

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eylea 40 mg/ml oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 40 mg aflibercept*.

Eén voorgevulde spuit bevat een extraheerbaar volume van ten minste 0,09 ml, equivalent aan ten minste 3,6 mg aflibercept. Dit levert een bruikbare hoeveelheid op voor het afgeven van een enkele dosis van 0,05 ml die 2 mg aflibercept bevat aan volwassen patiënten, of van een enkele dosis van 0,01 ml die 0,4 mg aflibercept bevat aan premature kinderen.

* Fusie-eiwit bestaande uit delen van extracellulaire domeinen van de humane VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor)-receptoren 1 en 2 gefuseerd met het Fc-gedeelte van humaan IgG1, geproduceerd in Chinese-hamsterovarium (CHO)-K1-cellen met behulp van recombinant DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

De oplossing is een heldere, kleurloos-tot-lichtgele en iso-osmotische oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eylea is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van

- neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) (zie rubriek 5.1),
- visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie (retinale veneuze takocclusie (*Branch Retinal Venous Occlusion*, BRVO) of retinale veneuze stamocclusie (*Central Retinal Venous Occlusion*, CRVO)) (zie rubriek 5.1),
- visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME) (zie rubriek 5.1),
- visusverslechtering als gevolg van myope choroïdale neovascularisatie (myope CNV) (zie rubriek 5.1).

Eylea is geïndiceerd voor gebruik bij premature kinderen voor de behandeling van

- prematuren-retinopathie (*retinopathy of prematurity*, ROP) met zone I (stadium 1+, 2+, 3 of 3+), zone II (stadium 2+ of 3+) of AP-ROP (agressieve posterieure ROP)-ziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Eylea is uitsluitend bestemd voor intravitreale injectie.

Eylea mag uitsluitend worden toegediend door een bevoegde arts die ervaring heeft met het toedienen van intravitreale injecties.

Dosering

Natte LMD

De aanbevolen dosis voor Eylea is 2 mg aflibercept, equivalent aan 0,05 ml.

Behandeling met Eylea wordt geïnitieerd met één injectie per maand voor drie opeenvolgende doses. Het behandelingsinterval wordt dan verlengd tot twee maanden.

Op basis van het oordeel van de arts betreffende visuele en/of anatomische resultaten, kan het behandelingsinterval worden gehandhaafd op twee maanden of verder worden verlengd volgens een *treat-and-extend*-doseringsregime, waarbij injectie-intervallen in 2- of 4-wekelijkse stappen vergroot worden om stabiele visuele en/of anatomische resultaten te behouden.

Als de visuele en/of anatomische uitkomsten verslechteren, moet het behandelingsinterval dienovereenkomstig verkort worden.

Tussen de injecties is geen controle nodig. Op basis van het oordeel van de arts kunnen de controlebezoeken frequenter zijn dan de injectiebezoeken.

Behandelingsintervallen langer dan vier maanden of korter dan 4 weken tussen injecties zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

Macula-oedeem secundair aan RVO (BRVO of CRVO)

De aanbevolen dosis voor Eylea is 2 mg aflibercept, equivalent aan 0,05 ml.

Na de initiële injectie wordt maandelijks behandeld. Het interval tussen twee doses mag niet korter zijn dan één maand.

Indien de visuele en anatomische uitkomsten aangeven dat de patiënt geen baat heeft bij het voortzetten van de behandeling, moet de behandeling met Eylea worden gestaakt.

Maandelijkse behandeling wordt voortgezet tot een maximale gezichtsscherpte is bereikt en/of er geen tekenen zijn van ziekteactiviteit. Er kunnen drie of meer opeenvolgende maandelijkse injecties nodig zijn.

De behandeling kan daarna worden voortgezet met een *treat-and-extend*-regime met gradueel toenemende behandelingsintervallen om stabiele visuele en/of anatomische uitkomsten te behouden. Er zijn echter onvoldoende gegevens om conclusies te trekken over de lengte van deze intervallen. Als de visuele en/of anatomische uitkomsten verslechteren, moet het behandelingsinterval dienovereenkomstig worden verkort.

Het controle- en behandelingschema moet bepaald worden door de behandelend arts, op basis van de individuele reactie van de patiënt.

Monitoring van ziekteactiviteit kan klinische beoordeling, het testen van de functionaliteit of het gebruik van beeldvormende technieken (bijv. optische coherentietomografie of fluoresceïne angiografie) inhouden.

Diabetisch macula-oedeem

De aanbevolen dosis voor Eylea is 2 mg aflibercept, equivalent aan 0,05 ml.

Behandeling met Eylea wordt geïnitieerd met één injectie per maand voor vijf opeenvolgende doses, gevolgd door één injectie elke twee maanden.

Op basis van het oordeel van de arts betreffende visuele en/of anatomische resultaten, kan het behandelingsinterval op 2 maanden worden gehouden of individueel aangepast worden, bijvoorbeeld met een *treat-and-extend*-doseringsregime, waarbij de behandelingsintervallen doorgaans worden verlengd met stappen van twee weken om stabiele visuele en/of anatomische resultaten te behouden. Er zijn beperkte gegevens voor behandelingsintervallen langer dan 4 maanden. Als de visuele en/of anatomische uitkomsten verslechteren, moet het behandelingsinterval dienovereenkomstig verkort worden. Behandelingsintervallen korter dan 4 weken zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

Het schema voor controles moet vastgesteld worden door de behandelend arts.

Als de visuele en anatomische resultaten aangeven dat de patiënt geen baat heeft bij het voortzetten van de behandeling, moet de behandeling met Eylea worden gestaakt.

Myope choroïdale neovascularisatie

De aanbevolen dosis voor Eylea is een enkelvoudige intravitreale injectie van 2 mg aflibercept, equivalent aan 0,05 ml.

Er kunnen extra doses worden toegediend indien de resultaten van visueel en/of anatomisch onderzoek aangeven dat de ziekte blijft voortduren. Recidieven dienen als nieuwe manifestatie van de ziekte te worden behandeld.

Het schema voor controles moet worden vastgesteld door de behandelend arts.

Het interval tussen twee doses mag niet korter zijn dan één maand.

Prematuren-retinopathie (ROP)

De aanbevolen dosis voor Eylea is een enkelvoudige intravitreale injectie van 0,4 mg aflibercept, equivalent aan 0,01 ml.

Behandeling van ROP wordt geïnitieerd met een enkelvoudige injectie per oog en kan bilateraal op dezelfde dag worden gegeven. In totaal mogen maximaal 2 injecties per oog worden toegediend binnen 6 maanden na het begin van de behandeling indien er aanwijzingen zijn voor ziekteactiviteit. Het behandelingsinterval tussen de 2 doses die in hetzelfde oog worden geïnjecteerd, moet ten minste 4 weken zijn.

Speciale populaties

Patiënten met een lever- en/of nierfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke onderzoeken met Eylea uitgevoerd bij patiënten met een lever- en/of nierfunctiestoornis.

De beschikbare gegevens wijzen er niet op dat de dosis Eylea voor deze patiënten moet worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er zijn geen speciale zaken waarmee rekening moet worden gehouden. Er is beperkte ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar met DME.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar voor andere indicaties dan ROP zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Er is geen relevante toepassing van Eylea bij pediatrische patiënten voor de indicaties natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV.

Wijze van toediening

Intravitreale injecties moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de medische standaarden en toepasselijke richtlijnen door een bevoegde arts die ervaring heeft met het toedienen van intravitreale injecties. In het algemeen moet worden gezorgd voor adequate anesthesie en asepsis, inclusief topicaal breedspectrum ontsmettingsmiddel (d.w.z. povidonjodium aangebracht op de perioculaire huid, het ooglid en het oogoppervlak). Chirurgische handdesinfectie, steriele handschoenen, een steriele doek en een steriel ooglidspeculum (of equivalent) worden aanbevolen.

Onmiddellijk na de intravitreale injectie moeten patiënten worden gecontroleerd op verhoging van de intraoculaire druk. Een gepaste controle kan bestaan uit een controle op perfusie van de discus nervi optici of tonometrie. Indien nodig moeten steriele instrumenten voor paracentese beschikbaar zijn.

Na de intravitreale injectie moeten volwassen patiënten de instructie krijgen alle symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen (bijv. oogpijn, roodheid van het oog, fotofobie, wazig zien), onmiddellijk te melden.

Patiënten met ROP moeten door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden geobserveerd op eventuele verschijnselen die wijzen op endoftalmitis (bijv. roodheid/irritatie van het oog, afscheiding uit het oog, ooglidzwellen, fotofobie).

Ouders en verzorgers moeten ook geïnstrueerd worden om de patiënt te observeren op eventuele verschijnselen die wijzen op endoftalmitis en deze onmiddellijk te melden.

Elke voorgevulde spuit mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van maar één oog. Extractie van meerdere doses uit één voorgevulde spuit kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten.

Volwassenen

De voorgevulde spuit bevat meer dan de aanbevolen dosering van 2 mg aflibercept (equivalent aan 0,05 ml oplossing voor injectie). Het extraheerbaar volume van de spuit is de hoeveelheid die kan worden verkregen uit de spuit en mag niet in zijn geheel worden gebruikt. Voor de Eylea voorgevulde spuit is het extraheerbaar volume ten minste 0,09 ml. **Het teveel aan volume moet worden verwijderd voorafgaand aan het injecteren van de aanbevolen dosis** (zie rubriek 6.6).

Het injecteren van het gehele volume van de voorgevulde spuit kan leiden tot overdosering. Druk de zuiger langzaam in totdat **de basis van de ronde top van de zuiger (niet de bovenkant van de ronde top) zich op één lijn bevindt met de doseringslijn op de spuit** (equivalent aan 0,05 ml, d.w.z. 2 mg aflibercept) om de luchtbellen samen met het teveel aan geneesmiddel te verwijderen (zie rubriek 4.9 en 6.6).

De injectienaald dient 3,5-4,0 mm posterieur aan de limbus in het corpus vitreum te worden ingebracht, terwijl de horizontale meridiaan wordt vermeden en gericht wordt op het centrum van de oogbol. Het injectievolume van 0,05 ml wordt dan toegediend; voor volgende injecties dient een andere positie op de sclera te worden gekozen.

Na injectie moet al het ongebruikte geneesmiddel worden afgevoerd.

Pediatrische patiënten

Voor de behandeling van premature kinderen moet het pediatriesch doseringshulpmiddel PICLEO worden gebruikt in combinatie met de voorgevulde spuit, voor toediening van een enkelvoudige dosis van 0,4 mg aflibercept (equivalent aan 0,01 ml oplossing voor injectie) (zie rubriek 6.6).

De injectienaald dient 1,0 tot 2,0 mm vanaf de limbus in het oog te worden ingebracht terwijl de naald in de richting van de nervus opticus wijst.

Na injectie moet al het ongebruikte geneesmiddel worden afgevoerd.

Voor instructies over het omgaan met het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve of vermoede oculaire of perioculaire infectie.

Actieve ernstige intraoculaire ontsteking.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Reacties gerelateerd aan intravitreale injecties

Intravitreale injecties, inclusief die met Eylea, zijn in verband gebracht met endoftalmitis, intraoculaire ontstekingen, rhegmatogeneuze retinaloslating, retinascheur en iatrogeen traumatisch cataract (zie rubriek 4.8). Bij het toedienen van Eylea moeten altijd de juiste aseptische injectietechnieken worden toegepast. Bovendien moeten patiënten worden gemonitord gedurende de week na de injectie om een vroege behandeling mogelijk te maken indien een infectie optreedt.

Volwassen patiënten moeten de instructie krijgen alle symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen of alle bijwerkingen die hierboven zijn genoemd, onmiddellijk te melden.

Patiënten met ROP moeten worden geobserveerd door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg op eventuele symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen (bijv. roodheid/irritatie van het oog, afscheiding uit het oog, ooglidzwellen, fotofobie). Ouders en verzorgers moeten ook de instructie krijgen om te letten op alle symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen en om deze onmiddellijk te melden.

De voorgevulde spuit bevat meer dan de aanbevolen dosis van 2 mg aflibercept (equivalent aan 0,05 ml) voor volwassen patiënten. Het teveel aan volume moet worden verwijderd vóór de toediening (zie rubriek 4.2 en 6.6).

De voorgevulde spuit bevat meer dan de aanbevolen dosis van 0,4 mg (equivalent aan 0,01 ml) voor premature kinderen (zie rubriek 6.6). De voorgevulde spuit moet in combinatie met het pediatriesch doseringshulpmiddel PICLEO worden gebruikt om te vermijden dat een hoger volume dan aanbevolen wordt toegediend, wat zou kunnen leiden tot een verhoogde intraoculaire druk (zie rubriek 4.9 en 6.6).

Toenamen van de intraoculaire druk zijn waargenomen binnen 60 minuten na een intravitreale injectie, inclusief die met Eylea (zie rubriek 4.8). Er moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen bij patiënten met slecht gereguleerd glaucoom (injecteer Eylea niet bij een intraoculaire druk ≥ 30 mmHg). In alle gevallen moet daarom zowel de intraoculaire druk als de perfusie van de discus nervi optici worden gecontroleerd en passend worden behandeld.

Immunogeniciteit

Aangezien dit een therapeutisch eiwit betreft, is er een potentieel voor immunogeniciteit met Eylea (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten geïnstrueerd worden alle verschijnselen en symptomen van intraoculaire ontsteking, zoals pijn, fotofobie of roodheid, te melden omdat dit een klinisch teken kan zijn dat aan overgevoeligheid kan worden toegeschreven.

