zu 2 Injektionen pro Auge verabreicht werden, sofern Anzeichen einer Krankheitsaktivität vorliegen. Das Behandlungsintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens 4 Wochen betragen.

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 von Eylea bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind für andere Anwendungsgebiete als die ROP nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4). 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 Lidsperrerr (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.

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

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

Patienten mit ROP sollten von Angehörigen der Gesundheitsberufe auf Anzeichen überwacht werden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Rötung/Reizung des Auges, Augentränen, Lidschwellung, Photophobie).

Eltern und Betreuungspersonen sollten auch instruiert werden, auf alle Anzeichen, die auf eine Endophthalmitis hinweisen, zu achten und diese unverzüglich zu melden.

Jede Fertigspritze sollte nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Fertigspritze kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

Erwachsene

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml Injektionslösung). Das entnehmbare Volumen der Spritze ist die Menge, die aus der Spritze entnommen werden kann und nicht vollständig genutzt werden darf. Für die Eylea Fertigspritze beträgt das entnehmbare Volumen mindestens 0,09 ml. **Die überschüssige Menge muss vor der Injektion der empfohlenen Dosis verworfen werden** (siehe Abschnitt 6.6).

Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, **bis die Grundfläche des kuppelförmigen Kolbens (nicht die Spitze der Kuppel) auf derselben Höhe ist wie die Dosierungslinie der Spritze** (entsprechend 0,05 ml, d.h. 2 mg Aflibercept) (siehe Abschnitt 4.9 und 6.6).

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.

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verworfen.

Kinder und Jugendliche

Bei der Behandlung von Frühgeborenen muss das pädiatrische Dosiergerät PICLEO zusammen mit der Fertigspritze angewendet werden, um eine Einzeldosis von 0,4 mg Aflibercept (entsprechend 0,01 ml Injektionslösung) zu verabreichen (siehe Abschnitt 6.6).

Die Injektionskanüle sollte 1,0 bis 2,0 mm vom Limbus entfernt in Richtung des Sehnervs des betroffenen Auges eingebracht werden.

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verworfen.

Zur Handhabung des Arzneimittels vor Verabreichung, 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 okulare oder periokulare Infektion.

Bestehende schwere intraokulare Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, können zu einer Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, rhegmatogener Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut oder iatrogener 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.

Erwachsene Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen.

Patienten mit ROP sollten von Angehörigen der Gesundheitsberufe auf Anzeichen überwacht werden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen (z. B. Rötung/Reizung des Auges, Augentränen, Lidschwellung, Photophobie).

Eltern und Betreuungspersonen sollten auch instruiert werden, auf alle Anzeichen, die auf eine Endophthalmitis hinweisen, zu achten und diese unverzüglich zu melden.

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml) für erwachsene Patienten. Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 6.6).

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 0,4 mg Aflibercept (entsprechend 0,01 ml) für Frühgeborene (siehe Abschnitt 6.6). Die Fertigspritze muss zusammen mit dem pädiatrischen Dosiergerät PICLEO verwendet werden, um ein größeres als das empfohlene Volumen zu vermeiden, was zu einem erhöhten Augeninnendruck führen könnte (siehe Abschnitt 4.9 und 6.6).

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.

Kinder und Jugendliche

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Erwachsene gelten auch für Frühgeborene mit ROP. Das Langzeit-Sicherheitsprofil bei Frühgeborenen wurde nicht bestimmt.

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.

Information über sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt.

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

Sehr begrenzte Daten beim Menschen weisen darauf hin, dass Aflibercept in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen kann. Aflibercept ist ein großes Proteinmolekül und es ist zu erwarten, dass die Menge an Arzneimittel, die vom Säugling aufgenommen wird, gering ist. Die Auswirkungen von Aflibercept auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht bekannt.

Als Vorsichtsmaßnahme wird das Stillen während der Anwendung von Eylea nicht empfohlen.

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 Sicherheitspopulation 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 %), Einblutung in die Retina (11 %), verminderte Sehschärfe (11 %), Augenschmerzen (10 %), Katarakt (8 %), erhöhter Augeninnendruck (8 %), Glaskörperabhebung (7 %) und Glaskörpertrübungen (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten 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.

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) oder aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit ***	
Augen- erkrankungen	verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehaut- blutung, Augenschmerze n	Einriss des retinalen Pigmentepithels*, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhaut- degeneration, 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, Netzhautereinriss, 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

*** Aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung Berichte von Überempfindlichkeit einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria und in Einzelfällen schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen

Die Phase-III-Studien zur feuchten AMD zeigten eine erhöhte Inzidenz von Bindehautblutungen bei Patienten, die antithrombotische Arzneimittel erhielten. Diese erhöhte 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 inklusive Schlaganfall und Myokardinfarkt nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern.

Eine geringe Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse wurde in klinischen Studien mit Eylea bei Patienten mit feuchter AMD, DMÖ, RVV, mCNV und ROP beobachtet. Indikationsübergreifend wurde kein nennenswerter Unterschied zwischen Gruppen, die mit Aflibercept und den jeweiligen Vergleichsgruppen behandelt wurden, beobachtet.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Eylea bei der Behandlung der ROP wurde in einer 6-monatigen Phase III-Studie mit 75 Frühgeborenen untersucht, die zu Studienbeginn 0,4 mg Aflibercept erhielten. Das Langzeit-Sicherheitsprofil bei Frühgeborenen wurde nicht bestimmt.

Nebenwirkungen, die bei mehr als einem der mit 0,4 mg Aflibercept behandelten Patienten berichtet wurden, waren Netzhautablösung, Einblutung in die Retina, Bindehautblutung, Blutung an der Injektionsstelle, erhöhter Augeninnendruck und Augenlidödem.

Die für die Anwendungsgebiete bei Erwachsenen festgestellten Nebenwirkungen gelten auch für Frühgeborene mit ROP, obwohl nicht alle in der Phase III-Studie beobachtet wurden.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 (siehe Abschnitt 6.6).

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 PlGF 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 (PlGF) 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. PlGF 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 PlGF und VEGF-A zu Synergieeffekten kommen. Weiter ist bekannt, dass PlGF 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 zentrale Netzhautdicke [CRT] 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 CRT 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 CRT 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 CRT wurden im zweiten Jahr der Studien weitgehend beibehalten.

Die ALTAIR-Studie wurde bei japanischen Patienten mit therapienaiver feuchter AMD durchgeführt und zeigte ähnliche Ergebnisse wie die VIEW-Studien mit 3 initialen monatlichen Injektionen von 2 mg Eylea, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate. Anschließend wurde die Behandlung entsprechend einem „Treat and Extend“-Schema mit variablen Behandlungsintervallen (2-wöchige oder 4-wöchige Anpassungsschritte) bis zu einem maximalen 16 Wochen Intervall nach vorselektierten Kriterien fortgesetzt. In Woche 52 wurde eine mittlere Abnahme der CRT mit Hilfe der OCT von -134,4 und -126,1 Mikrometer für die Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten gemessen. Der Anteil der Patienten ohne Flüssigkeit, im OCT gemessen, betrug 68,3 % bzw. 69,1 % in Woche 52 in der Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten. Die Reduktion der CRT wurde in beiden Behandlungsarmen im zweiten Jahr der ALTAIR-Studie im Allgemeinen aufrecht erhalten.

In der ARIES-Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit eines 2 mg Eylea „Treat and Extend“-Dosierungsschemas untersucht, das unmittelbar nach der Anwendung von drei initialen Injektionen im monatlichen Abstand und einer weiteren Injektion nach 2 Monaten initiiert wurde, und mit einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema verglichen, das nach einjähriger Behandlung initiiert wurde. Bei Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens einmal eine häufigere als die Q8-Dosierung benötigten, blieb die CRT weiterhin höher. Jedoch war die mittlere Abnahme der CRT vom Ausgangswert bis Woche 104 -160,4 Mikrometer, vergleichbar mit den Patienten, die mit Q8 oder weniger häufigen Intervallen behandelt wurden.

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, erhöhter vaskulärer Permeabilität, einem retinalen Ödem und Neovaskularisation assoziiert.

In Patienten, die mit 6 aufeinander folgenden monatlichen Injektionen von 2 mg Eylea behandelt wurden, wurde eine beständige, schnelle und deutliche morphologische Verbesserung (ermittelt durch Verbesserung der mittleren CRT) beobachtet. In Woche 24 war die Reduktion der CRT statistisch der jeweiligen Kontrollgruppe in allen drei Studien überlegen (COPERNICUS bei ZVV: -457 vs. -145 Mikrometer; GALILEO bei ZVV: -449 vs. -169 Mikrometer; VIBRANT bei VAV: -280 vs. -128 Mikrometer).

Die Abnahme der CRT im Vergleich zum Ausgangswert wurde bis zum Ende jeder Studie (Woche 100 in COPERNICUS, Woche 76 in GALILEO und Woche 52 in VIBRANT) aufrechterhalten.

Diabetisches Makulaödem

Das diabetische Makulaödem entsteht infolge einer diabetischen Retinopathie und 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, wurde ein schnelles und deutliches Ansprechen der Netzhautmorphologie (CRT, DRSS-Auswertung) beobachtet.

In den Studien VIVID^{DME} und VISTA^{DME} wurden bei mit Eylea behandelten Patienten statistisch signifikant größere mittlere Abnahmen der CRT vom Ausgangswert beobachtet als bei Patienten der Laserkontrolle. Diese betrugen 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 vorselektierter 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.

In der VIOLET-Studie wurden drei verschiedene Dosierungsschemata von Eylea 2 mg zur Behandlung des diabetischen Makulaödems nach einer mindestens einjährigen Behandlung mit kontinuierlichen Intervallen verglichen. Dabei wurde die Behandlung mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Dosen initiiert, gefolgt von einer Dosis alle 2 Monate. In Woche 52 und Woche 100 der Studie, d.h. im zweiten und dritten Behandlungsjahr, waren die mittleren Veränderungen der CRT für das „Treat and Extend“ (2T&E)-, *pro re nata* (2PRN)- bzw. 2Q8 Dosierungsschema mit -2,1, 2,2 und -18,8 Mikrometer in Woche 52 und 2,3, -13,9 und -15,5 Mikrometer in Woche 100 klinisch ähnlich.

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 CRT schon kurz nach Behandlungsbeginn ab. Dieser Effekt zeigte sich in Woche 24 zugunsten von Eylea (-79 Mikrometer

in der Eylea-Gruppe und -4 Mikrometer in der Kontrollgruppe). Bis Woche 48 konnte der Effekt von Eylea aufrechterhalten werden. Zusätzlich verringerte sich die mittlere CNV Läsionsgröße.

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 (VIEW1 und VIEW2) untersucht, wobei insgesamt 2.412 Patienten behandelt und der Wirksamkeit entsprechend ausgewertet wurden (1.817 bei Eylea). Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 99 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 76 Jahren. In diesen klinischen Studien waren ungefähr 89 % (1.616/1.817) der Patienten, die in eine der Eylea-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, 65 Jahre oder älter und ungefähr 63 % (1.139/1.817) waren 75 Jahre oder älter. In jeder Studie wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1:1 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).

Im zweiten Studienjahr wurde bei den Patienten weiter die bei Studienbeginn randomisiert zugeteilte Dosis angewendet, allerdings basierend auf einem veränderten Dosierungsschema unter Berücksichtigung der funktionellen und morphologischen Wiederbehandlungskriterien und ein durch ein Protokoll definiertes maximales Dosierungsintervall von 12 Wochen.

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

In der VIEW1-Studie blieb in Woche 52 bei 95,1 % der Patienten der Eylea 2Q8-Gruppe das Sehvermögen im Vergleich zu 94,4 % der Patienten der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe erhalten. In beiden Studien war Eylea der gegenüber der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe nicht unterlegen und klinisch äquivalent.

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 gegenüber der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe nicht unterlegen und klinisch äquivalent.

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

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	Woche 52	Woche 96
Mittlere Anzahl an Injektionen seit Studienstart	7,6	11,2	12,3	16,5
Mittlere Anzahl an Injektionen (von Woche 52 bis 96)		4,2		4,7
Anteil der Patienten mit einem Verlust von < 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (PPS ^{A)})	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 mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	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

PPS: Per Protokoll Set

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 PPS entspricht

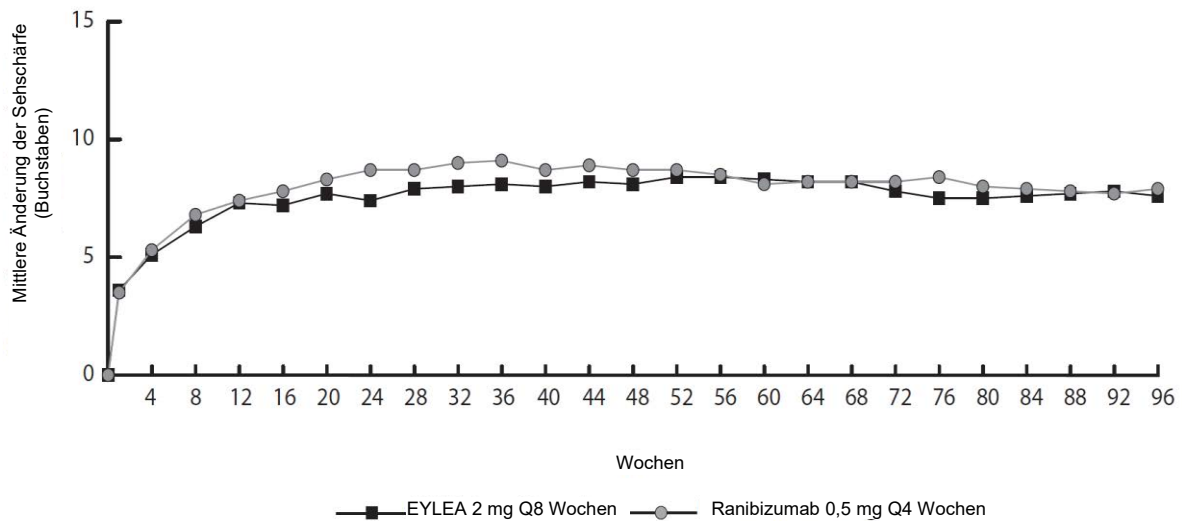
C) Die Differenz ist der Wert aus der Eylea-Gruppe minus dem Wert aus der Ranibizumab-Gruppe. Ein positiver Wert favorisiert Eylea.

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

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



In einer Analyse der kombinierten Daten von VIEW1 und VIEW2 zeigte Eylea im Vergleich zum Ausgangswert klinisch relevante Änderungen beim vorbestimmten sekundären Wirksamkeitsendpunkt National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) ohne klinisch bedeutsame Unterschiede zu Ranibizumab. Das Ausmaß dieser Änderungen war mit denen veröffentlichter Studien vergleichbar und entsprach einer Verbesserung von 15 Buchstaben der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA).

Im zweiten Studienjahr konnte die Wirksamkeit bis zur Abschlussuntersuchung in Woche 96 aufrechterhalten werden. 2-4 % der Patienten erhielten alle Injektionen in monatlichem Abstand, ein Drittel der Patienten benötigte zumindest eine Injektion in monatlichem Abstand.

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

ALTAIR war eine 96-wöchige multizentrische, randomisierte, offene Studie bei 247 japanischen Patienten mit therapienaiver feuchter AMD, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Eylea mit zwei verschiedenen Intervallen (2 Wochen und 4 Wochen) eines „Treat and Extend“ Dosierungsschemas untersucht.

Alle Patienten erhielten drei aufeinander folgende monatliche Injektionen von 2 mg Eylea, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate. In Woche 16 wurden die Patienten 1:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert: 1) Eylea „Treat and Extend“ mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 2) Eylea „Treat and Extend“ mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Die Verlängerung oder Verkürzung des Behandlungsintervalls wurde basierend auf visuellen und/oder anatomischen, durch ein Protokoll definierte Kriterien entschieden, wobei das maximale Behandlungsintervall 16 Wochen für beide Gruppen betrug.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren der Anteil der Patienten, die ≥ 15 Buchstaben nicht verloren haben, und der Anteil der Patienten, die mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert bis zur Woche 52 gewonnen haben.

In Woche 52 gewannen die Patienten im Behandlungsarm mit 2-wöchigen Anpassungsschritten durchschnittlich 9,0 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber 8,4 Buchstaben in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten [LS Mittelwertdifferenz in Buchstaben (95 % KI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Der Anteil der Patienten, die nicht ≥ 15 Buchstaben in den beiden Behandlungsarmen verloren haben, war ähnlich (96,7 % in der Gruppe mit 2-wöchigen und 95,9 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten). Der Anteil der Patienten, die in Woche 52 ≥ 15 Buchstaben gewonnen haben, betrug 32,5 % in der Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 30,9 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Der Anteil der Patienten, bei denen sich das Behandlungsintervall auf 12 Wochen oder darüber hinaus verlängerte, lag bei 42,3 % in der Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 49,6 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Darüber hinaus wurden in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten bei 40,7 % der Patienten die Intervalle auf 16 Wochen ausgedehnt. Beim letzten Besuch bis Woche 52 hatten 56,8 % und 57,8 % der Patienten in der Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten ihre nächste Injektion im 12 Wochen Intervall oder darüber hinaus geplant.

Im zweiten Jahr der Studie wurde die Wirksamkeit im Allgemeinen bis einschließlich der letzten Bewertung in Woche 96 aufrecht erhalten, mit einem durchschnittlichen Gewinn von 7,6 Buchstaben für die Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 6,1 Buchstaben für die Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Der Anteil der Patienten, die ihr Behandlungsintervall auf 12 Wochen oder darüber hinaus verlängerten, betrug 56,9 % in der Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 60,2 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Beim letzten Besuch vor Woche 96 hatten 64,9 % und 61,2 % der Patienten in der Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten ihre nächste Injektion im Abstand von 12 Wochen oder darüber hinaus geplant. Im zweiten Jahr der Behandlung erhielten die Patienten sowohl in der Gruppe mit 2-wöchigen als auch 4-wöchigen Anpassungsschritten durchschnittlich 3,6 bzw. 3,7 Injektionen. Über die 2-jährige Behandlungsdauer erhielten die Patienten durchschnittlich 10,4 Injektionen.

Das okulare und systemische Sicherheitsprofil war den Zulassungsstudien VIEW1 und VIEW2 ähnlich.

ARIES war eine 104-wöchige multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie bei 269 Patienten mit therapienaiver feuchter AMD, welche die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit untersuchte. Dabei wurde ein „Treat and Extend“ Dosierungsschema, das nach drei aufeinanderfolgenden monatlichen Dosen, gefolgt von einer Verlängerung auf ein 2-monatiges Behandlungsintervall, initiiert wurde, mit einem „Treat and Extend“ Dosierungsschema, das nach dem ersten Behandlungsjahr initiiert wurde, verglichen.

Die ARIES-Studie untersuchte auch den Anteil der Patienten, die nach der Entscheidung des Prüfarztes eine häufigere Behandlung als alle 8 Wochen benötigten. Von den 269 Patienten erhielten 62 Patienten mindestens einmal im Verlauf der Studie eine häufigere Dosierung. Diese Patienten verblieben in der Studie und erhielten nach bester klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt eine Behandlung, jedoch nicht häufiger als alle 4 Wochen. Die Behandlungsintervalle dieser Patienten konnten danach wieder verlängert werden. Das durchschnittliche Behandlungsintervall nach der Entscheidung für eine häufigere Behandlung betrug 6,1 Wochen. In Woche 104 war die BCVA bei den Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens einmal häufiger behandelt werden mussten, niedriger im Vergleich zu Patienten, bei denen dies nicht der Fall war. Die mittlere Veränderung der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert bis zum Ende der Studie betrug $+2,3 \pm 15,6$ Buchstaben. Von den häufiger behandelten Patienten blieb bei 85,5 % das Sehvermögen erhalten, d. h. sie verloren weniger als 15 Buchstaben, 19,4 % gewannen 15 Buchstaben oder mehr. Die Sicherheitsdaten der Patienten, die häufiger als alle 8 Wochen behandelt wurden, waren mit den Sicherheitsdaten in VIEW 1 und VIEW 2 vergleichbar.

Makulaödem infolge eines ZVV

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studien bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV (COPERNICUS und GALILEO) untersucht, wobei insgesamt 358 Patienten behandelt und

hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet wurden (217 bei Eylea). Das Alter der Patienten reichte von 22 bis 89 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren. 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. 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.

Nach 6 aufeinander folgenden 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 wurden alle Patienten behandelt, wenn die vorselektierten Kriterien erfüllt waren.

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

In beiden Studien war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von Eylea. Die maximale Verbesserung der Sehschärfe wurde nach 3 Monaten erreicht, mit nachfolgender Stabilisierung der Sehschärfe und CRT bis Monat 6. Der statistisch signifikante Unterschied blieb bis Woche 52 hindurch erhalten.

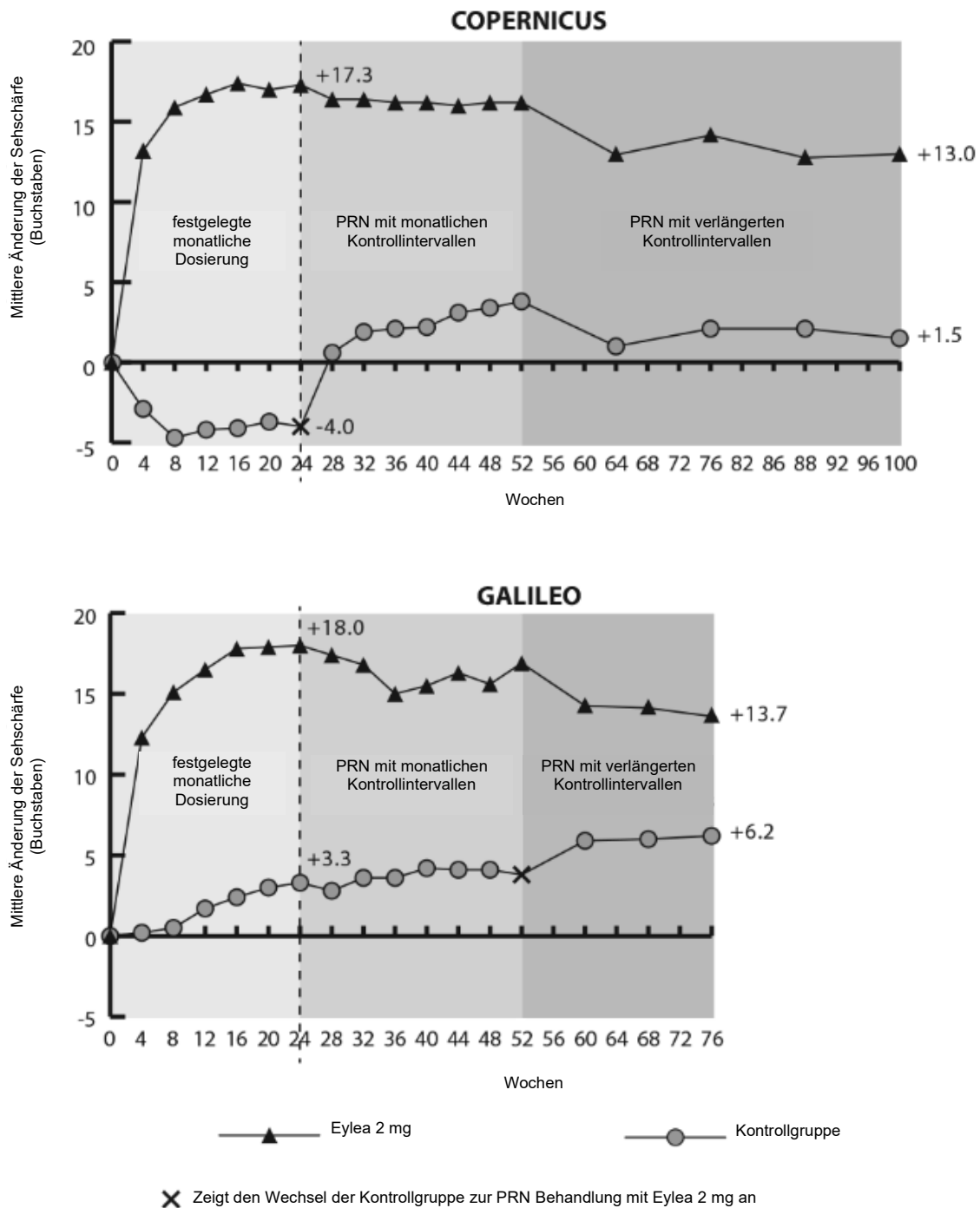
Ausführliche Ergebnisse der Analyse beider Studien sind in nachfolgender Tabelle 3 und Abbildung 2 zu finden.

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

Wirksamkeitsendpunkt	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 mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Gewichtete Differenz ^{A,B, E)} (95 % KI) p-Wert	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3, 42,6) p = 0,0004	
Mittlere Veränderung der BCVA ^{C)} , 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,E)} (95 % KI) p-Wert	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) p = 0,0070	

- 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 $\leq 20/200$)
- 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 Model 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 $\leq 20/200$)
- 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)



In der GALILEO Studie hatten 86,4 % (n = 89) der Eylea-Gruppe und 79,4 % (n = 54) der Scheinbehandlungsgruppe einen ZVV Perfusionsstatus zur Ausgangsmessung. In Woche 24 waren es 91,8 % (n = 89) in der Eylea-Gruppe und 85,5 % (n = 47) in der Scheinbehandlungsgruppe. Dieser Anteil wurde in Woche 76 mit 84,3 % (n = 75) in der Eylea-Gruppe und 84,0 % (n = 42) in der Scheinbehandlungsgruppe aufrechterhalten.

In der COPERNICUS Studie hatten 67,5 % (n = 77) der Eylea-Gruppe und 68,5 % (n = 50) der Scheinbehandlungsgruppe einen ZVV Perfusionstatus zur Ausgangsmessung. In Woche 24 waren es 87,4 % (n = 90) in der Eylea-Gruppe und 58,6 % (n = 34) in der Scheinbehandlungsgruppe. Dieser Anteil wurde in Woche 100 mit 76,8 % (n = 76) in der Eylea-Gruppe und 78 % (n = 39) in der Scheinbehandlungsgruppe aufrechterhalten. Ab Woche 24 konnten Patienten der Scheinbehandlungsgruppe eine Behandlung mit Eylea erhalten.

In den Subgruppen nach Perfusionstatus (unterteilt bei Ausgangsmessung in perfundiert/nicht perfundiert) war die positive Wirkung einer Eylea-Behandlung vergleichbar. Behandlungseffekte in allen auswertbaren Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangswert der Sehschärfe, ZVV Dauer) in jeder Studie waren im Allgemeinen konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

In der kombinierten Analyse der Daten von GALILEO und COPERNICUS konnten durch Eylea bedingte klinisch relevante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich des vorsepezifizierten 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).

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 (VIBRANT), untersucht. Insgesamt wurden 181 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (91 mit Eylea). Das Alter der Patienten reichte von 42 bis 94 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren. 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. 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. Patienten der Laserkontrollgruppe konnten zusätzliche Laserkoagulationen (sogenannte "Bedarfs-Laser-Behandlung") ab Woche 12 erhalten, wobei das kürzeste Intervall 12 Wochen war. Basierend auf vorsepezifizierten Kriterien war es möglich, Patienten der Lasergruppe ab Woche 24 eine Bedarfsbehandlung mit 2 mg Eylea zukommen zu lassen. Diese wurde alle 4 Wochen für 3 Monate, nachfolgend alle 8 Wochen verabreicht.

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. Dabei war die Eylea-Gruppe der Laserkontrollgruppe für den primären Endpunkt überlegen.

Ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung der Sehschärfe in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, die in der VIBRANT Studie zugunsten von Eylea statistisch signifikant war. Die Sehverbesserung trat schnell ein und erreichte ihren Höchstwert nach 3 Monaten mit Aufrechterhaltung des Effekts bis Monat 12.

Ab Woche 24 erhielten 67 Patienten der Lasergruppe die Bedarfsbehandlung mit Eylea (aktive Kontrolle/Eylea 2 mg Gruppe), was zu einer Verbesserung der Sehschärfe um ungefähr 5 Buchstaben von Woche 24 zu 52 führte.

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

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 Kontrolle (Laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	aktive Kontrolle (Laser)/Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (%)	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 $\leq 20/200$)

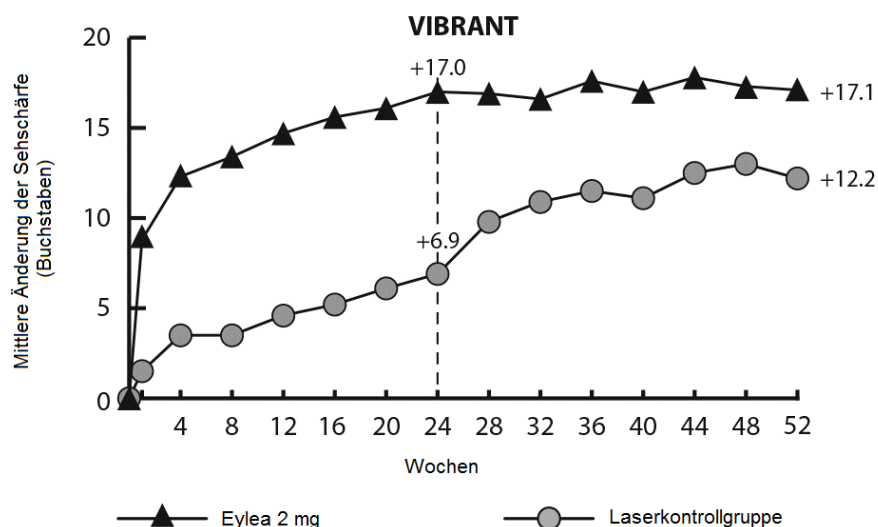
C) LS Mittelwertdifferenz und 95% KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Behandlungsgruppe, Kategorie BCVA Ausgangswert ($> 20/200$ und $\leq 20/200$) und Region (Nord-Amerika gegenüber Japan) als feste Effekte und Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate

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 vorselektiertes Kriterium erfüllten. Insgesamt erhielten 67 Patienten dieser Gruppe die Eylea Bedarfsbehandlung. Das kontinuierliche Regime für eine Bedarfsbehandlung mit Eylea war dreimal 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



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 aufrechterhalten. 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.

Diabetisches Makulaödem

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurden in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit DMÖ (VIVID^{DME} und VISTA^{DME}) untersucht. Insgesamt wurden 862 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar, darunter 576 mit Eylea. Das Alter der Patienten reichte von 23 bis 87 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren. In den 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. Bei der Mehrheit der Patienten beider Studien lag ein Typ II-Diabetes vor.

In beiden Studien 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 vorsepezifizierten 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.

In beiden Studien war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Beide Eylea-Gruppen (2Q8 und 2Q4) zeigten statistische Signifikanz und waren der Kontrollgruppe überlegen. Der Nutzen wurde bis Woche 100 hindurch erhalten.

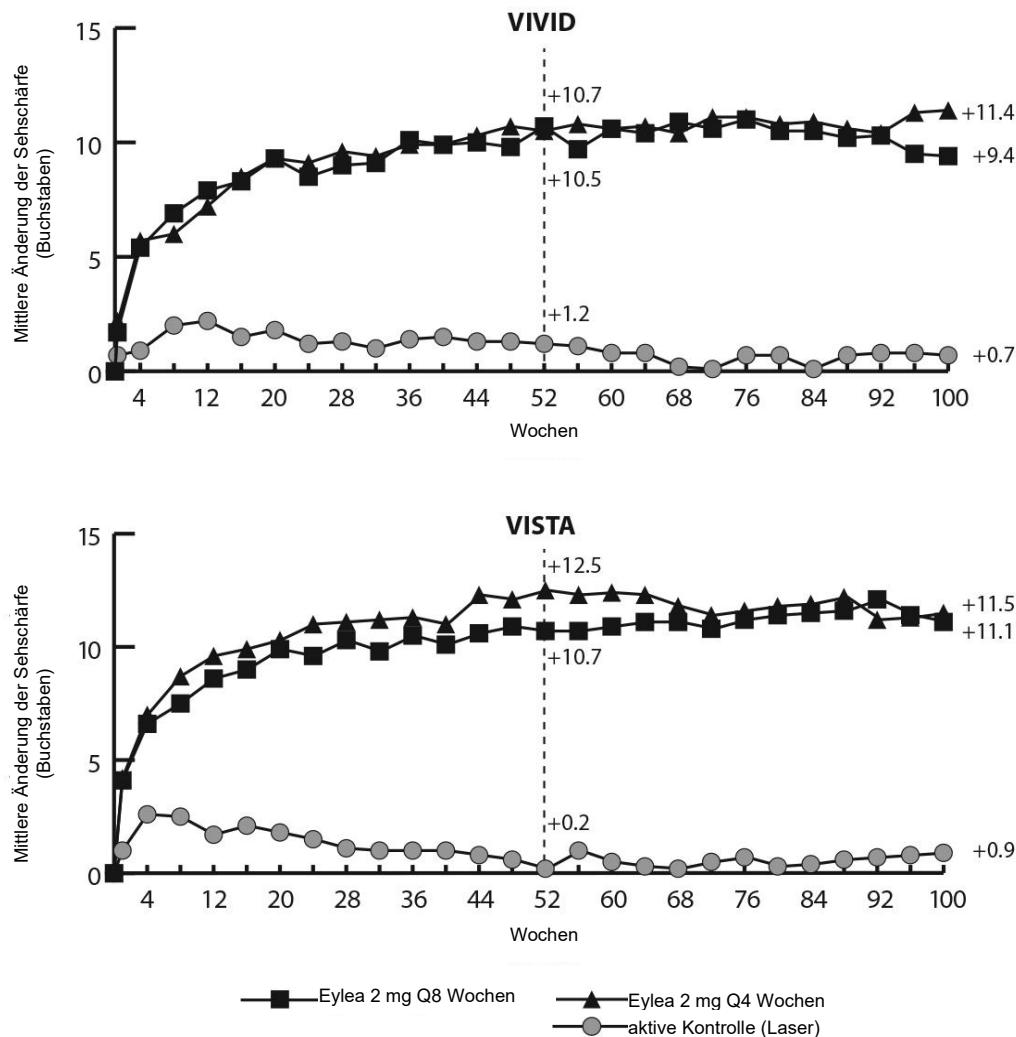
Ausführliche Ergebnisse der Analyse der VIVID^{DME} und VISTA^{DME} Studien sind in nachfolgender Tabelle 5 und Abbildung 4 zu finden.