Systemische effecten

Systemische ongewenste effecten, inclusief niet-oculaire bloedingen en arteriële trombotische voorvallen zijn gemeld na intravitreale injectie van VEGF-remmers en er is een theoretisch risico dat deze gerelateerd zijn aan VEGF-remming. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid bij de behandeling van patiënten met CRVO, BRVO, DME of myope CNV met een voorgeschiedenis van beroerte, transiënte ischemische aanvallen of myocardinfarct in de voorafgaande 6 maanden.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

Overige

Zoals bij andere intravitreale anti-VEGF-behandelingen voor LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV geldt ook bij dit middel het volgende:

- De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdige toediening van Eylea aan beide ogen zijn niet systematisch onderzocht (zie rubriek 5.1). Als bilaterale behandeling tegelijkertijd wordt uitgevoerd, zou dit kunnen leiden tot een verhoogde systemische blootstelling, wat het risico op systemische bijwerkingen zou kunnen verhogen.
- Gelijktijdig gebruik van andere anti-VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor)
Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van Eylea met andere anti-VEGF geneesmiddelen (systemisch of oculair).
- Risicofactoren die in verband worden gebracht met de ontwikkeling van een scheur in het retinapigmentepitheel (RPE-blad) na anti-VEGF-behandeling voor natte LMD, zijn onder andere loslating van het RPE-blad met een grote afmeting en/of hoge intensiteit. Wanneer een

behandeling met Eylea wordt gestart, moet bij patiënten met deze risicofactoren voor het ontwikkelen van scheuren in het RPE-blad voorzichtigheid worden betracht.

- De behandeling mag niet worden gegeven aan patiënten met regmatogene retinaloslating of maculagaten van stadium 3 of 4.
- In geval van een retinascheur moet de dosis worden onthouden en moet de behandeling pas worden voortgezet als de scheur afdoende is hersteld.
- De dosis moet worden onthouden en de behandeling moet niet eerder worden voortgezet dan bij de volgende geplande behandelingsafpraak in geval van:
 - een vermindering in de best-corrected visual acuity (BCVA) van ≥ 30 letters vergeleken met de laatste beoordeling van de gezichtsscherpte;
 - een subretinale bloeding waarbij het centrum van de fovea is betrokken, of als de omvang van de bloeding $\geq 50\%$ van het totale laesiegebied betreft;
- In het geval van een uitgevoerde of geplande intraoculaire operatie mag de dosis niet worden gegeven in de 28 dagen voor of na de operatie.
- Eylea mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste intravitreale injectie met aflibercept (zie rubriek 4.6).
- Er is beperkte ervaring met de behandeling van patiënten met ischemische CRVO en BRVO. Bij patiënten met klinische tekenen van irreversibel ischemisch visueel functieverlies, wordt de behandeling niet aangeraden.

Pediatrische patiënten

De waarschuwingen en voorzorgen voor volwassenen gelden ook voor premature kinderen met ROP. Het veiligheidsprofiel op de lange termijn bij premature kinderen is niet vastgesteld.

Patiëntengroepen met beperkte gegevens

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van patiënten met DME als gevolg van diabetes type I of van diabetespatiënten met een HbA1c hoger dan 12% of met proliferatieve diabetische retinopathie.

Eylea is niet onderzocht bij patiënten met actieve systemische infecties of bij patiënten met gelijktijdige oogaandoeningen, zoals loslating van de retina of maculagat. Er is ook geen ervaring met de behandeling met Eylea bij diabetespatiënten met hypertensie die niet onder controle is gebracht. De arts dient rekening te houden met dit gebrek aan informatie bij het behandelen van dergelijke patiënten.

Bij myope CNV is er geen ervaring met Eylea bij de behandeling van niet-Aziatische patiënten, patiënten die eerder zijn behandeld voor myope CNV en patiënten met extrafoveale laesies.

Informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bijkomend gebruik van fotodynamische therapie (PDT) met verteporfine en Eylea is niet onderzocht, derhalve is er geen veiligheidsprofiel vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste intravitreale injectie met aflibercept (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aflibercept bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is embryofetale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Hoewel de systemische blootstelling na oculaire toediening zeer laag is, mag Eylea niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Op basis van zeer beperkte gegevens bij de mens kan aflibercept in lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden. Aflibercept is een groot eiwitmolecuul en de verwachting is dat de hoeveelheid medicatie die door het kind wordt opgenomen minimaal zal zijn. De effecten van aflibercept op een met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling zijn niet bekend.

Uit voorzorg wordt borstvoeding tijdens het gebruik van Eylea niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Resultaten van dieronderzoeken met hoge systemische blootstelling geven aan dat aflibercept de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren kan schaden (zie rubriek 5.3). Dergelijke effecten worden niet verwacht na oculaire toediening met zeer lage systemische blootstelling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Injectie met Eylea heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vanwege mogelijke tijdelijke visusstoornissen geassocieerd met de intravitreale injectie of het oogonderzoek. Patiënten mogen niet autorijden en geen machines gebruiken voordat hun gezichtsfunctie voldoende is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidspopulatie in de acht fase III-onderzoeken bestond in totaal uit 3.102 patiënten. Hiervan werden 2.501 patiënten behandeld met de aanbevolen dosis van 2 mg.

Ernstige oculaire bijwerkingen in het tijdens het onderzoek behandelde oog gerelateerd aan de injectieprocedure zijn opgetreden bij minder dan 1 op 1.900 intravitreale injecties met Eylea en bestonden uit blindheid, endoftalmitis, loslating van de retina, traumatisch cataract, cataract, glasvochtbloeding, glasvochtloslating en verhoogde intraoculaire druk (zie rubriek 4.4).

De meest frequent waargenomen bijwerkingen (bij ten minste 5% van de met Eylea behandelde patiënten) waren conjunctivabloeding (25%), retinabloeding (11%), scherpzien gereduceerd (11%), oogpijn (10%), cataract (8%), verhoogde intraoculaire druk (8%), glasvochtloslating (7%) en glasvochttroebeling (7%).

Tabel met bijwerkingen

De hieronder beschreven veiligheidsgegevens omvatten alle bijwerkingen van de acht fase III-onderzoeken in de indicaties natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV, waarvan het redelijkerwijs mogelijk is dat er een causale relatie bestaat met de injectieprocedure of het geneesmiddel.

De bijwerkingen zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Alle tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die bij patiënten in fase III-onderzoeken (gepoolde gegevens van de fase III-onderzoeken voor de indicaties natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV) of postmarketing zijn gemeld

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid***	
Oogaandoeningen	Scherpzien gereduceerd, Retinabloeding, Conjunctiva-bloeding, Oogpijn	Scheur in het RPE-blad*, Loslating van RPE-blad, Degeneratie retina, Glasvochtbloeding, Cataract, Corticaal cataract, Nucleair cataract, Subcapsulair cataract, Cornea-erosie, Abrasie van de cornea, Verhoogde intraoculaire druk, Wazig zien, Glasvochttroebelingen, Glasvochtloslating, Injectieplaatspijn, Het gevoel een vreemd voorwerp in de ogen te hebben, Traanproductie verhoogd, Ooglidoedeem, Injectieplaatsbloeding, Keratitis punctata, Conjunctiva hyperemie, Oculaire hyperemie	Endoftalmitis**, Retinaloslating, Retinascheur, Iritis, Uveïtis, Iridocyclitis, Lenticulaire troebeling, Cornea-epitheel defect, Injectieplaats-irritatie, Abnormaal gevoel in het oog, Ooglidirritatie, Verschijnselen van ontsteking in de voorste oogkamer, Corneaedeem	Blindheid, Traumatisc h cataract, Vitritis, Hypopyon

* Aandoeningen waarvan bekend is dat ze het gevolg zijn van natte LMD. Alleen waargenomen in de onderzoeken met natte LMD.

** Cultuur-positieve en cultuur-negatieve endoftalmitis

*** Postmarketing zijn gevallen van overgevoeligheid gemeld inclusief huiduitslag, pruritus, urticaria en enkele individuele gevallen van ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In de fase III-onderzoeken voor natte LMD werd een toename in incidentie van conjunctivale bloedingen waargenomen bij patiënten die anti-trombotische middelen ontvangen. Deze verhoogde incidentie was vergelijkbaar tussen patiënten die behandeld werden met ranibizumab en Eylea.

Arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) zijn bijwerkingen die mogelijk zijn gerelateerd aan systemische VEGF-remming. Er bestaat een theoretisch risico dat arteriële trombo-embolische voorvallen, inclusief beroerte en myocardinfarct, optreden na intravitreaal gebruik van VEGF-remmers.

In klinische onderzoeken met Eylea werd een lage incidentie van arteriële trombo-embolische voorvallen bij patiënten met LMD, DME, RVO, myope CNV en ROP waargenomen. Bij alle

indicaties werd geen opmerkelijk verschil gevonden tussen de groepen die behandeld waren met aflibercept en de respectieve vergelijkingsgroepen.

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er met Eylea een kans op immunogeniciteit.

Pediatrische patiënten

De veiligheid van Eylea voor de behandeling van ROP werd geëvalueerd in een 6 maanden durend fase III-onderzoek met 75 premature kinderen die bij baseline waren behandeld met 0,4 mg aflibercept. Het veiligheidsprofiel op de lange termijn bij premature kinderen is niet vastgesteld.

Bijwerkingen die werden gemeld bij meer dan één patiënt die met 0,4 mg aflibercept was behandeld, waren retinaloslatting, retinabloeding, conjunctivabloeding, injectieplaatsbloeding, verhoogde intraoculaire druk en ooglidoedeem.

Bijwerkingen die zijn vastgesteld voor indicaties voor volwassenen worden ook als van toepassing beschouwd voor premature kinderen met ROP, hoewel deze niet allemaal werden waargenomen in het fase III-onderzoek.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tijdens klinische onderzoeken werden doses van maximaal 4 mg in maandelijkse intervallen gebruikt en traden geïsoleerde gevallen van overdosering met 8 mg op.

Door overdosering met een vergroot injectievolume kan de intraoculaire druk toenemen. Daarom moet in geval van overdosis de intraoculaire druk worden gecontroleerd en moet een passende behandeling worden gestart indien de behandelend arts dit nodig acht (zie rubriek 6.6).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oftalmologica / antineovascularisatiemiddelen,
ATC-code: S01LA05

Aflibercept is een recombinant fusie-eiwit bestaande uit delen van extracellulaire domeinen van humane VEGF-receptor 1 en 2 gefuseerd met het Fc-gedeelte van humane IgG1.

Aflibercept wordt geproduceerd in Chinese-hamsterovarium (CHO)-K1-cellen met behulp van recombinante DNA-technologie.

Aflibercept werkt als oplosbare lokreceptor die VEGF-A en PlGF met een hogere affiniteit dan hun natuurlijke receptoren bindt, en daardoor de binding en activering van deze verwante VEGF-receptoren kan verhinderen.

Werkinsmechanisme

Vasculaire endotheliale groeifactor-A (VEGF-A) en placentale groeifactor (PlGF) zijn leden van de VEGF-familie van angiogene factoren die kunnen fungeren als krachtige mitogene en chemotactische factoren en vasculaire permeabiliteitsfactoren voor endotheelcellen. VEGF werkt via twee receptortyrosinekinasen, VEGFR-1 en VEGFR-2, aanwezig op het oppervlak van endotheelcellen. PlGF bindt alleen aan VEGFR-1, dat ook aanwezig is op het oppervlak van leukocyten. Een

overmatige activering van deze receptoren door VEGF-A kan leiden tot pathologische neovascularisatie en overmatige vasculaire permeabiliteit. PlGF kan in deze processen samenwerken met VEGF-A en het is ook bekend dat PlGF leukocyteninfiltratie en vaatontsteking bevordert.

Farmacodynamische effecten

Natte LMD

Natte LMD wordt gekenmerkt door pathologische choroïdale neovascularisatie (CNV). Lekkage van bloed en vloeistof door CNV kan retinaverdikking of -oedeem en/of sub-/intraretinale bloeding veroorzaken, wat verlies van de gezichtsscherpte tot gevolg heeft.

Bij patiënten die met Eylea werden behandeld (één injectie per maand gedurende drie opeenvolgende maanden, gevolgd door één injectie per twee maanden), nam de centrale retinadikte (CRT) af kort na het begin van de behandeling en nam de gemiddelde afmeting van de CNV-laesie af. Dit kwam overeen met de resultaten die werden gezien bij ranibizumab maandelijks 0,5 mg.

In het VIEW1-onderzoek werden met optische coherentietomografie (OCT) gemiddelde afnamen van de CRT waargenomen (-130 en -129 micron op week 52 voor respectievelijk de onderzoeksgroep die Eylea 2 mg elke twee maanden kreeg en de onderzoeksgroep die ranibizumab 0,5 mg elke maand kreeg). Ook werden op week 52 in het VIEW2-onderzoek met OCT gemiddelde afnamen van de CRT waargenomen (-149 en -139 micron voor respectievelijk de onderzoeksgroep die Eylea 2 mg elke twee maanden kreeg en de onderzoeksgroep die ranibizumab 0,5 mg elke maand kreeg). De afname van de CNV-afmeting en de afname van de CRT bleven over het algemeen behouden in het tweede jaar van de onderzoeken.

De ALTAIR-studie werd uitgevoerd bij Japanse patiënten met behandelingsnaïeve natte LMD en liet vergelijkbare resultaten zien met de VIEW studies; er werden 3 initiële maandelijks Eylea 2 mg-injecties gegeven, gevolgd door één injectie na nog eens 2 maanden, waarna een *treat-and-extend*-regime werd gehanteerd met variabele behandelingsintervallen (2-wekelijks of 4-wekelijks aanpassingen) tot een maximum interval van 16 weken volgens vooraf gespecificeerde criteria. Op week 52 waren met OCT gemiddelde dalingen van de CRT van -134,4 en -126,1 micron waargenomen voor respectievelijk de 2-wekelijks aanpassingsgroep en de 4-wekelijks aanpassingsgroep. Het percentage patiënten bij wie met OCT geen vocht werd waargenomen op week 52 was 68,3% en 69,1% in respectievelijk de 2-wekelijks en 4-wekelijks aanpassingsgroepen. De afname van CRT werd over het algemeen gehandhaafd in beide behandelingsgroepen in het tweede jaar van de ALTAIR-studie.

De ARIES-studie werd ontworpen om de non-inferioriteit te onderzoeken van een Eylea 2 mg *treat-and-extend*-doseringsregime onmiddellijk gestart na toediening van 3 initiële maandelijks injecties en een additionele injectie na 2 maanden vergeleken met een *treat-and-extend*-doseringsregime gestart na een jaar behandeling. Voor patiënten die ten minste eenmaal tijdens de looptijd van de studie een meer frequente dosering nodig hadden dan Q8 bleef de CRT hoger, maar de gemiddelde afname van de CRT vanaf baseline tot week 104 bedroeg -160,4 micron, vergelijkbaar met de patiënten die werden behandeld op Q8 of minder frequente intervallen.

Macula-oedeem secundair aan CRVO en BRVO

Bij CRVO en BRVO treedt retinale ischemie op. Dit veroorzaakt afgifte van VEGF, wat op zijn beurt de 'tight junctions' destabiliseert en de proliferatie van endotheelcellen bevordert. Op regulatie van VEGF wordt in verband gebracht met de afbraak van de bloed-retinabarrière, een verhoogde vasculaire permeabiliteit, retina-oedeem en neovascularisatie complicaties.

Bij patiënten die met zes opeenvolgende maandelijks injecties Eylea 2 mg werden behandeld werd er een consistente, snelle en robuuste morfologische respons waargenomen (gemeten als verbetering in gemiddelde CRT). In week 24 was de afname van CRT statistisch superieur versus controle voor alle drie de onderzoeken (COPERNICUS in CRVO: -457 versus -145 micron; GALILEO in CRVO: -449 versus -169 micron; VIBRANT in BRVO: -280 versus -128 micron).

Deze afname in CRT vanaf baseline werd behouden tot het einde van elk onderzoek, week 100 bij COPERNICUS, week 76 bij GALILEO en week 52 bij VIBRANT.

Diabetisch macula-oedeem

Diabetisch macula-oedeem is een gevolg van diabetische retinopathie en wordt gekenmerkt door verhoogde vaatpermeabiliteit en schade aan de retinacapillairen, wat kan leiden tot verminderde gezichtsscherpte.

Bij patiënten die werden behandeld met Eylea, van wie de meesten waren geclassificeerd als patiënten met diabetes type II, werd een snelle en robuuste respons in de morfologie gezien (CRT, DRSS niveau).

In de VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoeken werd een statistisch significant grotere gemiddelde afname in CRT vanaf baseline tot week 52 waargenomen bij patiënten die behandeld waren met Eylea in vergelijking met de laser controlegroep, respectievelijk -192,4 en -183,1 micron voor de Eylea 2Q8-groepen en -66,2 en -73,3 micron voor de controlegroepen. Op week 100 bleef de daling gehandhaafd met -195,8 en -191,1 micron voor de Eylea 2Q8-groepen en -85,7 micron en -83,9 micron voor de controlegroepen, in respectievelijk het VIVID^{DME}-onderzoek en het VISTA^{DME}-onderzoek.

Op een vooraf vastgestelde wijze werd een verbetering in de DRSS met ≥ 2 stappen beoordeeld in de VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoeken. De DRSS-score was gradeerbaar voor 73,7% van de patiënten in het VIVID^{DME}-onderzoek en 98,3% van de patiënten in het VISTA^{DME}-onderzoek. Op week 52 hadden 27,7% en 29,1% van de Eylea 2Q8-groepen en 7,5% en 14,3% van de controlegroepen een verbetering in de DRSS met ≥ 2 stappen. Op week 100 bedroegen de respectievelijke percentages 32,6% en 37,1% van de Eylea 2Q8-groepen en 8,2% en 15,6% van de controlegroepen.

De VIOLET-studie vergeleek drie verschillende doseringsregimes van Eylea 2 mg voor de behandeling van DME na een behandelingsduur van ten minste één jaar op vaste intervallen, waarbij de behandeling werd gestart met 5 opeenvolgende maandelijkse doses gevolgd door een dosis elke 2 maanden. Op week 52 en week 100 van de studie, d.w.z. het tweede en derde jaar van de behandeling, waren de gemiddelde veranderingen in CRT klinisch vergelijkbaar voor *treat-and-extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) en 2Q8. Deze bedroegen respectievelijk -2,1, 2,2 en -18,8 micron op week 52 en 2,3, -13,9 en -15,5 micron op week 100.

Myope choroïdale neovascularisatie

Myope choroïdale neovascularisatie (myope CNV) is een vaak voorkomende oorzaak van verlies van gezichtsvermogen bij volwassenen met pathologische myopie. Het ontstaat als een wondgenezingsmechanisme als gevolg van rupturen van de membraan van Bruch en vormt de grootste bedreiging voor het gezichtsvermogen bij pathologische myopie.

Bij patiënten die in het MYRROR-onderzoek werden behandeld met Eylea (één injectie bij de start van de therapie, met aanvullende injecties indien de ziekte bleef aanhouden of terugkeerde), nam de CRT snel na de start van de behandeling af ten gunste van Eylea op week 24 (-79 micron en -4 micron voor respectievelijk de Eylea 2 mg behandelgroep en de controlegroep), wat gehandhaafd bleef tot en met week 48.

Daarnaast nam ook de gemiddelde afmeting van CNV-laesies af.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Natte LMD

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde onderzoeken met een actieve controlegroep bij patiënten met natte LMD (VIEW1 en VIEW2) met een totaal van 2.412 patiënten, die behandeld werden en evalueerbaar waren op werkzaamheid (1.817 met Eylea). De leeftijd van de patiënten varieerde van 49 jaar tot 99 jaar met een gemiddelde van 76 jaar. In deze klinische onderzoeken was ongeveer 89% van de patiënten (1.616/1.817) die gerandomiseerd waren naar behandeling met Eylea 65 jaar of ouder, en ongeveer 63% (1.139/1.817) was 75 jaar of ouder. In elk onderzoek werden patiënten willekeurig

(gerandomiseerd) in een verhouding van 1:1:1:1 toegewezen aan 1 van de volgende 4 doseringsregimes:

- 1) Eylea 2 mg toegediend elke 8 weken na 3 maandelijkse opstartdoses (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea 2 mg toegediend elke 4 weken (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea 0,5 mg toegediend elke 4 weken (Eylea 0,5Q4); en
- 4) ranibizumab 0,5 mg toegediend elke 4 weken (ranibizumab 0,5Q4).

In het tweede jaar van de onderzoeken kregen de patiënten nog steeds de initiële door randomisatie toegewezen dosering, maar volgens een doseringsschema dat werd aangepast op basis van de beoordeling van visuele en anatomische resultaten en met een in het protocol gedefinieerd maximumdoseringsinterval van 12 weken.

In beide onderzoeken was het primaire werkzaamheidseindpunt het aandeel van de patiënten in de 'per-protocolset' dat het gezichtsvermogen behield, dat wil zeggen het verlies van minder dan 15 letters aan gezichtsscherpte op week 52 vanaf baseline.

In het VIEW1-onderzoek behield op week 52 95,1% van de patiënten in de Eylea 2Q8-groep het gezichtsvermogen vergeleken met 94,4% van de patiënten in de ranibizumab 0,5Q4-groep. In het VIEW2-onderzoek behield op week 52 95,6% van de patiënten in de Eylea 2Q8-groep het gezichtsvermogen vergeleken met 94,4% van de patiënten in de ranibizumab 0,5Q4-groep. In beide onderzoeken bleek Eylea niet slechter te zijn en klinisch equivalent met de ranibizumab 0,5Q4-groep.

Gedetailleerde resultaten uit de gecombineerde analyse van beide onderzoeken worden weergegeven in tabel 2 en figuur 1 hieronder.

Tabel 2: werkzaamheidsresultaten op week 52 (primaire analyse) en week 96; gecombineerde gegevens uit de VIEW1- en VIEW2-onderzoeken^{B)}

Werkzaamheidsresultaat	Eylea 2Q8^{E)} (Eylea 2 mg elke 8 weken na 3 maandelijkse opstartdoses) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg elke 4 weken) (N = 595)	
	Week 52	Week 96	Week 52	Week 96
Gemiddeld aantal injecties vanaf baseline	7,6	11,2	12,3	16,5
Gemiddeld aantal injecties van week 52 tot 96		4,2		4,7
Percentage patiënten met < 15 letters verlies vanaf baseline (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Vershil ^{C)} (95%-BI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten door ETDRS ^{A)} -letterscore ten opzichte van baseline	8,40	7,62	8,74	7,89
Vershil in LS ^{A)} -gemiddelde verandering (ETDRS-letters) ^{C)} (95%-BI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst vanaf baseline	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Vershil ^{C)} (95%-BI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)

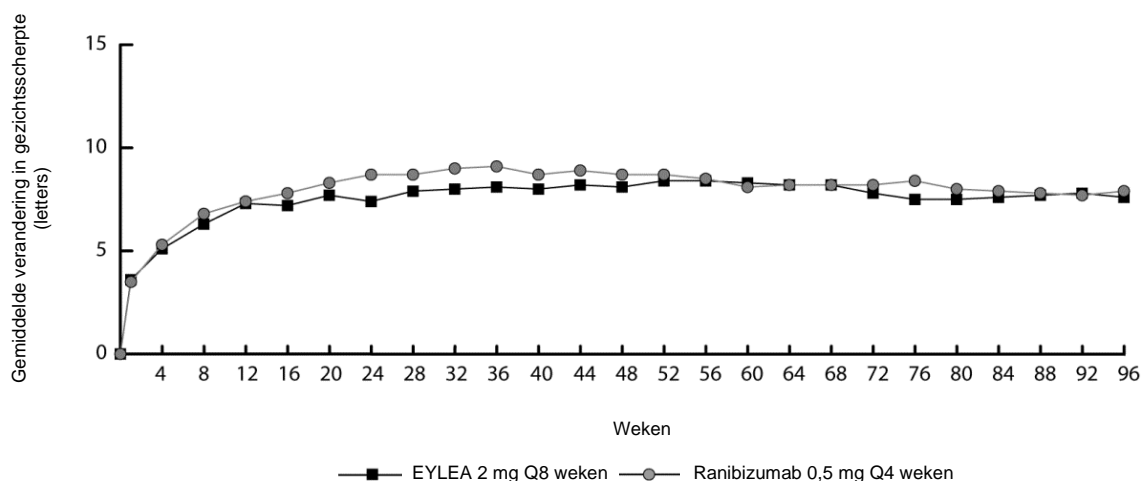
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

LS: *Least square means* (kleinstekwadratenschattingen van de gemiddelden) afgeleid met ANCOVA

PPS: Per Protocol Set

- B) *Full Analysis Set* (FAS, oftewel de volledige steekproef), *Last Observation Carried Forward* (LOCF, d.w.z. voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt) voor alle analyses behalve voor het percentage patiënten dat de gezichtsscherpte op week 52 had behouden, hiervoor is de PPS gebruikt.
- C) Het verschil is de waarde van de Eyleagroep min de waarde van de ranibizumabgroep. Een positieve waarde geeft aan dat de waarde van Eylea hoger is.
- D) Betrouwbaarheidsinterval (BI) berekend via normale benadering
- E) Na het begin van de behandeling met drie maandelijks doses
- F) Een betrouwbaarheidsinterval dat volledig boven -10% ligt, indiceert non-inferioriteit van Eylea ten opzichte van ranibizumab

Figuur 1. Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte van baseline tot week 96 voor de gecombineerde gegevens van het View1- en View2-onderzoek



In een analyse van gecombineerde gegevens van VIEW1 en VIEW2 liet Eylea klinisch belangrijke veranderingen ten opzichte van baseline zien in het vooraf gespecificeerde secundaire werkzaamheidseindpunt, de *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) zonder klinisch betekenisvolle verschillen met ranibizumab. De grootte van deze veranderingen was vergelijkbaar met de grootte die werd waargenomen in gepubliceerde onderzoeken, wat correspondeerde met een winst van 15 letters in best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA).

In het tweede jaar van de onderzoeken bleef de werkzaamheid in het algemeen gehandhaafd tot aan de laatste beoordeling op week 96, en 2-4% van de patiënten had alle injecties op maandbasis nodig, en een derde van de patiënten had ten minste één injectie met een behandelingsinterval van slechts één maand nodig.

Afnamen in het gemiddelde CNV-gebied waren duidelijk in alle dosisgroepen in beide onderzoeken.