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

Wirksamkeits- endpunkt	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 mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	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 Model 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

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



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 waren vergleichbar mit Behandlungseffekten bei Patienten, die nicht mit VEGF-Inhibitoren therapiert wurden.

Patienten mit beidseitiger Erkrankung konnten eine anti-VEGF Behandlung des Partnerauges erhalten, falls dies vom behandelten Arzt als erforderlich bewertet wurde. 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.

Eine unabhängige vergleichende Studie (DRCR.net Protocol T) wertete ein flexibles Dosierschema aus, das auf strikten OCT- und Visus Wiederbehandlungs-Kriterien beruht. In der Aflibercept-Behandlungsgruppe (n = 224) erhielten Patienten mit diesem Behandlungsschema bis Woche 52 durchschnittlich 9,2 Injektionen, was der Anzahl der Injektionen in der Eylea 2Q8-Gruppe von VIVID^{DME} und VISTA^{DME} ähnlich ist. Dabei war die Gesamtwirksamkeit der Aflibercept-Behandlungsgruppe von Protocol T mit der Eylea 2Q8-Gruppe von VIVID^{DME} und VISTA^{DME} vergleichbar. In Protocol T wurde ein mittlerer Visusgewinn von 13,3 Buchstaben beobachtet, wobei 42 % der Patienten mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert gewannen. Ergebnisse zur Sicherheit zeigten, dass die Gesamtinzidenz der okularen und nicht-okularen Nebenwirkungen (inklusive ATEs) in allen Behandlungsgruppen in jeder der Studien und zwischen den Studien vergleichbar war.

In der VIOLET-Studie, einer 100-wöchigen multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit diabetischem Makulaödem, wurden drei verschiedene Dosierungsschemata von Eylea 2 mg zur Behandlung des diabetischen Makulaödems nach einer einjährigen Behandlung mit kontinuierlichen Intervallen verglichen. Dabei wurde die Behandlung mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Dosen initiiert, gefolgt von einer Dosis alle 2 Monate. Die Studie untersuchte die Nicht-Unterlegenheit von Eylea 2 mg nach einem "Treat and Extend" Dosierungsschema (2T&E) und einem Dosierungsschema nach Bedarf (2PRN) im Vergleich zu Eylea 2 mg, das alle 8 Wochen (2Q8) dosiert wurde, für das zweite und dritte Jahr der Behandlung. Beim 2T&E Schema wurden die Injektionsintervalle mindestens 8 Wochen beibehalten und basierend auf dem klinischen und morphologischen Befund schrittweise verlängert, beim 2PRN Schema wurden die Patienten alle 4 Wochen beobachtet und basierend auf dem klinischen und morphologischen Befund nach Bedarf injiziert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert) betrug $0,5 \pm 6,7$ Buchstaben in der 2T&E-Gruppe und $1,7 \pm 6,8$ Buchstaben in der 2PRN-Gruppe im Vergleich zu $0,4 \pm 6,7$ Buchstaben in der 2Q8-Gruppe, wobei eine statistische Nicht-Unterlegenheit ($p < 0,0001$ für beide Vergleiche; NI-Marge 4 Buchstaben) erreicht wurde. Die Veränderungen der BCVA in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert waren konsistent mit den Ergebnissen der Woche 52: $-0,1 \pm 9,1$ Buchstaben in der 2T&E-Gruppe und $1,8 \pm 9,0$ Buchstaben in der 2PRN-Gruppe im Vergleich zu $0,1 \pm 7,2$ Buchstaben in der 2Q8-Gruppe. Die mittlere Anzahl der Injektionen über 100 Wochen betrug 12,3, 10,0 und 11,5 für die 2Q8-, 2T&E- bzw. 2PRN-Gruppe.

Das okulare und systemische Sicherheitsprofil in allen 3 Behandlungsgruppen war den Zulassungsstudien VIVID und VISTA ähnlich.

In der 2T&E-Gruppe lag die Verlängerung und Verkürzung der Injektionsintervalle im Ermessen des Prüfarztes; in der Studie wurden Verlängerungsschritte von 2 Wochen empfohlen.

Myope choroidale Neovaskularisation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studie bei therapienaiven, asiatischen Patienten mit mCNV untersucht. 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. 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.

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.

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 aufrechterhalten.

Ausführliche Ergebnisse der Analyse der MYRROR Studie sind in nachfolgender Tabelle 6 und Abbildung 5 zu finden.

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

Wirksamkeitsendpunkt	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 ^{B)} , 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 mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	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

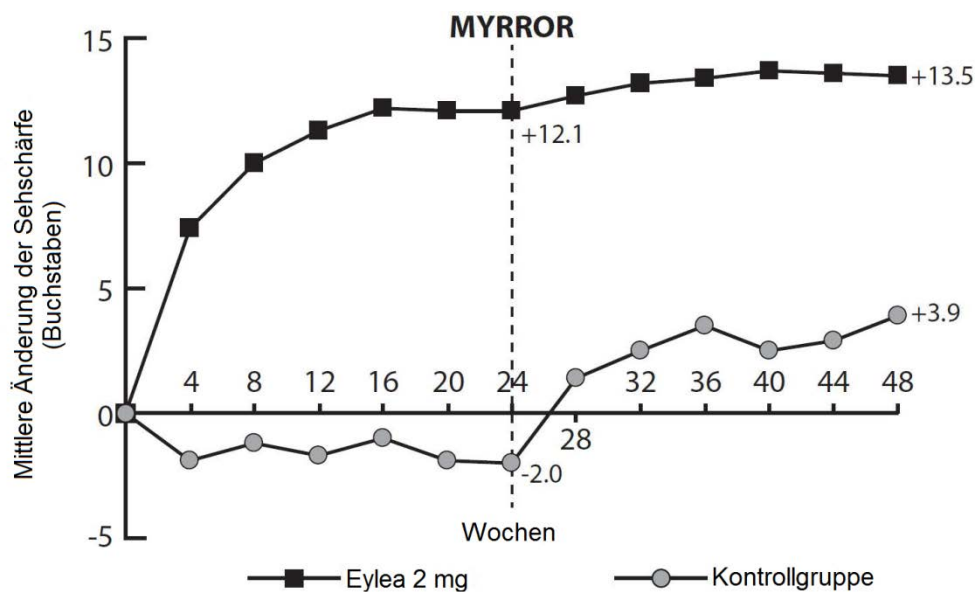
^{C)} LS: Kleinstquadrat-Mittelwert abgeleitet aus ANCOVA

^{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)



Kinder und Jugendliche

Frühgeborenen-Retinopathie (ROP)

Die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Eylea 0,4 mg bei der Behandlung der ROP bei Frühgeborenen wurden auf Basis der 6-Monats-Daten der multizentrischen, randomisierten, 2-armigen, offenen Parallelgruppenstudie FIREFLEYE bewertet. In dieser Studie wurde die intravitreale Injektion von Eylea 0,4 mg mit einer Laserphotokoagulations-Behandlung (Laser) verglichen. Geeignete Patienten hatten eine therapienaive ROP, die nach der *International Classification for Retinopathy of Prematurity* eingestuft wurde und in mindestens einem Auge einen der folgenden Netzhautbefunde aufwies:

- ROP in Zone I, Stadium 1+, 2+, 3 oder 3+ oder
- ROP in Zone II, Stadium 2+ oder 3+ oder
- AP-ROP (aggressive posteriore ROP)

Geeignete Patienten hatten bei der Geburt ein Gestationsalter von höchstens 32 Wochen oder ein Geburtsgewicht von maximal 1.500 g. Am Behandlungstag betrug das Gewicht der Patienten ≥ 800 g.

Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten Eylea 0,4 mg intravitreal oder eine Laserbehandlung. Alle 113 zu Studienbeginn behandelten Patienten (Eylea 0,4 mg n = 75; Laser n = 38) wurden in der primären Wirksamkeitsanalyse ausgewertet.

Der Behandlungserfolg war definiert als Ausbleiben einer aktiven ROP und ungünstiger struktureller Auswirkungen in beiden Augen 24 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung. Das Erfolgskriterium (Nicht-Unterlegenheit der Therapie mit Eylea 0,4 mg gegenüber der konventionellen Lasertherapie) wurde statistisch nicht erfüllt, obwohl der Behandlungserfolg mit Eylea 0,4 mg (85,5 %) im Vergleich zum Laser (82,1 %) nach 24 Wochen numerisch leicht erhöht war. Die verfügbaren Daten von Kleinkindern im Alter von 2 Jahren aus der FIREFLEYE NEXT-Extensionsstudie (54 Kleinkinder: 36 in der Eylea 0,4 mg Gruppe und 18 in der Lasergruppe) bestätigen jedoch tendenziell die Langzeitwirksamkeit von Eylea 0,4 mg.

Die Mehrzahl der Patienten, die mit Eylea 0,4 mg behandelt wurden, erhielt eine einzige Injektion pro Auge (78,7 %) und wurde auf beiden Augen gleichzeitig behandelt (94,7 %). Kein Patient erhielt mehr als 2 Injektionen pro Auge.

Tabelle 7: Ergebnisse in Woche 24 (FIREFLEYE)

Behandlung	Behandlungserfolg		Vergleich	Behandlungs- unterschied ¹	90 %-KI ^{2, 3}
	Geschätzte Ansprech- wahrscheinlichkeit ¹	90 %-KI ²			
Eylea 0,4 mg (N = 75)	85,5 %	(78,0 %, 91,3 %)	Eylea 0,4 mg vs. Laser	3,4 %	(-8 %, 16,2 %)
Laser (N = 38)	82,1 %	(70,5 %, 90,8 %)			

Ergebnisse basierend auf einer Bayes-Analyse mit nicht informativen A-priori-Verteilungen.

¹ Median der posterioren Verteilung

² KI: Konfidenzintervall

³ Erfolgskriterium: Untere Grenze des 90 %-KI über -5 %

Während der 24 Wochen der Studie wechselte ein geringerer Anteil der Patienten aus der Eylea 0,4 mg-Behandlungsgruppe aufgrund fehlenden Ansprechens zu einem anderen Behandlungsmodus als in der Lasertherapie-Gruppe (10,7 % vs. 13,2 %). Ungünstige strukturelle Befunde wurden von einem ähnlichen Anteil der Patienten in der Eylea 0,4 mg-Behandlungsgruppe (6 Patienten, 8 %) im Vergleich zur Lasertherapie-Gruppe (3 Patienten, 7,9 %) berichtet.

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). Zudem hat die Europäische Arzneimittel-Agentur für Eylea eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den folgenden pädiatrischen Altersklassen für ROP gewährt: termingerechte Neugeborene, Säuglinge, Kinder und Jugendliche.

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 systemischen 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 Dosisgabe 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-basiertes Therapeutikum ist, wurden keine Studien zur Verstoffwechselung 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.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Aflibercept wurden bei Frühgeborenen mit ROP in einer Dosis von 0,4 mg Aflibercept (pro Auge) untersucht. Nach intravitrealer Injektion waren die Konzentrationen von freiem und gebundenem Aflibercept höher als bei erwachsenen Patienten mit feuchter AMD nach Gabe von 2 mg (in ein Auge), aber niedriger als nach i.v.-Gabe der maximal verträglichen Dosis von 1 mg/kg bei erwachsenen Patienten. Die mittleren Konzentrationen von freiem Aflibercept sanken in Woche 4 nach der Gabe auf ungefähr 0,13 µg/ml ab. Die Plasmakonzentrationen von freiem Aflibercept sanken innerhalb von ungefähr 8 Wochen auf Werte unterhalb oder nah an den unteren Bereich der Bestimmungsgrenze ab. Die mittleren Konzentrationen vom angepassten gebundenen Aflibercept stiegen in Woche 4 auf bis zu 1,34 µg/ml an und nahmen danach ab.

Eine explorative pharmakokinetische/pharmakodynamische Analyse zeigte keinen Zusammenhang zwischen der systemischen Aflibercept-Konzentration und pharmakodynamischen Wirkungen wie z.B. Blutdruckänderungen.

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. Beim No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) von 0,5 mg/Auge war die systemische Exposition für freies Aflibercept, basierend auf C_{\max} und AUC, bei Affen um das 42- bzw. 56-Fache erhöht im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die bei erwachsenen Patienten beobachtet wurden und um das 2-Fache erhöht, basierend auf C_{\max} , im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die bei Frühgeborenen beobachtet wurden.

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 (E 432)
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.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Blisterpackung darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterpackung muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Lösung in Fertigspritze (Typ I Glas), die mit einer Dosierungslinie markiert und einem Kolbenverschluss (aus elastischem Gummi) und einem Luer-Lock-Adapter mit Abdeckkappe (aus elastischem Gummi) versehen ist. Jede Fertigspritze enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,09 ml. Packungsgröße: 1 Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fertigspritze nur für einmaligen Gebrauch in einem Auge. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Fertigspritze kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen. Die sterile Blisterpackung der Fertigspritze nicht außerhalb des sauberen Behandlungsraums öffnen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml) für erwachsene Patienten und mehr als die empfohlene Dosis von 0,4 mg Aflibercept (entsprechend 0,01 ml) für Frühgeborene. Siehe die nachfolgenden Abschnitte „Anwendung bei Erwachsenen“ und „Anwendung bei Kindern und Jugendlichen“.

Die Lösung sollte vor der 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 x 1/2 Zoll Injektionsnadel zu verwenden.

Anweisungen zur Anwendung der Fertigspritze:

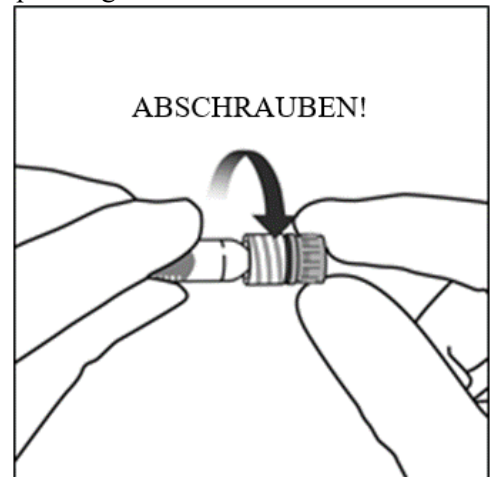
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei der Vorbereitung der Fertigspritze zur Verabreichung an Frühgeborene sind die Schritte 1 und 2 unten und dann die Gebrauchsanweisung zu befolgen, die der Packung des pädiatrischen Dosiergeräts PICLEO beiliegt.

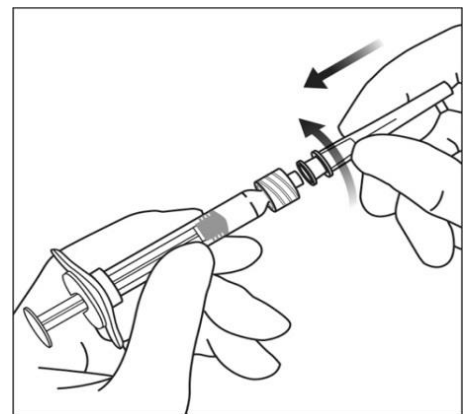
Anwendung bei Erwachsenen

Bei der Vorbereitung der Fertigspritze zur Verabreichung an Erwachsene sind alle folgenden Schritte zu befolgen.

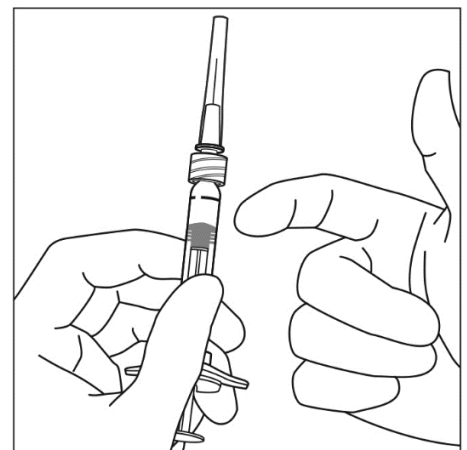
1. Erst vor der Anwendung von Eylea den Umkarton öffnen und die sterile Blisterpackung entnehmen. Die Blisterpackung vorsichtig öffnen, so dass der Inhalt weiterhin steril bleibt. Die Spritze bis zum weiteren Gebrauch in der sterilen Ablage liegen lassen.
2. Unter sterilen Bedingungen die Spritze aus der sterilen Blisterpackung nehmen.
3. Um die Kappe der Spritze zu entfernen, mit einer Hand die Spritze halten, während Daumen und Zeigefinger der anderen Hand die Kappe der Spritze festhalten. Hinweis: Die Kappe der Spritze muss abgeschraubt werden (nicht abbrechen).



4. Um die Sterilität des Arzneimittels nicht zu gefährden, darf der Spritzenkolben nicht herausgezogen werden.
5. Unter sterilen Bedingungen die Injektionsnadel fest auf die Spitze des Luer-Lock-Adapters aufschrauben.

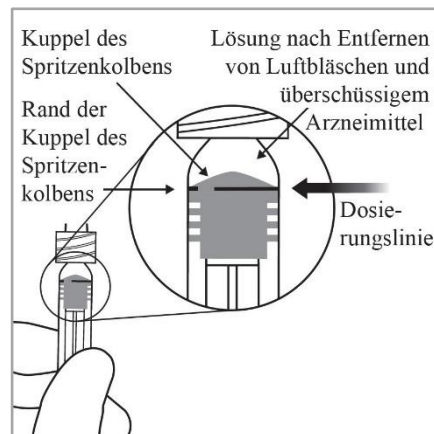
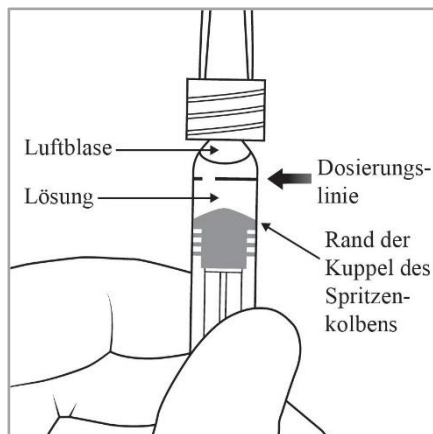


6. Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.



7. Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden. Um alle Bläschen und **überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die Grundfläche des kuppelförmigen Kolbens (nicht die Spitze der Kuppel) auf derselben Höhe ist wie die Dosierungslinie der Spritze** (entsprechend 0,05 ml, d.h. 2 mg Afibercept).

Hinweis: Diese genaue Positionierung des Kolbens ist sehr wichtig, da eine fehlerhafte Positionierung des Kolbens zur Anwendung einer höheren oder geringeren als der empfohlenen Dosis führen kann.



8. Injektion unter vorsichtigem Drücken des Kolbens und mit konstantem Druck. Es darf kein zusätzlicher Druck ausgeübt werden, sobald der Kolben den Boden der Spritze erreicht hat. **Eine sichtbare Restlösung in der Spritze darf nicht verabreicht werden.**
9. Fertigspritze nur für einmaligen Gebrauch. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Fertigspritze kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/797/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Aflibercept*.

Eine Durchstechflasche enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,1 ml, entsprechend mindestens 4 mg Aflibercept. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, 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 isoosmotische 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) (Venenastverschluss [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 0,05 ml.

Die Behandlung mit Eylea wird mit drei aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert. Das Behandlungsintervall wird danach auf zwei Monate verlängert.

Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das 2-monatige Behandlungsintervall aufrecht erhalten oder entsprechend einem "Treat and Extend" Dosierungsschema weiter verlängern. Dabei werden die Injektionsintervalle in 2- oder 4-wöchigen Schritten verlängert, um einen stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befund aufrecht zu erhalten. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden.

Eine Verlaufskontrolle zwischen den einzelnen Injektionen ist nicht notwendig. Nach Ermessen des Arztes kann das Kontrollintervall häufiger sein als das Injektionsintervall.

Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten oder weniger als 4 Wochen zwischen den Injektionen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

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 0,05 ml.

Die Behandlung mit Eylea wird mit fünf aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate.

Der Arzt kann basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das 2-monatige Behandlungsintervall aufrecht erhalten oder entsprechend einem "Treat and Extend" Dosierungsschema individuell festlegen. Dabei werden die Behandlungsintervalle in der Regel in 2-wöchigen Schritten verlängert, um einen stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befund aufrecht zu erhalten. Für Behandlungsintervalle von mehr als 4 Monaten liegen begrenzte Daten vor. Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall entsprechend verkürzt werden. Behandlungsintervalle von weniger als 4 Wochen wurden nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

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 0,05 ml.

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 von Eylea 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 Lidsperrer (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 Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

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 Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml Injektionslösung). Das entnehmbare Volumen der Durchstechflasche ist die Menge, die aus der Durchstechflasche entnommen werden kann und nicht vollständig genutzt werden darf. Für die Eylea Durchstechflasche beträgt das entnehmbare Volumen mindestens 0,1 ml. **Die überschüssige Menge muss vor der Injektion der empfohlenen Dosis verworfen werden** (siehe Abschnitt 6.6).

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 der ebene Rand des Kolbens auf derselben Höhe ist wie die 0,05 ml Linie der Spritze (entsprechend 0,05 ml, d.h. 2 mg Aflibercept) (siehe Abschnitt 4.9 und 6.6).

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verworfen.

Zur Handhabung des Arzneimittels vor Verabreichung, 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 okulare oder periokulare Infektion.

Bestehende schwere intraokulare Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

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.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml). Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 6.6).

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.

Information über sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Sehr begrenzte Daten beim Menschen weisen darauf hin, dass Aflibercept in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen kann. Aflibercept ist ein großes Proteinmolekül und es ist zu erwarten, dass die Menge an Arzneimittel, die vom Säugling aufgenommen wird, gering ist. Die Auswirkungen von Aflibercept auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht bekannt.

Als Vorsichtsmaßnahme wird das Stillen während der Anwendung von Eylea nicht empfohlen.

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

Schwerwiegende okulare 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 %), Einblutung in die Retina (11 %), verminderte Sehschärfe (11 %), Augenschmerzen (10 %), Katarakt (8 %), erhöhter Augeninnendruck (8 %), Glaskörperabhebung (7 %) und Glaskörpertrübungen (7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten 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.

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) oder aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung.

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit ***	
Augen- erkrankungen	verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehaut- blutung, Augenschmerze n	Einriss des retinalen Pigmentepithels*, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhaut- degeneration, 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, Netzhauteninriss, 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

*** Aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung Berichte von Überempfindlichkeit einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria und in Einzelfällen schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen

Die Phase-III-Studien zur feuchten AMD zeigten eine erhöhte Inzidenz von Bindehautblutungen bei Patienten, die antithrombotische Arzneimittel erhielten. Diese erhöhte 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 inklusive Schlaganfall und Myokardinfarkt nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern.

Eine geringe Inzidenzrate arterieller thromboembolischer Ereignisse wurde in klinischen Studien mit Eylea bei Patienten mit feuchter AMD, DMÖ, RVV und mCNV beobachtet. Indikationsübergreifend wurde kein nennenswerter Unterschied zwischen Gruppen, die mit Aflibercept und den jeweiligen Vergleichsgruppen behandelt wurden, beobachtet.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 (siehe Abschnitt 6.6).

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 PlGF 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 (PlGF) 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. PlGF 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 PlGF und VEGF-A zu Synergieeffekten kommen. Weiter ist bekannt, dass PlGF 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 zentrale Netzhautdicke [CRT] 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 CRT 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 CRT 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 CRT wurden im zweiten Jahr der Studien weitgehend beibehalten.

Die ALTAIR-Studie wurde bei japanischen Patienten mit therapienaiver feuchter AMD durchgeführt und zeigte ähnliche Ergebnisse wie die VIEW-Studien mit 3 initialen monatlichen Injektionen von 2 mg Eylea, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate. Anschließend wurde die Behandlung entsprechend einem „Treat and Extend“-Schema mit variablen Behandlungsintervallen (2-wöchige oder 4-wöchige Anpassungsschritte) bis zu einem maximalen 16 Wochen Intervall nach vorselektierten Kriterien fortgesetzt. In Woche 52 wurde eine mittlere Abnahme der CRT mit Hilfe der OCT von -134,4 und -126,1 Mikrometer für die Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten gemessen. Der Anteil der Patienten ohne Flüssigkeit, im OCT gemessen, betrug 68,3 % bzw. 69,1 % in Woche 52 in der Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten. Die Reduktion der CRT wurde in beiden Behandlungsarmen im zweiten Jahr der ALTAIR-Studie im Allgemeinen aufrechterhalten.

In der ARIES-Studie wurde die Nicht-Unterlegenheit eines 2 mg Eylea „Treat and Extend“-Dosierungsschemas untersucht, das unmittelbar nach der Anwendung von drei initialen Injektionen im monatlichen Abstand und einer weiteren Injektion nach 2 Monaten initiiert wurde, und mit einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema verglichen, das nach einjähriger Behandlung initiiert wurde. Bei Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens einmal eine häufigere als die Q8-Dosierung benötigten, blieb die CRT weiterhin höher. Jedoch war die mittlere Abnahme der CRT vom Ausgangswert bis Woche 104 -160,4 Mikrometer, vergleichbar mit den Patienten, die mit Q8 oder weniger häufigen Intervallen behandelt wurden.

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, erhöhter vaskulärer Permeabilität, einem retinalen Ödem und Neovaskularisation assoziiert.

In Patienten, die mit 6 aufeinander folgenden monatlichen Injektionen von 2 mg Eylea behandelt wurden, wurde eine beständige, schnelle und deutliche morphologische Verbesserung (ermittelt durch Verbesserung der mittleren CRT) beobachtet. In Woche 24 war die Reduktion der CRT statistisch der jeweiligen Kontrollgruppe in allen drei Studien überlegen (COPERNICUS bei ZVV: -457 vs. -145 Mikrometer; GALILEO bei ZVV: -449 vs. -169 Mikrometer; VIBRANT bei VAV: -280 vs. -128 Mikrometer).

Die Abnahme der CRT im Vergleich zum Ausgangswert wurde bis zum Ende jeder Studie (Woche 100 in COPERNICUS, Woche 76 in GALILEO und Woche 52 in VIBRANT) aufrechterhalten.

Diabetisches Makulaödem

Das diabetische Makulaödem entsteht infolge einer diabetischen Retinopathie und 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, wurde ein schnelles und deutliches Ansprechen der Netzhautmorphologie (CRT, DRSS-Auswertung) beobachtet.

In den Studien VIVID^{DME} und VISTA^{DME} wurden bei mit Eylea behandelten Patienten statistisch signifikant größere mittlere Abnahmen der CRT vom Ausgangswert beobachtet als bei Patienten der Laserkontrolle. Diese betrugen 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 vorselektierter 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.

In der VIOLET-Studie wurden drei verschiedene Dosierungsschemata von Eylea 2 mg zur Behandlung des diabetischen Makulaödems nach einer mindestens einjährigen Behandlung mit kontinuierlichen Intervallen verglichen. Dabei wurde die Behandlung mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Dosen initiiert, gefolgt von einer Dosis alle 2 Monate. In Woche 52 und Woche 100 der Studie, d.h. im zweiten und dritten Behandlungsjahr, waren die mittleren Veränderungen der CRT für das „Treat and Extend“ (2T&E)-, *pro re nata* (2PRN)- bzw. 2Q8 Dosierungsschema mit -2,1, 2,2 und -18,8 Mikrometer in Woche 52 und 2,3, -13,9 und -15,5 Mikrometer in Woche 100 klinisch ähnlich.

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 CRT schon kurz nach Behandlungsbeginn ab. Dieser Effekt zeigte sich in Woche 24 zugunsten von Eylea (-79 Mikrometer in der Eylea-Gruppe und -4 Mikrometer in der Kontrollgruppe). Bis Woche 48 konnte der Effekt von Eylea aufrechterhalten werden. Zusätzlich verringerte sich die mittlere CNV Läsionsgröße.

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 (VIEW1 und VIEW2) untersucht, wobei insgesamt 2.412 Patienten behandelt und der Wirksamkeit entsprechend ausgewertet wurden (1.817 bei Eylea). Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 99 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 76 Jahren. In diesen klinischen Studien waren ungefähr 89 % (1.616/1.817) der Patienten, die in eine der Eylea-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, 65 Jahre oder älter und ungefähr 63 % (1.139/1.817) waren 75 Jahre oder älter. In jeder Studie wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1:1 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).

Im zweiten Studienjahr wurde bei den Patienten weiter die bei Studienbeginn randomisiert zugeteilte Dosis angewendet, allerdings basierend auf einem veränderten Dosierungsschema unter Berücksichtigung der funktionellen und morphologischen Wiederbehandlungskriterien und ein durch ein Protokoll definiertes maximales Dosierungsintervall von 12 Wochen.

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

In der VIEW1-Studie blieb in Woche 52 bei 95,1 % der Patienten der Eylea 2Q8-Gruppe das Sehvermögen im Vergleich zu 94,4 % der Patienten der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe erhalten. In beiden Studien war Eylea der gegenüber der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe nicht unterlegen und klinisch äquivalent.

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 gegenüber der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe nicht unterlegen und klinisch äquivalent.

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

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	Woche 52	Woche 96
Mittlere Anzahl an Injektionen seit Studienstart	7,6	11,2	12,3	16,5
Mittlere Anzahl an Injektionen (von Woche 52 bis 96)		4,2		4,7
Anteil der Patienten mit einem Verlust von < 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (PPS ^{A)})	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 mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	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

PPS: Per Protokoll Set

^{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 PPS entspricht

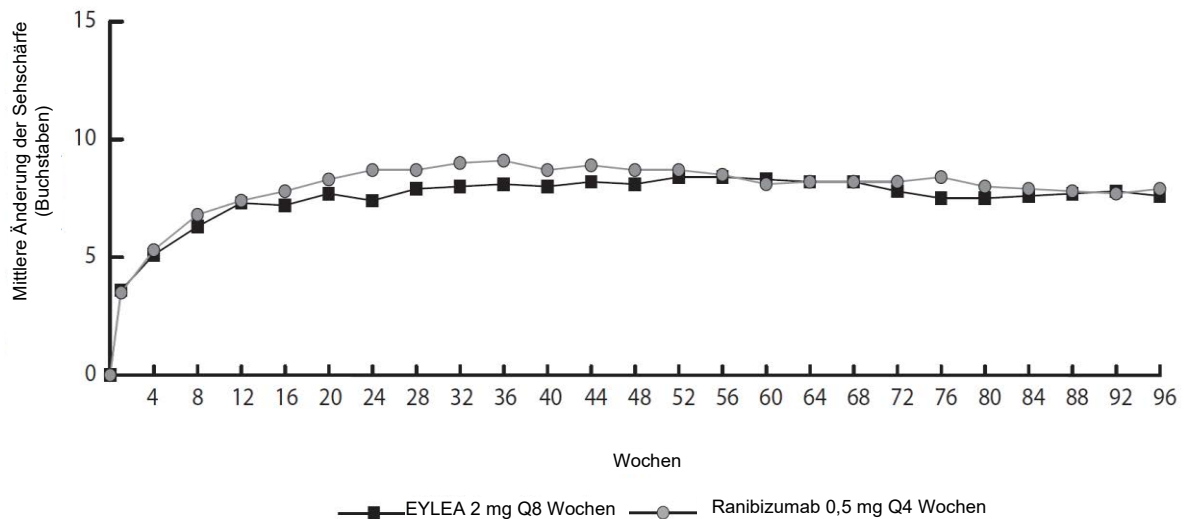
^{C)} Die Differenz ist der Wert aus der Eylea-Gruppe minus dem Wert aus der Ranibizumab-Gruppe. Ein positiver Wert favorisiert Eylea.

^{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

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



In einer Analyse der kombinierten Daten von VIEW1 und VIEW2 zeigte Eylea im Vergleich zum Ausgangswert klinisch relevante Änderungen beim vorbestimmten sekundären Wirksamkeitsendpunkt National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) ohne klinisch bedeutsame Unterschiede zu Ranibizumab. Das Ausmaß dieser Änderungen war mit denen veröffentlichter Studien vergleichbar und entsprach einer Verbesserung von 15 Buchstaben der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA).

Im zweiten Studienjahr konnte die Wirksamkeit bis zur Abschlussuntersuchung in Woche 96 aufrechterhalten werden. 2-4 % der Patienten erhielten alle Injektionen in monatlichem Abstand, ein Drittel der Patienten benötigte zumindest eine Injektion in monatlichem Abstand.

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

ALTAIR war eine 96-wöchige multizentrische, randomisierte, offene Studie bei 247 japanischen Patienten mit therapienaiver feuchter AMD, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Eylea mit zwei verschiedenen Intervallen (2 Wochen und 4 Wochen) eines „Treat and Extend“ Dosierungsschemas untersucht.

Alle Patienten erhielten drei aufeinander folgende monatliche Injektionen von 2 mg Eylea, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate. In Woche 16 wurden die Patienten 1:1 in zwei Behandlungsgruppen randomisiert: 1) Eylea „Treat and Extend“ mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 2) Eylea „Treat and Extend“ mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Die Verlängerung oder Verkürzung des Behandlungsintervalls wurde basierend auf visuellen und/oder anatomischen, durch ein Protokoll definierte Kriterien entschieden, wobei das maximale Behandlungsintervall 16 Wochen für beide Gruppen betrug.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren der Anteil der Patienten, die ≥ 15 Buchstaben nicht verloren haben, und der Anteil der Patienten, die mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert bis zur Woche 52 gewonnen haben.

In Woche 52 gewannen die Patienten im Behandlungsarm mit 2-wöchigen Anpassungsschritten durchschnittlich 9,0 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert gegenüber 8,4 Buchstaben in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten [LS Mittelwertdifferenz in Buchstaben (95 % KI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Der Anteil der Patienten, die nicht ≥ 15 Buchstaben in den beiden Behandlungsarmen verloren haben, war ähnlich (96,7 % in der Gruppe mit 2-wöchigen und 95,9 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten). Der Anteil der Patienten, die in Woche 52 ≥ 15 Buchstaben gewonnen haben, betrug 32,5 % in der Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 30,9 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Der Anteil der Patienten, bei denen sich das Behandlungsintervall auf 12 Wochen oder darüber hinaus verlängerte, lag bei 42,3 % in der Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 49,6 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Darüber hinaus wurden in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten bei 40,7 % der Patienten die Intervalle auf 16 Wochen ausgedehnt. Beim letzten Besuch bis Woche 52 hatten 56,8 % und 57,8 % der Patienten in der Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten ihre nächste Injektion im 12 Wochen Intervall oder darüber hinaus geplant.

Im zweiten Jahr der Studie wurde die Wirksamkeit im Allgemeinen bis einschließlich der letzten Bewertung in Woche 96 aufrecht erhalten, mit einem durchschnittlichen Gewinn von 7,6 Buchstaben für die Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 6,1 Buchstaben für die Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Der Anteil der Patienten, die ihr Behandlungsintervall auf 12 Wochen oder darüber hinaus verlängerten, betrug 56,9 % in der Gruppe mit 2-wöchigen Anpassungsschritten und 60,2 % in der Gruppe mit 4-wöchigen Anpassungsschritten. Beim letzten Besuch vor Woche 96 hatten 64,9 % und 61,2 % der Patienten in der Gruppe mit 2-wöchigen bzw. 4-wöchigen Anpassungsschritten ihre nächste Injektion im Abstand von 12 Wochen oder darüber hinaus geplant. Im zweiten Jahr der Behandlung erhielten die Patienten sowohl in der Gruppe mit 2-wöchigen als auch 4-wöchigen Anpassungsschritten durchschnittlich 3,6 bzw. 3,7 Injektionen. Über die 2-jährige Behandlungsdauer erhielten die Patienten durchschnittlich 10,4 Injektionen.

Das okuläre und systemische Sicherheitsprofil war den Zulassungsstudien VIEW1 und VIEW2 ähnlich.

ARIES war eine 104-wöchige multizentrische, randomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie bei 269 Patienten mit therapienaiver feuchter AMD, welche die Nicht-Unterlegenheit in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit untersuchte. Dabei wurde ein „Treat and Extend“ Dosierungsschema, das nach drei aufeinanderfolgenden monatlichen Dosen, gefolgt von einer Verlängerung auf ein 2-monatiges Behandlungsintervall, initiiert wurde, mit einem „Treat and Extend“ Dosierungsschema, das nach dem ersten Behandlungsjahr initiiert wurde, verglichen.

Die ARIES-Studie untersuchte auch den Anteil der Patienten, die nach der Entscheidung des Prüfarztes eine häufigere Behandlung als alle 8 Wochen benötigten. Von den 269 Patienten erhielten 62 Patienten mindestens einmal im Verlauf der Studie eine häufigere Dosierung. Diese Patienten verblieben in der Studie und erhielten nach bester klinischer Beurteilung durch den Prüfarzt eine Behandlung, jedoch nicht häufiger als alle 4 Wochen. Die Behandlungsintervalle dieser Patienten konnten danach wieder verlängert werden. Das durchschnittliche Behandlungsintervall nach der Entscheidung für eine häufigere Behandlung betrug 6,1 Wochen. In Woche 104 war die BCVA bei den Patienten, die im Verlauf der Studie mindestens einmal häufiger behandelt werden mussten, niedriger im Vergleich zu Patienten, bei denen dies nicht der Fall war. Die mittlere Veränderung der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert bis zum Ende der Studie betrug $+2,3 \pm 15,6$ Buchstaben. Von den häufiger behandelten Patienten blieb bei 85,5 % das Sehvermögen erhalten, d. h. sie verloren weniger als 15 Buchstaben, 19,4 % gewannen 15 Buchstaben oder mehr. Die Sicherheitsdaten der Patienten, die häufiger als alle 8 Wochen behandelt wurden, waren mit den Sicherheitsdaten in VIEW 1 und VIEW 2 vergleichbar.

Makulaödem infolge eines ZVV

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studien bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV (COPERNICUS und GALILEO) untersucht, wobei insgesamt 358 Patienten behandelt und

hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet wurden (217 bei Eylea). Das Alter der Patienten reichte von 22 bis 89 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren. 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. 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.

Nach 6 aufeinander folgenden 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 wurden alle Patienten behandelt, wenn die vorselektierten Kriterien erfüllt waren.

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

In beiden Studien war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von Eylea. Die maximale Verbesserung der Sehschärfe wurde nach 3 Monaten erreicht, mit nachfolgender Stabilisierung der Sehschärfe und CRT bis Monat 6. Der statistisch signifikante Unterschied blieb bis Woche 52 hindurch erhalten.

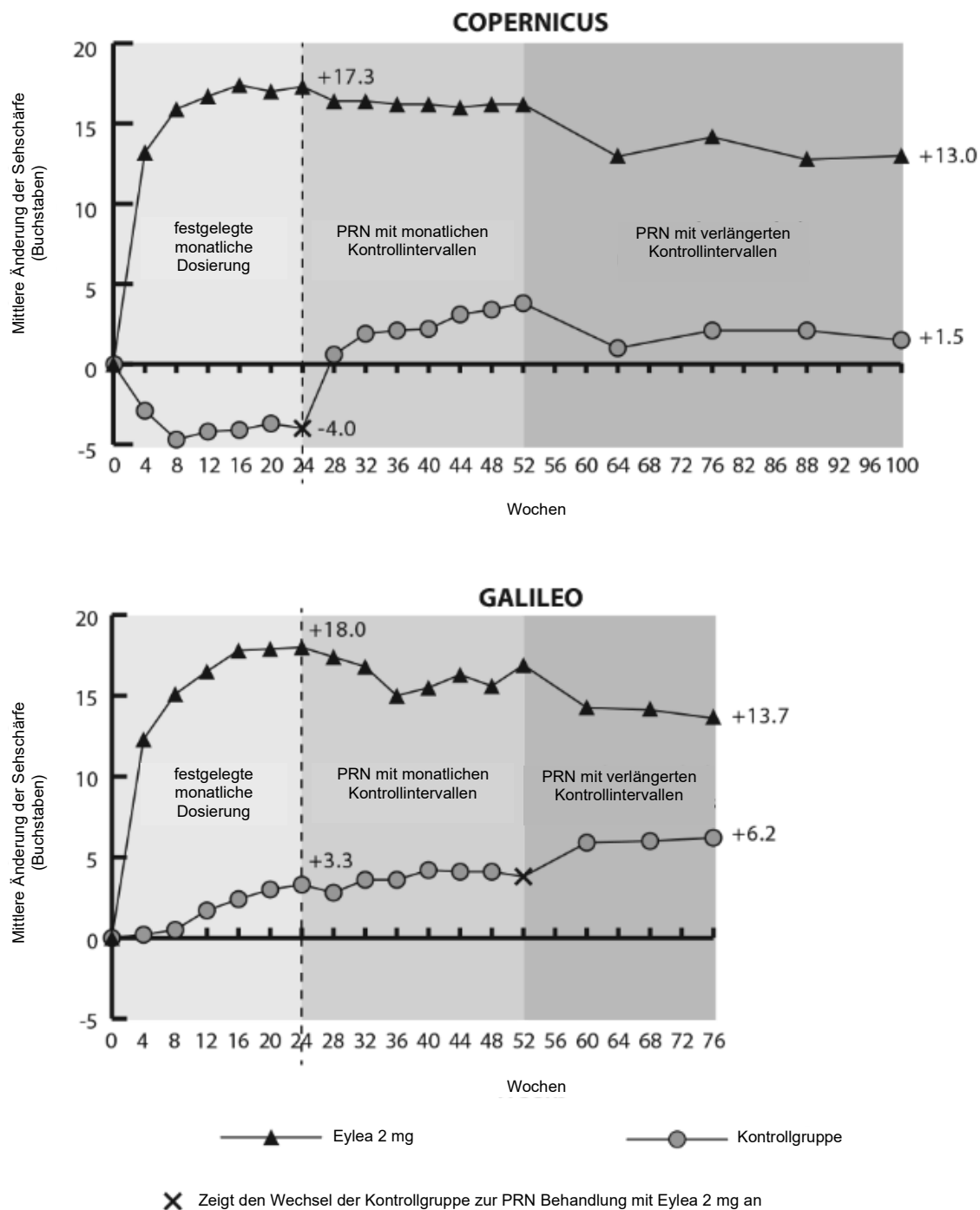
Ausführliche Ergebnisse der Analyse beider Studien sind in nachfolgender Tabelle 3 und Abbildung 2 zu finden.

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

Wirksamkeitsendpunkt	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 mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Gewichtete Differenz ^{A,B, E)} (95 % KI) p-Wert	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3, 42,6) p = 0,0004	
Mittlere Veränderung der BCVA ^{C)} , 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,E)} (95 % KI) p-Wert	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) p = 0,0070	

- 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 $\leq 20/200$)
- 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 Model 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 $\leq 20/200$)
- 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)



In der GALILEO Studie hatten 86,4 % (n = 89) der Eylea-Gruppe und 79,4 % (n = 54) der Scheinbehandlungsgruppe einen ZVV Perfusionsstatus zur Ausgangsmessung. In Woche 24 waren es 91,8 % (n = 89) in der Eylea-Gruppe und 85,5 % (n = 47) in der Scheinbehandlungsgruppe. Dieser Anteil wurde in Woche 76 mit 84,3 % (n = 75) in der Eylea-Gruppe und 84,0 % (n = 42) in der Scheinbehandlungsgruppe aufrechterhalten.

In der COPERNICUS Studie hatten 67,5 % (n = 77) der Eylea-Gruppe und 68,5 % (n = 50) der Scheinbehandlungsgruppe einen ZVV Perfusionstatus zur Ausgangsmessung. In Woche 24 waren es 87,4 % (n = 90) in der Eylea-Gruppe und 58,6 % (n = 34) in der Scheinbehandlungsgruppe. Dieser Anteil wurde in Woche 100 mit 76,8 % (n = 76) in der Eylea-Gruppe und 78 % (n = 39) in der Scheinbehandlungsgruppe aufrechterhalten. Ab Woche 24 konnten Patienten der Scheinbehandlungsgruppe eine Behandlung mit Eylea erhalten.

In den Subgruppen nach Perfusionstatus (unterteilt bei Ausgangsmessung in perfundiert/nicht perfundiert) war die positive Wirkung einer Eylea-Behandlung vergleichbar. Behandlungseffekte in allen auswertbaren Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangswert der Sehschärfe, ZVV Dauer) in jeder Studie waren im Allgemeinen konsistent mit den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

In der kombinierten Analyse der Daten von GALILEO und COPERNICUS konnten durch Eylea bedingte klinisch relevante Veränderungen im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich des vorsepezifizierten 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).

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 (VIBRANT), untersucht. Insgesamt wurden 181 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (91 mit Eylea). Das Alter der Patienten reichte von 42 bis 94 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren. 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. 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. Patienten der Laserkontrollgruppe konnten zusätzliche Laserkoagulationen (sogenannte "Bedarfs-Laser-Behandlung") ab Woche 12 erhalten, wobei das kürzeste Intervall 12 Wochen war. Basierend auf vorsepezifizierten Kriterien war es möglich, Patienten der Lasergruppe ab Woche 24 eine Bedarfsbehandlung mit 2 mg Eylea zukommen zu lassen. Diese wurde alle 4 Wochen für 3 Monate, nachfolgend alle 8 Wochen verabreicht.

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. Dabei war die Eylea-Gruppe der Laserkontrollgruppe für den primären Endpunkt überlegen.

Ein sekundärer Wirksamkeitsendpunkt war die Änderung der Sehschärfe in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert, die in der VIBRANT Studie zugunsten von Eylea statistisch signifikant war. Die Sehverbesserung trat schnell ein und erreichte ihren Höchstwert nach 3 Monaten mit Aufrechterhaltung des Effekts bis Monat 12.

Ab Woche 24 erhielten 67 Patienten der Lasergruppe die Bedarfsbehandlung mit Eylea (aktive Kontrolle/Eylea 2 mg Gruppe), was zu einer Verbesserung der Sehschärfe um ungefähr 5 Buchstaben von Woche 24 zu 52 führte.

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

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 Kontrolle (Laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	aktive Kontrolle (Laser)/ Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (%)	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 $\leq 20/200$)

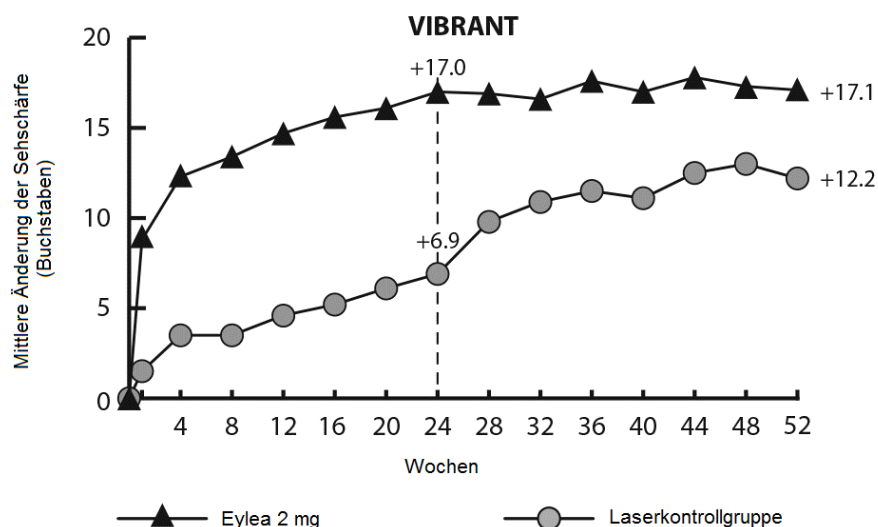
C) LS Mittelwertdifferenz und 95% KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Behandlungsgruppe, Kategorie BCVA Ausgangswert ($> 20/200$ und $\leq 20/200$) und Region (Nord-Amerika gegenüber Japan) als feste Effekte und Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate

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 vorsezifiziertes Kriterium erfüllten. Insgesamt erhielten 67 Patienten dieser Gruppe die Eylea Bedarfsbehandlung. Das kontinuierliche Regime für eine Bedarfsbehandlung mit Eylea war dreimal 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



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 aufrechterhalten. 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.

Diabetisches Makulaödem

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurden in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit DMÖ (VIVID^{DME} und VISTA^{DME}) untersucht. Insgesamt wurden 862 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar, darunter 576 mit Eylea. Das Alter der Patienten reichte von 23 bis 87 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren. In den 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. Bei der Mehrheit der Patienten beider Studien lag ein Typ II-Diabetes vor.

In beiden Studien 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 vorselektierten 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.

In beiden Studien war der primäre Wirksamkeitsendpunkt die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Beide Eylea-Gruppen (2Q8 und 2Q4) zeigten statistische Signifikanz und waren der Kontrollgruppe überlegen. Der Nutzen wurde bis Woche 100 hindurch erhalten.

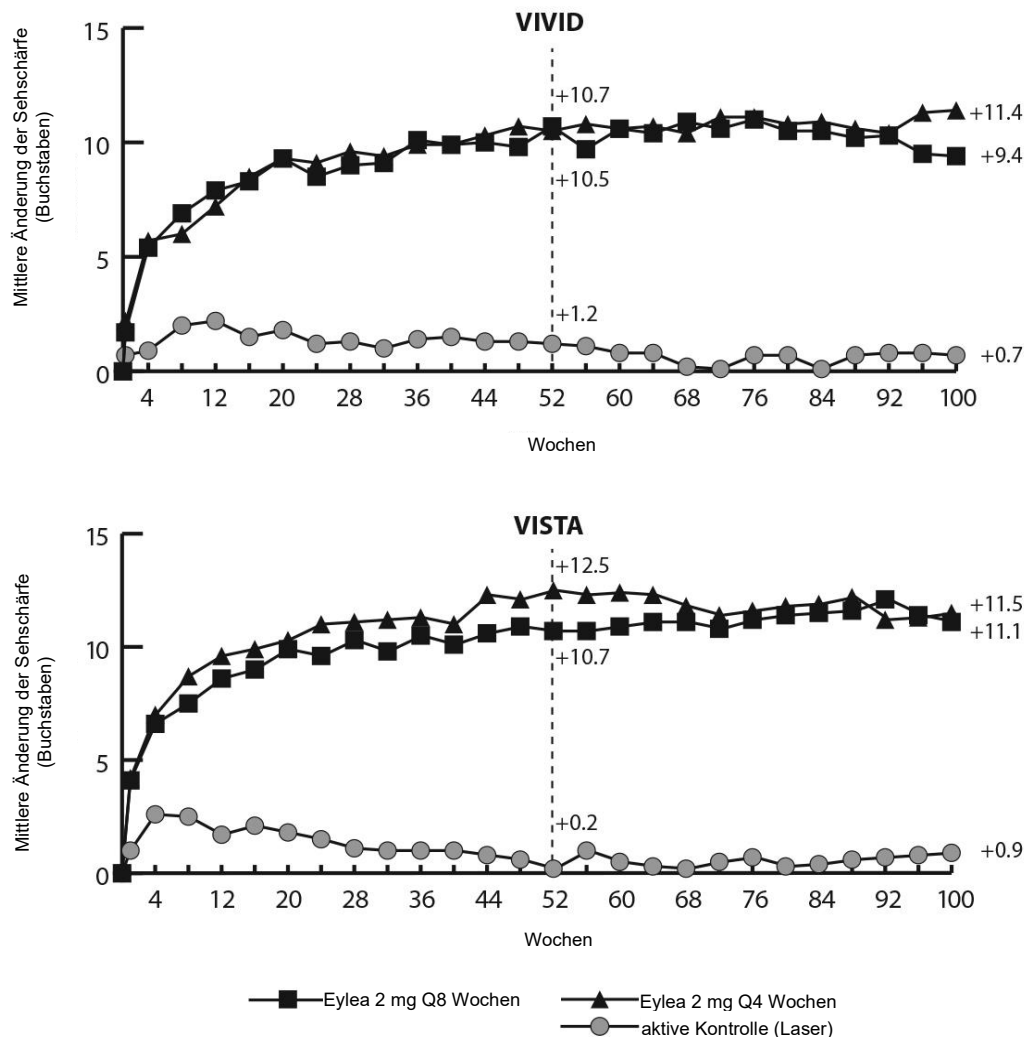
Ausführliche Ergebnisse der Analyse der VIVID^{DME} und VISTA^{DME} Studien sind in nachfolgender Tabelle 5 und Abbildung 4 zu finden.

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

Wirksamkeits- endpunkt	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 mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	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 Model 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

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



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 waren vergleichbar mit Behandlungseffekten bei Patienten, die nicht mit VEGF-Inhibitoren therapiert wurden.

Patienten mit beidseitiger Erkrankung konnten eine anti-VEGF Behandlung des Partnerauges erhalten, falls dies vom behandelten Arzt als erforderlich bewertet wurde. 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.

Eine unabhängige vergleichende Studie (DRCR.net Protocol T) wertete ein flexibles Dosierschema aus, das auf strikten OCT- und Visus Wiederbehandlungs-Kriterien beruht. In der Aflibercept-Behandlungsgruppe (n = 224) erhielten Patienten mit diesem Behandlungsschema bis Woche 52 durchschnittlich 9,2 Injektionen, was der Anzahl der Injektionen in der Eylea 2Q8-Gruppe von VIVID^{DME} und VISTA^{DME} ähnlich ist. Dabei war die Gesamtwirksamkeit der Aflibercept-Behandlungsgruppe von Protocol T mit der Eylea 2Q8-Gruppe von VIVID^{DME} und VISTA^{DME} vergleichbar. In Protocol T wurde ein mittlerer Visusgewinn von 13,3 Buchstaben beobachtet, wobei 42 % der Patienten mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert gewannen. Ergebnisse zur Sicherheit zeigten, dass die Gesamtinzidenz der okularen und nicht-okularen Nebenwirkungen (inklusive ATEs) in allen Behandlungsgruppen in jeder der Studien und zwischen den Studien vergleichbar war.

In der VIOLET-Studie, einer 100-wöchigen multizentrischen, randomisierten, offenen, aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit diabetischem Makulaödem, wurden drei verschiedene Dosierungsschemata von Eylea 2 mg zur Behandlung des diabetischen Makulaödems nach einer einjährigen Behandlung mit kontinuierlichen Intervallen verglichen. Dabei wurde die Behandlung mit 5 aufeinanderfolgenden monatlichen Dosen initiiert, gefolgt von einer Dosis alle 2 Monate. Die Studie untersuchte die Nicht-Unterlegenheit von Eylea 2 mg nach einem "Treat and Extend" Dosierungsschema (2T&E) und einem Dosierungsschema nach Bedarf (2PRN) im Vergleich zu Eylea 2 mg, das alle 8 Wochen (2Q8) dosiert wurde, für das zweite und dritte Jahr der Behandlung. Beim 2T&E Schema wurden die Injektionsintervalle mindestens 8 Wochen beibehalten und basierend auf dem klinischen und morphologischen Befund schrittweise verlängert, beim 2PRN Schema wurden die Patienten alle 4 Wochen beobachtet und basierend auf dem klinischen und morphologischen Befund nach Bedarf injiziert.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert) betrug $0,5 \pm 6,7$ Buchstaben in der 2T&E-Gruppe und $1,7 \pm 6,8$ Buchstaben in der 2PRN-Gruppe im Vergleich zu $0,4 \pm 6,7$ Buchstaben in der 2Q8-Gruppe, wobei eine statistische Nicht-Unterlegenheit ($p < 0,0001$ für beide Vergleiche; NI-Marge 4 Buchstaben) erreicht wurde. Die Veränderungen der BCVA in Woche 100 im Vergleich zum Ausgangswert waren konsistent mit den Ergebnissen der Woche 52: $-0,1 \pm 9,1$ Buchstaben in der 2T&E-Gruppe und $1,8 \pm 9,0$ Buchstaben in der 2PRN-Gruppe im Vergleich zu $0,1 \pm 7,2$ Buchstaben in der 2Q8-Gruppe. Die mittlere Anzahl der Injektionen über 100 Wochen betrug 12,3, 10,0 und 11,5 für die 2Q8-, 2T&E- bzw. 2PRN-Gruppe.

Das okulare und systemische Sicherheitsprofil in allen 3 Behandlungsgruppen war den Zulassungsstudien VIVID und VISTA ähnlich.

In der 2T&E-Gruppe lag die Verlängerung und Verkürzung der Injektionsintervalle im Ermessen des Prüfarztes; in der Studie wurden Verlängerungsschritte von 2 Wochen empfohlen.

Myope choroidale Neovaskularisation

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studie bei therapienaiven, asiatischen Patienten mit mCNV untersucht. 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. 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.

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.

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 aufrechterhalten.

Ausführliche Ergebnisse der Analyse der MYRROR Studie sind in nachfolgender Tabelle 6 und Abbildung 5 zu finden.

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

Wirksamkeitsendpunkt	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 ^{B)} , 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 mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	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

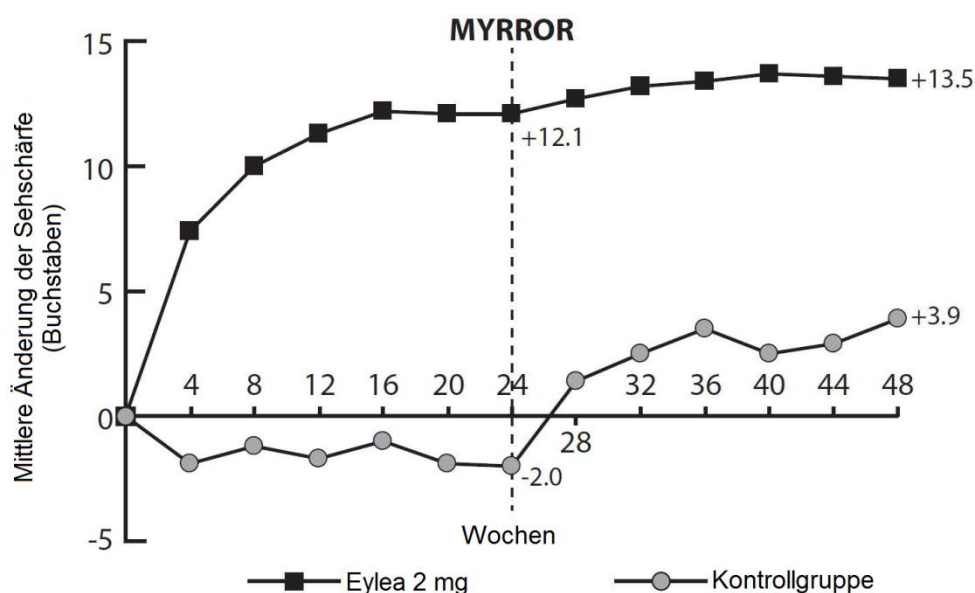
^{C)} LS: Kleinstquadrat-Mittelwert abgeleitet aus ANCOVA

^{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)



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 systemischen 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 Dosisgabe 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 Verstoffwechselung 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 Menschen 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 (E 432)
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.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden 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

Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (aus elastischem Gummi) und einer 18 G-Filternadel. Jede Durchstechflasche enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,1 ml. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche + 1 Filternadel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch in einem Auge.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml). Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden.

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

Filternadel:

BD stumpfe Filter (Füll)-Nadel, nicht zur Injektion in die Haut.

Die BD stumpfe Filter (Füll)-Nadel nicht autoklavieren.

Die Filternadel ist nicht pyrogen. Bei Beschädigung von Einzelverpackungen nicht verwenden. Verwendete BD stumpfe Filter (Füll)-Nadel in einem geprüften Sicherheitsbehälter entsorgen.

Vorsicht: Erneute Verwendung der Filternadel kann zu Infektionen oder anderen Erkrankungen/Verletzungen führen.

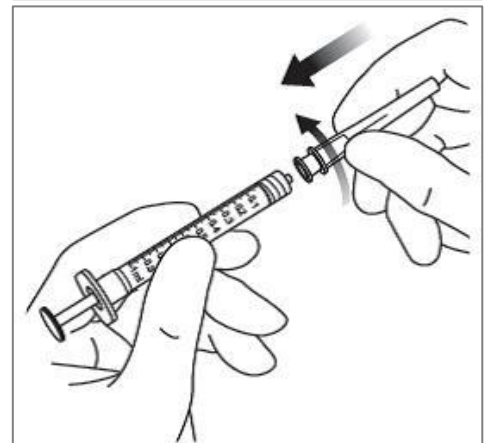
Für die intravitreale Injektion ist eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel zu verwenden.

Anweisungen zur Anwendung der Durchstechflasche:

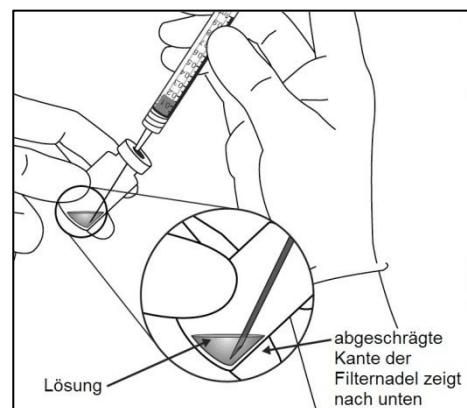
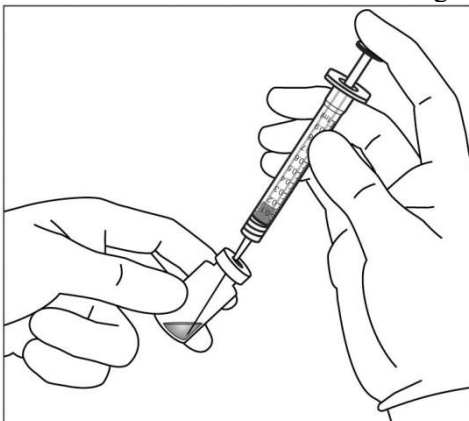
1. Die Kunststoffkappe entfernen und den Gummistopfen der Durchstechflasche von außen desinfizieren.



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

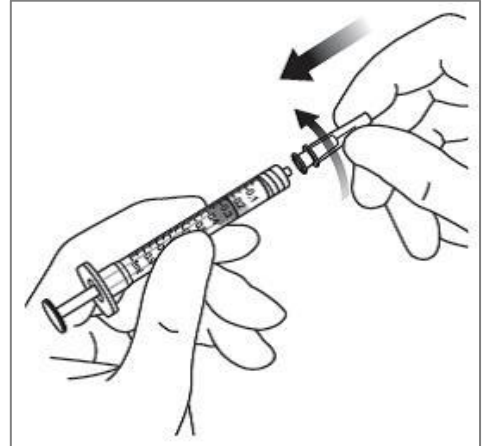


3. Die Filternadel durch die Mitte des Durchstechflaschen-Stopfens stechen, bis die Nadel vollständig in die Durchstechflasche eingeführt ist und die Spitze den Boden oder die Unterkante der Durchstechflasche berührt.
4. Unter sterilen Bedingungen den gesamten Inhalt der Eylea-Durchstechflasche in die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

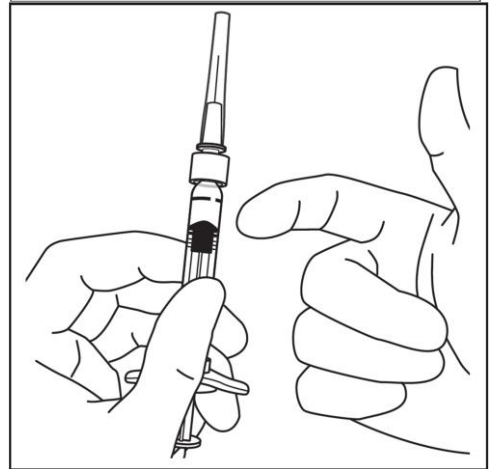


5. Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit auch die Filternadel vollständig entleert wird.

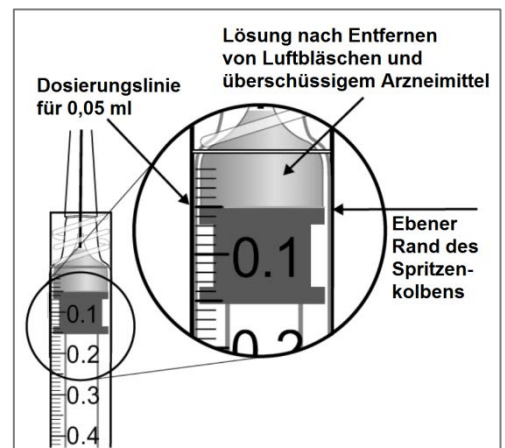
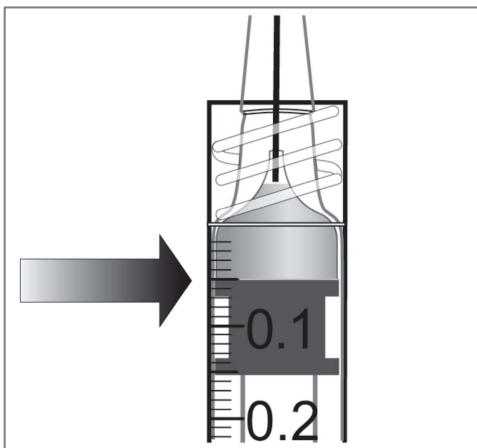
6. Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen.
Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.
7. Unter sterilen Bedingungen eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spitze der Spritze aufschrauben.



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 der ebene Rand des Kolbens auf derselben Höhe ist wie die 0,05 ml-Linie der Spritze.



10. Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
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
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung
Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 114,3 mg Aflibercept*.

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 30,1 mg Aflibercept in 0,263 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,07 ml, in denen 8 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 21 mg Aflibercept in 0,184 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,07 ml, in denen 8 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.

*Aflibercept ist ein 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)

Klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe, isoosmotische Lösung mit einem pH-Wert von 5,8.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung

- der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (nAMD) (siehe Abschnitt 5.1)
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg Aflibercept, entsprechend 0,07 ml Lösung. Für die Anwendungsgebiete nAMD und DMÖ ist die Dosierung gleich. Die 8-mg-Dosierung erfordert die Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml.

Die Behandlung mit Eylea wird mit 3 aufeinanderfolgenden monatlichen Injektionen initiiert. Danach kann der Arzt basierend auf dem funktionellen und/oder morphologischen Befund das Injektionsintervall auf bis zu 4 Monate verlängern. Anschließend können unter Aufrechterhaltung eines stabilen funktionellen und/oder morphologischen Befundes die Behandlungsintervalle, wie z.B. mit einem „Treat and Extend“-Dosierungsschema, weiter auf bis zu 5 Monate verlängert werden (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn sich der funktionelle und/oder morphologische Befund verschlechtert, sollte das Behandlungsintervall nach Ermessen des Arztes entsprechend verkürzt werden. Das kürzeste Intervall zwischen 2 Injektionen beträgt in der Erhaltungsphase 2 Monate.