De werkzaamheidsresultaten in alle evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, ras, gezichtsscherpte in baseline, type laesie, afmeting van de laesie) in elk onderzoek en in de gecombineerde analyse waren consistent met de resultaten in de totale populaties.

ALTAIR was een 96 weken durend multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek bij 247 Japanse patiënten met behandelingsnaïeve natte LMD, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van Eylea te beoordelen na toepassing van twee verschillende aanpassingsintervallen (2-wekelijks of 4-wekelijks) van een *treat-and-extend*-doseringsregime.

Alle patiënten kregen 3 maanden lang een maandelijks dosis van Eylea 2 mg, gevolgd door één injectie na nog eens een interval van twee maanden. Op week 16 werden de patiënten 1:1 gerandomiseerd verdeeld in twee behandelingsgroepen: 1) Eylea *treat-and-extend* met 2-wekelijks aanpassingen en 2) Eylea *treat-and-extend* met 4-wekelijks aanpassingen. Tot verlenging of verkorting van het behandelingsinterval werd besloten op basis van visuele en/of anatomische criteria

gedefinieerd in een protocol, met een maximaal behandelingsinterval van 16 weken voor beide groepen.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de gemiddelde verandering in BCVA vanaf baseline tot en met week 52. De secundaire werkzaamheidseindpunten waren het percentage patiënten dat niet ≥ 15 letters verloor en het percentage patiënten met een winst van ten minste 15 letters in BCVA vanaf baseline tot en met week 52.

Op week 52 bereikten de patiënten in de *treat-and-extend*-arm met 2-wekelijks aanpassingen een gemiddelde toename van 9,0 letters vanaf baseline in vergelijking met 8,4 letters voor diegenen in de 4-wekelijks aanpassingsgroep [LS gemiddeld verschil in letters (95% BI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Het percentage patiënten dat niet ≥ 15 letters verloor was in beide behandelingsgroepen vergelijkbaar (96,7% in de 2-wekelijks en 95,9% in de 4-wekelijks aanpassingsgroepen). Het percentage patiënten dat in week 52 een winst had van ≥ 15 letters was 32,5% in de 2-wekelijks aanpassingsgroep en 30,9% in de 4-wekelijks aanpassingsgroep. Het percentage patiënten dat hun behandelingsinterval verlengde tot 12 weken of langer was 42,3% in de 2-wekelijks aanpassingsgroep en 49,6% in de 4-wekelijks aanpassingsgroep. Bovendien werden in de 4-wekelijks aanpassingsgroep bij 40,7% van de patiënten de intervallen tot 16 weken verlengd. Bij het laatste bezoek tot week 52, hadden 56,8% en 57,8% van de patiënten in respectievelijk de 2-wekelijks en 4-wekelijks aanpassingsgroepen hun volgende injectie gepland op een interval van 12 weken of langer.

In het tweede jaar van de studie bleef de werkzaamheid in het algemeen gehandhaafd tot en met de laatste beoordeling in week 96, met een gemiddelde winst vanaf de baseline van 7,6 letters voor de 2-wekelijks aanpassingsgroep en 6,1 letters voor de 4-wekelijks aanpassingsgroep. Het percentage patiënten dat hun behandelingsinterval verlengde tot 12 weken of langer was 56,9% in de 2-wekelijks aanpassingsgroep en 60,2% in de 4-wekelijks aanpassingsgroep. Bij het laatste bezoek voorafgaand aan week 96, hadden 64,9% en 61,2% van de patiënten in respectievelijk de 2-wekelijks en 4-wekelijks aanpassingsgroepen hun volgende injectie gepland op een interval van 12 weken of langer. Tijdens het tweede behandelingsjaar ontvingen patiënten in zowel de 2-wekelijks als 4-wekelijks aanpassingsgroepen respectievelijk gemiddeld 3,6 en 3,7 injecties. Gedurende de behandelingsperiode van 2 jaar ontvingen patiënten gemiddeld 10,4 injecties.

Oculaire en systemische veiligheidsprofielen waren vergelijkbaar met de veiligheid waargenomen in de hoofdstudies VIEW 1 en VIEW 2.

ARIES was een 104 weken durend, multicenter, gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd onderzoek bij 269 patiënten met behandelingsnaïeve natte LMD, ontworpen om de non-inferioriteit in werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van een *treat-and-extend*-doseringsregime gestart na toediening van 3 initiële maandelijkse injecties gevolgd door een verlenging naar een 2-maandelijkse behandelingsinterval vergeleken met een *treat-and-extend*-doseringsregime gestart na het eerste jaar van de behandeling.

De ARIES-studie onderzocht ook het percentage patiënten dat meer frequente behandeling nodig had dan elke 8 weken op basis van het besluit van de onderzoeker. Van de 269 patiënten ontvingen 62 patiënten minstens één keer tijdens de looptijd van de studie een meer frequente dosering. Deze patiënten bleven in de studie, en ontvingen behandeling volgens het beste klinische oordeel van de onderzoeker maar niet frequenter dan elke 4 weken. Hun behandelingsintervallen konden daarna weer worden verlengd. Het gemiddelde behandelingsinterval na de beslissing om vaker te behandelen was 6,1 weken. De BCVA op week 104 was lager bij patiënten die ten minste één keer tijdens de looptijd van de studie een intensievere behandeling nodig hadden vergeleken met patiënten die dat niet nodig hadden en de gemiddelde verandering in BCVA van baseline tot het einde van de studie was $+2,3 \pm 15,6$ letters. Onder de patiënten die meer frequent behandeld werden, behield 85,5% het gezichtsvermogen, d.w.z. verloor minder dan 15 letters, en bij 19,4% was er een toename van 15 letters of meer. Het veiligheidsprofiel van de patiënten die meer frequent behandeld werden dan elke 8 weken was vergelijkbaar met de veiligheidsdata uit VIEW 1 en VIEW 2.

Macula-oedeem secundair aan CRVO

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, shamgecontroleerde onderzoeken met patiënten met macula-oedeem secundair aan centrale retinale veneuze occlusie (CRVO) (COPERNICUS en GALILEO) met een totaal van 358 patiënten die behandeld werden en evalueerbaar waren op werkzaamheid (217 met Eylea). De leeftijd van de patiënten varieerde van 22 tot 89 jaar met een gemiddelde van 64 jaar. In de CRVO-onderzoeken was ongeveer 52% (112/217) van de patiënten, die gerandomiseerd waren naar behandeling met Eylea, 65 jaar of ouder, en ongeveer 18% (38/217) was 75 jaar of ouder. In beide onderzoeken werden patiënten willekeurig (gerandomiseerd) in een verhouding van 3:2 toegewezen aan ofwel 2 mg Eylea toegediend elke 4 weken (2Q4) ofwel aan de controlegroep, die elke 4 weken sham-injecties kreeg met een totaal van 6 injecties.

Na 6 opeenvolgende maandelijkse injecties kregen patiënten alleen behandeling als zij aan vooraf gespecificeerde herbehandelingscriteria voldeden, behalve de patiënten in de controlegroep in het GALILEO-onderzoek, die sham-injecties bleven krijgen ('control to control') tot week 52. Vanaf dit tijdstip werden alle patiënten behandeld indien zij aan vooraf gespecificeerde criteria voldeden.

In beide onderzoeken was het primaire werkzaamheidseindpunt het aandeel van de patiënten dat ten minste 15 letters in BCVA won op week 24 in vergelijking tot baseline. Een secundaire werkzaamheidsvariabele was de verandering in gezichtsscherpte op week 24 in vergelijking tot baseline.

Het verschil tussen de behandelgroepen was statistisch significant met hogere waarden voor Eylea in beide onderzoeken. De maximale verbetering in gezichtsscherpte werd bereikt op maand 3 met een daaropvolgende stabilisatie van de gezichtsscherpte en CRT tot maand 6. Het statistisch significante verschil werd gehandhaafd tot en met week 52.

Gedetailleerde resultaten uit de analyse van beide onderzoeken worden weergegeven in tabel 3 en figuur 2 hieronder.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten op week 24, week 52 en week 76/100 (*Full Analysis Set* met LOCF^{C)}) in de COPERNICUS- en GALILEO-onderzoeken

Werkzaamheidsresultaten	COPERNICUS						GALILEO					
	24 weken		52 weken		100 weken		24 weken		52 weken		76 weken	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Controle-groep (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Controle-groep ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Controle-groep ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controle-groep (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controle-groep (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Controle-groep ^{G)} (N = 68)
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Gewogen verschil ^{A,B,E)} (95%-BI) p-waarde	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	
Gemiddelde verandering in BCVA ^{C)} zoals gemeten door ETDRS ^{C)} -letterscore ten opzichte van baseline (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)
Vershil in LS-gemiddelde ^{A,C,D,E)} (95%-BI) p-waarde	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) Verschil is Eylea 2 mg Q4 weken min controlegroep

B) Verschil en betrouwbaarheidsinterval (BI) zijn berekend met de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, aangepast voor regio (Amerika vs. de rest van de wereld voor COPERNICUS en Europa vs. Azië/gebied rond Grote Oceaan voor GALILEO) en BCVA-categorie op baseline (> 20/200 en ≤ 20/200)

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

LOCF: *Last Observation Carried Forward* (voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt)

SD: Standaarddeviatie

LS: *Least square means* (kleinstekwadratenschattingen van de gemiddelden) afgeleid met ANCOVA

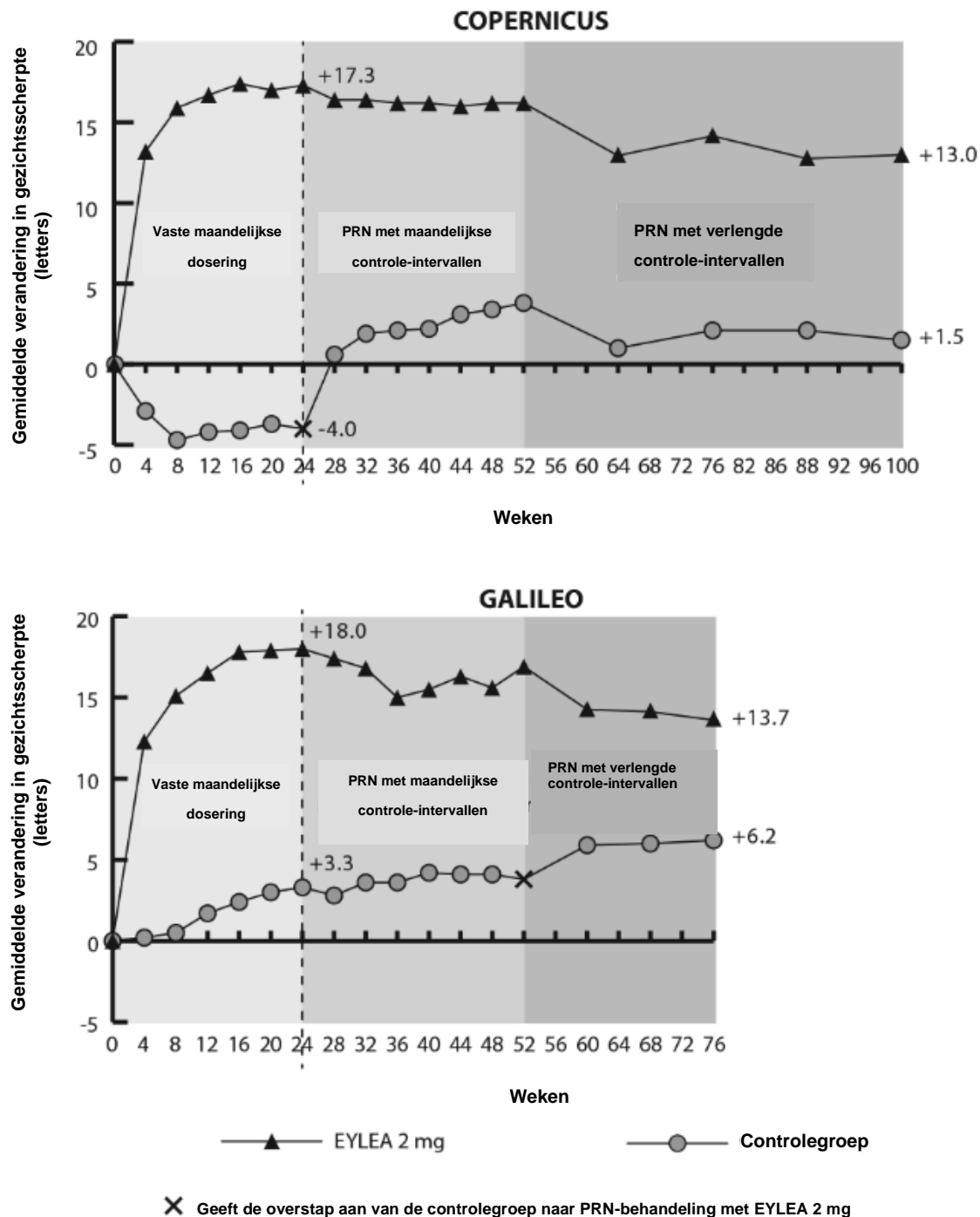
D) Het verschil in LS-gemiddelde en het betrouwbaarheidsinterval zijn gebaseerd op een ANCOVA-model met de factoren behandelgroep, regio (Amerika vs. de rest van de wereld voor COPERNICUS en Europa vs. Azië/het gebied rond de Grote Oceaan voor GALILEO) en BCVA-categorie op baseline (> 20/200 en ≤ 20/200)

E) In het COPERNICUS-onderzoek konden de patiënten uit de controlegroep indien nodig Eylea krijgen, elke 4 weken vanaf week 24 tot week 52; patiënten hadden elke 4 weken een bezoek.