Monatliche Injektionen von Eylea 8 mg für mehr als 3 aufeinanderfolgende Injektionen wurden nicht untersucht.

Die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen sollte sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem Ermessen des Arztes richten. Für Fälle, in denen eine Behandlung ausgesetzt werden sollte, siehe Abschnitt 4.4.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung wurden keine speziellen Studien durchgeführt. Verfügbare Daten weisen nicht darauf hin, dass bei diesen Patienten eine Anpassung der Eylea-Dosis erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea 114,3 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es gibt in den Anwendungsgebieten nAMD und DMÖ keinen relevanten Nutzen von Eylea 114,3 mg/ml bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Eylea ist nur als intravitreale Injektion anzuwenden.

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 Lidsperrer (oder ein vergleichbares Instrument) werden empfohlen.

Die Injektionskanüle wird 3,5 bis 4,0 mm posterior zum Limbus in den Glaskörper eingebracht, dabei sollte der horizontale Meridian vermieden und in Richtung Bulbusmitte gezielt werden. Danach wird das Injektionsvolumen von 0,07 ml injiziert. 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 Sehnervenkopfes oder einer Tonometrie bestehen. Für den Bedarfsfall sollte steriles Besteck zur Durchführung einer Parazentese zur Verfügung stehen.

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 oder Fertigspritze sollte nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Nach der Injektion ist nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zur Handhabung des Arzneimittels vor Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Okulare oder periokulare Infektion.
- Bestehende schwere intraokulare Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Durch die intravitreale Injektion bedingte Reaktionen

Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Eylea, wurden mit Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, Netzhautablösung, Einriss der Netzhaut und traumatischer Katarakt in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Eylea sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Die Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis oder auf eines der oben aufgeführten Ereignisse hinweisen, und sollten angemessen behandelt werden.

Erhöhter Augeninnendruck

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

Immunogenität

Da Aflibercept ein therapeutisches Protein ist, besteht die Möglichkeit einer Immunogenität (siehe Abschnitt 5.1). Patienten sollten 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit nAMD und DMÖ, die innerhalb der letzten 6 Monate einen Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken oder einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte hatten. Die Behandlung entsprechender Patienten sollte mit Umsicht erfolgen.

Bilaterale Behandlung

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer bilateralen Behandlung mit Eylea 114,3 mg/ml je Auge wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Falls beide Augen gleichzeitig behandelt werden, kann die systemische Exposition und damit das Risiko systemischer Nebenwirkungen erhöht sein.

Gleichzeitige Anwendung anderer Anti-VEGF-Arzneimittel

Es liegen begrenzte Erfahrungen zur gleichzeitigen Anwendung von Eylea mit anderen Anti-VEGF Arzneimitteln (systemisch oder okular) vor.

Aussetzen der Behandlung

In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt werden:

- bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe
- bei rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulaforamina Stadium 3 oder 4
- bei einem Einriss der Retina
- bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten Läsion ausmacht
- bei einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff innerhalb der vergangenen oder kommenden 28 Tage.

Einriss des retinalen Pigmentepithels

Zu den Risikofaktoren, die nach einer Anti-VEGF-Therapie bei nAMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Therapie mit Aflibercept ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Eylea 114,3 mg/ml eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Personengruppen mit begrenzten Daten

Es gibt nur begrenzte Erfahrungen mit Eylea bei der Behandlung von 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 Makulaforamen hatten. Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Eylea bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte diese fehlenden Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Eylea 114,3 mg/ml eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten zur Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Eylea 114,3 mg/ml sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

Sehr begrenzte Daten beim Menschen weisen darauf hin, dass Aflibercept in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen kann. Aflibercept ist ein großes Proteinmolekül und es ist zu erwarten, dass die Menge an Arzneimittel, die vom Säugling aufgenommen wird, gering ist. Die Auswirkungen von Aflibercept auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht bekannt.

Als Vorsichtsmaßnahme wird das Stillen während der Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien mit hohen systemischen Expositionen weisen darauf hin, dass Aflibercept die männliche und weibliche Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Injektion von Eylea hat aufgrund möglicher, vorübergehender Sehstörungen im Zusammenhang mit der Injektion oder der Augenuntersuchung einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis sich ihr Sehvermögen wieder ausreichend erholt hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren Katarakt (8,2 %), Einblutung in die Retina (3,6 %), erhöhter Augeninnendruck (2,8 %), Glaskörperblutung (1,2 %), subkapsuläre Katarakt (0,9 %), Kernkatarakt (0,6 %), Netzhautablösung (0,6 %) und Netzhautereinriss (0,5 %).

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen der mit Eylea 114,3 mg/ml behandelten Patienten waren Katarakt (8,2 %), verminderte Sehschärfe (4,4 %), Glaskörpertrübungen (4,0 %), Bindehautblutung (3,8 %), Glaskörperabhebung (3,7 %), Einblutung in die Retina (3,6 %), erhöhter Augeninnendruck (2,8 %) und Augenschmerzen (2,0 %).

Das in den 3 klinischen Studien beobachtete Sicherheitsprofil war bei Patienten, die mit Eylea 114,3 mg/ml (N = 1 217) und Eylea 40 mg/ml (N = 556) behandelt wurden, sowie bei Patienten mit nAMD und DMÖ ähnlich.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt 1 217 Patienten, die mit Eylea 114,3 mg/ml behandelt wurden, bildeten die Sicherheitspopulation in 3 klinischen Phase-II/III-Studien (CANDELA, PULSAR, PHOTON). Die unten aufgeführten Sicherheitsdaten schließen alle Nebenwirkungen ein, die aller Wahrscheinlichkeit nach auf den Injektionsvorgang oder das Arzneimittel zurückzuführen sind und berichtet wurden.

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und der Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Alle während der Behandlung mit Eylea 114,3 mg/ml aufgetretenen Nebenwirkungen, über die bei Patienten mit nAMD oder DMÖ in Phase-II/III-Studien berichtet wurde

Systemorgan- klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit*		
Augen- erkrankungen	Katarakt, Anstieg des Augeninnendrucks, Glaskörpertrübung, Glaskörperabhebung, Glaskörperblutung, Einblutung in die Retina, Verminderte Sehschärfe, Augenschmerzen, Bindehautblutung, Keratitis punctata, Hornhautabrasion	Netzhautablösung, Netzhautenriss, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, Vitritis, Kortikale Katarakt, Kernkatarakt, Subkapsuläre Katarakt, Hornhauterosion, Verschwommenes Sehen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, Erhöhter Tränenfluss, Blutung an der Injektionsstelle, Bindehauthyperämie, Augenlidödem, Okulare Hyperämie, Reizung an der Injektionsstelle	Hornhautödem, Linsentrübungen, Netzhautdegeneration, Reizung des Augenlids

* Berichte von Überempfindlichkeit einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria.

Die folgenden Nebenwirkungen von Eylea 40 mg/ml sind auch bei Eylea 114,3 mg/ml zu erwarten, wurden in den klinischen Studien zu Eylea 114,3 mg/ml jedoch nicht berichtet: abnorme Empfindung im Auge, Hornhautepitheldefekt, Schwebeteilchen in der Vorderkammer, Endophthalmitis, Erblindung, traumatische Katarakt, Hypopyon, schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Beschreibung ausgesuchter Nebenwirkungen

Produktklassenbezogene Nebenwirkungen

Arterielle thromboembolische Ereignisse (ATE) sind Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der systemischen VEGF-Hemmung in Verbindung stehen. Es besteht ein theoretisches Risiko von ATE inklusive Schlaganfall und Myokardinfarkt nach intravitrealer Anwendung von VEGF-Hemmern. Eine geringe Inzidenzrate von ATE wurde in klinischen Studien mit Aflibercept bei Patienten mit nAMD und DMÖ beobachtet. Indikationsübergreifend wurde kein nennenswerter Unterschied zwischen den mit Eylea 114,3 mg/ml behandelten Gruppen und den mit Eylea 40 mg/ml behandelten Vergleichsgruppen beobachtet.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 6.6).

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.

Wirkmechanismus

Der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und der Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) 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. PlGF bindet nur an VEGFR-1, welcher 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. PlGF kann unabhängig davon den VEGFR-1 aktivieren, um eine Entzündungsreaktion in der Netzhaut zu fördern. Weiter ist bekannt, dass PlGF bei pathologischen Zuständen wie nAMD, diabetischer Retinopathie (DR), DMÖ und retinalem Venenverschluss (RVV) erhöht ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

In tierexperimentellen Studien kann Aflibercept die pathologische Neovaskularisation und die vaskuläre Leckage bei einer Reihe verschiedener Modelle von Augenerkrankungen verhindern.

nAMD

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

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Aflibercept 114,3 mg/ml, angewendet alle 12 (8Q12) und alle 16 (8Q16) Wochen, werden im Vergleich zu Aflibercept 40 mg/ml, angewendet alle 8 Wochen (2Q8), für das Anwendungsgebiet nAMD beschrieben. Diese Wirkungen werden als Veränderung der CNV-Größe in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert, als Veränderung der gesamten Läsionsfläche in Woche 48, 60 und 96 im Vergleich zum Ausgangswert und als Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt.

In der gepoolten Gruppe der mit 8Q12 oder 8Q16 behandelten Patienten betrug die Reduktion der CNV-Größe (LS-Mittelwert, basierend auf einem gemischten Modell für wiederholte Messungen [MMRM; *mixed model repeated measures*]) in Woche 12 -1,63 mm² im Vergleich zu -1,17 mm² bei den mit 2Q8 behandelten Patienten.

Tabelle 2: Pharmakodynamische Parameter (vollständiges Analyseset) in der PULSAR-Studie

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Veränderung der gesamten Läsionsfläche im Vergleich zum Ausgangswert [mm²]				
LS-Mittelwert ^A	12	-0,55		-0,30
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS-Mittelwert (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS-Mittelwert (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
LS-Mittelwert (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A LS-Mittelwert, KI und p-Wert basierend auf einem MMRM mit der Messung des Ausgangswerts der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) als Kovariate, der Behandlungsgruppe als Faktor, der Visite und den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-Ausgangswert) als feste Faktoren sowie Termen für die Interaktion zwischen BCVA-Ausgangswert und Visite und für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

^B Die absolute Differenz ist die Eylea 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppe minus die 2Q8-Gruppe.

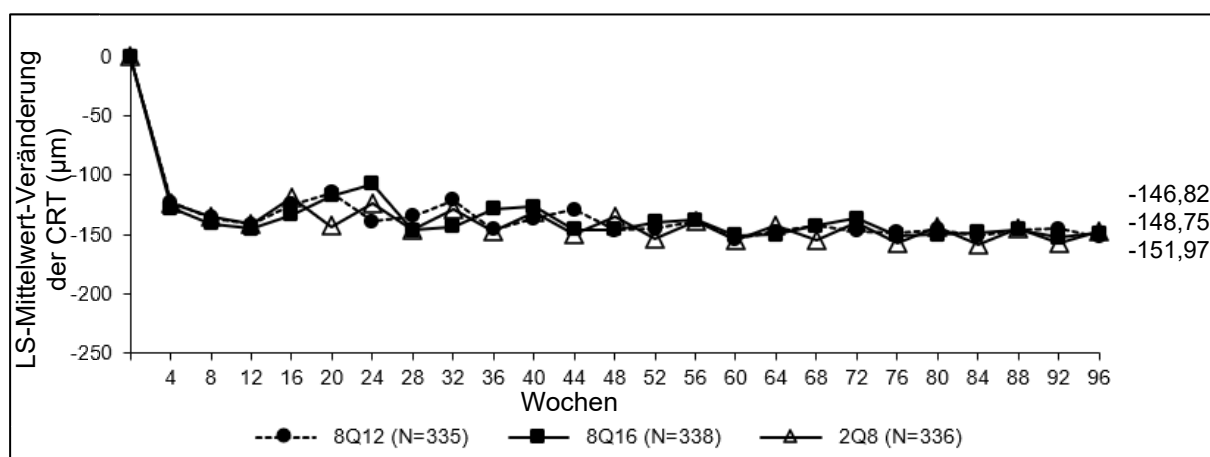
KI: Konfidenzintervall

LS: Kleinste Quadrate

SD: Standardabweichung

SE: Standardfehler

Abbildung 1: LS-Mittelwert-Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) vom Ausgangswert bis Woche 96 (vollständiges Analyseset) in der PULSAR-Studie



DMÖ

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

Die pharmakodynamischen Wirkungen von Aflibercept 114,3 mg/ml, angewendet alle 12 (8Q12) und alle 16 (8Q16) Wochen, werden im Vergleich zu Aflibercept 40 mg/ml, angewendet alle 8 Wochen (2Q8), für das Anwendungsgebiet DMÖ beschrieben. Diese Wirkungen werden als Veränderung der Leakage-Fläche in Woche 48, 60 und 96 im Vergleich zum Ausgangswert dargestellt.

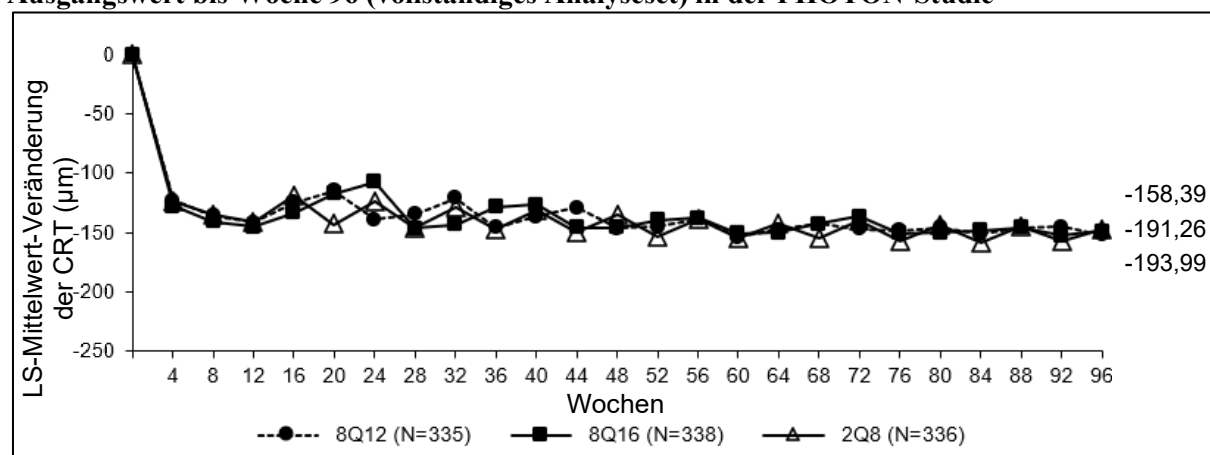
Tabelle 3: Pharmakodynamische Parameter (vollständiges Analyseset) in der PHOTON-Studie

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Veränderung der Leakage-Fläche^A im Vergleich zum Ausgangswert [mm²]				
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

^A basierend auf Fluoreszenzangiographie-Messungen

SD: Standardabweichung

Abbildung 2: LS-Mittelwert-Veränderung der zentralen Netzhautdicke (CRT) vom Ausgangswert bis Woche 96 (vollständiges Analyseset) in der PHOTON-Studie



Immunogenität

Nach einer bis zu 96-wöchigen Behandlung mit Eylea 114,3 mg/ml wurden bei 2,5 % bis 4,4 % der Patienten, die wegen DMÖ und nAMD behandelt wurden, therapiebedingte Antikörper gegen Eylea

114,3 mg/ml nachgewiesen. Es wurden keine Hinweise auf einen Einfluss von Anti-Drug-Antikörpern auf die Pharmakokinetik, Wirksamkeit oder Sicherheit beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

nAMD

Studienziele

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea 114,3 mg/ml wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studie (PULSAR) bei Patienten mit therapienaiver nAMD untersucht.

Das primäre Ziel war die Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit der Veränderung der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) bei Patienten mit nAMD, die mit Eylea 114,3 mg/ml in Intervallen von 12 (8Q12) oder 16 (8Q16) Wochen im Vergleich zu Eylea 40 mg/ml alle 8 Wochen behandelt wurden.

Sekundäre Ziele waren die Untersuchung der Wirkung von Eylea 114,3 mg/ml auf morphologische und andere funktionelle Parameter im Vergleich zu Eylea 40 mg/ml sowie die Bewertung der Sicherheit, Immunogenität und Pharmakokinetik von Aflibercept.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der BCVA in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen anhand des Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Buchstaben-Scores.

Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Veränderung der BCVA in Woche 60 im Vergleich zum Ausgangswert und der Anteil der Patienten ohne intraretinale Flüssigkeit (IRF) und ohne subretinale Flüssigkeit (SRF) im zentralen Teilfeld in Woche 16.

Weitere sekundäre Endpunkte waren unter anderen der Anteil der Patienten, die in Woche 48 mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert gewonnen haben, der Anteil der Patienten, die in Woche 48 einen ETDRS-Buchstaben-Score von mindestens 69 (ungefähres Snellen Äquivalent 20/40) erreichten und die Veränderung des Gesamtscores des National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert.

In der PULSAR-Studie wurden insgesamt 1 009 Patienten behandelt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 einer von 3 parallelen Behandlungsgruppen zugeordnet:

1. Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml alle 12 Wochen (8Q12)
2. Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml alle 16 Wochen (8Q16)
3. Anwendung von Eylea 40 mg/ml alle 8 Wochen (2Q8)

Alle Patienten erhielten 3 initiale Injektionen der ihnen zugewiesenen Dosis in 4-wöchigen Intervallen. Das Intervall der 8Q12- und der 8Q16-Gruppen war gemäß Studienprotokoll zu verkürzen, wenn beide der folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Verlust von > 5 Buchstaben der BCVA ab Woche 12 und
2. Zunahme der CRT um > 25 µm ab Woche 12 oder neue foveale Blutung oder neue foveale Neovaskularisation.

Unabhängig davon, ob die Intervalle der Patienten in Jahr 1 beibehalten oder verkürzt wurden, waren gemäß Studienprotokoll alle Patienten der 8Q12- und der 8Q16-Gruppen für eine Intervallverlängerung (in 4-wöchigen Schritten) ab Woche 52 geeignet, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Verlust von < 5 Buchstaben der BCVA ab Woche 12 und
2. keine Flüssigkeit im zentralen Teilfeld in der optischen Kohärenztomographie (OCT) und
3. keine neu aufgetretene foveale Blutung oder foveale Neovaskularisation.

Bei Patienten, welche die Kriterien für eine Intervallverkürzung oder -verlängerung nicht erfüllten, wurde das Dosierungsintervall beibehalten. Der Mindestabstand zwischen den Injektionen betrug in allen Gruppen 8 Wochen.

Patienten mit bilateraler Erkrankung konnten für das andere Auge eine Behandlung mit Eylea 40 mg/ml oder einem anderen Anti-VEGF-Arzneimittel erhalten.

Patientenmerkmale bei Studienbeginn

Die Patienten waren 50 bis 96 Jahre alt, wobei der Mittelwert 74,5 Jahre betrug. Ungefähr 92 % (309/335) und 87 % (295/338) der Patienten, die in die 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppen randomisiert wurden, waren 65 Jahre oder älter, und ungefähr 51 % (172/335) und 51 % (171/338) waren 75 Jahre oder älter.

Ergebnisse

Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 48 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) bzw. 7,0 (6,9) Injektionen.

In Woche 48 behielten 79,4 % der Patienten in der 8Q12-Gruppe die Q12-Intervalle bei, während 76,6 % der Patienten in der 8Q16-Gruppe die Q16-Intervalle beibehielten.

Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 60 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) bzw. 9,0 (8,8) Injektionen.

In Woche 60 wurde das Behandlungsintervall bei 43,1 % der Patienten in der 8Q12-Gruppe auf 16 Wochen verlängert, und bei 38,5 % der Patienten in der 8Q16-Gruppe wurde das Behandlungsintervall auf 20 Wochen verlängert.

Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 96 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) bzw. 13,0 (12,8) Injektionen.

In Woche 96 hatten in den gepoolten 8Q12- und 8Q16-Gruppen 71,0 % der Patienten ein Behandlungsintervall von ≥ 16 Wochen, 46,8 % der Patienten ein Behandlungsintervall von ≥ 20 Wochen und 27,8 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 24 Wochen erreicht, wobei der funktionelle und anatomische Befund erhalten blieben.

Die Behandlung mit 8Q12 und 8Q16 war der Behandlung mit 2Q8 in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „mittlere Veränderung der BCVA in Woche 48“ und den wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkt „mittlere Veränderung der BCVA in Woche 60“ nicht unterlegen und klinisch gleichwertig. Der Behandlungseffekt von Eylea 114,3 mg/ml auf die mittlere Veränderung der BCVA blieb bis Woche 96 erhalten.

Darüber hinaus war die Behandlung mit Eylea (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen) der Behandlung mit 2Q8 in Bezug auf den wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkt „Anteil der Patienten ohne intraretinale Flüssigkeit (IRF) und ohne subretinale Flüssigkeit (SRF) im zentralen Teilfeld in Woche 16“ überlegen (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Wirksamkeitsendpunkte der PULSAR-Studie

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS-Buchstaben-Score im Vergleich zum Ausgangswert ^D				
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS-Mittelwert (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-Wert (einseitiger Nicht-Unterlegenheitstest mit einer Grenze von 4 Buchstaben) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS-Mittelwert (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-Wert (einseitiger Nicht-Unterlegenheitstest mit einer Grenze von 4 Buchstaben) ^{A,B}		0,0002	< 0,0001	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
LS-Mittelwert (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Patienten ohne IRF und ohne SRF im zentralen Teilfeld ^D				
Anteil (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		11,7 % (5,3 %; 18,2 %)		
p-Wert (einseitiger Überlegenheitstest) ^{B, C}		0,0002		
Anteil (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		11,7 % (4,5 %; 18,9 %)	7,5 % (0,1 %; 14,8 %)	
Anteil (LOCF)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Anteil (LOCF)	96	69,6 %	63,6 %	66,5 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		3,0 % (-4,1 %; 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 %; 4,2 %)	
Patienten, die einen ETDRS-Buchstaben-Score von mindestens 69 (ungefähres Snellen Äquivalent 20/40) erreichten ^D				
Anteil (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-0,2 % (-6,6 %; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %; 4,0 %)	
Anteil (LOCF)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	
Anteil (LOCF)	96	53,3 %	53,1 %	56,7 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-2,7 % (-9,4 %; 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 %; 4,2 %)	
Patienten mit einem Gewinn von mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert ^D				
Anteil (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-1,7 % (-7,8 %; 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %; 5,1 %)	
Anteil (LOCF)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		0,1 % (-6,2 %; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %; 5,5 %)	
Anteil (LOCF)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-2,4 % (-8,4 %; 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 %; 4,1 %)	
Letzte vorgesehene Behandlungsintervalle				
Patienten mit ≥Q12 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	87,8 %		n/a
Anteil		86,6 %	89,0 %	n/a
Patienten mit ≥Q16 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	71,0 %		n/a
Anteil		63,6 %	78,4 %	n/a
Patienten mit ≥Q20 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	46,8 %		n/a
Anteil		40,5 %	53,1 %	n/a
Patienten mit Q24 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16-Gruppen)	96	27,8 %		n/a
Anteil		24,7 %	30,8 %	n/a

^A LS-Mittelwert, KI und p-Wert basierend auf einem MMRM mit der Messung des Ausgangswerts der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) als Kovariate, der Behandlungsgruppe als Faktor, der Visite und den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-

- Ausgangswert) als feste Faktoren sowie Termen für die Interaktion zwischen BCVA-Ausgangswert und Visite und für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.
- B Die absolute Differenz ist die Eylea 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppe minus die 2Q8-Gruppe.
- C Mantel-Haenszel gewichteter Behandlungsunterschied mit Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-Ausgangswert), die für die Randomisierung verwendet wurden; Berechnung des KI approximativ mit der Normalverteilung.
- D Vollständiges Analyseset
- E Sicherheitsanalyseset; Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt als abgeschlossen betrachtet werden
- KI: Konfidenzintervall
- LOCF: Last Observation Carried Forward
- LS: Kleinste Quadrate
- SD: Standardabweichung
- SE: Standardfehler

Behandlungsintervalle wurden in einer vorab festgelegten explorativen Weise analysiert.

Abbildung 3: LS-Mittelwert-Veränderung der BCVA ermittelt durch ETDRS-Buchstaben-Score vom Ausgangswert bis Woche 96 (vollständiges Analyseset) in der PULSAR-Studie

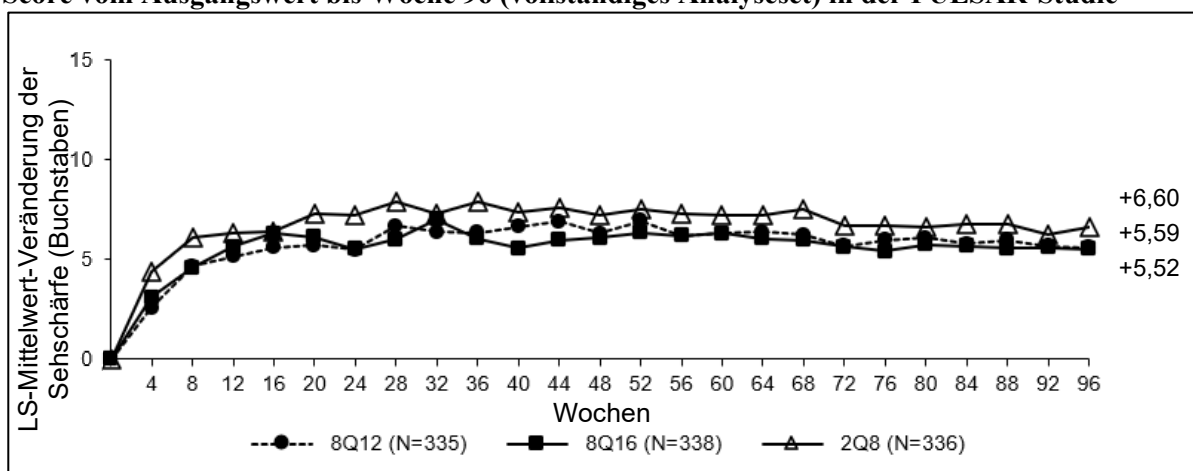
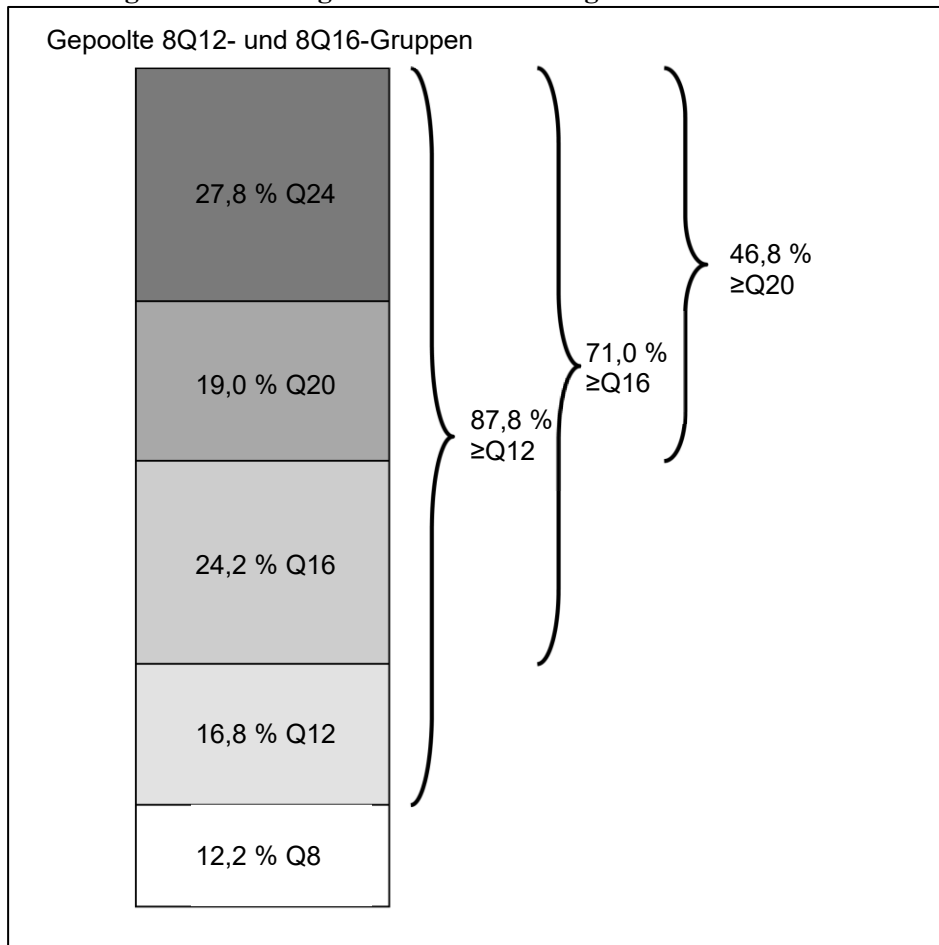


Abbildung 4: Letztes vorgesehene Behandlungsintervall in Woche 96



Aflibercept zeigte in allen Dosierungen (8Q12, 8Q16, 2Q8) einen relevanten Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich des vorselezierten sekundären Wirksamkeitsendpunkts National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen bei den Veränderungen im Gesamtscore des NEI VFQ-25 in Woche 48 und Woche 96 im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in den auswertbaren Subgruppen für Alter, Geschlecht, geographische Region, ethnische Herkunft, BCVA-Ausgangswert und Läsionstyp entsprachen den Ergebnissen in der Gesamtpopulation.

Die Wirksamkeit wurde im Allgemeinen bis Woche 96 aufrechterhalten.

DMÖ

Studienziele

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea 114,3 mg/ml wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studie (PHOTON) bei Patienten mit DMÖ untersucht.

Das primäre Ziel war die Untersuchung der Nicht-Unterlegenheit der Veränderung der BCVA bei Patienten, die mit Eylea 114,3 mg/ml in Intervallen von 12 (8Q12) oder 16 (8Q16) Wochen im Vergleich zu Eylea 40 mg/ml alle 8 Wochen behandelt wurden.

Sekundäre Ziele waren die Untersuchung der Wirkung von Eylea 114,3 mg/ml auf morphologische und andere funktionelle Parameter im Vergleich zu Eylea 40 mg/ml sowie die Bewertung der Sicherheit, Immunogenität und Pharmakokinetik von Aflibercept.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die Veränderung der BCVA in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert, gemessen anhand des Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Buchstaben-Scores.

Ein wichtiger sekundärer Endpunkt war die Veränderung der BCVA in Woche 60 im Vergleich zum Ausgangswert.

Weitere sekundäre Endpunkte waren unter anderen der Anteil der Patienten, die in Woche 48 mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert gewonnen haben, der Anteil der Patienten, die in Woche 48 einen ETDRS-Buchstaben-Score von mindestens 69 (ungefähres Snellen Äquivalent 20/40) erreichten und die Veränderung des Gesamtscores des National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) in Woche 48 im Vergleich zum Ausgangswert.

In der PHOTON-Studie wurden insgesamt 658 Patienten behandelt. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1:1 einer von 3 parallelen Behandlungsgruppen zugeordnet:

1. Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml alle 12 Wochen (8Q12)
2. Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml alle 16 Wochen (8Q16)
3. Anwendung von Eylea 40 mg/ml alle 8 Wochen (2Q8)

Alle Patienten in den 8Q12- und 8Q16-Gruppen erhielten 3 initiale Injektionen und alle Patienten in der 2Q8-Gruppe erhielten 5 initiale Injektionen in 4-wöchigen Intervallen.

Das Intervall der 8Q12- und der 8Q16-Gruppen war gemäß Studienprotokoll zu verkürzen, wenn beide der folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Verlust von > 10 Buchstaben der BCVA ab Woche 12 in Verbindung mit anhaltendem oder sich verschlechterndem DMÖ und
2. Zunahme der CRT um > 50 µm ab Woche 12.

Unabhängig davon, ob die Intervalle der Patienten in Jahr 1 beibehalten oder verkürzt wurden, waren gemäß Studienprotokoll alle Patienten der 8Q12- und der 8Q16-Gruppen für eine Intervallverlängerung (in 4-wöchigen Schritten) ab Woche 52 geeignet, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

1. Verlust von < 5 Buchstaben der BCVA ab Woche 12 und
2. CRT < 300 µm mit SD-OCT gemessen (oder < 320 µm bei Messung einschließlich RPE).

Bei Patienten, welche die Kriterien für eine Intervallverkürzung oder -verlängerung nicht erfüllten, wurde das Dosierungsintervall beibehalten. Der Mindestabstand zwischen den Injektionen betrug in allen Gruppen 8 Wochen.

Patienten mit bilateraler Erkrankung konnten für das andere Auge eine Behandlung mit Eylea 40 mg/ml erhalten.

Patientenmerkmale bei Studienbeginn

Die Patienten waren 24 bis 90 Jahre alt, wobei der Mittelwert 62,3 Jahre betrug.

Ungefähr 44 % (143/328) und 44 % (71/163) der Patienten, die in die 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppen randomisiert wurden, waren 65 Jahre oder älter, und ungefähr 11 % (36/328) und 14 % (14/163) waren 75 Jahre oder älter.

Der Anteil der Patienten mit vorbehandeltem DMÖ war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen (43,6 % in der 8Q12-, 43,6 % in der 8Q16- und 44,3 % in der 2Q8-Gruppe).

Ergebnisse

Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 48 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) bzw. 8,0 (7,9) Injektionen.

In Woche 48 behielten 91,0 % der Patienten in der 8Q12-Gruppe die Q12-Intervalle bei, während 89,1 % der Patienten in der 8Q16-Gruppe die Q16-Intervalle beibehielten.

Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 60 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) bzw. 10,0 (9,8) Injektionen.

In Woche 60 wurde das Behandlungsintervall bei 42,6 % der Patienten in der 8Q12-Gruppe auf 16 Wochen verlängert, und bei 34,2 % der Patienten in der 8Q16-Gruppe wurde das Behandlungsintervall auf 20 Wochen verlängert.

Patienten in den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen, die Woche 96 abschlossen, erhielten im Median (Mittelwert) 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) bzw. 14,0 (13,8) Injektionen.

In Woche 96 hatten in den gepoolten 8Q12- und 8Q16-Gruppen 72,4 % der Patienten ein Behandlungsintervall von ≥ 16 Wochen, 44,3 % der Patienten ein Behandlungsintervall von ≥ 20 Wochen und 26,8 % der Patienten ein Behandlungsintervall von 24 Wochen erreicht, wobei der funktionelle und anatomische Befund erhalten blieben.

Die Behandlung mit Eylea (sowohl in der 8Q12- als auch der 8Q16-Gruppe) war der Behandlung mit 2Q8 in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt „mittlere Veränderung der BCVA in Woche 48“ und den wichtigen sekundären Wirksamkeitsendpunkt „mittlere Veränderung der BCVA in Woche 60“ nicht unterlegen und klinisch gleichwertig. Der Behandlungseffekt von Eylea 114,3 mg/ml auf die mittlere Veränderung der BCVA blieb bis Woche 96 erhalten.

Tabelle 5: Wirksamkeitsendpunkte der PHOTON-Studie

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS-Buchstaben-Score im Vergleich zum Ausgangswert ^D				
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS-Mittelwert (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-Wert (einseitiger Nicht- Unterlegenheitstest mit einer Grenze von 4 Buchstaben) ^{A,B}		< 0,0001	0,0031	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS-Mittelwert (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-Wert (einseitiger Nicht- Unterlegenheitstest mit einer Grenze von 4 Buchstaben) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Arithmetisches Mittel (SD), beobachtet	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
LS-Mittelwert (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Differenz der LS-Mittelwerte (95 % KI) ^{A,B}		-0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Patienten, die einen ETDRS-Buchstaben-Score von mindestens 69 (ungefähres Snellen Äquivalent 20/40) erreichten ^D				
Anteil (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		2,45 % (-6,47 %; 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 %; 9,82 %)	
Anteil (LOCF)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		4,34 % (-4,72 %; 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %; 12,17 %)	
Anteil (LOCF)	96	66,9 %	61,3 %	63,0 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		4,01 % (-4,99 %; 13,01 %)	-1,51 % (-11,91 %; 8,89 %)	
Patienten mit einem Gewinn von mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert ^D				
Anteil (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-4,64 % (-12,30 %; 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %; 1,17 %)	
Anteil (LOCF)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-5,01 %	-10,78 % (-19,27 %; -2,29 %)	

Wirksamkeitsendpunkte	Woche	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
		(-13,04 %; 3,02 %)		
Anteil (LOCF)	96	24,5 %	19,6 %	26,1 %
Adjustierte Differenz des Anteils (95 % KI) ^{B,C}		-1,88 % (-10,03 %; 6,28 %)	-7,07 % (-15,94 %; 1,80 %)	
Letzte vorgesehene Behandlungsintervalle				
Patienten mit ≥Q12 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16- Gruppen)	96	92,9 %		n/a
Anteil		91,8 %	95,0 %	n/a
Patienten mit ≥Q16 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16- Gruppen)	96	72,4 %		n/a
Anteil		64,1 %	87,8 %	n/a
Patienten mit ≥Q20 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16- Gruppen)	96	44,3 %		n/a
Anteil		43,0 %	46,8 %	n/a
Patienten mit Q24 Behandlungsintervall ^E				
Anteil (gepoolte 8Q12- und 8Q16- Gruppen)	96	26,8 %		n/a
Anteil		23,8 %	32,4 %	n/a

^A LS-Mittelwert, KI und p-Wert basierend auf einem MMRM mit der Messung des Ausgangswerts der bestkorrigierten Sehschärfe (BCVA) als Kovariate, der Behandlungsgruppe als Faktor, der Visite und den bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-Ausgangswert) als feste Faktoren sowie Termen für die Interaktion zwischen BCVA-Ausgangswert und Visite und für die Interaktion zwischen Behandlung und Visite.

^B Die absolute Differenz ist die Eylea 8Q12- bzw. 8Q16-Gruppe minus die 2Q8-Gruppe.

^C Mantel-Haenszel gewichteter Behandlungsunterschied mit Stratifizierungsvariablen (geographische Region, Kategorie BCVA-Ausgangswert), die bei der Randomisierung verwendet wurden; Berechnung des KI approximativ mit der Normalverteilung.

^D Vollständiges Analyseset

^E Sicherheitsanalyseset; Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt als abgeschlossen betrachtet werden

KI: Konfidenzintervall

LOCF: Last Observation Carried Forward

LS: Kleinste Quadrate

SD: Standardabweichung

SE: Standardfehler

Behandlungsintervalle wurden in einer vorab festgelegten explorativen Weise analysiert.

Abbildung 5: LS-Mittelwert-Veränderung der BCVA ermittelt durch ETDRS-Buchstaben-Score vom Ausgangswert bis Woche 96 (vollständiges Analyseset) in der PHOTON-Studie

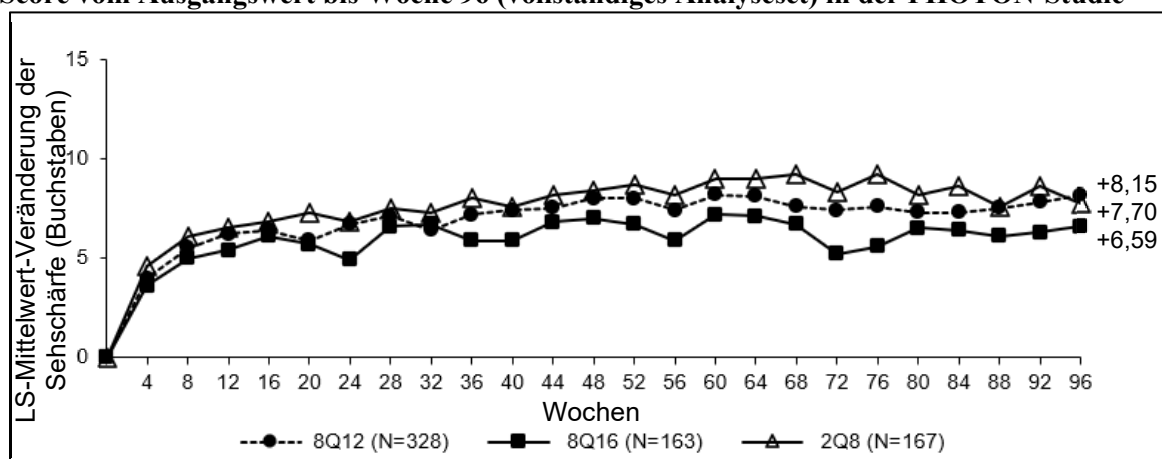
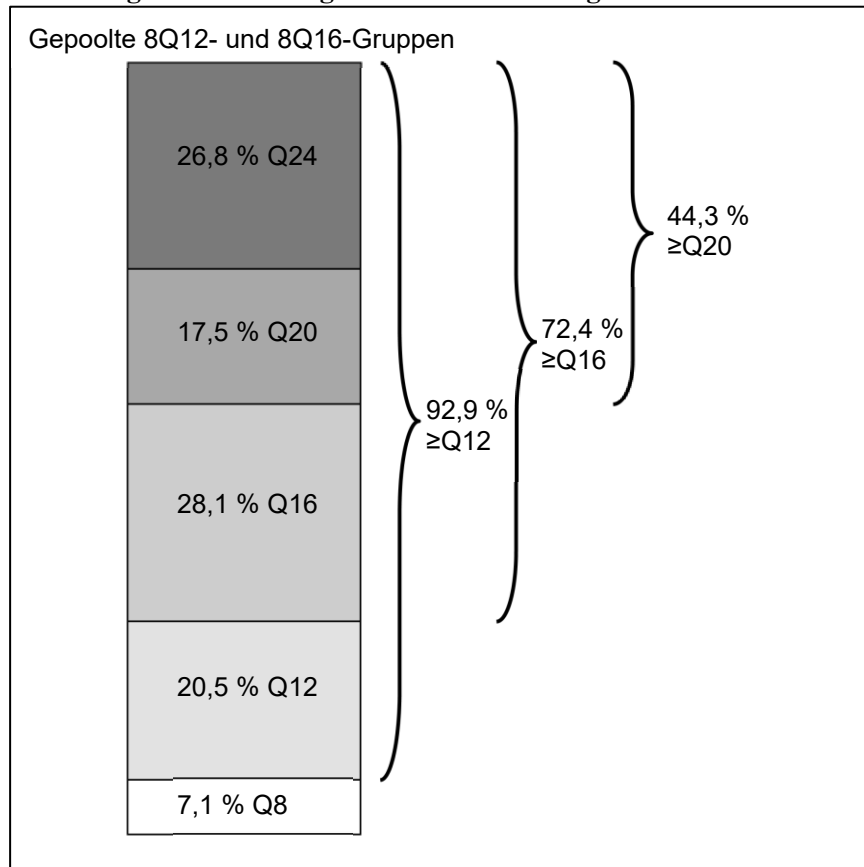


Abbildung 6: Letztes vorgesehene Behandlungsintervall in Woche 96



Eylea zeigte in allen Dosierungen (8Q12, 8Q16, 2Q8) einen relevanten Anstieg im Vergleich zum Ausgangswert hinsichtlich des vorsezifizierten sekundären Wirksamkeitsendpunkts National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25).

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den 8Q12-, 8Q16- und 2Q8-Gruppen bei den Veränderungen im Gesamtscore des NEI VFQ-25 in Woche 48 und Woche 96 im Vergleich zum Ausgangswert festgestellt.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit in den auswertbaren Subgruppen für Alter, Geschlecht, geographische Region, ethnische Herkunft, BCVA-Ausgangswert, CRT-Ausgangswert und vorherige DMÖ-Behandlung entsprachen den Ergebnissen in der Gesamtpopulation. Die Wirksamkeit wurde im Allgemeinen bis Woche 96 aufrechterhalten.

Die Behandlungseffekte in der Subgruppe vorbehandelter Patienten waren denen ähnlich, die bei therapienaiven Patienten beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Aflibercept eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der nAMD und beim DMÖ gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption/Verteilung

Aflibercept unterliegt nach intravitrealer Anwendung einer langsamen systemischen Resorption aus dem Auge und wird im systemischen Kreislauf überwiegend als inaktiver, stabiler Komplex mit VEGF beobachtet; allerdings ist nur "freies Aflibercept" in der Lage, endogenes VEGF zu binden.

Nach unilateraler intravitrealer Anwendung von 8 mg Aflibercept betrug die mittlere (SD) C_{\max} von freiem Aflibercept im Plasma 0,25 (0,21) mg/l und die mediane Zeit bis zur maximalen Konzentration 1 Tag für die kombinierte nAMD- und DMÖ-Population. Die Anreicherung von freiem Aflibercept im Plasma nach 3 initialen monatlichen Injektionen war minimal. Danach wurde keine weitere Anreicherung beobachtet. Diese Daten werden zusätzlich durch populationspharmakokinetische Analysen gestützt.

Elimination

Aflibercept ist ein proteinbasiertes Therapeutikum. Es wurden keine Studien zur Verstoffwechselung durchgeführt.

Es ist davon auszugehen, dass Aflibercept sowohl über die Bindung an freiem endogenen VEGF ("target-mediated drug disposition") als auch durch proteolytische Verstoffwechselung eliminiert wird. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der letzten messbaren Konzentration von freiem Aflibercept im Plasma betrug 3 Wochen bei intravitreal angewendetem Aflibercept 8 mg.

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen mit Eylea 114,3 mg/ml durchgeführt.

Die systemische Exposition gegenüber Aflibercept war bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung ähnlich wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Begrenzt verfügbare Daten bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung weisen nicht auf einen Einfluss auf die systemische Exposition gegenüber Aflibercept im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion hin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 gegenüber freiem Aflibercept, basierend auf C_{\max} und AUC, war im Vergleich zu den entsprechenden Werten bei erwachsenen Patienten nach einer intravitreal angewendeten Dosis von 8 mg ungefähr 26- und 33-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 im Vergleich zu den entsprechenden Werten bei erwachsenen Patienten um das 3,2- und 3,8-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) angewendet 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 die systemische Exposition gegenüber freiem Aflibercept ungefähr das 1,0- und 1,0-Fache, basierend auf C_{\max} und kumulativer AUC, im Vergleich zu den entsprechenden Werten bei erwachsenen Patienten nach einer intravitreal angewendeten Dosis von 8 mg.

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 angewendet 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 angewendeter Dosis waren die systemischen Expositionen ungefähr um das 377- bzw. 104-Fache höher als die Expositionen beim Menschen nach einer intravitreal angewendeten Dosis von 8 mg. Alle Änderungen waren reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Argininhydrochlorid
Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Histidin
Polysorbat 20
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

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung

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 Durchstechflasche außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden.

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze in der Blisterpackung und im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Blisterpackung außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung

Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem grauen Gummistopfen (Chlorbutyl), versiegelt mit einer Aluminiumschutzkappe mit weißem Deckel, und einer 18 G, 5 Mikrometer-Filternadel.

Jede Durchstechflasche enthält 0,263 ml Lösung.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche und 1 Filternadel.

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Fertigspritze (Typ I Glas) mit einem grauen Kolbenverschluss (aus elastischem Gummi), einem weißen Luer-Lock-Adapter mit grauer Abdeckkappe (aus elastischem Gummi) und einem blauen OcuClick-Dosiersystem (PC/ABS-Kunststoff).

Jede Fertigspritze enthält 0,184 ml Lösung.

Packungsgröße: 1 Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung

Die Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch in einem Auge bestimmt. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.


Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder ihre Bestandteile abgelaufen oder beschädigt sind oder manipuliert wurden.



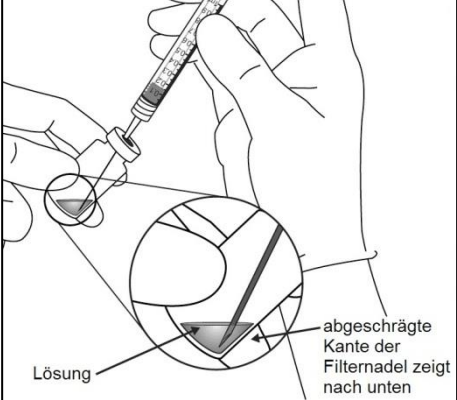
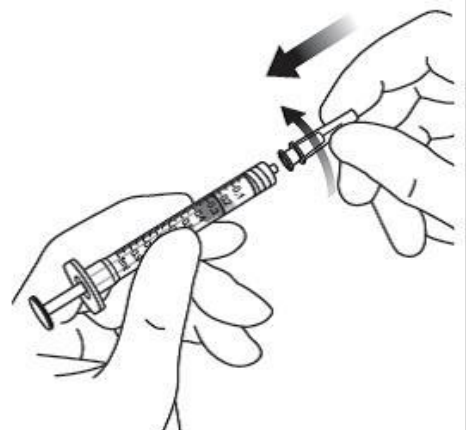
Das Etikett der Durchstechflasche überprüfen, um sicherzustellen, dass die für die Anwendung von Eylea vorgesehene Wirkstärke verwendet wird. Die 8-mg-Dosierung erfordert die Anwendung der Eylea 114,3 mg/ml Durchstechflasche.

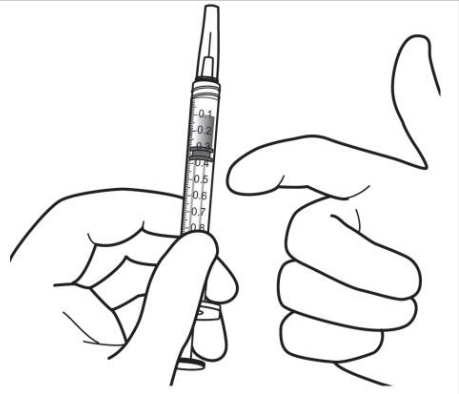
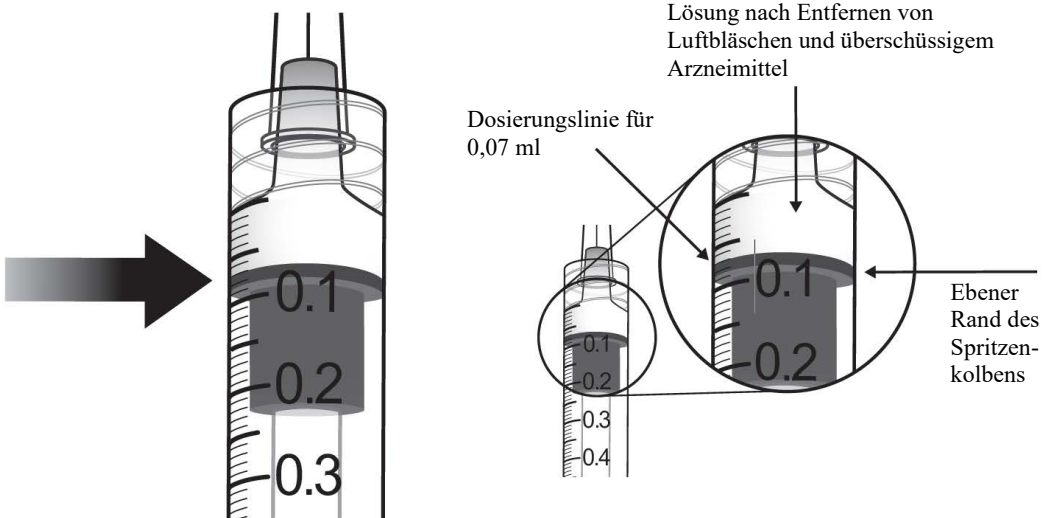
18 G, 5 Mikrometer-Filternadel:

- BD stumpfe Filter-(Füll-)nadel, nicht zur Injektion in die Haut.
- Die BD stumpfe Filter-(Füll-)nadel nicht autoklavieren.
- Die Filternadel ist nicht pyrogen. Bei Beschädigung von Einzelverpackungen nicht verwenden.
- Verwendete BD stumpfe Filter-(Füll-)nadel in einem geprüften Sicherheitsbehälter entsorgen.
- Vorsicht: Erneute Verwendung der Filternadel kann zu Infektionen oder anderen Erkrankungen/Verletzungen führen.

Die intravitreale Injektion sollte mit einer 30 G \times 1/2 Zoll Injektionsnadel durchgeführt werden (nicht enthalten). Die Verwendung einer kleineren Nadel (höhere Gauge-Werte) als der empfohlenen 30 G \times 1/2 Zoll Injektionsnadel kann zu einem erhöhten Kraftaufwand bei der Injektion führen.

1.	Vor der Anwendung ist die Injektionslösung visuell zu überprüfen. Die Durchstechflasche nicht verwenden, wenn Schwebstoffe, Trübung oder eine Verfärbung sichtbar sind.	
2.	Die Kunststoffkappe entfernen und den Gummistopfen der Durchstechflasche von außen desinfizieren.	

3.	<p>Unter sterilen Bedingungen die Schritte 3-10 durchführen.</p> <p>Die Filternadel, die dem Umkarton beiliegt, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-ml-Spritze befestigen.</p>	
4.	<p>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.</p>	
5.	<p>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.</p> <div data-bbox="280 909 754 1323">  </div> <div data-bbox="967 925 1425 1323">  </div>	
6.	<p>Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit die Filternadel vollständig entleert wird. Überschüssiges Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.</p>	
7.	<p>Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen. Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.</p>	
8.	<p>Die 30 G × 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spitze der Spritze schrauben.</p>	

9.	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.	
10.	Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis der ebene Rand des Kolbens auf derselben Höhe ist wie die 0,07 ml -Linie der Spritze.	 <p>Lösung nach Entfernen von Luftbläschen und überschüssigem Arzneimittel</p> <p>Dosierungslinie für 0,07 ml</p> <p>Ebener Rand des Spritzenkolbens</p>

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Die Fertigspritze mit OcuClick-Dosiersystem ist nur für den einmaligen Gebrauch in einem Auge bestimmt. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus einer einzelnen Fertigspritze mit OcuClick-Dosiersystem kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

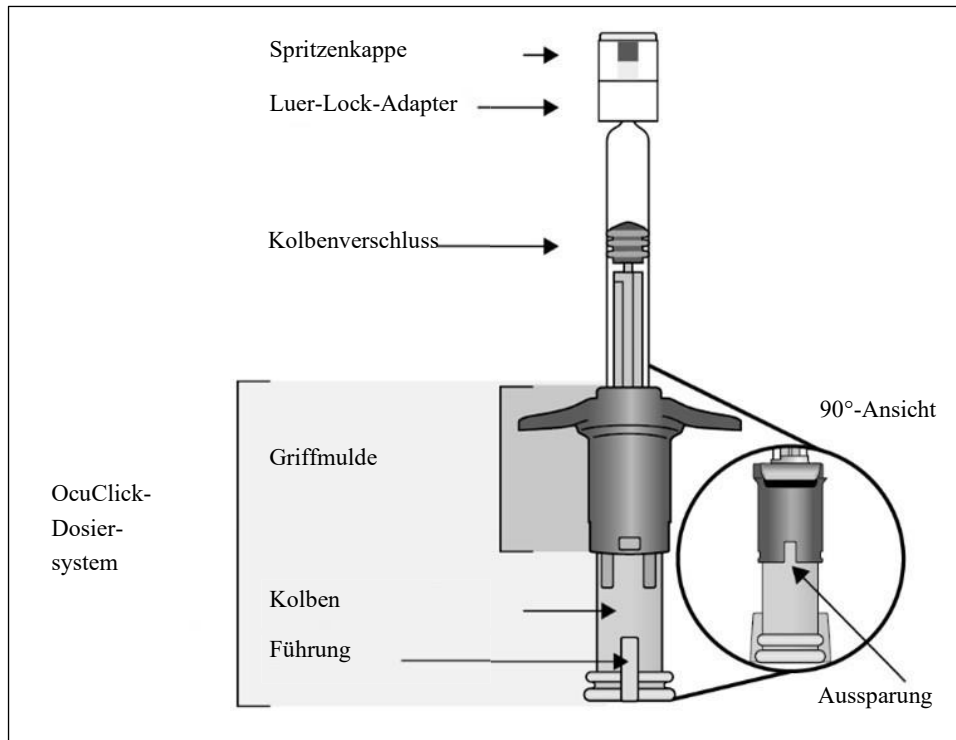
Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder ihre Bestandteile abgelaufen oder beschädigt sind oder manipuliert wurden.

Das Etikett der Fertigspritze mit OcuClick-Dosiersystem überprüfen, um sicherzustellen, dass die für die Anwendung von Eylea vorgesehene Wirkstärke verwendet wird. Die 8-mg-Dosierung erfordert die Anwendung der Eylea 114,3 mg/ml Fertigspritze.

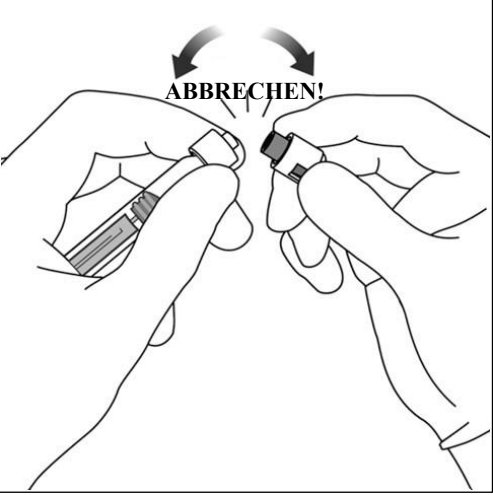
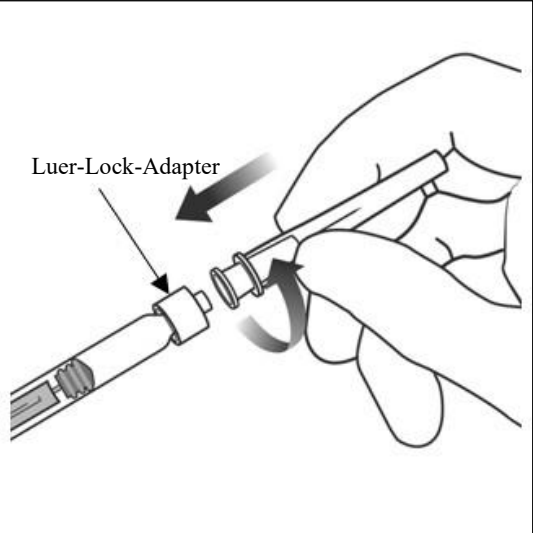
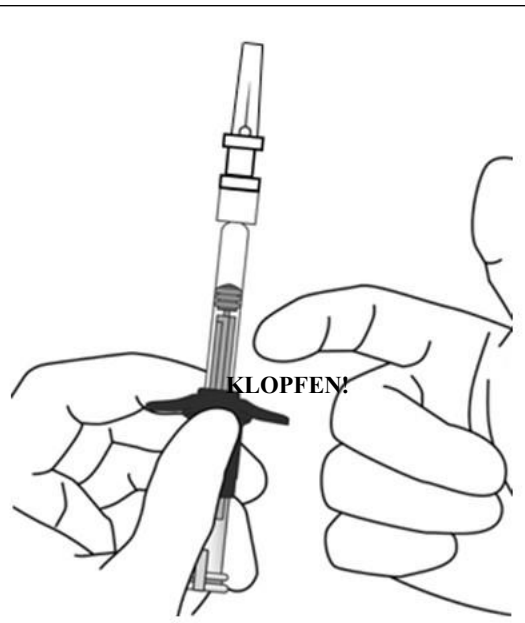
Die intravitreale Injektion sollte mit einer 30 G \times 1/2 Zoll Injektionsnadel durchgeführt werden (nicht enthalten).

Die Verwendung einer kleineren Nadel (höhere Gauge-Werte) als der empfohlenen 30 G \times 1/2 Zoll Injektionsnadel kann zu einem erhöhten Kraftaufwand bei der Injektion führen.

Beschreibung der Fertigspritze mit integriertem OcuClick-Dosiersystem



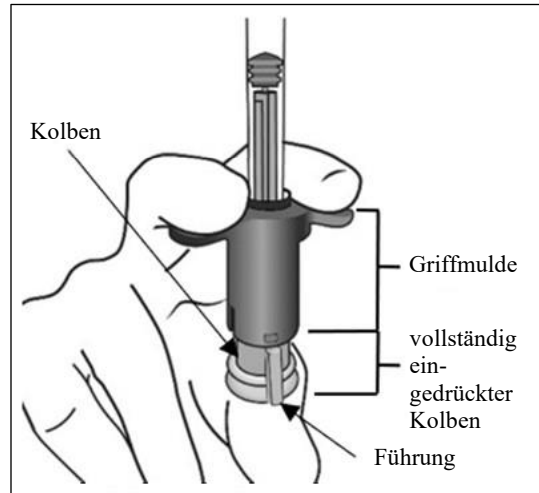
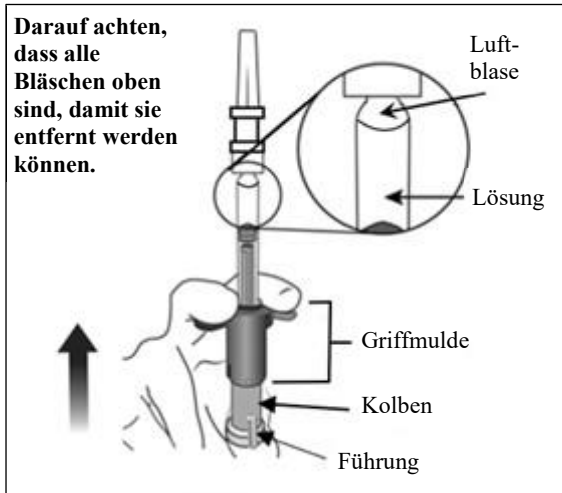
1.	<p>Vorbereiten</p> <p>Erst vor der Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml den Umkarton öffnen und die sterile Blisterpackung entnehmen. Die Blisterpackung vorsichtig öffnen, so dass der Inhalt weiterhin steril bleibt.</p> <p>Die Spritze in der sterilen Ablage liegen lassen, bis die Injektionsnadel befestigt wird.</p> <p>Unter sterilen Bedingungen die Schritte 2 bis 9 durchführen.</p>
2.	<p>Spritze entnehmen</p> <p>Die Spritze aus der sterilen Blisterpackung nehmen.</p>
3.	<p>Spritze und Injektionslösung überprüfen</p> <p>Die Fertigspritze nicht anwenden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwebstoffe, Trübung oder eine Verfärbung sichtbar sind - ein Teil der Fertigspritze mit OcuClick-Dosiersystem beschädigt oder lose ist - die Spritzenkappe vom Luer-Lock-Adapter gelöst ist.

<p>4.</p>	<p>Spritzenkappe abbrechen</p> <p>Zum Abbrechen (nicht Abschrauben) der Spritzenkappe die Spritze in einer Hand und die Spritzenkappe mit Daumen und Zeigefinger der anderen Hand festhalten.</p> <p>Hinweis: Den Kolben nicht herausziehen.</p>	
<p>5.</p>	<p>Injektionsnadel befestigen</p> <p>Die 30 G × 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Spitze des Luer-Lock-Adapters aufschrauben.</p>	
<p>6.</p>	<p>Luftbläschen entfernen</p> <p>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.</p>	

7. Zum Vorbereiten Luft und überschüssige Menge entfernen

Die Spritze weist keine Dosierungslinie auf, da die Dosis mechanisch eingestellt wird, wie in den folgenden Schritten erläutert.

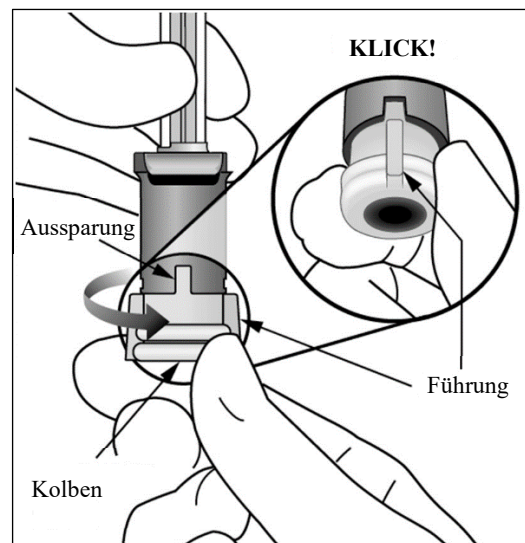
Zur Vorbereitung und zum Einstellen der Dosis müssen folgende Schritte erfolgen. Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Kolben langsam bis zum Anschlag eindrücken (siehe Abbildung unten links), d. h., bis die Führung des Kolbens die Griffmulde erreicht (siehe Abbildung unten rechts).

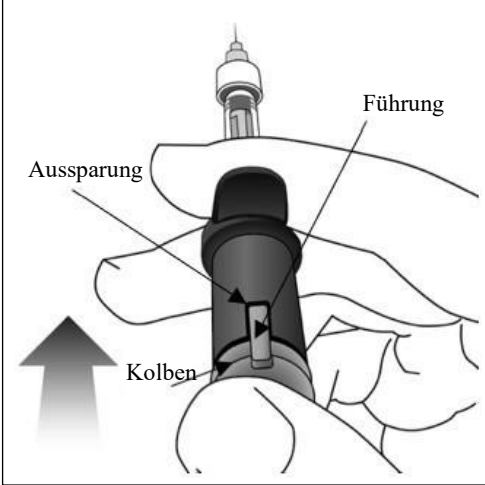


8. Dosis einstellen

Das Kolbenende um 90 Grad im oder gegen den Uhrzeigersinn drehen, bis die Führung des Kolbens auf die Aussparung zeigt. Es kann ein Klickgeräusch zu hören sein.

Hinweis: Die Fertigspritze ist jetzt zur Dosisabgabe bereit. Den Kolben nicht drücken, bevor die Injektionsnadel im Auge ist.



9.	<p>Injektion durchführen</p> <p>Nadel in die Injektionsstelle am Auge einführen. Injizieren der Lösung durch Eindrücken des Kolbens bis zum Anschlag, d. h., bis sich die Führung vollständig in der Aussparung befindet.</p> <p>Keinen zusätzlichen Druck ausüben, wenn sich die Führung vollständig in der Aussparung befindet. Es ist normal, wenn eine geringfügige Menge der Restlösung in der Spritze verbleibt.</p> 
10.	<p>Die Fertigspritze ist nur zur einmaligen Abgabe einer Einzeldosis bestimmt. Nach der Injektion die verwendete Spritze in einem Abwurfbehälter entsorgen.</p>

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung
EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

oder

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderung an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Fallen die Vorlage eines PSUR und die Aktualisierung eines RMP zeitlich zusammen, können beide gleichzeitig vorgelegt werden.

Pharmakovigilanz-System

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass das Pharmakovigilanz-System, wie in Modul 1.8.1 der Zulassung dargelegt, vorhanden und funktionsfähig ist, bevor und während das Arzneimittel in den Verkehr gebracht wird.