F) In het COPERNICUS-onderzoek kregen zowel de controlegroep als de Eylea 2 mg-patiënten indien nodig Eylea 2 mg, elke 4 weken te beginnen op week 52 tot week 96; patiënten hadden elk kwartaal een verplicht bezoek, maar konden, indien dit nodig was, elke 4 weken zijn gezien.

G) In het GALILEO-onderzoek kregen zowel de controlegroep als de Eylea 2 mg-patiënten indien nodig Eylea 2 mg, elke 8 weken te beginnen op week 52 tot week 68; patiënten hadden elke 8 weken een verplicht bezoek.

Figuur 2: Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte van baseline tot week 76/100 per behandelgroep voor de COPERNICUS- en GALILEO-onderzoeken (*Full Analysis Set*)



Bij GALILEO had 86,4% (n=89) van de Eylea-groep en 79,4% (n=54) van de sham-groep geperfundeed CRVO op baseline. Op week 24 was dit 91,8% (n=89) in de Eylea-groep en 85,5% (n=47) in de sham-groep. Deze verhoudingen bleven gehandhaafd op week 76 met 84,3% (n=75) in de Eylea-groep en 84,0% (n=42) in de sham-groep.

In COPERNICUS had 67,5% (n=77) van de Eylea-groep en 68,5% (n=50) van de sham-groep geperfundeed CRVO op baseline. Op week 24 was dit 87,4% (n=90) in de Eylea-groep en 58,6% (n=34) in de sham-groep. Deze verhoudingen bleven gehandhaafd op week 100 met 76,8% (n=76) in

de Eylea-groep en 78% (n=39) in de sham-groep. De patiënten in de sham-groep kwamen in aanmerking voor het krijgen van Eylea vanaf week 24.

Het gunstige effect van de behandeling met Eylea op de visuele functie was vergelijkbaar in de baseline subgroepen van geperfundeerde en niet-geperfundeerde patiënten. Behandelingseffecten in andere evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, ras, gezichtsscherpte op baseline, CRVO-duur) in elk onderzoek waren over het algemeen consistent met de resultaten in de totale populaties.

In gecombineerde data-analyse van GALILEO en COPERNICUS liet Eylea klinisch relevante veranderingen vanaf baseline zien in het vooraf gespecificeerde secundaire eindpunt voor de werkzaamheid National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). De omvang van deze veranderingen was vergelijkbaar met die gezien is in gepubliceerde onderzoeken, die correspondeerde met een winst van 15 letters in best gecorrigeerde gezichtsscherpte (Best Corrected Visual Acuity; BCVA).

Macula-oedeem secundair aan BRVO

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea werden beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind onderzoek met een actieve controlegroep, met patiënten met macula-oedeem secundair aan BRVO (VIBRANT) waaronder ook Hemi-Retinal Vein Occlusion. Een totaal van 181 patiënten werd behandeld en was evalueerbaar op werkzaamheid (91 met Eylea). De leeftijd van de patiënten varieerde van 42 tot 94 jaar met een gemiddelde van 65 jaar. In het BRVO-onderzoek was ongeveer 58% (53/91) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar behandeling met Eylea 65 jaar of ouder, en ongeveer 23% (21/91) was 75 jaar of ouder. In het onderzoek werden patiënten willekeurig (gerandomiseerd) in een verhouding van 1:1 toegewezen aan ofwel 2 mg Eylea toegediend elke 8 weken na 6 initiële maandelijkse injecties ofwel laser fotocoagulatie toegediend op baseline (laser controlegroep). Patiënten in de laser controlegroep konden additionele laser fotocoagulatie ('*rescue laser treatment*' genoemd) ontvangen vanaf week 12 met een minimaal interval van 12 weken. Op basis van vooraf gespecificeerde criteria konden patiënten in de lasergroep *rescue treatment* met Eylea 2 mg vanaf week 24 ontvangen, die elke 4 weken gedurende 3 maanden toegediend werd, gevolgd door elke 8 weken.

In het VIBRANT-onderzoek was het primaire werkzaamheidseindpunt het aandeel van de patiënten dat ten minste 15 letters in BCVA won op week 24 in vergelijking tot baseline en de Eylea-groep was superieur ten opzichte van de laser controle.

Een secundair werkzaamheidseindpunt was de verandering in gezichtsscherpte op week 24 in vergelijking tot baseline, die statistisch significant in het voordeel van Eylea was in het VIBRANT-onderzoek. Het verloop van verbetering in gezichtsscherpte was snel en de piek in verbetering werd bereikt na 3 maanden met stabilisatie van het effect tot maand 12.

In de lasergroep ontvingen 67 patiënten *rescue treatment* met Eylea vanaf week 24 (actieve controlegroep/ Eylea 2 mg-groep), wat resulteerde in een verbeterde gezichtsscherpte met ongeveer 5 letters van week 24 tot 52.

Gedetailleerde resultaten uit de analyse van het VIBRANT-onderzoek worden weergegeven in tabel 4 en figuur 3 hieronder.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten op week 24 en week 52 (*Full Analysis Set* met LOCF) in het VIBRANT-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	VIBRANT			
	24 weken		52 weken	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Actieve Controle (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91)^{D)}	Actieve Controle (laser)/ Eylea 2 mg^{E)} (N = 90)
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Gewogen verschil ^{A,B} (%) (95%-BI) p-waarde	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten door ETDRS- letterscore ten opzichte van baseline (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Vershil in LS-gemiddelde ^{A,C} (95%-BI) p-waarde	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035 ^{F)}	

A) Verschil is Eylea 2 mg Q4 weken min laser controlegroep

B) Verschil en 95%-BI zijn berekend gebruikmakend van het Mantel-Haenszel-wegingsschema, aangepast voor regio (Noord Amerika vs. Japan) en BCVA-categorie op baseline ($> 20/200$ en $\leq 20/200$)

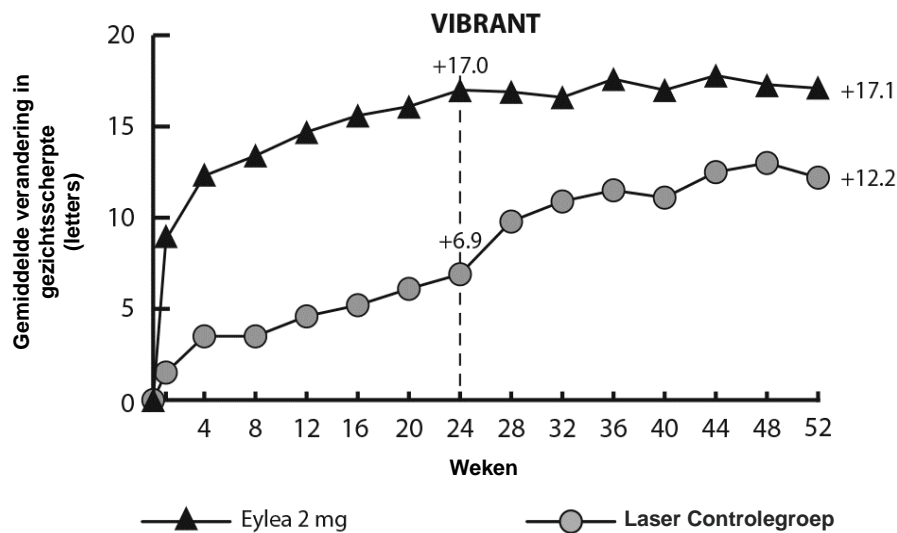
C) Verschil in LS-gemiddelde en 95%-BI gebaseerd op een ANCOVA-model met behandelgroep, BCVA-categorie op baseline ($> 20/200$ en $\leq 20/200$) en regio (Noord Amerika vs. Japan) als vaste effecten, en BCVA op baseline als covariaat.

D) Vanaf week 24 werd het behandelingsinterval in de Eylea behandelgroep verlengd voor alle patiënten van 4 weken naar 8 weken tot en met week 48.

E) Vanaf week 24 konden patiënten in de lasergroep *rescue treatment* met Eylea ontvangen, indien er ten minste één voorgespecificeerd aanmerkingscriterium voor hen van toepassing was. In totaal ontvingen 67 patiënten in deze groep Eylea *rescue treatment*. Het vaste regime voor Eylea *rescue* was driemaal Eylea 2 mg elke 4 weken, gevolgd door injecties elke 8 weken.

F) Nominale p-waarde

Figuur 3: Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten met ETDRS letterscore van baseline tot week 52 in het VIBRANT-onderzoek



Op baseline was het aandeel geperfundeerde patiënten in de Eylea- en lasergroepen respectievelijk 60% en 68%. Op 24 weken waren deze aandelen respectievelijk 80% en 67%. In de Eylea-groep werd het aandeel geperfundeerde patiënten gehandhaafd tot en met week 52. In de lasergroep, waar patiënten in aanmerking kwamen voor *rescue treatment* met Eylea vanaf week 24, nam het aandeel geperfundeerde patiënten toe tot 78% op week 52.

Diabetisch macula-oedeem

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea zijn beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicentrische, dubbelgemaskeerde, actief-gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met DME (VIVID^{DME} en VISTA^{DME}). In totaal werden 862 patiënten behandeld en geëvalueerd voor de werkzaamheid, 576 met Eylea. De leeftijd van de patiënten varieerde van 23 tot 87 jaar, met een gemiddelde van 63 jaar. In de DME-onderzoeken was ongeveer 47% (268/576) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar behandeling met Eylea 65 jaar of ouder, en ongeveer 9% (52/576) was 75 jaar of ouder. De meeste patiënten uit beide onderzoeken hadden diabetes type II.

In beide onderzoeken waren de patiënten willekeurig toegewezen, in een verhouding van 1:1:1, aan 1 van 3 doseringsschema's:

- 1) Eylea, 2 mg eenmaal per 8 weken toegediend na 5 initiële maandelijkse injecties (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea, 2 mg eenmaal per 4 weken toegediend (Eylea 2Q4); en
- 3) maculaire laser-fotocoagulatie (actieve controle).

Vanaf week 24 kwamen patiënten die voldeden aan een vooraf gespecificeerde grenswaarde van verlies van gezichtsvermogen in aanmerking voor een aanvullende behandeling: patiënten in de Eylea-groepen konden laserbehandeling krijgen en patiënten in de controlegroep konden Eylea krijgen.

In beide onderzoeken was het primaire werkzaamheidseindpunt de gemiddelde verandering in BCVA op week 52 ten opzichte van baseline en zowel de Eylea 2Q8-groep als de Eylea 2Q4-groep vertoonde statistische significantie en waren superieur aan de controlegroep. Dit voordeel bleef tot en met week 100 gehandhaafd.

Gedetailleerde resultaten van de analyse van het VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoek zijn weergegeven in tabel 5 en figuur 4 hieronder.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten op week 52 en week 100 (*Full Analysis Set* met LOCF) in de VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoeken

Werkzaamheidsresultaten	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 weken			100 weken			52 weken			100 weken		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Actieve controle (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Actieve controle (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Actieve controle (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Actieve controle (laser) (N = 154)
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten door ETDRS ^E -letterscore ten opzichte van baseline	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Vershil in LS gemiddelde ^{B,C,E} (97,5% BI)	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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Gecorrigeerd verschil ^{D,C,E} (97,5% BI)	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 Na start van de behandeling met 5 maandelijks injecties

^B Gemiddelde en BI van LS op basis van een ANCOVA-model met BCVA-baselinemeting als covariaat en een factor voor de behandelgroep. Daarnaast werd de regio (Europa/Australië vs. Japan) opgenomen als factor voor VIVID^{DME}, en een voorgeschiedenis van MI en/of CVA als een factor voor VISTA^{DME}

^C Het verschil is de Eylea-groep minus de actieve controlegroep (lasergroep)

^D Verschil met betrouwbaarheidsinterval (BI) en statistische toets is berekend met gebruik van een Mantel-Haenszel weegschema, gecorrigeerd voor de regio (Europa/Australië vs. Japan) voor VIVID^{DME} en voor een medische voorgeschiedenis van MI of CVA voor VISTA^{DME}

^E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)