• **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat zugestimmt, das EU Schulungsmaterial für Eylea zur Verfügung zu stellen. Vor der Ausbietung und während des Produktlebenszyklus wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat das finale Schulungsmaterial mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass nach Diskussion mit und Zustimmung durch die zuständigen nationalen Behörden jedes Mitgliedsstaates, in dem Eylea vermarktet wird, ophthalmologischen Kliniken, in welchen Eylea erwartungsgemäß eingesetzt wird, ein aktualisiertes Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird, das Folgendes enthält:

- Informationsmaterial für den Arzt
- Video zur Durchführung intravitrealer Injektionen
- Piktogramm zur Durchführung intravitrealer Injektionen
- Informationspakete für Patienten (nur für Erwachsenenpopulation)

Das Informationsmaterial für den Arzt als Bestandteil des Schulungsmaterials enthält die folgenden Schlüsselemente:

- Techniken der intravitrealen Injektion einschließlich der Anwendung der 30 G Nadel und des Injektionswinkels
- Die Durchstechflasche und die Fertigspritze sind nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt
- Die Notwendigkeit vor der Injektion von Eylea überschüssiges Volumen der Spritze zu verworfen, um eine Überdosierung zu vermeiden (nur für Erwachsenenpopulation)
- Patientenüberwachung nach intravitrealer Injektion einschließlich Überwachung der Sehschärfe und Anstieg des Augeninnendrucks nach der Injektion
- Wichtige Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit einer intravitrealen Injektion in Zusammenhang stehen einschließlich Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, erhöhtem Augeninnendruck, Einriss des retinalen Pigmentepithels und Katarakt
- Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und Schwangere sollten Eylea nicht anwenden (nur für Erwachsenenpopulation)

Die folgenden Schlüsselemente sind spezifisch für das Anwendungsgebiet ROP (Frühgeborenen-Retinopathie):

- Die Anwendung des pädiatrischen Dosiergeräts ist verpflichtend.
- Die Notwendigkeit, das pädiatrische Dosiergerät vor der Injektion ordnungsgemäß vorzubereiten
- Das pädiatrische Dosiergerät ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt

Das Patienten-Informationspaket des Schulungsmaterials für die Erwachsenenpopulation besteht aus einem Leitfaden für Patienten und zugehöriger Audioversion. Der Leitfaden für Patienten enthält die folgenden Schlüsselemente:

- Packungsbeilage
- Wer mit Eylea behandelt werden sollte
- Wie man sich auf die Behandlung mit Eylea vorbereitet
- Was sind die Schritte nach der Behandlung mit Eylea
- Wichtige Anzeichen und Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, erhöhtem Augeninnendruck, Einriss des retinalen Pigmentepithels und Katarakt
- Wann der Arzt umgehend kontaktiert werden muss
- Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und Schwangere sollten Eylea nicht anwenden

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Aflibercept

2. WIRKSTOFF

1 Fertigspritze enthält 3,6 mg Aflibercept in 0,09 ml Lösung (40 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: E 432; Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O; Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O; Natriumchlorid; Sucrose; Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze enthält 3,6 mg Aflibercept in 0,09 ml Lösung (40 mg/ml).
Dies entspricht 1 Einzeldosis von 2 mg/0,05 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravitreal.
Nur für den einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Sterile Blisterpackung nur im sauberen Behandlungsraum öffnen.
Überschüssige Menge vor der Injektion verwerfen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/797/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER FOLIE DER BLISTERPACKUNG
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung
Aflibercept

2. WIRKSTOFF

1 Fertigspritze enthält 3,6 mg Aflibercept in 0,09 ml Lösung (40 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze enthält 3,6 mg Aflibercept in 0,09 ml Lösung (40 mg/ml).
Dies entspricht 1 Einzeldosis von 2 mg/0,05 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravitreal.
Nur für den einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Sterile Blisterpackung nur im sauberen Behandlungsraum öffnen.
Überschüssige Menge vor der Injektion verwerfen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/797/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN ETIKETT Fertigspritze
--

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Eylea 40 mg/ml Injektion
Aflibercept
Intravitreal

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Extrahierbare Menge 0,09 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON
Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Aflibercept

2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche enthält 4 mg Aflibercept in 0,1 ml Lösung (40 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: E 432; Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O; Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O; Natriumchlorid; Sucrose; Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 4 mg Aflibercept in 0,1 ml Lösung (40 mg/ml).

18 G-Filternadel

Dies entspricht 1 Einzeldosis von 2 mg/0,05 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravitreal.

Nur für den einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Überschüssige Menge vor der Injektion verwerfen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/797/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT
Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Eylea 40 mg/ml Injektion
Aflibercept
Intravitreal

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Extrahierbare Menge 0,1 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung
Aflibercept

2. WIRKSTOFF(E)

1 Durchstechflasche enthält 30,1 mg Aflibercept in 0,263 ml Lösung (114,3 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 30,1 mg Aflibercept in 0,263 ml Lösung (114,3 mg/ml).

18 G-Filternadel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravitreale Anwendung
Nur für den einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
30,1 mg/0,263 ml
Einzeldosis: 8 mg/0,07 ml
Überschüssige Menge vor der Injektion verwerfen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/797/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT - DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Eylea 114,3 mg/ml Injektion
Aflibercept
Intravitreale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

30,1 mg/0,263 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON - FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Aflibercept

2. WIRKSTOFF(E)

1 Fertigspritze enthält 21 mg Aflibercept in 0,184 ml Lösung (114,3 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Saccharose, Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Fertigspritze mit OcuClick-Dosiersystem

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravitreale Anwendung
Nur für den einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
21 mg/0,184 ml
Einzeldosis: 8 mg/0,07 ml
Überschüssige Menge vor der Injektion verwerfen.
Alle Anweisungen beachten, um die korrekte Dosis zu injizieren.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/797/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**ABZIEHETIKETT AUF DER DECKELINNENSEITE DES UMKARTONS –
FERTIGSPRITZE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Eylea 114,3 mg/ml

2. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

3. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG – FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Aflibercept

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

21 mg/0,184 ml

Einzeldosis: 8 mg/0,07 ml

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT – FERTIGSPRITZE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Eylea 114,3 mg/ml Injektion
Aflibercept
Intravitreale Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

21 mg/0,184 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für erwachsene Patienten

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Aflibercept

ERWACHSENE

Informationen für die gesetzlichen Vertreter von Frühgeborenen entnehmen Sie bitte der anderen Seite dieser Packungsbeilage.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor bei Ihnen dieses Arzneimittel angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eylea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?

Eylea ist eine Lösung, die in das Auge injiziert wird, um folgende Augenerkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln

- neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (feuchte AMD),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).

Aflibercept, der Wirkstoff in Eylea, unterdrückt die Aktivität einer Gruppe von Faktoren, die vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) genannt werden.

Bei Patienten mit feuchter AMD und mCNV sind diese Faktoren im Überschuss vorhanden und an einer krankhaften Neubildung von Blutgefäßen im Auge beteiligt. Aus diesen neuen Blutgefäßen können Blutbestandteile in das Auge austreten und letztendlich das Gewebe schädigen, das im Auge für das Sehen zuständig ist.

Bei Patienten mit ZVV tritt eine Blockade im Hauptblutgefäß auf, welches das Blut von der Netzhaut wegtransportiert. Als Folge werden die VEGF-Spiegel erhöht, was zu einem Flüssigkeitsaustritt in die Netzhaut führt und dadurch zu einem Anschwellen der Makula (Bereich der Netzhaut, verantwortlich für das scharfe Sehen). Dies wird Makulaödem genannt. Wenn die Makula durch Flüssigkeit anschwillt, verschwimmt das zentrale Sehen.

Bei Patienten mit VAV sind ein oder mehrere Äste des Hauptgefäßes blockiert, welche das Blut von der Netzhaut wegtransportieren. Als Folge werden die VEGF-Spiegel erhöht, was zu einem Flüssigkeitsaustritt in die Netzhaut und dadurch zu einem Anschwellen der Makula führt.

Beim diabetischen Makulaödem handelt es sich um eine Schwellung der Netzhaut, die bei Patienten mit Diabetes auftritt. Diese wird dadurch hervorgerufen, dass Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in die Makula austritt. Die Makula ist der Bereich der Netzhaut, der für das scharfe Sehen verantwortlich ist. Wenn die Makula durch die Flüssigkeit anschwillt, verschwimmt das zentrale Sehen.

Es konnte gezeigt werden, dass Eylea das Wachstum von neuen, krankhaften Blutgefäßen im Auge, aus denen oft Flüssigkeit oder Blut austritt, verhindern kann. Bei einer Sehverschlechterung infolge einer feuchten AMD, eines ZVV, eines VAV, eines DMÖ und einer mCNV kann Eylea helfen, das Sehvermögen zu stabilisieren und in vielen Fällen auch zu verbessern.

2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird?

Eylea wird bei Ihnen nicht angewendet werden

- wenn Sie **allergisch** gegen Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine bestehende oder Verdacht auf eine Infektion im Auge oder in der Umgebung des Auges haben (okulare oder periokulare Infektion).
- wenn Sie an einer schweren Augenentzündung leiden (erkennbar an Schmerzen oder einer Rötung).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird

- wenn Sie an einem Glaukom leiden.
- wenn Sie in der Vergangenheit Lichtblitze oder Schlieren in Ihrem Gesichtsfeld gesehen haben und wenn es plötzlich zu einer Zunahme von Größe und Anzahl der Schlieren kommt.
- wenn innerhalb der letzten oder nächsten 4 Wochen bei Ihnen eine Augenoperation stattfand oder geplant ist.
- wenn Sie eine schwere Form eines ZVV oder eines VAV (ischämischer ZVV oder VAV) haben, da in diesem Fall die Behandlung mit Eylea nicht empfohlen wird.

Darüber hinaus ist es wichtig, dass Sie folgendes wissen

- die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Eylea wurde nicht untersucht. Falls Eylea auf diese Weise angewendet wird, kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöht sein.
- die Injektion von Eylea kann bei einigen Patienten innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Ihr Arzt wird diesen nach jeder Injektion überprüfen.
- wenn es bei Ihnen zu einer Infektion oder Entzündung im Auge (Endophthalmitis) oder zu anderen Komplikationen kommt, können bei Ihnen Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden, eine zunehmende Augenrötung, verschwommenes Sehen oder eine Verschlechterung des Sehvermögens und eine erhöhte Lichtempfindlichkeit auftreten. Es ist wichtig, dass jedes Symptom möglichst schnell untersucht und behandelt wird.
- Ihr Arzt wird untersuchen, ob bei Ihnen andere Risikofaktoren vorliegen, die die Wahrscheinlichkeit für einen Einriss oder eine Ablösung einer der Schichten des hinteren Augenbereichs erhöhen können (Ablösung oder Einriss der Netzhaut oder des retinalen Pigmentepithels). In diesem Fall wird bei Ihnen Eylea mit Vorsicht angewendet.
- Eylea sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potentielle Risiko für das ungeborene Kind.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens über drei Monate nach der letzten Injektion von Eylea eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die systemische Anwendung von VEGF-Hemmern, d. h. Substanzen ähnlich denen in Eylea enthaltenen, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen (arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eylea in das Auge. Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ und mCNV, die einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Durchblutungsstörung im Gehirn (transitorische ischämische Attacke) oder einen Herzinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate hatten. Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, wird Eylea bei Ihnen mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von

- Patienten mit DMÖ aufgrund eines Typ-I-Diabetes.
- Diabetikern mit sehr hohen mittleren Blutzuckerwerten (HbA1c über 12 %).
- Diabetikern mit einer fortgeschrittenen diabetischen Augenerkrankung, auch proliferative diabetische Retinopathie genannt.

Es gibt keine Erfahrung bei der Behandlung von

- Patienten mit akuten Infektionen.
- Patienten mit anderen Augenerkrankungen, wie z. B. Ablösung der Netzhaut oder bei Makulaloch.
- Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck.
- Nicht-asiatischen Patienten mit mCNV.
- Patienten mit vorbehandelter mCNV.
- Patienten mit einer Schädigung außerhalb des Zentrums der Makula (extrafoveale Läsionen) mit mCNV.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, wird Ihr Arzt diese fehlenden Informationen bei Ihrer Behandlung mit Eylea berücksichtigen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde die Anwendung von Eylea für andere Anwendungsgebiete als die Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) nicht untersucht.

Anwendung von Eylea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens über 3 Monate nach der letzten Injektion von Eylea eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Es liegen keine Berichte zur Anwendung von Eylea bei schwangeren Frauen vor. Eylea sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind. Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie vor der Behandlung mit Eylea mit Ihrem Arzt darüber.
- Geringe Mengen von Eylea können in die Muttermilch übergehen. Die Auswirkungen von Aflibercept auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht bekannt. Die Anwendung von Eylea wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Wenn Sie stillen, sprechen Sie vor der Behandlung mit Eylea mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Injektion von Eylea kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. Solange diese anhalten, fahren Sie kein Auto und bedienen Sie keine Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Eylea

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?

Ein in der Anwendung von Injektionen in das Auge erfahrener Arzt wird Eylea unter aseptischen (sauberen und sterilen) Bedingungen in Ihr Auge injizieren.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Aflibercept (0,05 ml).
Eylea wird in das Auge injiziert (intravitreale Injektion).

Zum Schutz vor einer Infektion wird Ihr Arzt Ihr Auge vor der Injektion mit einem Desinfektionsmittel sorgfältig reinigen. Damit Sie möglichst keine Schmerzen haben bzw. um diesen vorzubeugen, wird Ihr Arzt die Einstichstelle vor der Injektion örtlich betäuben.

Feuchte AMD

Patienten mit feuchter AMD werden in den ersten drei aufeinanderfolgenden Monaten jeden Monat eine Injektion erhalten, gefolgt von einer weiteren Injektion alle zwei Monate.

Danach wird Ihr Arzt entscheiden, ob das 2-monatige Behandlungsintervall zwischen den Injektionen beibehalten oder bei stabilem Zustand schrittweise um 2 oder 4 Wochen verlängert werden kann. Wenn sich Ihr Zustand verschlechtert, kann das Intervall zwischen den Injektionen verkürzt werden.

Solange Sie keine Probleme bemerken oder Ihr Arzt Ihnen etwas anderes geraten hat, besteht keine Notwendigkeit, Ihren Arzt zwischen den Behandlungen aufzusuchen.

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)

Ihr Arzt wird den für Sie am besten geeigneten Behandlungsplan festlegen. Die Behandlung wird mit einer Serie monatlicher Eylea Injektionen beginnen.

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

Ihr Arzt kann entscheiden, die Behandlung mit Eylea zu beenden, wenn Sie von einer weiteren Behandlung nicht profitieren.

Die Behandlung wird mit monatlichen Injektionen weitergeführt, bis sich Ihr Befund stabilisiert hat. Drei oder mehr monatliche Injektionen können notwendig sein.

Ihr Arzt wird Ihr Ansprechen auf die Behandlung kontrollieren. Er kann die Behandlung mit einem schrittweise verlängerten Intervall zwischen den Injektionen fortführen, um einen stabilen Zustand zu erhalten. Wenn sich Ihr Befund bei einem verlängerten Behandlungsintervall verschlechtert, wird Ihr Arzt das Intervall entsprechend verkürzen.

Auf Grundlage Ihres Ansprechens auf die Behandlung wird Ihr Arzt den weiteren Untersuchungs- und Behandlungsplan festlegen.

Diabetisches Makulaödem (DMÖ)

Patienten mit DMÖ werden in den ersten fünf aufeinanderfolgenden Monaten jeden Monat eine Injektion erhalten, danach erfolgt eine Injektion alle zwei Monate.

Das 2-monatige Behandlungsintervall kann beibehalten oder an Ihren Zustand angepasst werden, wenn Ihr Arzt dies für angemessen hält. Ihr Arzt wird den weiteren Therapieplan festlegen.

Ihr Arzt kann entscheiden, die Behandlung mit Eylea zu beenden, wenn festgestellt wurde, dass Sie von einer weiteren Behandlung nicht profitieren.

Myope CNV

Patienten mit mCNV werden mit einer einzelnen Injektion behandelt. Sie werden nur dann weitere Injektionen erhalten, wenn die Untersuchung durch Ihren Arzt ergeben hat, dass sich Ihre Erkrankung nicht verbessert hat.

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

Wenn sich Ihre Erkrankung verbessert und dann wiederkehrt, kann Ihr Arzt die Behandlung wieder aufnehmen.

Ihr Arzt wird den weiteren Therapieplan festlegen.

Detaillierte Anweisungen zur Anwendung werden Ihnen am Ende der Packungsbeilage unter „Wie ist Eylea vorzubereiten und Erwachsenen zu verabreichen?“ gegeben.

Wenn eine Eylea-Dosis nicht gegeben wurde

Vereinbaren Sie einen neuen Termin für eine Untersuchung und die Injektion.

Wenn die Behandlung mit Eylea abgebrochen wird

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Möglicherweise können **allergische Reaktionen** (Überempfindlichkeit) auftreten. **Diese können schwerwiegend sein und erfordern, dass Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.**

Bei der Verabreichung von Eylea können einige Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Augen auftreten, die durch den Injektionsvorgang bedingt sind. Einige von diesen können **schwerwiegend** sein, darunter **Erblindung**, eine **schwerwiegende Infektion oder Entzündung im Auge** (Endophthalmitis), **Ablösung, Einriss oder Blutung der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Augenbereich** (Ablösung oder Einriss der Netzhaut), **Trübung der Linse** (Katarakt), **Blutung im Auge** (Glaskörperblutung), eine **Abhebung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz von der Netzhaut** (Glaskörperabhebung) und ein **Anstieg des Augeninnendrucks**, siehe Abschnitt 2. Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Augen traten bei weniger als 1 von 1.900 Injektionen auf.

Wenn Sie nach Ihrer Injektion eine plötzliche Sehverschlechterung, einen Schmerzanstieg oder Rötung im Auge bemerken, **kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.**

Liste der berichteten Nebenwirkungen

Es folgt eine Liste der berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise auf den Injektionsvorgang oder das Arzneimittel zurückzuführen sind. Bitte lassen Sie sich nicht beunruhigen, es kann sein, dass Sie keine dieser Nebenwirkungen bekommen. Diskutieren Sie jede vermutete Nebenwirkung mit Ihrem Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Verschlechterung der Sehkraft
- Blutung im hinteren Augenabschnitt (retinale Blutung)
- blutunterlaufene Augen, verursacht durch Blutungen kleiner Blutgefäße in der Außenschicht des Auges
- Augenschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Ablösung oder Einriss einer der Schichten des hinteren Augenbereichs, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" und manchmal auch durch Sehverlust bemerkbar ist (Einriss*/Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Einriss/Ablösung der Netzhaut)
* Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit einer feuchten AMD einhergehen. Nur bei Patienten mit feuchter AMD beobachtet.
- Degeneration der Netzhaut (Ursache für gestörtes Sehen)
- Blutung im Auge (Glaskörperblutung)
- bestimmte Formen von Linsentrübung (Katarakt)
- Beschädigung der vorderen Schicht des Augapfels (der Hornhaut)
- Anstieg des Augeninnendrucks
- sich bewegende Punkte im Gesichtsfeld (Trübungen)
- Abhebung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz von der Netzhaut (Glaskörperabhebung, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" bemerkbar ist)
- Gefühl, etwas im Auge zu haben
- erhöhte Tränenproduktion
- Anschwellen des Augenlids
- Blutung an der Injektionsstelle
- Augenrötung

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)**
** Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus), Nesselsucht (Urtikaria) und einzelne Fälle schwerer allergischer (anaphylaktischer/anaphylaktoider) Reaktionen wurden berichtet.
- schwerwiegende Entzündung oder Infektion im Auge (Endophthalmitis)
- Entzündung der Regenbogenhaut oder anderer Teile des Auges (Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer)
- fremdartiges Gefühl im Auge
- Reizung des Augenlids
- Anschwellen der vorderen Schicht des Augapfels (der Hornhaut)

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):

- Erblindung
- Trübung der Linse aufgrund einer Verletzung (traumatische Katarakt)
- Entzündung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz
- Eiter im Auge

Die klinischen Studien zeigten ein vermehrtes Neuauftreten von Blutungen aus kleinen Blutgefäßen in den äußeren Schichten des Auges (Bindehautblutung) bei Patienten mit feuchter AMD, die Blutverdünnungsmittel einnahmen. Dieses vermehrte Auftreten war zwischen den Patientengruppen, die mit Ranibizumab und Eylea behandelt wurden, vergleichbar.

Die systemische Anwendung von VEGF-Hemmern, d. h. Substanzen ähnlich denen in Eylea enthaltenen, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen (arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eylea in das Auge.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen, besteht die Möglichkeit einer Immunreaktion (Bildung von Antikörpern) gegen Eylea.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eylea aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach "Verwendbar bis/Verw. bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
- Die ungeöffnete Blisterpackung darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eylea enthält

- Der Wirkstoff ist: Aflibercept. Eine Fertigspritze enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,09 ml, entsprechend mindestens 3,6 mg Aflibercept. Eine Fertigspritze reicht aus, um eine Dosis von 2 mg Aflibercept in 0,05 ml anzuwenden.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 20 (E 432), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumchlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Eylea aussieht und Inhalt der Packung

Eylea ist eine Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze. Die Lösung ist farblos bis blassgelb.

Packungsgröße: 1 Fertigspritze.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

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

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

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

Suomi/Finland

Bayer Oy

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

Sverige

Bayer AB

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wie ist Eylea vorzubereiten und Erwachsenen zu verabreichen?

Die Fertigspritze sollte nur **für die Behandlung eines einzigen Auges** verwendet werden.

Die sterile Blisterpackung der Fertigspritze nicht außerhalb des sauberen Behandlungsraums öffnen.

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml).

Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden.

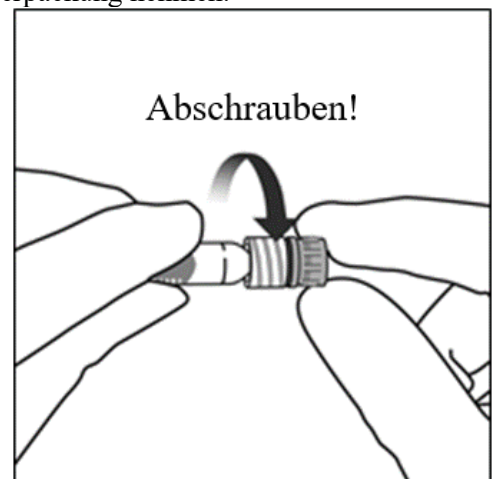
Die Lösung sollte vor Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung oder jegliche Veränderung der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

Die ungeöffnete Blisterpackung darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterpackung muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

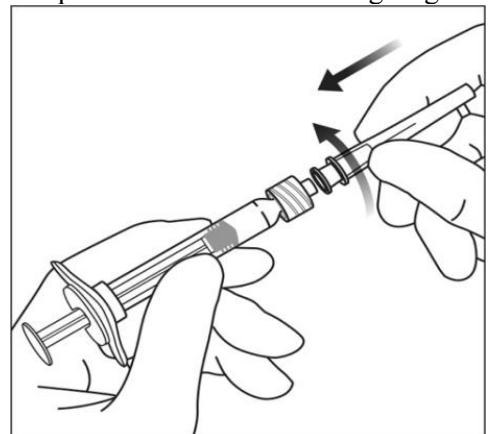
Für die intravitreale Injektion sollte eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel verwendet werden.

Anweisungen zur Anwendung der Fertigspritze:

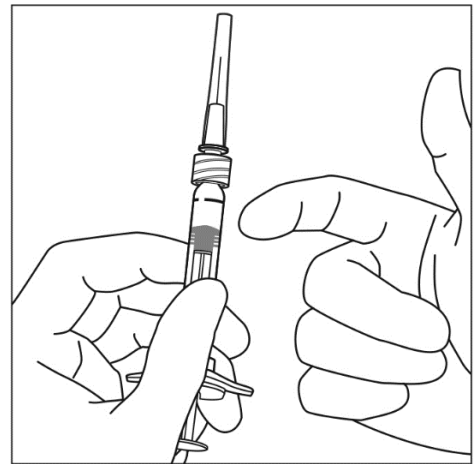
1. Erst vor der Anwendung von Eylea den Umkarton öffnen und die sterile Blisterpackung entnehmen. Die Blisterpackung vorsichtig öffnen, so dass der Inhalt weiterhin steril bleibt. Die Spritze bis zum weiteren Gebrauch in der sterilen Ablage liegen lassen.
2. Unter sterilen Bedingungen die Spritze aus der sterilen Blisterpackung nehmen.
3. Um die Kappe der Spritze zu entfernen, mit einer Hand die Spritze halten, während Daumen und Zeigefinger der anderen Hand die Kappe der Spritze festhalten. Hinweis: Die Kappe der Spritze muss abgeschraubt werden (nicht abbrechen).



4. Um die Sterilität des Arzneimittels nicht zu gefährden, darf der Spritzenkolben nicht herausgezogen werden.
5. Unter sterilen Bedingungen die Injektionsnadel fest auf die Spitze des Luer-Lock-Adapters aufschrauben.

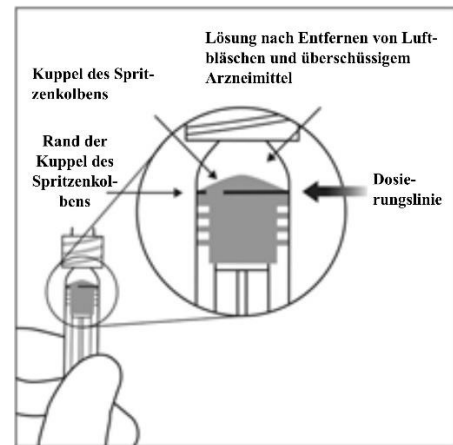
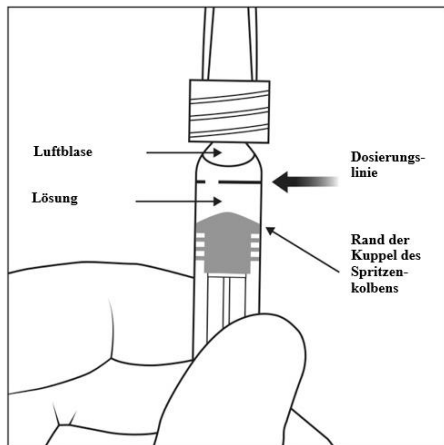


6. Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit Ihrem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.



7. Um alle Bläschen und **überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die Grundfläche des kuppelförmigen Kolbens (nicht die Spitze der Kuppel) auf derselben Höhe ist wie die Dosierungslinie der Spritze** (entsprechend 0,05 ml, d.h. 2 mg Aflibercept).

Hinweis: Diese genaue Positionierung des Kolbens ist sehr wichtig, da eine fehlerhafte Positionierung des Kolbens zur Anwendung einer höheren oder geringeren als der zugelassenen Dosis führen kann.



8. Injektion unter vorsichtigem Drücken des Kolbens und mit konstantem Druck. Es darf kein zusätzlicher Druck ausgeübt werden, sobald der Kolben den Boden der Spritze erreicht hat. **Eine sichtbare Restlösung in der Spritze darf nicht verabreicht werden.**
9. Fertigspritze nur für einmaligen Gebrauch. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Fertigspritze kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Gebrauchsinformation: Information für die gesetzlichen Vertreter von Frühgeborenen

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Aflibercept

FRÜHGEBORENE

Informationen für Erwachsene siehe andere Seite dieser Packungsbeilage.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor das Kind mit dem Arzneimittel behandelt wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt des Kindes.
- Wenn Sie Symptome von Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt des Kindes. Dies gilt auch für mögliche Symptome und Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei dem Kind angewendet wird?
3. Wie wird Eylea bei dem Kind angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eylea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?

Eylea ist eine Lösung, die in das Auge injiziert wird. Eylea gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die antineovaskuläre Mittel genannt werden. Die darin enthaltene aktive Substanz wird Aflibercept genannt.

Eylea wird bei Frühgeborenen zur Behandlung einer Augenerkrankung angewendet, die als Frühgeborenen-Retinopathie (ROP) bezeichnet wird. Kinder mit ROP weisen ein krankhaftes Wachstum neuer Blutgefäße im Augenhintergrund (Netzhaut) auf, das durch den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) angeregt wird. Dies kann zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens und in schweren Fällen zu dauerhafter Erblindung führen.

Aflibercept, der Wirkstoff in Eylea, unterdrückt die Aktivität einer Gruppe von Faktoren, die vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) genannt werden.

Es konnte gezeigt werden, dass Eylea das Wachstum von neuen, krankhaften Blutgefäßen im Auge, aus denen oft Flüssigkeit oder Blut austritt, verhindern kann. Bei einer Sehverschlechterung infolge einer ROP kann Eylea helfen, das Sehvermögen zu stabilisieren und in vielen Fällen auch zu verbessern.

2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei dem Kind angewendet wird?

Eylea wird bei dem Kind nicht angewendet werden, wenn es

- **allergisch** gegen Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- eine bestehende oder Verdacht auf eine Infektion im Auge oder in der Umgebung des Auges hat (okulare oder periokulare Infektion).
- eine schwere Augenentzündung hat (erkennbar an Schmerzen oder einer Rötung).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt des Kindes, bevor Eylea bei dem Kind angewendet wird,

- wenn innerhalb der letzten oder nächsten 4 Wochen bei dem Kind eine Augenoperation stattfand oder geplant ist.

Darüber hinaus ist es wichtig, dass Sie folgendes wissen:

- die Injektion von Eylea kann bei einigen Patienten innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Der Arzt des Kindes wird diesen nach jeder Injektion überprüfen.
- wenn es bei dem Kind zu einer Infektion oder Entzündung im Auge (Endophthalmitis) oder zu anderen Komplikationen kommt, können bei dem Kind **Rötung/Reizung des Auges, Augentränen, Lidschwellung und erhöhte Lichtempfindlichkeit** auftreten. Es ist wichtig, dass jedes Symptom möglichst schnell untersucht und behandelt wird.
Bitte wenden Sie sich unverzüglich an den Arzt des Kindes, sobald bei dem Kind eines der angegebenen Anzeichen oder Symptome auftritt.
- Der Arzt des Kindes wird untersuchen, ob bei dem Kind andere Risikofaktoren vorliegen, die die Wahrscheinlichkeit für einen Einriss oder eine Ablösung einer der Schichten des hinteren Augenbereichs erhöhen können (Ablösung oder Einriss der Netzhaut). In diesem Fall wird Eylea mit Vorsicht angewendet.

Die systemische Anwendung von VEGF-Hemmern, d. h. Substanzen ähnlich denen in Eylea enthaltenen, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen (arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eylea in das Auge.

Es gibt keine Erfahrung bei der Behandlung von

- Patienten mit akuten Infektionen.
- Patienten mit anderen Augenerkrankungen, wie z. B. Ablösung der Netzhaut oder bei Makulaloch.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf das Kind zutrifft, wird der Arzt des Kindes diese fehlenden Informationen bei der Behandlung des Kindes mit Eylea berücksichtigen.

Anwendung von Eylea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt des Kindes, wenn bei dem Kind andere Arzneimittel angewendet werden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet wurden oder beabsichtigt wird, andere Arzneimittel anzuwenden.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Eylea

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Eylea bei dem Kind angewendet?

Ein in der Anwendung von Injektionen in das Auge erfahrener Arzt wird Eylea unter aseptischen (sauberen und sterilen) Bedingungen in die Augen des Kindes injizieren.

Die empfohlene Dosis beträgt 0,4 mg Aflibercept (0,01 ml).

Eylea wird in das Auge des Kindes injiziert (intravitreale Injektion).

Zum Schutz vor einer Infektion wird der Arzt des Kindes das Auge des Kindes vor der Injektion mit einem Desinfektionsmittel sorgfältig reinigen. Damit das Kind möglichst keine Schmerzen hat bzw. um diesen vorzubeugen, wird der Arzt des Kindes die Einstichstelle vor der Injektion örtlich betäuben.

Die Behandlung beginnt mit einer Einzelinjektion pro Auge, wobei am selben Tag in das zweite Auge injiziert werden kann. Der Arzt des Kindes wird den Zustand des oder der Augen des Kindes überwachen. In Abhängigkeit davon, wie das Kind auf die Behandlung anspricht, wird der Arzt des Kindes entscheiden, ob und wann es eine weitere Behandlung benötigt.

Das Behandlungsintervall zwischen zwei Injektionen in dasselbe Auge sollte mindestens 4 Wochen betragen.

Detaillierte Anweisungen zur Anwendung werden Ihnen am Ende der Packungsbeilage unter „Wie ist Eylea vorzubereiten und bei Frühgeborenen zu verabreichen?“ gegeben.

Wenn die Behandlung mit Eylea abgebrochen wird

Wenn Sie in Erwägung ziehen, die Behandlung mit Eylea abubrechen, besprechen Sie diese Entscheidung bei Ihrem nächsten Termin mit dem Arzt des Kindes. Der Arzt des Kindes wird Sie beraten und entscheiden, wie lange das Kind mit Eylea behandelt werden sollte.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an den Arzt des Kindes.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen, die bei mehr als einem Frühgeborenen berichtet wurden, waren

- **Ablösung der Schicht des hinteren Augenbereichs** (Ablösung der Netzhaut)
- **Blutung im hinteren Augenabschnitt** (retinale Blutung)
- **Blutunterlaufene Augen**, verursacht durch Blutungen kleiner Blutgefäße in der Außenschicht des Auges (Bindehautblutung)
- **Blutung an der Injektionsstelle**
- **Anstieg des Augeninnendrucks**
- **Anschwellen des Augenlids** (Augenlidödem)

Zusätzliche Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Eylea **bei Erwachsenen** beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgeführt. Diese Nebenwirkungen können auch bei Frühgeborenen auftreten.

- **allergische Reaktionen** (Überempfindlichkeit)

Diese können schwerwiegend sein und erfordern, dass Sie sofort den Arzt des Kindes kontaktieren.

Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Augen, die durch den Injektionsvorgang bedingt sind und **schwerwiegend** sein können, sind

- **Erblindung**
- eine schwerwiegende **Infektion oder Entzündung** im Auge (Endophthalmitis)

- **Ablösung, Einriss oder Blutung** der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Augenbereich (Ablösung oder Einriss der Netzhaut)
- **Trübung der Linse** (Katarakt)
- **Blutung im Auge** (Glaskörperblutung)
- **Abhebung** der im Auge befindlichen gelartigen Substanz von der Netzhaut (Glaskörperabhebung)
- **Anstieg des Augeninnendrucks** (erhöhter Augeninnendruck), siehe Abschnitt 2

Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Augen traten in klinischen Studien mit Erwachsenen bei weniger als 1 von 1.900 Injektionen auf.

Es ist wichtig, schwerwiegende Nebenwirkungen wie eine Entzündung des Auges oder eine Netzhautablösung so schnell wie möglich zu erkennen und zu behandeln.

Informieren Sie unverzüglich den Arzt des Kindes, wenn Sie nach der Injektion ins Auge des Kindes Symptome bemerken, wie z. B.

- **Rötung/Reizung**
- **Tränenfluss**
- **Lidschwellung**
- **erhöhte Lichtempfindlichkeit**

Weitere bei Erwachsenen beobachtete Nebenwirkungen sind nachfolgend aufgeführt.

Liste der berichteten Nebenwirkungen

Es folgt eine Liste der berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise auf den Injektionsvorgang oder das Arzneimittel zurückzuführen sind. Bitte lassen Sie sich nicht beunruhigen, es kann sein, dass das Kind keine dieser Nebenwirkungen bekommt. Diskutieren Sie jede vermutete Nebenwirkung mit dem Arzt des Kindes.

Sehr häufige Nebenwirkungen (*kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen*):

- Verschlechterung der Sehkraft
- Blutung im hinteren Augenabschnitt (retinale Blutung)
- blutunterlaufene Augen, verursacht durch Blutungen kleiner Blutgefäße in der Außenschicht des Auges
- Augenschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (*kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen*):

- Ablösung oder Einriss einer der Schichten des hinteren Augenbereichs, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" und manchmal auch durch Sehverlust bemerkbar ist (Einriss*/Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Einriss/Ablösung der Netzhaut)
* Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit einer feuchten altersbedingten Makuladegeneration (AMD) einhergehen. Nur bei Patienten mit feuchter AMD beobachtet.
- Degeneration der Netzhaut (Ursache für gestörtes Sehen)
- Blutung im Auge (Glaskörperblutung)
- bestimmte Formen von Linsentrübung (Katarakt)
- Beschädigung der vorderen Schicht des Augapfels (der Hornhaut)
- Anstieg des Augeninnendrucks
- sich bewegende Punkte im Gesichtsfeld (Trübungen)
- Abhebung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz von der Netzhaut (Glaskörperabhebung, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" bemerkbar ist)
- Gefühl, etwas im Auge zu haben
- erhöhte Tränenproduktion
- Anschwellen des Augenlids
- Blutung an der Injektionsstelle
- Augenrötung

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)**
** Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus), Nesselsucht (Urtikaria) und einzelne Fälle schwerer allergischer (anaphylaktischer/anaphylaktoider) Reaktionen wurden berichtet.
- schwerwiegende Entzündung oder Infektion im Auge (Endophthalmitis)
- Entzündung der Regenbogenhaut oder anderer Teile des Auges (Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer)
- fremdartiges Gefühl im Auge
- Reizung des Augenlids
- Anschwellen der vorderen Schicht des Augapfels (der Hornhaut)

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):

- Erblindung
- Trübung der Linse aufgrund einer Verletzung (traumatische Katarakt)
- Entzündung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz
- Eiter im Auge

Die systemische Anwendung von VEGF-Hemmern, d. h. Substanzen ähnlich denen in Eylea enthaltenen, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen (arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eylea in das Auge.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen, besteht die Möglichkeit einer Immunreaktion (Bildung von Antikörpern) gegen Eylea.

Wenn Sie Fragen zu den Nebenwirkungen haben, wenden Sie sich an den Arzt des Kindes.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bei dem Kind bemerken, wenden Sie sich an den Arzt des Kindes. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eylea aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach "Verwendbar bis/Verw. bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
- Die ungeöffnete Blisterpackung darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eylea enthält

- Der Wirkstoff ist: Aflibercept. Eine Fertigspritze enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,09 ml, entsprechend mindestens 3,6 mg Aflibercept. Eine Fertigspritze reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,4 mg Aflibercept in 0,01 ml anzuwenden.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 20 (E 432), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumchlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Eylea aussieht und Inhalt der Packung

Eylea ist eine Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze. Die Lösung ist farblos bis blassgelb.

Packungsgröße: 1 Fertigspritze.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

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

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

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

Suomi/Finland

Bayer Oy

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

Sverige

Bayer AB

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wie ist Eylea vorzubereiten und Frühgeborenen zu verabreichen?

Die Fertigspritze sollte nur **für die Behandlung eines einzigen Auges** verwendet werden. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Fertigspritze kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

Die sterile Blisterpackung der Fertigspritze nicht außerhalb des sauberen Behandlungsraums öffnen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 0,4 mg Aflibercept (entsprechend 0,01 ml). Bei der Behandlung von Frühgeborenen muss das pädiatrische Dosiergerät PICLEO zusammen mit der Fertigspritze angewendet werden, um eine Einzeldosis von 0,4 mg Aflibercept (entsprechend 0,01 ml) zu verabreichen. Siehe nachfolgenden Abschnitt „**Anweisungen zur Anwendung der Fertigspritze**“.

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.

Die ungeöffnete Blisterpackung darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterpackung muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Für die intravitreale Injektion sollte eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel verwendet werden.

Anweisungen zur Anwendung der Fertigspritze:

Bei der Vorbereitung der Fertigspritze zur Verabreichung an Frühgeborene sind die Schritte 1 und 2 unten und dann die Gebrauchsanweisung zu befolgen, die der Packung des pädiatrischen Dosiergeräts PICLEO beiliegt.

1. Erst vor der Anwendung von Eylea den Umkarton öffnen und die sterile Blisterpackung entnehmen. Die Blisterpackung vorsichtig öffnen, so dass der Inhalt weiterhin steril bleibt. Die Spritze bis zum weiteren Gebrauch in der sterilen Ablage liegen lassen.
2. Unter sterilen Bedingungen die Spritze aus der sterilen Blisterpackung nehmen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche Aflibercept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor bei Ihnen dieses Arzneimittel angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eylea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?

Eylea ist eine Lösung, die in das Auge injiziert wird, um folgende Augenerkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln

- neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (feuchte AMD),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenasverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).

Aflibercept, der Wirkstoff in Eylea, unterdrückt die Aktivität einer Gruppe von Faktoren, die vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) genannt werden.

Bei Patienten mit feuchter AMD und mCNV sind diese Faktoren im Überschuss vorhanden und an einer krankhaften Neubildung von Blutgefäßen im Auge beteiligt. Aus diesen neuen Blutgefäßen können Blutbestandteile in das Auge austreten und letztendlich das Gewebe schädigen, das im Auge für das Sehen zuständig ist.

Bei Patienten mit ZVV tritt eine Blockade im Hauptblutgefäß auf, welches das Blut von der Netzhaut wegtransportiert. Als Folge werden die VEGF-Spiegel erhöht, was zu einem Flüssigkeitsaustritt in die Netzhaut führt und dadurch zu einem Anschwellen der Makula (Bereich der Netzhaut, verantwortlich für das scharfe Sehen). Dies wird Makulaödem genannt. Wenn die Makula durch Flüssigkeit anschwillt, verschwimmt das zentrale Sehen.

Bei Patienten mit VAV sind ein oder mehrere Äste des Hauptgefäßes blockiert, welche das Blut von der Netzhaut wegtransportieren. Als Folge werden die VEGF-Spiegel erhöht, was zu einem Flüssigkeitsaustritt in die Netzhaut und dadurch zu einem Anschwellen der Makula führt.

Beim diabetischen Makulaödem handelt es sich um eine Schwellung der Netzhaut, die bei Patienten mit Diabetes auftritt. Diese wird dadurch hervorgerufen, dass Flüssigkeit aus den Blutgefäßen in die Makula austritt. Die Makula ist der Bereich der Netzhaut, der für das scharfe Sehen verantwortlich ist. Wenn die Makula durch die Flüssigkeit anschwillt, verschwimmt das zentrale Sehen.

Es konnte gezeigt werden, dass Eylea das Wachstum von neuen, krankhaften Blutgefäßen im Auge, aus denen oft Flüssigkeit oder Blut austritt, verhindern kann. Bei einer Sehverschlechterung infolge einer feuchten AMD, eines ZVV, eines VAV, eines DMÖ und einer mCNV kann Eylea helfen, das Sehvermögen zu stabilisieren und in vielen Fällen auch zu verbessern.

2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird?

Eylea wird bei Ihnen nicht angewendet werden

- wenn Sie allergisch gegen Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine bestehende oder Verdacht auf eine Infektion im Auge oder in der Umgebung des Auges haben (okulare oder periokulare Infektion).
- wenn Sie an einer schweren Augenentzündung leiden (erkennbar an Schmerzen oder einer Rötung).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird:

- wenn Sie an einem Glaukom leiden.
- wenn Sie in der Vergangenheit Lichtblitze oder Schlieren in Ihrem Gesichtsfeld gesehen haben und wenn es plötzlich zu einer Zunahme von Größe und Anzahl der Schlieren kommt.
- wenn innerhalb der letzten oder nächsten 4 Wochen bei Ihnen eine Augenoperation stattfand oder geplant ist.
- wenn Sie eine schwere Form eines ZVV oder eines VAV (ischämischer ZVV oder VAV) haben, da in diesem Fall die Behandlung mit Eylea nicht empfohlen wird.

Darüber hinaus ist es wichtig, dass Sie folgendes wissen:

- die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Eylea wurde nicht untersucht. Falls Eylea auf diese Weise angewendet wird, kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöht sein.
- die Injektion von Eylea kann bei einigen Patienten innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Ihr Arzt wird diesen nach jeder Injektion überprüfen.
- wenn es bei Ihnen zu einer Infektion oder Entzündung im Auge (Endophthalmitis) oder zu anderen Komplikationen kommt, können bei Ihnen Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden, eine zunehmende Augenrötung, verschwommenes Sehen oder eine Verschlechterung des Sehvermögens und eine erhöhte Lichtempfindlichkeit auftreten. Es ist wichtig, dass jedes Symptom möglichst schnell untersucht und behandelt wird.
- Ihr Arzt wird untersuchen, ob bei Ihnen andere Risikofaktoren vorliegen, die die Wahrscheinlichkeit für einen Einriss oder eine Ablösung einer der Schichten des hinteren Augenbereichs erhöhen können (Ablösung oder Einriss der Netzhaut oder des retinalen Pigmentepithels). In diesem Fall wird bei Ihnen Eylea mit Vorsicht angewendet.
- Eylea sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potentielle Risiko für das ungeborene Kind.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens über drei Monate nach der letzten Injektion von Eylea eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die systemische Anwendung von VEGF-Hemmern, d. h. Substanzen ähnlich denen in Eylea enthaltenen, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen (arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eylea in das Auge. Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ und mCNV, die einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Durchblutungsstörung im Gehirn (transitorische ischämische Attacke) oder einen Herzinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate hatten. Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, wird Eylea bei Ihnen mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von

- Patienten mit DMÖ aufgrund eines Typ-I-Diabetes.
- Diabetikern mit sehr hohen mittleren Blutzuckerwerten (HbA1c über 12 %).
- Diabetikern mit einer fortgeschrittenen diabetischen Augenerkrankung, auch proliferative diabetische Retinopathie genannt.

Es gibt keine Erfahrung bei der Behandlung von

- Patienten mit akuten Infektionen.
- Patienten mit anderen Augenerkrankungen, wie z. B. Ablösung der Netzhaut oder bei Makulaloch.
- Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck.
- Nicht-asiatischen Patienten mit mCNV.
- Patienten mit vorbehandelter mCNV.
- Patienten mit einer Schädigung außerhalb des Zentrums der Makula (extrafoveale Läsionen) mit mCNV.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, wird Ihr Arzt diese fehlenden Informationen bei Ihrer Behandlung mit Eylea berücksichtigen.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde die Anwendung von Eylea nicht untersucht, da eine feuchte AMD, ein ZVV, ein VAV, ein DMÖ und eine mCNV vor allem bei Erwachsenen auftreten. Daher ist eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht relevant.

Anwendung von Eylea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens über 3 Monate nach der letzten Injektion von Eylea eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Es liegen keine Berichte zur Anwendung von Eylea bei schwangeren Frauen vor. Eylea sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind. Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie vor der Behandlung mit Eylea mit Ihrem Arzt darüber.
- Geringe Mengen von Eylea können in die Muttermilch übergehen. Die Auswirkungen von Aflibercept auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht bekannt. Die Anwendung von Eylea wird während der Stillzeit nicht empfohlen. Wenn Sie stillen, sprechen Sie vor der Behandlung mit Eylea mit Ihrem Arzt darüber.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Injektion von Eylea kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. Solange diese anhalten, fahren Sie kein Auto und bedienen Sie keine Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Eylea

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?

Ein in der Anwendung von Injektionen in das Auge erfahrener Arzt wird Eylea unter aseptischen (sauberen und sterilen) Bedingungen in Ihr Auge injizieren.

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Aflibercept (0,05 ml).
Eylea wird in das Auge injiziert (intravitreale Injektion).

Zum Schutz vor einer Infektion wird Ihr Arzt Ihr Auge vor der Injektion mit einem Desinfektionsmittel sorgfältig reinigen. Damit Sie möglichst keine Schmerzen haben bzw. um diesen vorzubeugen, wird Ihr Arzt die Einstichstelle vor der Injektion örtlich betäuben.

Feuchte AMD

Patienten mit feuchter AMD werden in den ersten drei aufeinanderfolgenden Monaten jeden Monat eine Injektion erhalten, gefolgt von einer weiteren Injektion alle zwei Monate.

Danach wird Ihr Arzt entscheiden, ob das 2-monatige Behandlungsintervall zwischen den Injektionen beibehalten oder bei stabilem Zustand schrittweise um 2 oder 4 Wochen verlängert werden kann. Wenn sich Ihr Zustand verschlechtert, kann das Intervall zwischen den Injektionen verkürzt werden.

Solange Sie keine Probleme bemerken oder Ihr Arzt Ihnen etwas anderes geraten hat, besteht keine Notwendigkeit, Ihren Arzt zwischen den Behandlungen aufzusuchen.

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)

Ihr Arzt wird den für Sie am besten geeigneten Behandlungsplan festlegen. Die Behandlung wird mit einer Serie monatlicher Eylea Injektionen beginnen.

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

Ihr Arzt kann entscheiden, die Behandlung mit Eylea zu beenden, wenn Sie von einer weiteren Behandlung nicht profitieren.

Die Behandlung wird mit monatlichen Injektionen weitergeführt, bis sich Ihr Befund stabilisiert hat. Drei oder mehr monatliche Injektionen können notwendig sein.

Ihr Arzt wird Ihr Ansprechen auf die Behandlung kontrollieren. Er kann die Behandlung mit einem schrittweise verlängerten Intervall zwischen den Injektionen fortführen, um einen stabilen Zustand zu erhalten. Wenn sich Ihr Befund bei einem verlängerten Behandlungsintervall verschlechtert, wird Ihr Arzt das Intervall entsprechend verkürzen.

Auf Grundlage Ihres Ansprechens auf die Behandlung wird Ihr Arzt den weiteren Untersuchungs- und Behandlungsplan festlegen.

Diabetisches Makulaödem (DMÖ)

Patienten mit DMÖ werden in den ersten fünf aufeinanderfolgenden Monaten jeden Monat eine Injektion erhalten, danach erfolgt eine Injektion alle zwei Monate.

Das 2-monatige Behandlungsintervall kann beibehalten oder an Ihren Zustand angepasst werden, wenn Ihr Arzt dies für angemessen hält. Ihr Arzt wird den weiteren Therapieplan festlegen.

Ihr Arzt kann entscheiden, die Behandlung mit Eylea zu beenden, wenn festgestellt wurde, dass Sie von einer weiteren Behandlung nicht profitieren.

Myope CNV

Patienten mit mCNV werden mit einer einzelnen Injektion behandelt. Sie werden nur dann weitere Injektionen erhalten, wenn die Untersuchung durch Ihren Arzt ergeben hat, dass sich Ihre Erkrankung nicht verbessert hat.

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

Wenn sich Ihre Erkrankung verbessert und dann wiederkehrt, kann Ihr Arzt die Behandlung wieder aufnehmen.

Ihr Arzt wird den weiteren Therapieplan festlegen.

Wenn eine Eylea-Dosis nicht gegeben wurde

Vereinbaren Sie einen neuen Termin für eine Untersuchung und die Injektion.

Wenn die Behandlung mit Eylea abgebrochen wird

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung beenden.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Möglicherweise können **allergische Reaktionen** (Überempfindlichkeit) auftreten. **Diese können schwerwiegend sein und erfordern, dass Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.**

Bei der Verabreichung von Eylea können einige Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Augen auftreten, die durch den Injektionsvorgang bedingt sind. Einige von diesen können **schwerwiegend** sein, darunter **Erblindung**, eine **schwerwiegende Infektion oder Entzündung im Auge** (Endophthalmitis), **Ablösung, Einriss oder Blutung der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Bereich des Auges** (Ablösung oder Einriss der Netzhaut), **Trübung der Linse** (Katarakt), **Blutung im Auge** (Glaskörperblutung), eine **Abhebung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz von der Netzhaut** (Glaskörperabhebung) und ein **Anstieg des Augeninnendrucks**, siehe Abschnitt 2. Diese schwerwiegenden Nebenwirkungen mit Auswirkungen auf die Augen traten bei weniger als 1 von 1.900 Injektionen auf.

Wenn Sie nach Ihrer Injektion eine plötzliche Sehverschlechterung, einen Schmerzanstieg oder Rötung im Auge bemerken, **kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.**

Liste der berichteten Nebenwirkungen

Es folgt eine Liste der berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise auf den Injektionsvorgang oder das Arzneimittel zurückzuführen sind. Bitte lassen Sie sich nicht beunruhigen, es kann sein, dass Sie keine dieser Nebenwirkungen bekommen. Diskutieren Sie jede vermutete Nebenwirkung mit Ihrem Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- Verschlechterung der Sehkraft
- Blutung im hinteren Augenabschnitt (retinale Blutung)
- blutunterlaufene Augen, verursacht durch Blutungen kleiner Blutgefäße in der Außenschicht des Auges
- Augenschmerzen

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Ablösung oder Einriss einer der Schichten des hinteren Augenbereichs, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" und manchmal auch durch Sehverlust bemerkbar ist (Einriss*/Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Einriss/Ablösung der Netzhaut)
 - Degeneration der Netzhaut (Ursache für gestörtes Sehen)
 - Blutung im Auge (Glaskörperblutung)
 - bestimmte Formen von Linsentrübung (Katarakt)
 - Beschädigung der vorderen Schicht des Augapfels (der Hornhaut)
 - Anstieg des Augeninnendrucks
 - sich bewegende Punkte im Gesichtsfeld (Trübungen)
 - Abhebung der im Auge liegenden gelartigen Substanz von der Netzhaut (Glaskörperabhebung, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" bemerkbar ist)
 - Gefühl, etwas im Auge zu haben
 - erhöhte Tränenproduktion
 - Anschwellen des Augenlids
 - Blutung an der Injektionsstelle
 - Augenrötung
- *) Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit einer feuchten AMD einhergehen. Nur bei Patienten mit feuchter AMD beobachtet.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)**
 - schwerwiegende Entzündung oder Infektion im Auge (Endophthalmitis)
 - Entzündung der Regenbogenhaut oder anderer Teile des Auges (Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer)
 - fremdartiges Gefühl im Auge
 - Reizung des Augenlids
 - Anschwellen der vorderen Schicht des Augapfels (der Hornhaut)
- ** Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus), Nesselsucht (Urtikaria) und einzelne Fälle schwerer allergischer (anaphylaktischer/anaphylaktoider) Reaktionen wurden berichtet.

Seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):

- Erblindung
- Trübung der Linse aufgrund einer Verletzung (traumatische Katarakt)
- Entzündung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz
- Eiter im Auge

Die klinischen Studien zeigten ein vermehrtes Neuauftreten von Blutungen aus kleinen Blutgefäßen in den äußeren Schichten des Auges (Bindehautblutung) bei Patienten mit feuchter AMD, die Blutverdünnungsmittel einnahmen. Dieses vermehrte Auftreten war zwischen den Patientengruppen, die mit Ranibizumab und Eylea behandelt wurden, vergleichbar.

Die systemische Anwendung von VEGF-Hemmern, d. h. Substanzen ähnlich denen in Eylea enthaltenen, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen (arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eylea in das Auge.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen, besteht die Möglichkeit einer Immunreaktion (Bildung von Antikörpern) gegen Eylea.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eylea aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach "Verwendbar bis/Verw. bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
- Die ungeöffnete Durchstechflasche darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25°C aufbewahrt werden.
- In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eylea enthält

- Der Wirkstoff ist: Aflibercept. Eine Durchstechflasche enthält ein entnehmbares Volumen von mindestens 0,1 ml, entsprechend mindestens 4 mg Aflibercept. Eine Durchstechflasche reicht aus, um eine Dosis von 2 mg Aflibercept in 0,05 ml anzuwenden.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 20 (E 432), Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumchlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Eylea aussieht und Inhalt der Packung

Eylea ist eine Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Durchstechflasche. Die Lösung ist farblos bis blassgelb.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche + 1 Filternadel.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

Belgique/België/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

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

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

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

Suomi/Finland

Bayer Oy

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

Sverige

Bayer AB

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind **für medizinisches Fachpersonal bestimmt**:

Die Durchstechflasche sollte nur **für die Behandlung eines einzigen Auges** verwendet werden.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml). Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden.

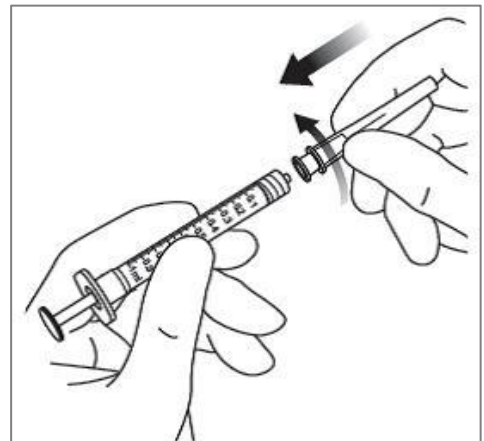
Die Lösung sollte vor Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung oder jegliche Veränderung der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25°C aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

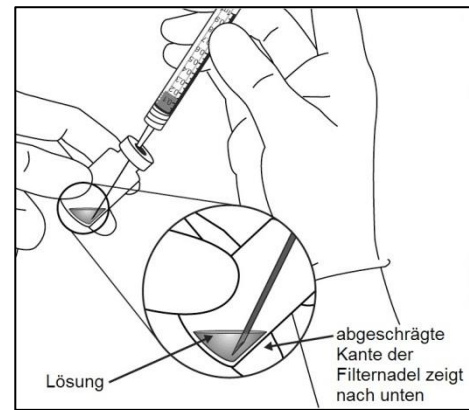
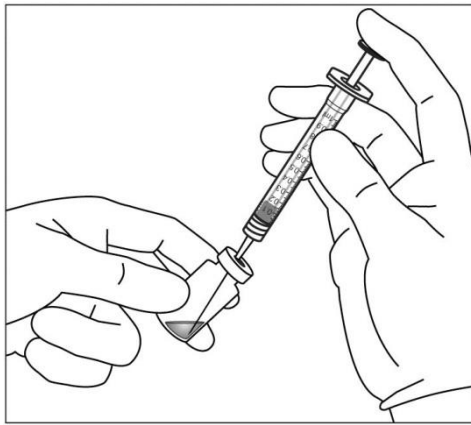
Für die intravitreale Injektion sollte eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel verwendet werden.

Anweisungen zur Anwendung der Durchstechflasche:

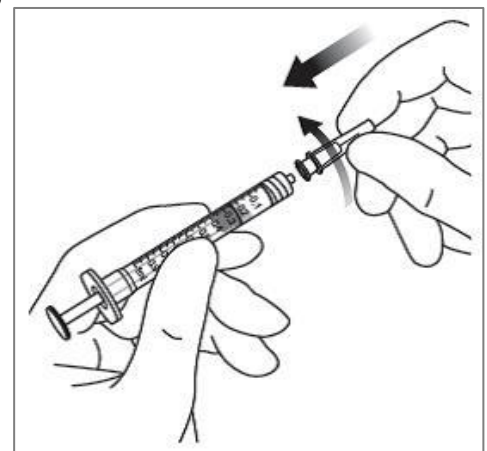
1. Den Kunststoff-Schnappdeckel entfernen und den Außenbereich des Gummistopfens der Durchstechflasche desinfizieren.
2. Die 18 G, 5 Mikrometer-Filternadel, die dem Umkarton beiliegt, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-ml-Spritze befestigen.



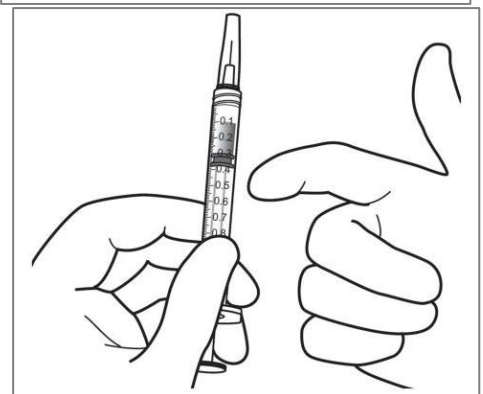
3. Die Filternadel durch die Mitte des Durchstechflaschen-Stopfens stechen, bis die Nadel vollständig in die Durchstechflasche eingeführt ist und die Spitze den Boden oder die Unterkante der Durchstechflasche berührt.
4. Unter sterilen Bedingungen den gesamten Inhalt der Eylea-Durchstechflasche in die Spritze aufnehmen, wobei die Durchstechflasche aufrecht in einer leicht geneigten Position zu halten ist, 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.



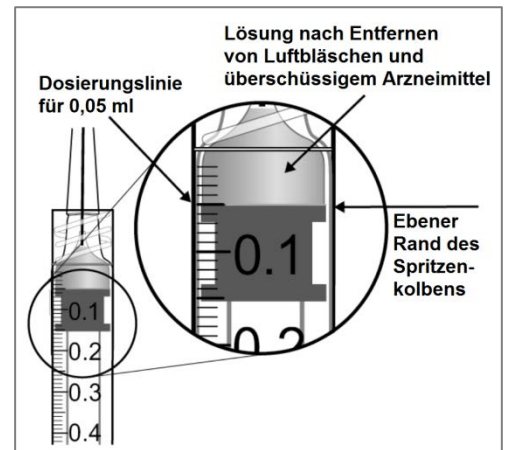
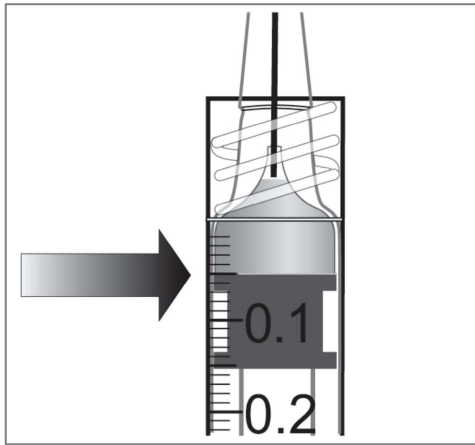
5. Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit auch die Filternadel vollständig entleert wird.
6. Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen.
Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.
7. Unter sterilen Bedingungen eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spitze der Spritze schrauben.



8. Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit Ihrem 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 der ebene Rand des Kolbens auf derselben Höhe ist wie die 0,05 ml-Linie der Spritze.



10. Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung Aflibercept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eylea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?

Was ist Eylea

Eylea enthält den Wirkstoff Aflibercept, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die antineovaskuläre Mittel genannt werden.

Ihr Arzt wird Ihnen Eylea in Ihr Auge injizieren, um folgende Augenerkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln:

- feuchte altersabhängige Makuladegeneration (feuchte AMD)
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Diese Erkrankungen betreffen die Makula. Die Makula ist der zentrale Bereich der lichtempfindlichen Membran im hinteren Bereich des Auges. Sie ist für klares Sehen verantwortlich.

Feuchte AMD wird verursacht, wenn sich krankhafte Blutgefäße unter der Makula bilden und wachsen. Aus den krankhaften Blutgefäßen können Flüssigkeit oder Blut in das Auge austreten. Undichte Blutgefäße, die zu einer Schwellung der Makula führen, verursachen ein DMÖ. Beide Erkrankungen können Ihr Sehvermögen beeinträchtigen.

Wie wirkt Eylea

Eylea stoppt das Wachstum von neuen, krankhaften Blutgefäßen im Auge. Eylea kann helfen, das Sehvermögen zu stabilisieren und häufig zu verbessern.

2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird?

Sie werden Eylea nicht erhalten, wenn Sie

- allergisch gegen Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- eine Infektion im Auge oder in der Umgebung des Auges haben
- Schmerzen oder eine Rötung in Ihrem Auge haben (schwere Augenentzündung).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird**, wenn

- Sie an einem Glaukom leiden – einer Augenerkrankung verursacht durch hohen Augeninnendruck
- Sie in der Vergangenheit Lichtblitze oder Flusen (dunkle schwebende Punkte) gesehen haben, und deren Größe oder Anzahl plötzlich zunimmt
- innerhalb der letzten oder nächsten 4 Wochen bei Ihnen eine Augenoperation stattfand oder geplant ist.

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, **falls** Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Augenrötung
- Augenschmerzen
- zunehmende Beschwerden
- verschwommenes Sehen oder eine Verschlechterung des Sehvermögens
- erhöhte Lichtempfindlichkeit

Dies können Symptome einer Entzündung oder Infektion sein und Ihr Arzt kann die Behandlung mit Eylea abbrechen.

Darüber hinaus ist es wichtig, dass Sie folgendes wissen:

- die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Eylea wurden nicht untersucht und eine derartige Anwendung kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen.
- die Injektion von Eylea kann bei einigen Patienten innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Ihr Arzt wird diesen nach jeder Injektion überprüfen.
- Ihr Arzt wird untersuchen, ob andere Risikofaktoren vorliegen, die die Wahrscheinlichkeit für einen Einriss oder eine Ablösung einer der Schichten des hinteren Augenbereichs erhöhen können. In solchen Fällen wird Ihr Arzt Eylea mit Vorsicht bei Ihnen anwenden.
- Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Injektion von Eylea eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Anwendung von Substanzen ähnlich denen in Eylea enthaltenen ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel verschlossenen Blutgefäßen verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Theoretisch kann das auch nach einer Injektion von Eylea in das Auge passieren. Falls Sie einen Schlaganfall, eine vorübergehende Durchblutungsstörung im Gehirn oder einen Herzinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate hatten, wird Ihr Arzt Eylea mit Vorsicht bei Ihnen anwenden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde die Anwendung von Eylea nicht untersucht, da die genannten Erkrankungen vor allem bei Erwachsenen auftreten. Daher ist eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht relevant.

Anwendung von Eylea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Injektion von Eylea eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Es gibt begrenzte Erfahrung zur Anwendung von Eylea bei schwangeren Frauen. Frauen sollten während der Schwangerschaft nicht mit Eylea behandelt werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Frau überwiegt das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind.
- Geringe Mengen von Eylea können in die Muttermilch übergehen. Die Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht bekannt. Die Anwendung von Eylea wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Behandlung mit diesem Arzneimittel Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nachdem Sie Eylea erhalten haben, kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. Solange diese anhalten, dürfen Sie nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?

Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg Aflibercept pro Injektion.

- In den ersten 3 Monaten werden Sie jeden Monat 1 Injektion erhalten.
- Danach können Sie in Abständen von bis zu 5 Monaten eine Injektion erhalten. Ihr Arzt wird die Häufigkeit basierend auf dem Zustand Ihres Auges festlegen.

Art der Anwendung

Ihr Arzt wird Eylea in Ihr Auge injizieren (intravitreale Injektion).

Zum Schutz vor einer Infektion wird Ihr Arzt Ihr Auge vor der Injektion mit einer desinfizierenden Augenspülung sorgfältig reinigen. Um Schmerzen durch die Injektion zu verringern oder zu verhindern, wird Ihr Arzt bei Ihnen Augentropfen (Lokalanästhetikum) zur Betäubung des Auges anwenden.

Wenn eine Eylea-Dosis nicht gegeben wurde

Vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin mit Ihrem Arzt.

Bevor die Behandlung mit Eylea abgebrochen wird

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung beenden. Die Beendigung der Behandlung kann Ihr Risiko eines Sehverlusts erhöhen und Ihr Sehvermögen kann sich verschlechtern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Injektion von Eylea sind entweder auf das Arzneimittel selbst oder auf den Injektionsvorgang zurückzuführen und betreffen vorwiegend das Auge.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Häufige Nebenwirkung, kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen
 - Linsentrübung (Katarakt)
 - Blutung im hinteren Bereich des Auges (retinale Blutung)
 - Anstieg des Augeninnendrucks
 - Blutung im Auge (Glaskörperblutung)
- Gelegentliche Nebenwirkung, kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen
 - bestimmte Formen der Linsentrübung (subkapsuläre Katarakt, nukleare Katarakt)
 - Ablösung, Einriss oder Blutung der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Bereich des Auges, was zu Lichtblitzen mit Flusen (dunkle schwebende Punkte) führt, manchmal bis hin zu Sehverlust (Ablösung oder Einriss der Netzhaut)

Andere mögliche Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- allergische Reaktionen
- sich in Ihrem Gesichtsfeld bewegende Punkte (Glaskörpertrübung)
- Abhebung der im Auge liegenden gelartigen Substanz (Glaskörperabhebung)

- verminderte Sehschärfe
- Augenschmerzen
- Blutung im Auge (Bindehautblutung)
- Schädigung der Hornhaut, der klaren Schicht des Augapfels vor der Iris (punktförmige Keratitis, Hornhautabschürfung)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Ablösung oder Einriss einer der Schichten des hinteren Augenbereichs, was zu Lichtblitzen mit Flusen (dunkle schwebende Punkte) führt, manchmal bis hin zu Sehverlust (Einriss/Ablösung des retinalen Pigmentepithels)
- Entzündung der Regenbogenhaut, anderer Bereiche des Auges, oder der gelartigen Substanz im Auge (Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, Vitritis)
- bestimmte Formen der Linsentrübung (kortikale Katarakt)
- Beschädigung der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhauterosion)
- verschwommenes Sehen
- Augenschmerzen an der Injektionsstelle
- Gefühl, etwas im Auge zu haben (Fremdkörpergefühl)
- erhöhte Tränenproduktion
- Blutung an der Injektionsstelle
- Augenrötung
- Anschwellen des Augenlids
- Augenrötung (okulare Hyperämie)
- Reizung an der Injektionsstelle

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Personen betreffen):

- Anschwellen der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhautödem)
- Linsentrübung (Katarakt)
- Degeneration der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Bereich des Auges (Degeneration der Netzhaut)
- Reizung des Augenlids

Abgesehen von den oben genannten können die folgenden Nebenwirkungen auftreten, auch wenn diese nicht in klinischen Studien berichtet wurden:

- Missempfindungen im Auge
- Beschädigung der Oberfläche der klaren vorderen Schicht des Auges (Hornhautepitheldefekt)
- Entzündung anderer Bereiche des Auges (Schwebeteilchen in der Vorderkammer)
- schwerwiegende Entzündung oder Infektion im Auge (Endophthalmitis)
- Erblindung
- Linsentrübung aufgrund einer Verletzung (traumatische Katarakt)
- Eiter im Auge (Hypopyon)
- schwere allergische Reaktionen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eylea aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

- Die ungeöffnete Durchstechflasche darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25°C aufbewahrt werden.
- Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eylea enthält

- Der Wirkstoff ist Aflibercept. 1 ml Lösung enthält 114,3 mg Aflibercept. Jede Durchstechflasche enthält 0,263 ml. Dies ergibt eine verwendbare Menge zur Abgabe einer Einzeldosis von 0,07 ml, die 8 mg Aflibercept enthält.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Eylea aussieht und Inhalt der Packung

Eylea ist eine Injektionslösung (Injektionszubereitung). Die Lösung ist farblos bis blassgelb. Packungsgröße: 1 Durchstechflasche + 1 Filternadel.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36 14 87-41 00

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23 – 799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

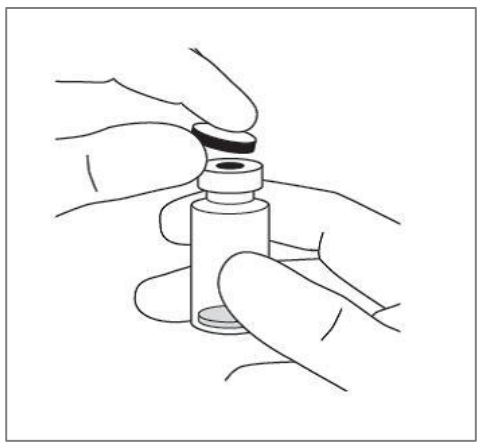
Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

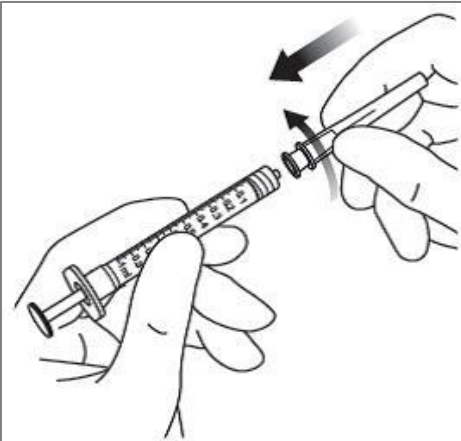
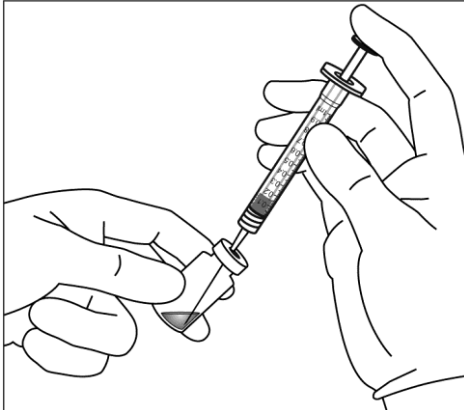
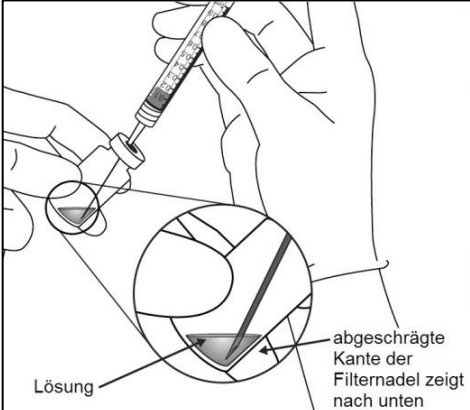
Die Durchstechflasche ist nur für den einmaligen Gebrauch in einem Auge bestimmt. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus einer einzelnen Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

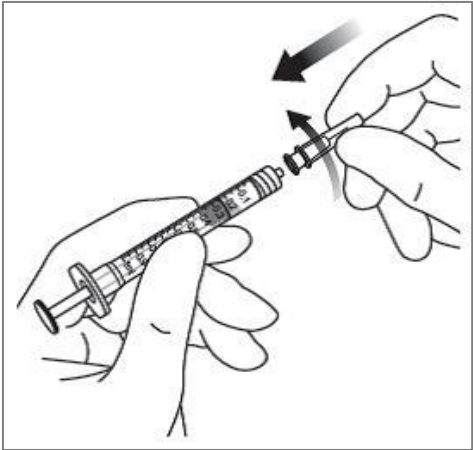
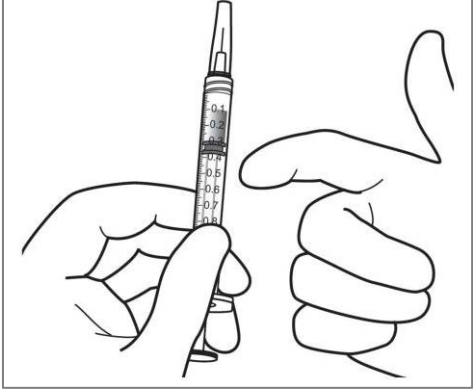
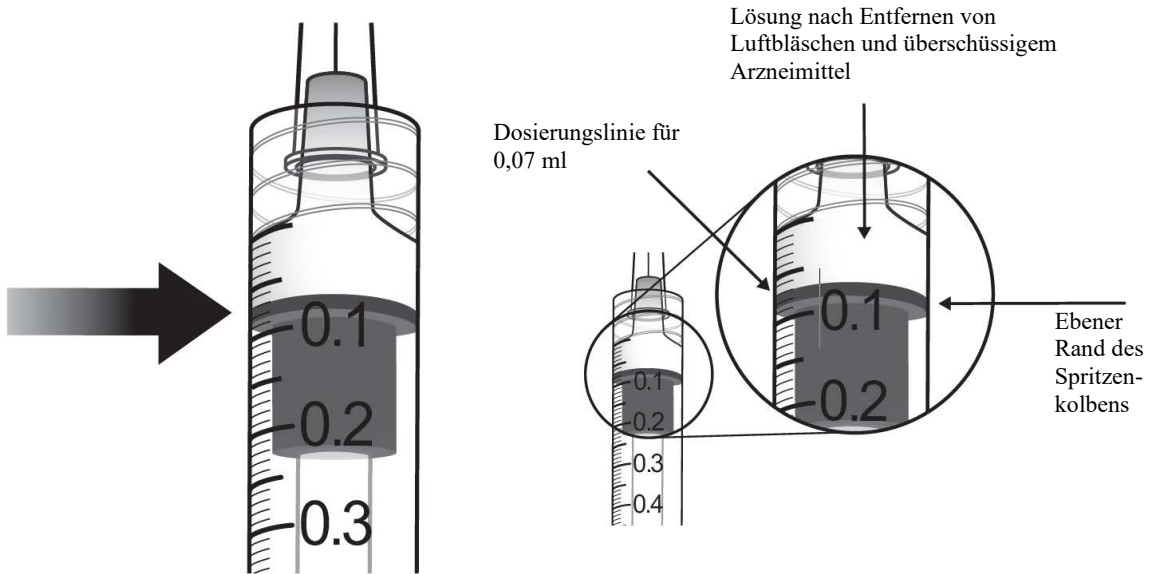
Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder ihre Bestandteile abgelaufen oder beschädigt sind oder manipuliert wurden.

Das Etikett der Durchstechflasche überprüfen, um sicherzustellen, dass die für die Anwendung von Eylea vorgesehene Wirkstärke verwendet wird. Die 8-mg-Dosierung erfordert die Anwendung der Eylea 114,3 mg/ml Durchstechflasche.

Die intravitreale Injektion sollte mit einer 30 G × 1/2 Zoll Injektionsnadel durchgeführt werden (nicht enthalten). Die Verwendung einer kleineren Nadel (höhere Gauge-Werte) als der empfohlenen 30 G × 1/2 Zoll Injektionsnadel kann zu einem erhöhten Kraftaufwand bei der Injektion führen.

1.	Vor der Anwendung ist die Injektionslösung visuell zu überprüfen. Die Durchstechflasche nicht verwenden, wenn Schwebstoffe, Trübung oder eine Verfärbung sichtbar sind.	
2.	Die Kunststoffkappe entfernen und den Gummistopfen der Durchstechflasche von außen desinfizieren.	

3.	<p>Unter sterilen Bedingungen die Schritte 3-10 durchführen.</p> <p>Die Filternadel, die dem Umkarton beiliegt, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-ml-Spritze befestigen.</p>	
4.	<p>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.</p>	
5.	<p>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.</p>	
	<div data-bbox="280 976 746 1384" data-label="Image">  </div> <div data-bbox="890 976 1362 1384" data-label="Image">  </div>	
6.	<p>Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit die Filternadel vollständig entleert wird. Überschüssiges Produkt ist nach der Injektion zu verworfen.</p>	
7.	<p>Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen.</p> <p>Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.</p>	

8.	Die 30 G × 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spritze schrauben.	
9.	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.	
10.	Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis der ebene Rand des Kolbens auf derselben Höhe ist wie die 0,07 ml-Linie der Spritze.	

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Aflibercept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird?
3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Eylea aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?

Was ist Eylea

Eylea enthält den Wirkstoff Aflibercept, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die antineovaskuläre Mittel genannt werden.

Ihr Arzt wird Ihnen Eylea in Ihr Auge injizieren, um folgende Augenerkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln:

- feuchte altersabhängige Makuladegeneration (feuchte AMD)
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ).

Diese Erkrankungen betreffen die Makula. Die Makula ist der zentrale Bereich der lichtempfindlichen Membran im hinteren Bereich des Auges. Sie ist für klares Sehen verantwortlich.

Feuchte AMD wird verursacht, wenn sich krankhafte Blutgefäße unter der Makula bilden und wachsen. Aus den krankhaften Blutgefäßen können Flüssigkeit oder Blut in das Auge austreten. Undichte Blutgefäße, die zu einer Schwellung der Makula führen, verursachen ein DMÖ. Beide Erkrankungen können Ihr Sehvermögen beeinträchtigen.

Wie wirkt Eylea

Eylea stoppt das Wachstum von neuen, krankhaften Blutgefäßen im Auge. Eylea kann helfen, das Sehvermögen zu stabilisieren und häufig zu verbessern.

2. Was sollten Sie wissen, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird?

Sie werden Eylea nicht erhalten, wenn Sie

- allergisch gegen Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- eine Infektion im Auge oder in der Umgebung des Auges haben
- Schmerzen oder eine Rötung in Ihrem Auge haben (schwere Augenentzündung).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, **bevor** Eylea **bei Ihnen angewendet wird**, wenn

- Sie an einem Glaukom leiden – einer durch hohen Augeninnendruck verursachten Augenerkrankung
- Sie in der Vergangenheit Lichtblitze oder Flusen (dunkle schwebende Punkte) gesehen haben, und deren Größe oder Anzahl plötzlich zunimmt
- innerhalb der letzten oder nächsten 4 Wochen bei Ihnen eine Augenoperation stattfand oder geplant ist.

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, **falls** Sie eines der folgenden Anzeichen bemerken:

- Augenrötung
- Augenschmerzen
- zunehmende Beschwerden
- verschwommenes Sehen oder eine Verschlechterung des Sehvermögens
- erhöhte Lichtempfindlichkeit

Dies können Symptome einer Entzündung oder Infektion sein und Ihr Arzt kann die Behandlung mit Eylea abbrechen.

Darüber hinaus ist es wichtig, dass Sie folgendes wissen:

- die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Eylea wurden nicht untersucht und eine derartige Anwendung kann das Risiko für Nebenwirkungen erhöhen.
- die Injektion von Eylea kann bei einigen Patienten innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Ihr Arzt wird diesen nach jeder Injektion überprüfen.
- Ihr Arzt wird untersuchen, ob andere Risikofaktoren vorliegen, die die Wahrscheinlichkeit für einen Einriss oder eine Ablösung einer der Schichten des hinteren Augenbereichs erhöhen können. In solchen Fällen wird Ihr Arzt Eylea mit Vorsicht bei Ihnen anwenden.
- Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Injektion von Eylea eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Die Anwendung von Substanzen ähnlich denen in Eylea enthaltenen ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel verschlossenen Blutgefäßen verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Theoretisch kann das auch nach einer Injektion von Eylea in das Auge passieren. Falls Sie einen Schlaganfall, eine vorübergehende Durchblutungsstörung im Gehirn oder einen Herzinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate hatten, wird Ihr Arzt Eylea mit Vorsicht bei Ihnen anwenden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde die Anwendung von Eylea nicht untersucht, da die genannten Erkrankungen vor allem bei Erwachsenen auftreten. Daher ist eine Anwendung in dieser Altersgruppe nicht relevant.

Anwendung von Eylea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Frauen, die schwanger werden können, müssen während der Behandlung und mindestens 4 Monate nach der letzten Injektion von Eylea eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
- Es gibt begrenzte Erfahrung zur Anwendung von Eylea bei schwangeren Frauen. Frauen sollten während der Schwangerschaft nicht mit Eylea behandelt werden, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Frau überwiegt das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind.
- Geringe Mengen von Eylea können in die Muttermilch übergehen. Die Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Kinder sind nicht bekannt. Die Anwendung von Eylea wird während der Stillzeit nicht empfohlen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Behandlung mit diesem Arzneimittel Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nachdem Sie Eylea erhalten haben, kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. Solange diese anhalten, dürfen Sie nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?

Die empfohlene Dosis beträgt 8 mg Aflibercept pro Injektion.

- In den ersten 3 Monaten werden Sie jeden Monat 1 Injektion erhalten.
- Danach können Sie in Abständen von bis zu 5 Monaten eine Injektion erhalten. Ihr Arzt wird die Häufigkeit basierend auf dem Zustand Ihres Auges festlegen.

Art der Anwendung

Ihr Arzt wird Eylea in Ihr Auge injizieren (intravitreale Injektion).

Zum Schutz vor einer Infektion wird Ihr Arzt Ihr Auge vor der Injektion mit einer desinfizierenden Augenspülung sorgfältig reinigen. Um Schmerzen durch die Injektion zu verringern oder zu verhindern, wird Ihr Arzt bei Ihnen Augentropfen (Lokalanästhetikum) zur Betäubung des Auges anwenden.

Wenn eine Eylea-Dosis nicht gegeben wurde

Vereinbaren Sie so schnell wie möglich einen neuen Termin mit Ihrem Arzt.

Bevor die Behandlung mit Eylea abgebrochen wird

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung beenden. Die Beendigung der Behandlung kann Ihr Risiko eines Sehverlusts erhöhen und Ihr Sehvermögen kann sich verschlechtern.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Injektion von Eylea sind entweder auf das Arzneimittel selbst oder auf den Injektionsvorgang zurückzuführen und betreffen vorwiegend das Auge.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- Häufige Nebenwirkung, kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen
 - Linsentrübung (Katarakt)
 - Blutung im hinteren Bereich des Auges (retinale Blutung)
 - Anstieg des Augeninnendrucks

- Blutung im Auge (Glaskörperblutung)
- Gelegentliche Nebenwirkung, kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen
 - bestimmte Formen der Linsentrübung (subkapsulare Katarakt, nukleare Katarakt)
 - Ablösung, Einriss oder Blutung der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Bereich des Auges, was zu Lichtblitzen mit Flusen (dunkle schwebende Punkte) führt, manchmal bis hin zu Sehverlust (Ablösung oder Einriss der Netzhaut)

Andere mögliche Nebenwirkungen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- allergische Reaktionen
- sich in Ihrem Gesichtsfeld bewegende Punkte (Glaskörpertrübung)
- Abhebung der im Auge liegenden gelartigen Substanz (Glaskörperabhebung)
- verminderte Sehschärfe
- Augenschmerzen
- Blutung im Auge (Bindehautblutung)
- Schädigung der Hornhaut, der klaren Schicht des Augapfels vor der Iris (punktförmige Keratitis, Hornhautabschürfung)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Ablösung oder Einriss einer der Schichten des hinteren Augenbereichs, was zu Lichtblitzen mit Flusen (dunkle schwebende Punkte) führt, manchmal bis hin zu Sehverlust (Einriss/Ablösung des retinalen Pigmentepithels)
- Entzündung der Regenbogenhaut, anderer Bereiche des Auges, oder der gelartigen Substanz im Auge (Uveitis, Iritis, Iridozyklitis, Vitritis)
- bestimmte Formen der Linsentrübung (kortikale Katarakt)
- Beschädigung der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhauterosion)
- verschwommenes Sehen
- Augenschmerzen an der Injektionsstelle
- Gefühl, etwas im Auge zu haben (Fremdkörpergefühl)
- erhöhte Tränenproduktion
- Blutung an der Injektionsstelle
- Augenrötung
- Anschwellen des Augenlids
- Augenrötung (okulare Hyperämie)
- Reizung an der Injektionsstelle

Selten (kann bis zu 1 von 1 000 Personen betreffen):

- Anschwellen der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhautödem)
- Linsentrübung (Katarakt)
- Degeneration der lichtempfindlichen Schicht im hinteren Bereich des Auges (Degeneration der Netzhaut)
- Reizung des Augenlids

Abgesehen von den oben genannten können die folgenden Nebenwirkungen auftreten, auch wenn diese nicht in klinischen Studien berichtet wurden:

- Missempfindungen im Auge
- Beschädigung der Oberfläche der klaren vorderen Schicht des Auges (Hornhautepitheldefekt)
- Entzündung anderer Bereiche des Auges (Schwebeteilchen in der Vorderkammer)
- schwerwiegende Entzündung oder Infektion im Auge (Endophthalmitis)
- Erblindung
- Linsentrübung aufgrund einer Verletzung (traumatische Katarakt)
- Eiter im Auge (Hypopyon)
- schwere allergische Reaktionen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eylea aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis/EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.
- Die Fertigspritze in der Blisterpackung und im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Blisterpackung außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25°C aufbewahrt werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eylea enthält

- Der Wirkstoff ist Aflibercept. 1 ml Lösung enthält 114,3 mg Aflibercept. Jede Fertigspritze enthält 0,184 ml. Dies ergibt eine verwendbare Menge zur Abgabe einer Einzeldosis von 0,07 ml, die 8 mg Aflibercept enthält.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Saccharose, Argininhydrochlorid, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Histidin, Polysorbat 20, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Eylea aussieht und Inhalt der Packung

Eylea 114,3 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze ist eine Injektionslösung (Injektionszubereitung). Die Lösung ist farblos bis blassgelb.
Packungsgröße: 1 Fertigspritze.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Hersteller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49 (0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372 655 8565

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-61 87 500

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: +385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Lietuva
UAB Bayer
Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország
Bayer Hungária KFT
Tel: +36 14 87-41 00

Malta
Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +35 621 44 62 05

Nederland
Bayer B.V.
Tel: +31-23 – 799 1000

Norge
Bayer AS
Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska
Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48 22 572 35 00

Portugal
Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351 21 416 42 00

România
SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija
Bayer d. o. o.
Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika
Bayer spol. s r.o.
Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland
Bayer Oy
Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige
Bayer AB
Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Die Fertigspritze mit OcuClick-Dosiersystem ist nur für den einmaligen Gebrauch in einem Auge bestimmt. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus einer einzelnen Fertigspritze mit OcuClick-Dosiersystem kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen.

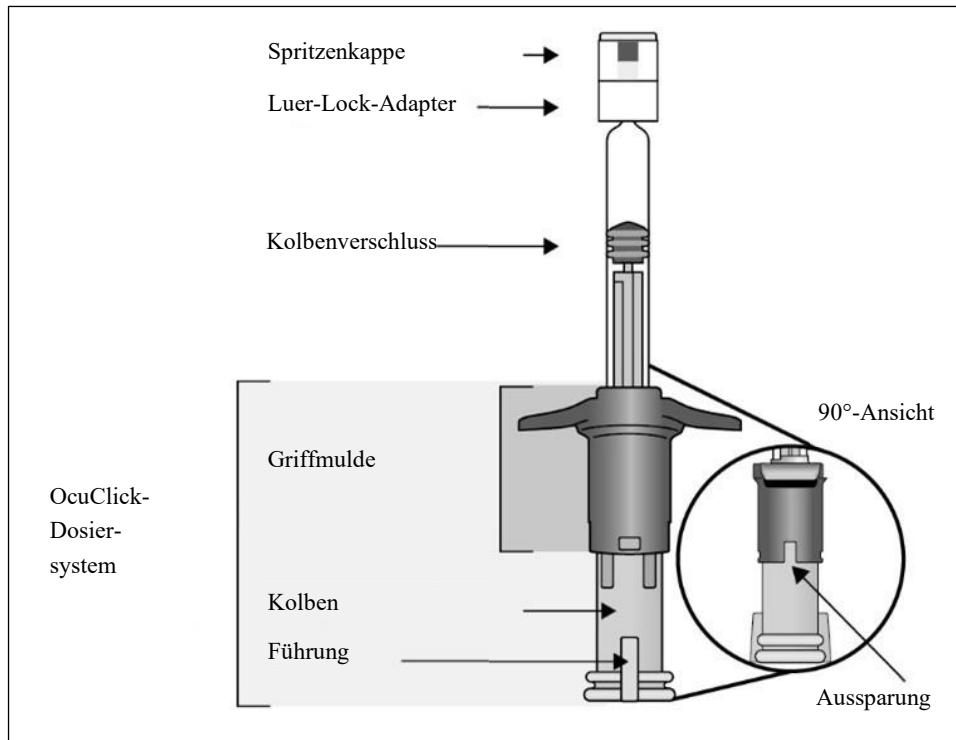
Nicht verwenden, wenn die Verpackung oder ihre Bestandteile abgelaufen oder beschädigt sind oder manipuliert wurden.

Das Etikett der Fertigspritze mit OcuClick-Dosiersystem überprüfen, um sicherzustellen, dass die für die Anwendung von Eylea vorgesehene Wirkstärke verwendet wird. Die 8-mg-Dosierung erfordert die Anwendung der Eylea 114,3 mg/ml Fertigspritze.

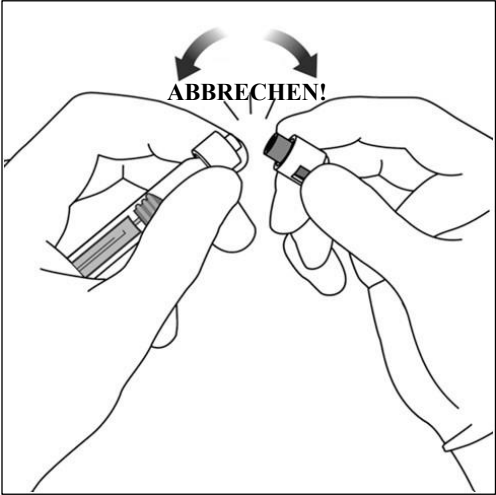
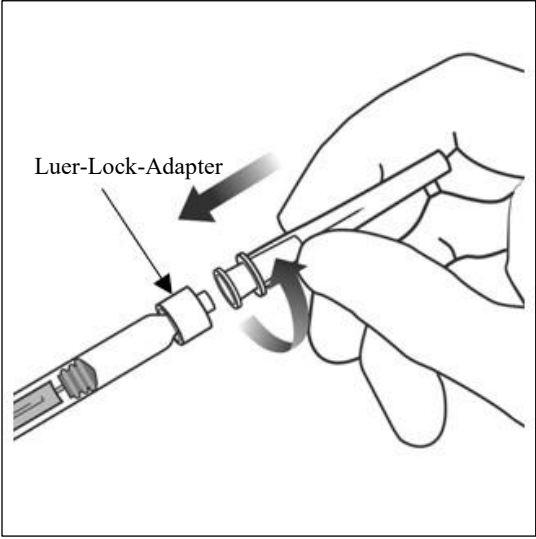
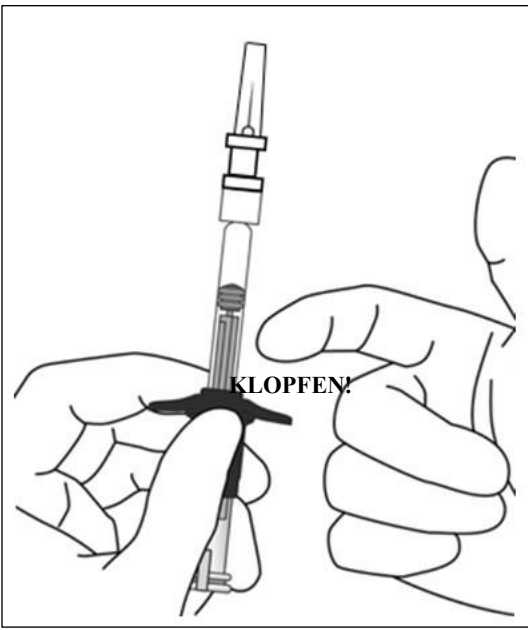
Die intravitreale Injektion sollte mit einer 30 G \times $\frac{1}{2}$ Zoll Injektionsnadel durchgeführt werden (nicht enthalten).

Die Verwendung einer kleineren Nadel (höhere Gauge-Werte) als der empfohlenen 30 G \times $\frac{1}{2}$ Zoll Injektionsnadel kann zu einem erhöhten Kraftaufwand bei der Injektion führen.

Beschreibung der Fertigspritze mit integriertem OcuClick-Dosiersystem



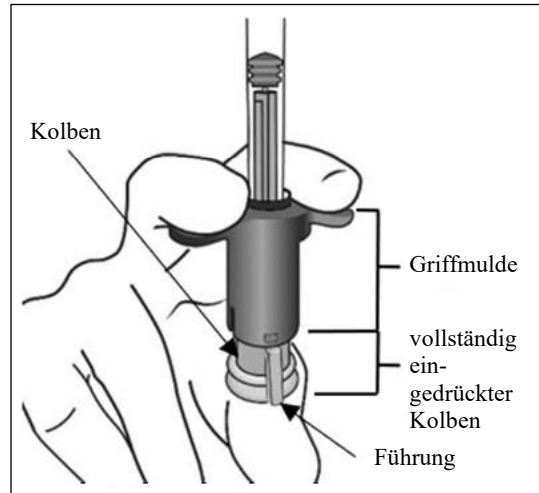
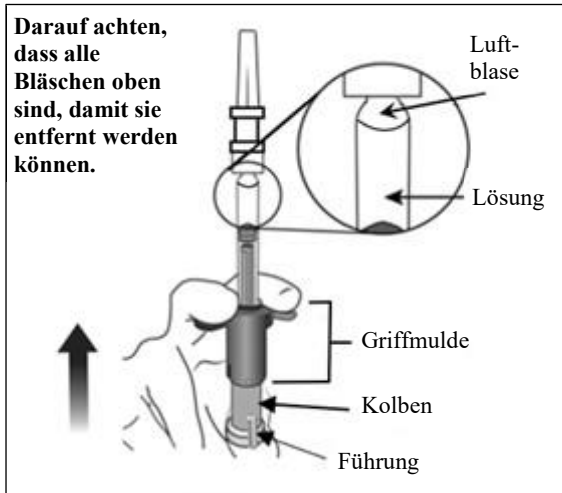
1.	<p>Vorbereiten</p> <p>Erst vor der Anwendung von Eylea 114,3 mg/ml den Umkarton öffnen und die sterile Blisterpackung entnehmen. Die Blisterpackung vorsichtig öffnen, so dass der Inhalt weiterhin steril bleibt.</p> <p>Die Spritze in der sterilen Ablage liegen lassen, bis die Injektionsnadel befestigt wird.</p> <p>Unter sterilen Bedingungen die Schritte 2 bis 9 durchführen.</p>
2.	<p>Spritze entnehmen</p> <p>Die Spritze aus der sterilen Blisterpackung nehmen.</p>
3.	<p>Spritze und Injektionslösung überprüfen</p> <p>Die Fertigspritze nicht anwenden, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schwebstoffe, Trübung oder eine Verfärbung sichtbar sind - ein Teil der Fertigspritze mit OcuClick-Dosiersystem beschädigt oder lose ist - die Spritzenkappe vom Luer-Lock-Adapter gelöst ist.

4.	<p>Spritzenkappe abbrechen</p> <p>Zum Abbrechen (nicht Abschrauben) der Spritzenkappe die Spritze in einer Hand und die Spritzenkappe mit Daumen und Zeigefinger der anderen Hand festhalten.</p> <p>Hinweis: Den Kolben nicht herausziehen.</p> 
5.	<p>Injektionsnadel befestigen</p> <p>Die 30 G × 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Spitze des Luer-Lock-Adapters aufschrauben.</p> 
6.	<p>Luftbläschen entfernen</p> <p>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.</p> 

7. Zum Vorbereiten Luft und überschüssige Menge entfernen

Die Spritze weist keine Dosierungslinie auf, da die Dosis mechanisch eingestellt wird, wie in den folgenden Schritten erläutert.

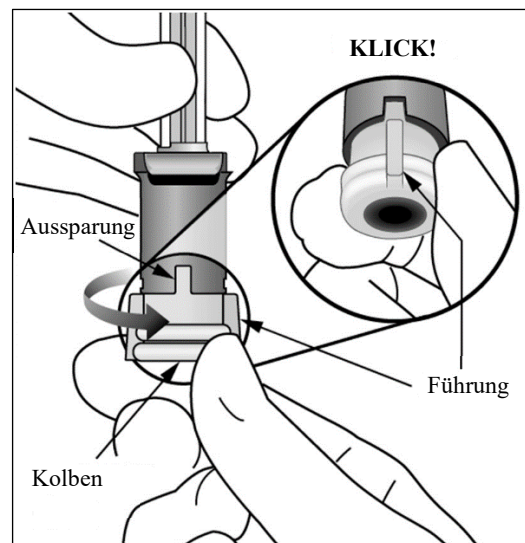
Zur Vorbereitung und zum Einstellen der Dosis müssen folgende Schritte erfolgen. Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Kolben langsam bis zum Anschlag eindrücken (siehe Abbildung unten links), d. h., bis die Führung des Kolbens die Griffmulde erreicht (siehe Abbildung unten rechts).

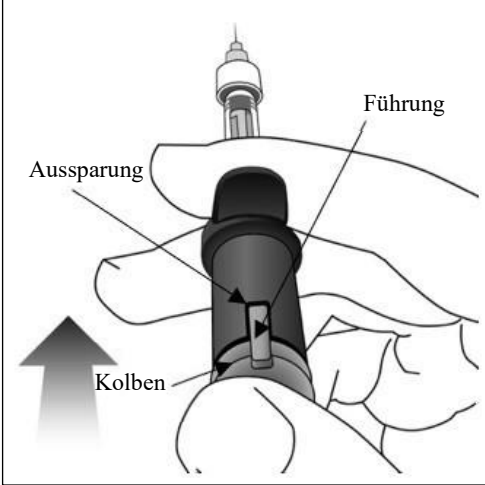


8. Dosis einstellen

Das Kolbenende um 90 Grad im oder gegen den Uhrzeigersinn drehen, bis die Führung des Kolbens auf die Aussparung zeigt. Es kann ein Klickgeräusch zu hören sein.

Hinweis: Die Fertigspritze ist jetzt zur Dosisabgabe bereit. Den Kolben nicht drücken, bevor die Injektionsnadel im Auge ist.



9.	<p>Injektion durchführen</p> <p>Nadel in die Injektionsstelle am Auge einführen. Injizieren der Lösung durch Eindrücken des Kolbens bis zum Anschlag, d. h., bis sich die Führung vollständig in der Aussparung befindet.</p> <p>Keinen zusätzlichen Druck ausüben, wenn sich die Führung vollständig in der Aussparung befindet. Es ist normal, wenn eine geringfügige Menge der Restlösung in der Spritze verbleibt.</p> 
10.	<p>Die Fertigspritze ist nur zur einmaligen Abgabe einer Einzeldosis bestimmt. Nach der Injektion die verwendete Spritze in einem Abwurfbehälter entsorgen.</p>

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