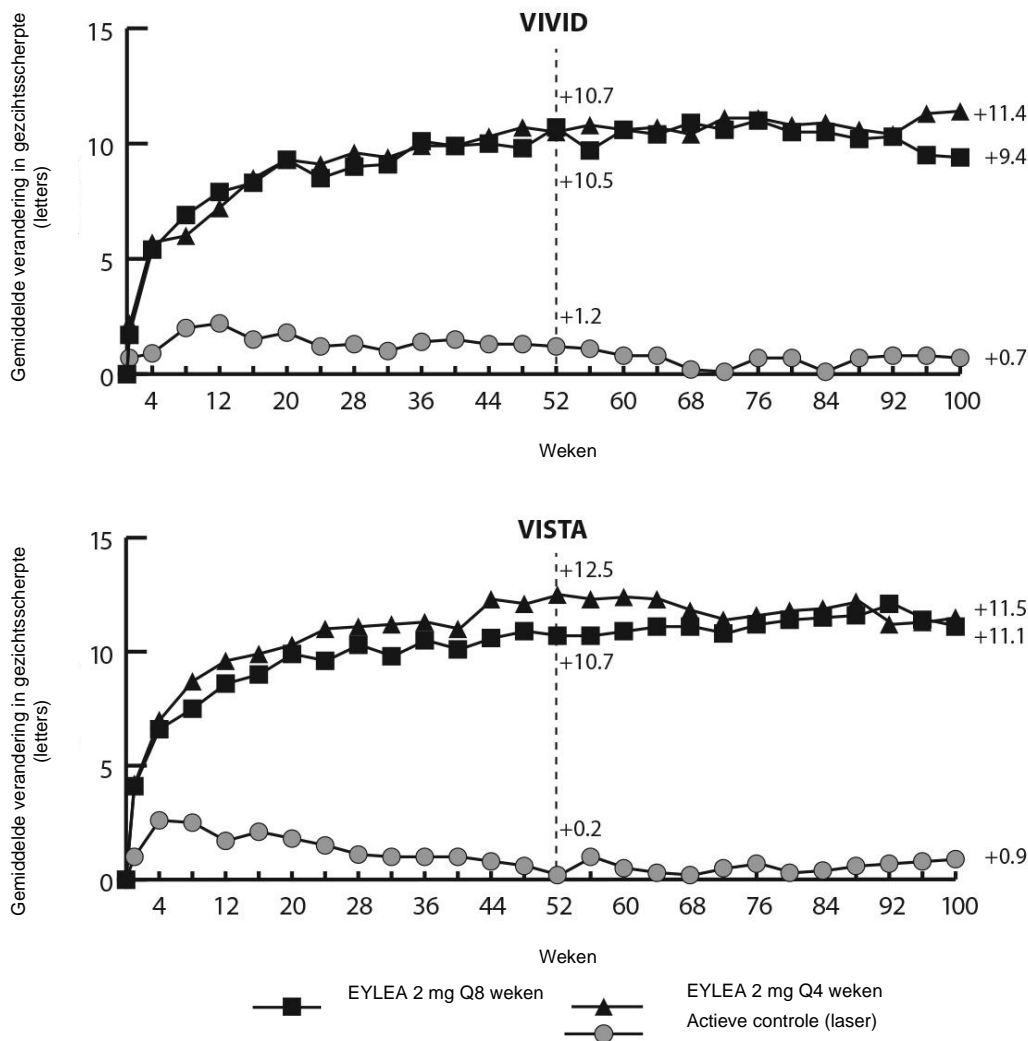
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

LOCF: *Last Observation Carried Forward*

LS: *Least square means* (kleinstekwadratenschatten van de gemiddelden) afgeleid met ANCOVA

BI: Betrouwbaarheidsinterval

Figuur 4: Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten door ETDRS-letterscore van baseline tot week 100 in het VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoek



De behandelresultaten in evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, ras, HbA1c bij baseline, visusscherpte bij baseline, eerdere anti-VEGF-behandeling) waren in elk onderzoek en in de gecombineerde analyse over het algemeen consistent met de resultaten voor de totale populaties.

In het VIVID^{DME}- en het VISTA^{DME}-onderzoek hadden respectievelijk 36 (9%) en 197 (43%) patiënten eerder een anti-VEGF-behandeling gekregen, met een wash-outperiode van 3 maanden of langer. De behandelresultaten in de subgroep met patiënten die eerder waren behandeld met een VEGF-remmer waren ongeveer gelijk aan de behandelresultaten die werden gezien bij patiënten die niet eerder met een VEGF-remmer waren behandeld.

Patiënten met bilaterale ziekte kwamen in aanmerking voor een anti-VEGF-behandeling voor hun andere oog, indien de arts dit als noodzakelijk beoordeelde. In het VISTA^{DME}-onderzoek kregen 217 (70,7%) Eylea-patiënten bilaterale Eylea-injecties tot week 100; in het VIVID^{DME}-onderzoek kregen 97 (35,8%) Eylea-patiënten een andere anti-VEGF-behandeling voor hun andere oog.

Een onafhankelijk vergelijkend onderzoek (DRCR.net Protocol T) gebruikte een flexibel doseringsregime dat gebaseerd was op precisie-OCT en gezichtsherbehandelingscriteria. Dit behandelingsregime resulteerde in de aflibercept behandelgroep (n=224) op week 52 in gemiddeld 9,2 injecties per patiënt, wat vergelijkbaar is met het aantal toegediende doses Eylea in de 2Q8 -groep in VIVID^{DME} en VISTA^{DME}, terwijl in het algemeen de werkzaamheid van de aflibercept

behandelgroep in Protocol T vergelijkbaar was met de Eylea 2Q8 - groep in VIVID^{DME} en VISTA^{DME}. In Protocol T werd een gemiddelde letterwinst van 13,3 behaald met 42% van de patiënten die tenminste 15 letters winst in gezichtsscherpte hadden ten opzichte van baseline. De veiligheidsuitkomsten lieten zien dat de algehele incidentie van oculaire en niet-oculaire bijwerkingen (inclusief ATE's) vergelijkbaar was voor alle behandelgroepen in elk van de onderzoeken en tussen de onderzoeken.

VIOLET, een 100 weken durend, multicenter, gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd onderzoek bij patiënten met DME vergeleek drie verschillende doseringsregimes van Eylea 2 mg ter behandeling van DME na een behandelingsduur van ten minste één jaar op vaste intervallen, waarbij de behandeling werd gestart met 5 opeenvolgende maandelijks doses gevolgd door een dosis elke 2 maanden. Het onderzoek evalueerde de non-inferioriteit van Eylea 2 mg gedoseerd volgens een *treat-and-extend* regime (2T&E waarbij injectie-intervallen op een minimum van 8 weken werden gehouden en geleidelijk werden verlengd op basis van klinische en anatomische uitkomsten) en Eylea 2 mg gedoseerd naar behoefte (2PRN waarbij patiënten iedere 4 weken werden gecontroleerd en een injectie kregen wanneer nodig gebaseerd op klinische en anatomische uitkomsten), vergeleken met Eylea 2 mg toegediend iedere 8 weken (2Q8) voor het tweede en derde jaar van de behandeling.

Het primaire werkzaamheidseindpunt (verandering in BCVA vanaf baseline tot week 52) was $0,5 \pm 6,7$ letters in de 2T&E groep en $1,7 \pm 6,8$ letters in de 2PRN-groep vergeleken met $0,4 \pm 6,7$ letters in de 2Q8-groep, waarbij statistische non-inferioriteit werd bereikt ($p < 0,0001$ voor beide vergelijkingen; NI-marge 4 letters). De veranderingen in BCVA vanaf baseline tot week 100 waren consistent met de resultaten van week 52: $-0,1 \pm 9,1$ letters in de 2T&E-groep en $1,8 \pm 9,0$ letters in de 2PRN-groep vergeleken met $0,1 \pm 7,2$ letters in de 2Q8-groep. Het gemiddelde aantal injecties gedurende 100 weken was 12,3, 10,0 en 11,5 voor respectievelijk 2Q8fix, 2T&E en 2PRN.

De oculaire en systemische veiligheidsprofielen in alle drie de behandelgroepen waren vergelijkbaar met de profielen zoals gezien in de centrale studies VIVID en VISTA.

In de 2T&E-groep bepaalde de onderzoeker de stappen voor de verlenging en verkorting van de injectie-intervallen; stappen van 2 weken werden aanbevolen in de studie.

Myope choroidale neovascularisatie

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, multicenter, dubbelgemaskeerd, shamgecontroleerd onderzoek bij niet eerder behandelde, Aziatische patiënten met myope CNV. Een totaal van 121 patiënten werd behandeld en was evalueerbaar voor werkzaamheid (90 met Eylea). De leeftijd van de patiënten varieerde van 27 tot 83 jaar, met een gemiddelde van 58 jaar. In het myope CNV-onderzoek was ongeveer 36% (33/91) van de patiënten die waren gerandomiseerd naar behandeling met Eylea 65 jaar of ouder, en ongeveer 10% (9/91) was 75 jaar of ouder.

Patiënten werden willekeurig, in een verhouding 3:1, ingedeeld om ofwel 2 mg Eylea intravitreaal, ofwel sham-injecties te krijgen. De injecties werden bij de start van het onderzoek toegediend, met maandelijks aanvullende injecties indien de ziekte bleef aanhouden of terugkeerde, tot week 24, wanneer het primaire eindpunt werd beoordeeld.

Op week 24 kwamen patiënten die aanvankelijk waren ingedeeld om sham-injecties te krijgen in aanmerking om de eerste dosis Eylea te ontvangen. Hierna bleven de patiënten uit beide groepen in aanmerking komen voor aanvullende injecties indien de ziekte bleef aanhouden of terugkeerde.

Het verschil tussen de behandelgroepen was statistisch significant ten gunste van Eylea voor het primaire eindpunt (verandering in BCVA) en voor het bevestigende secundaire eindpunt voor de werkzaamheid (percentage patiënten dat ten minste 15 letters in BCVA won) op week 24, ten opzichte van baseline. De verschillen bleven voor beide eindpunten tot en met week 48 aanwezig.

Gedetailleerde resultaten van de analyse van het MYRROR-onderzoek zijn weergegeven in tabel 6 en figuur 5 hieronder.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten op week 24 (primaire analyse) en week 48 in het MYRROR-onderzoek (Full Analysis Set met LOCF^{A)})

Werkzaamheidsresultaat	MYRROR			
	24 weken		48 weken	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Sham/ Eylea 2 mg (N = 31)
Gemiddelde verandering in BCVA ^{B)} zoals gemeten door ETDRS letter score ten opzichte van baseline (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Vershil in LS-gemiddelde ^{C,D,E)} (95% BI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Gewogen verschil ^{D,F)} (95% BI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

^{A)} LOCF: *Last Observation Carried Forward*, d.w.z. voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt

^{B)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

SD: standaarddeviatie

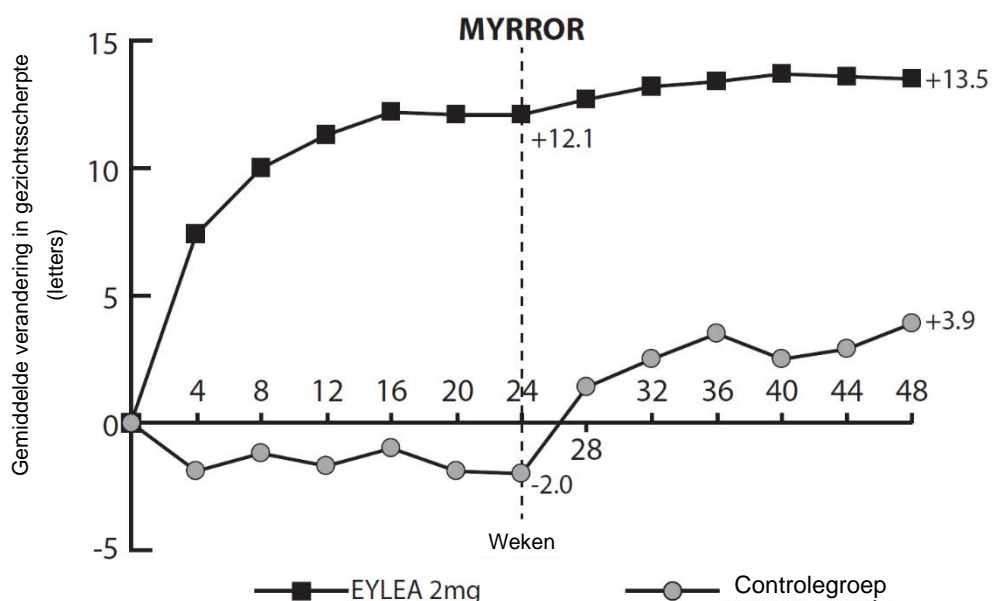
^{C)} LS-gemiddelde: Least square means (kleinstekwadratenschattingen van de gemiddelden) afgeleid met het ANCOVA-model

^{D)} BI: betrouwbaarheidsinterval

^{E)} Vershil in LS-gemiddelde en 95% BI zijn gebaseerd op een ANCOVA-model met behandelgroep en land (land-toewijzingen) als vaste effecten en de BCVA bij baseline als covariant.

^{F)} Vershil en 95% BI zijn berekend met gebruik van de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, aangepast voor landen (land-toewijzingen)

Figuur 5: Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte van baseline tot week 48 per behandelgroep voor het MYRROR-onderzoek (Full Analysis Set, LOCF)



Pediatrische patiënten

Prematuren-retinopathie (ROP)

De werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van Eylea 0,4 mg voor de behandeling van ROP bij premature kinderen werden beoordeeld op basis van de gegevens over 6 maanden afkomstig van het multicentrische, gerandomiseerde, 2-armige open-label onderzoek met parallelle groepen FIREFLEYE, dat was opgezet voor de evaluatie van Eylea 0,4 mg gegeven als intravitreale injectie in vergelijking met laserfotocoagulatie-therapie (laser). Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan het onderzoek hadden behandelingsnaïeve ROP geclassificeerd volgens de *International Classification for Retinopathy of Prematurity* in ten minste één oog met een van de volgende bevindingen met betrekking tot de retina:

- ROP zone I stadium 1+, 2+, 3 of 3+, of
- ROP zone II stadium 2+ of 3+, of
- AP-ROP (agressieve posterieure ROP)

Patiënten die in aanmerking kwamen voor deelname aan het onderzoek hadden een maximale zwangerschapsduur bij de bevalling van 32 weken of een maximaal geboortegewicht van 1.500 g. De patiënten wogen ≥ 800 g op de dag van de behandeling.

De patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar een behandeling met intravitreale Eylea 0,4 mg of lasertherapie. Alle 113 patiënten die bij baseline waren behandeld (Eylea 0,4 mg: n=75, laser: n=38), werden geëvalueerd voor de primaire werkzaamheidsanalyse.

Behandelingssucces was gedefinieerd als afwezigheid van actieve ROP en ongunstige structurele uitkomsten in beide ogen op 24 weken na het begin van het de onderzoeksbehandeling. Het succes criterium (non-inferioriteit van Eylea met 0,4 mg therapie ten opzichte van conventionele lasertherapie) werd statistisch niet behaald, hoewel het behandelingssucces numeriek iets hoger was met Eylea 0,4 mg (85,5%) vergeleken met laser (82,1%) op 24 weken. Echter, de beschikbare gegevens van kinderen van 2 jaar oud in het extensie-onderzoek FIREFLEYE NEXT (54 kinderen: 36 in de Eylea 0,4 mg-groep en 18 in de lasergroep) neigen naar de bevestiging van de langetermijnwerkzaamheid van Eylea 0,4 mg.

De meerderheid van de met Eylea 0,4 mg behandelde patiënten kreeg één injectie per oog (78,7%) en werd bilateraal behandeld (94,7%). Geen enkele patiënt kreeg meer dan 2 injecties per oog.

Tabel 7: Uitkomsten op week 24 (FIREFLEYE)

Behandeling	Behandelingssucces		Vergelijking	Behandelingsverschil ¹	90%-GI ^{2, 3}
	Geschatte respons-waarschijnlijkheid ¹	90%-GI 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%)			

Resultaten gebaseerd op een Bayesiaanse analyse met behulp van niet-informatieve eerdere kansverdelingen.

¹ Mediaan van posterieure kansverdeling

² GI: geloofwaardig interval

³ Succescriterium: ondergrens van 90%-GI boven -5%

Tijdens de 24 weken van het onderzoek stapte een lager aandeel van de patiënten in de groep die Eylea 0,4 mg kreeg over op een andere behandeling vanwege een gebrek aan respons, vergeleken met de lasergroep (10,7% vs. 13,2%).

Het aandeel patiënten bij wie ongunstige structurele uitkomsten werden gemeld was vergelijkbaar tussen de groep met Eylea 0,4 mg (6 patiënten, 8%) en de lasergroep (3 patiënten, 7,9%).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Eylea in alle subgroepen van pediatrische patiënten met natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik). Bovendien heeft het Europees Geneesmiddelenbureau besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Eylea in de volgende subgroepen van pediatrische patiënten met ROP: atermе pasgeborenen, zuigelingen, kinderen en adolescenten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eylea wordt rechtstreeks in het glasvocht toegediend om lokale effecten in het oog uit te oefenen.

Absorptie / Distributie

Aflibercept wordt na intravitreale toediening langzaam uit het oog opgenomen in de systemische circulatie en wordt daar hoofdzakelijk aangetroffen als inactief, stabiel complex met VEGF. Alleen ‘vrij aflibercept’ kan echter endogeen VEGF binden.

In een farmacokinetisch subonderzoek met frequente monsterafname bij 6 patiënten met neovasculaire natte LMD waren de maximale plasmaconcentraties van vrij aflibercept (systemische C_{\max}) laag, met een gemiddelde van ongeveer 0,02 microgram/ml (spreiding 0 tot 0,054) binnen 1 tot 3 dagen na een intravitreale injectie van 2 mg. Deze waren twee weken na dosering bij bijna alle patiënten niet-aantoonbaar. Aflibercept wordt niet opgehoopt in het plasma wanneer dit elke 4 weken intravitreaal wordt toegediend.

In diervormen ligt de gemiddelde maximale plasmaconcentratie van vrij aflibercept ongeveer 50 tot 500 keer lager dan de afliberceptconcentratie die nodig is om de biologische activiteit van systemische VEGF met 50% te remmen. Hierbij werden bloeddrukveranderingen waargenomen nadat de concentraties vrij aflibercept in de circulatie ongeveer 10 microgram/ml bereikten. Deze keerden terug naar baseline toen de concentraties daalden tot onder ongeveer 1 microgram/ml. Na intravitreale toediening van 2 mg aan patiënten is de gemiddelde maximale plasmaconcentratie van vrij aflibercept naar schatting meer dan 100 maal lager dan de concentratie aflibercept die nodig is om systemische VEGF halfmaximaal te binden (2,91 microgram/ml) in een onderzoek bij gezonde vrijwilligers. Daarom zijn systemische farmacodynamische effecten, zoals bloeddrukveranderingen, niet waarschijnlijk.

In farmacokinetische subonderzoeken bij patiënten met CRVO, BRVO, DME of myope CNV was de gemiddelde C_{\max} van vrij aflibercept in plasma vergelijkbaar met waarden in het bereik van 0,03 tot 0,05 microgram/ml en individuele waarden die niet hoger waren dan 0,14 microgram/ml. Vervolgens namen de plasmaconcentraties van vrij aflibercept in plasma af tot waarden onder of dichtbij de onderste limiet van kwantificering, doorgaans binnen een week; bij alle patiënten werden niet waar te nemen concentraties bereikt vóór de volgende toediening na 4 weken.

Eliminatie

Aangezien Eylea een op eiwit gebaseerd therapeutisch middel is, zijn er geen metabolismeonderzoeken uitgevoerd.

Vrij aflibercept bindt VEGF en vormt daarmee een stabiel, inert complex. Net als bij andere grote eiwitten wordt zowel vrij als gebonden aflibercept naar verwachting door proteolytisch katabolisme geklaard.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen speciale onderzoeken met Eylea uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

De farmacokinetische analyse van patiënten in het VIEW2-onderzoek, van wie 40% een nierfunctiestoornis had (24% licht, 15% matig en 1% ernstig), bracht geen verschillen aan het licht met betrekking tot de plasmaconcentraties van het werkzame geneesmiddel na intravitreale toediening elke 4 of 8 weken.

Vergelijkbare resultaten werden waargenomen bij patiënten met CRVO in het GALILEO-onderzoek, bij patiënten met DME in het VIVID^{DME}-onderzoek en bij patiënten met myope CNV in het MYRROR-onderzoek.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van aflibercept werden geëvalueerd bij premature kinderen met ROP bij een dosis van 0,4 mg aflibercept (per oog). Na intravitreale injectie waren de concentraties vrij en gebonden aflibercept hoger dan de concentraties waargenomen bij volwassen patiënten met natte LMD die 2 mg (in één oog) kregen, maar lager dan na intraveneuze toediening van de maximaal verdragen dosis van 1 mg/kg bij volwassen patiënten. Gemiddelde concentraties vrij aflibercept daalden tot ongeveer 0,13 microgram/ml op week 4 na toediening. Plasmaconcentraties vrij aflibercept daalden binnen ongeveer 8 weken tot waarden onder of dicht bij de ondergrens van kwantificatie. Gemiddelde concentraties van aangepast gebonden aflibercept stegen tot 1,34 microgram/ml op week 4 en namen daarna af.

Een verkennende farmacokinetische/farmacodynamische analyse liet geen verband zien tussen systemische afliberceptconcentraties en farmacodynamische effecten, zoals veranderingen in de bloeddruk.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden uitsluitend waargenomen na systemische blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld na intravitreale toediening bij de beoogde klinische dosering, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Erosies en ulceraties van het respiratoir epitheel van de neusschelpen bij apen die met intravitreaal aflibercept werden behandeld, werden waargenomen bij systemische blootstelling die hoger lag dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld. Op het *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL, de grootste hoeveelheid waarbij geen bijwerking werd waargenomen) van 0,5 mg/oog bij apen lag de systemische blootstelling voor vrij aflibercept respectievelijk 42 en 56 maal hoger op basis van de C_{\max} en AUC (*area under the curve*) vergeleken met overeenkomstige waarden die werden waargenomen bij volwassen patiënten, en 2 maal hoger op basis van de C_{\max} vergeleken met de overeenkomstige waarden die werden waargenomen bij premature kinderen.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar het mutagene of carcinogene vermogen van aflibercept.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkeling bij zwangere konijnen werd een effect van aflibercept op de intra-uteriene ontwikkeling aangetoond bij intraveneuze toediening (3 tot 60 mg/kg) en bij subcutane toediening (0,1 tot 1 mg/kg). Het NOAEL voor de moeder lag respectievelijk bij de dosis van 3 mg/kg of 1 mg/kg. Een NOAEL voor de foetus werd niet vastgesteld. Bij de dosis van 0,1 mg/kg lag de systemische blootstelling op basis van de C_{\max} en cumulatieve AUC voor vrij aflibercept respectievelijk ongeveer 17 en 10 maal hoger vergeleken met overeenkomstige waarden die werden waargenomen bij mensen na een intravitreale dosering van 2 mg.

Effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren werden beoordeeld als onderdeel van een 6 maanden durend onderzoek bij apen met intraveneuze toediening van aflibercept bij doses tussen 3 en 30 mg/kg. Bij alle doseringen werden het uitblijven van of een onregelmatige menstruatie in verband met veranderingen in de concentraties vrouwelijke voortplantingshormonen, en veranderingen in de spermamorfologie en -motiliteit waargenomen. Op basis van de C_{\max} en AUC voor vrij aflibercept waargenomen bij de intraveneuze dosis van 3 mg/kg lag de systemische blootstelling respectievelijk ongeveer 4.900 maal en 1.500 maal hoger dan de blootstelling die bij mensen werd waargenomen na een intravitreale dosis van 2 mg. Alle veranderingen waren omkeerbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20 (E 432)
Natriumdiwaterstoffsosfaat, monohydraat (voor pH-aanpassing)
Dinatriumwaterstoffsosfaat, heptahydraat (voor pH-aanpassing)
Natriumchloride
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De ongeopende blisterverpakking mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25°C worden bewaard. Ga na opening van de blisterverpakking aseptisch te werk.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing in voorgevulde spuit (type-I-glas) gemarkeerd met een doseringslijn, met een zuigerstop (elastomeerrubber) en een Luer-lock-adapter met een tipdop (elastomeerrubber). Elke voorgevulde spuit bevat een extraheerbaar volume van ten minste 0,09 ml. Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De voorgevulde spuit is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik in één oog. Extractie van meerdere doses uit een voorgevulde spuit kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten. Open de steriele blisterverpakking met de voorgevulde spuit niet buiten de schone toedieningsruimte. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De voorgevulde spuit bevat meer dan de aanbevolen dosis van 2 mg aflibercept (equivalent aan 0,05 ml) voor volwassen patiënten en 0,4 mg aflibercept (equivalent aan 0,01 ml) voor premature kinderen. Zie onderstaande rubrieken ‘Gebruik bij volwassen patiënten’ en ‘Gebruik bij pediatrische patiënten’.

Voor toediening dient de oplossing visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en/of verkleuringen of enige afwijkingen in uiterlijk. Het geneesmiddel dient te worden afgevoerd als dit wordt geobserveerd.

Voor de intravitale injectie moet een injectienaald van 30 G x ½ inch worden gebruikt.

Gebruiksaanwijzing van de voorgevulde spuit:

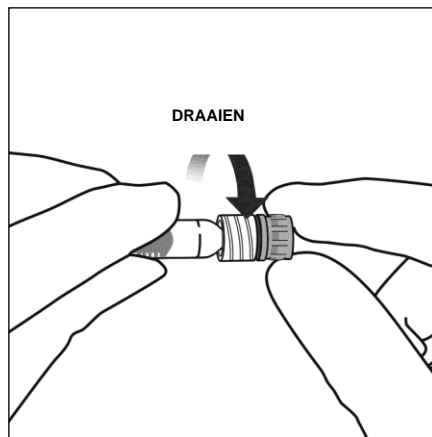
Gebruik bij pediatrische patiënten

Voor het klaarmaken van de voorgevulde spuit voor toediening aan premature kinderen volgt u stap 1 en 2 hieronder en houdt u zich vervolgens aan de gebruiksaanwijzing in de verpakking van het pediatrisch doseringshulpmiddel PICLEO.

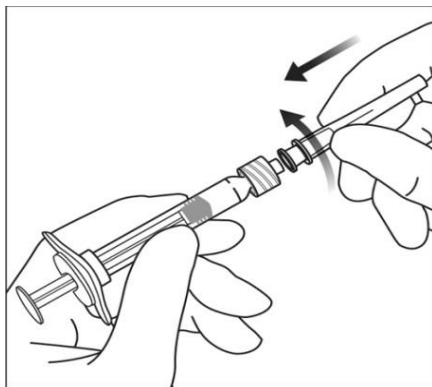
Gebruik bij volwassen patiënten

Voor het klaarmaken van de voorgevulde spuit voor toediening aan volwassenen volgt u alle stappen hieronder.

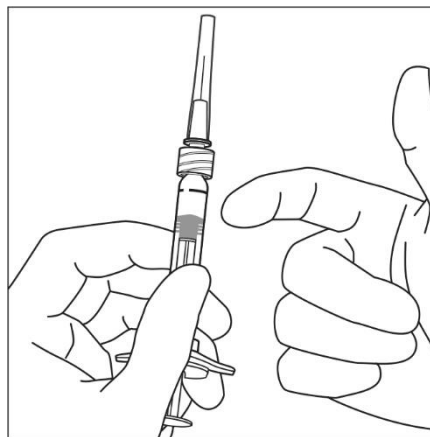
1. Wanneer u klaar bent om Eylea toe te dienen, opent u de doos en verwijdt u de gesteriliseerde blisterverpakking. Open voorzichtig de blisterverpakking en zorg er daarbij voor dat de inhoud steriel blijft. Houd de spuit in de steriele tray totdat u klaar bent om deze in elkaar te zetten.
2. Ga aseptisch te werk terwijl u de spuit uit de gesteriliseerde blisterverpakking haalt.
3. Voor het verwijderen van de spuitdop houdt u de spuit in de ene hand terwijl u de spuitdop met de duim en wijsvinger van de andere hand beetpakt. N.B.: U moet de spuitdop draaien (niet eraf trekken).



4. Trek, om de steriliteit van het middel niet in gevaar te brengen, de zuiger niet terug.
5. Ga aseptisch te werk terwijl u de injectienaald stevig op de Luer-locktip van de spuit draait.

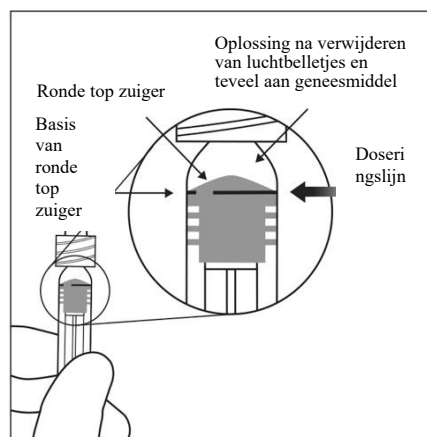
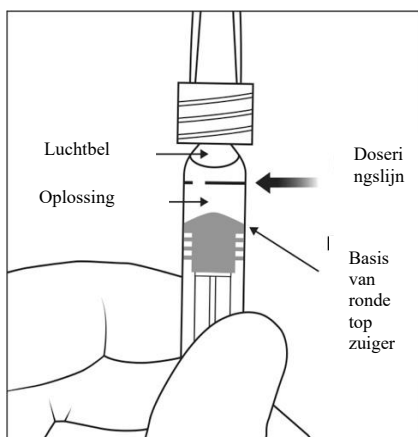


6. Controleer, terwijl u de spuit met de naald omhoog houdt, of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Indien er belletjes in zitten, tikt u voorzichtig met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven gaan.



7. Het teveel aan volume moet worden verwijderd vóór de toediening. Verwijder alle luchtbelletjes en **het teveel aan geneesmiddel door de zuiger langzaam in te drukken totdat de basis van de ronde top van de zuiger (niet de bovenkant van de ronde top) zich op één lijn bevindt met de doseringslijn op de spuit** (equivalent aan 0,05 ml, d.w.z. 2 mg aflibercept).

N.B.: De juiste positionering van de zuiger is zeer belangrijk, omdat incorrecte positionering van de zuiger kan leiden tot het toedienen van meer of minder dan de aanbevolen dosis.



8. Injecteer terwijl u de zuiger voorzichtig en met constante druk indrukt. Oefen geen extra druk uit wanneer de zuiger de bodem van de spuit heeft bereikt. **Als er wat waarneembaar residu van de oplossing in de spuit achterblijft, dien dit dan niet toe.**
9. De voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Extractie van meerdere doses uit één voorgevulde spuit kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/797/001

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2012

Datum van laatste verlenging: 13 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eylea 40 mg/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 40 mg aflibercept*.

Eén injectieflacon bevat een extraheerbaar volume van ten minste 0,1 ml, equivalent aan ten minste 4 mg aflibercept. Dit levert een bruikbare hoeveelheid op voor het afgeven van een enkele dosis van 0,05 ml die 2 mg aflibercept bevat.

* Fusie-eiwit bestaande uit delen van extracellulaire domeinen van de humane VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor)-receptoren 1 en 2 gefuseerd met het Fc-gedeelte van humaan IgG1, geproduceerd in Chinese-hamsterovarium (CHO)-K1-cellen met behulp van recombinant DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

De oplossing is een heldere, kleurloos-tot-lichtgele en iso-osmotische oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eylea is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van

- neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (LMD) (zie rubriek 5.1),
- visusverslechtering als gevolg van macula-oedeem secundair aan retinale veneuze occlusie (retinale veneuze takocclusie (*Branch Retinal Venous Occlusion*, BRVO) of retinale veneuze stamocclusie (*Central Retinal Venous Occlusion*, CRVO)) (zie rubriek 5.1),
- visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME) (zie rubriek 5.1),
- visusverslechtering als gevolg van myope choroïdale neovascularisatie (myope CNV) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Eylea is uitsluitend bestemd voor intravitreale injectie.

Eylea mag uitsluitend worden toegediend door een bevoegde arts die ervaring heeft met het toedienen van intravitreale injecties.

Dosering

Natte LMD

De aanbevolen dosis voor Eylea is 2 mg aflibercept, equivalent aan 0,05 ml.

Behandeling met Eylea wordt geïnitieerd met één injectie per maand voor drie opeenvolgende doses. Het behandelingsinterval wordt dan verlengd tot twee maanden.

Op basis van het oordeel van de arts betreffende visuele en/of anatomische resultaten, kan het behandelingsinterval worden gehandhaafd op twee maanden of verder worden verlengd volgens een *treat-and-extend*-doseringsregime, waarbij injectie-intervallen in 2- of 4-wekelijks stappen vergroot worden om stabiele visuele en/of anatomische resultaten te behouden.

Als de visuele en/of anatomische uitkomsten verslechteren, moet het behandelingsinterval dienovereenkomstig verkort worden.

Tussen de injecties is geen controle nodig. Op basis van het oordeel van de arts kunnen de controlebezoeken frequenter zijn dan de injectiebezoeken.

Behandelingsintervallen langer dan vier maanden of korter dan 4 weken tussen injecties zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

Macula-oedeem secundair aan RVO (BRVO of CRVO)

De aanbevolen dosis voor Eylea is 2 mg aflibercept, equivalent aan 0,05 ml.

Na de initiële injectie wordt maandelijks behandeld. Het interval tussen twee doses mag niet korter zijn dan één maand.

Indien de visuele en anatomische uitkomsten aangeven dat de patiënt geen baat heeft bij het voortzetten van de behandeling, moet de behandeling met Eylea worden gestaakt.

Maandelijkse behandeling wordt voortgezet tot een maximale gezichtsscherpte is bereikt en/of er geen tekenen zijn van ziekteactiviteit. Er kunnen drie of meer opeenvolgende maandelijkse injecties nodig zijn.

De behandeling kan daarna worden voortgezet met een *treat-and-extend*-regime met gradueel toenemende behandelingsintervallen om stabiele visuele en/of anatomische uitkomsten te behouden. Er zijn echter onvoldoende gegevens om conclusies te trekken over de lengte van deze intervallen. Als de visuele en/of anatomische uitkomsten verslechteren, moet het behandelingsinterval dienovereenkomstig worden verkort.

Het controle- en behandelingschema moet bepaald worden door de behandelend arts, op basis van de individuele reactie van de patiënt.

Monitoring van ziekteactiviteit kan klinische beoordeling, het testen van de functionaliteit of het gebruik van beeldvormende technieken (bijv. optische coherentietomografie of fluoresceïne angiografie) inhouden.

Diabetisch macula-oedeem

De aanbevolen dosis voor Eylea is 2 mg aflibercept, equivalent aan 0,05 ml.

Behandeling met Eylea wordt geïnitieerd met één injectie per maand voor vijf opeenvolgende doses, gevolgd door één injectie elke twee maanden.

Op basis van het oordeel van de arts betreffende visuele en/of anatomische resultaten, kan het behandelingsinterval op 2 maanden worden gehouden of individueel aangepast worden, bijvoorbeeld met een *treat-and-extend*-doseringsregime, waarbij de behandelingsintervallen doorgaans worden verlengd met stappen van twee weken om stabiele visuele en/of anatomische resultaten te behouden. Er zijn beperkte gegevens voor behandelingsintervallen langer dan 4 maanden. Als de visuele en/of anatomische uitkomsten verslechteren, moet het behandelingsinterval dienovereenkomstig verkort worden. Behandelingsintervallen korter dan 4 weken zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.1).

Het schema voor controles moet vastgesteld worden door de behandelend arts.

Als de visuele en anatomische resultaten aangeven dat de patiënt geen baat heeft bij het voortzetten van de behandeling, moet de behandeling met Eylea worden gestaakt.

Myope choroidale neovascularisatie

De aanbevolen dosis voor Eylea is een enkelvoudige intravitreale injectie van 2 mg aflibercept, equivalent aan 0,05 ml.

Er kunnen extra doses worden toegediend indien de resultaten van visueel en/of anatomisch onderzoek aangeven dat de ziekte blijft voortduren. Recidieven dienen als nieuwe manifestatie van de ziekte te worden behandeld.

Het schema voor controles moet worden vastgesteld door de behandelend arts.

Het interval tussen twee doses mag niet korter zijn dan één maand.

Speciale populaties

Patiënten met een lever- en/of nierfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke onderzoeken met Eylea uitgevoerd bij patiënten met een lever- en/of nierfunctiestoornis.

De beschikbare gegevens wijzen er niet op dat de dosis Eylea voor deze patiënten moet worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Er zijn geen speciale zaken waarmee rekening moet worden gehouden. Er is beperkte ervaring bij patiënten ouder dan 75 jaar met DME.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten. Er is geen relevante toepassing van Eylea bij pediatrische patiënten voor de indicaties natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV.

Wijze van toediening

Intravitreale injecties moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de medische standaarden en toepasselijke richtlijnen door een bevoegde arts die ervaring heeft met het toedienen van intravitreale injecties. In het algemeen moet worden gezorgd voor adequate anesthesie en asepsis, inclusief topicaal breed spectrum ontsmettingsmiddel (d.w.z. povidonjodium aangebracht op de perioculaire huid, het ooglid en het oogoppervlak). Chirurgische handdesinfectie, steriele handschoenen, een steriele doek en een steriel ooglidspeculum (of equivalent) worden aanbevolen.

De injectienaald dient 3,5-4,0 mm posterieur aan de limbus in het corpus vitreum te worden ingebracht, terwijl de horizontale meridiaan wordt vermeden en gericht wordt op het centrum van de oogbol. Het injectievolume van 0,05 ml wordt dan toegediend; voor volgende injecties dient een andere positie op de sclera worden gekozen.

Onmiddellijk na de intravitreale injectie moeten patiënten worden gecontroleerd op verhoging van de intraoculaire druk. Een gepaste controle kan bestaan uit een controle op perfusie van de discus nervi optici of tonometrie. Indien nodig moeten steriele instrumenten voor paracentese beschikbaar zijn.

Na de intravitreale injectie moeten patiënten de instructie krijgen alle symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen (bijv. oogpijn, roodheid van het oog, fotofobie, wazig zien), onmiddellijk te melden.

Elke injectieflacon mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van maar één oog. Extractie van meerdere doses uit één injectieflacon kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten.

De injectieflacon bevat meer dan de aanbevolen dosering van 2 mg aflibercept (equivalent aan 0,05 ml oplossing voor injectie). Het extraheerbaar volume van de injectieflacon is de hoeveelheid die uit de

injectieflacon kan worden opgetrokken en mag niet in zijn geheel worden gebruikt. Voor de Eylea injectieflacon is het extraheerbaar volume ten minste 0,1 ml. **Het teveel aan volume moet worden verwijderd voorafgaand aan het injecteren van de aanbevolen dosis** (zie rubriek 6.6).

Het injecteren van het gehele volume van de injectieflacon kan leiden tot overdosering. Druk de zuiger langzaam in zodat de platte rand van de zuiger zich op één lijn bevindt met de lijn die 0,05 ml op de spuit aangeeft (equivalent aan 0,05 ml, d.w.z. 2 mg aflibercept) om de luchtbellensamen met het teveel aan geneesmiddel te verwijderen (zie rubriek 4.9 en 6.6).

Na injectie moet al het ongebruikte geneesmiddel worden afgevoerd.

Voor instructies over het omgaan met het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Actieve of vermoede oculaire of perioculaire infectie.

Actieve ernstige intraoculaire ontsteking.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Reacties gerelateerd aan intravitreale injecties

Intravitreale injecties, inclusief die met Eylea, zijn in verband gebracht met endoftalmitis, intraoculaire ontstekingen, rhexmatogeneuze retinaloslatings, retinascheur en iatrogeen traumatisch cataract (zie rubriek 4.8). Bij het toedienen van Eylea moeten altijd de juiste aseptische injectietechnieken worden toegepast. Bovendien moeten patiënten worden gemonitord gedurende de week na de injectie om een vroege behandeling mogelijk te maken indien een infectie optreedt. Patiënten moeten de instructie krijgen alle symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen of alle bijwerkingen die hierboven zijn genoemd onmiddellijk te melden.

De injectieflacon bevat meer dan de aanbevolen dosis van 2 mg aflibercept (equivalent aan 0,05 ml).

Het teveel aan volume moet worden verwijderd vóór de toediening (zie rubriek 4.2 en 6.6).

Toenamen van de intraoculaire druk zijn waargenomen binnen 60 minuten na een intravitreale injectie, inclusief die met Eylea (zie rubriek 4.8). Er moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen bij patiënten met slecht gereguleerd glaucoom (injecteer Eylea niet bij een intraoculaire druk ≥ 30 mmHg). In alle gevallen moet daarom zowel de intraoculaire druk als de perfusie van de discus nervi optici worden gecontroleerd en passend worden behandeld.

Immunogeniciteit

Aangezien dit een therapeutisch eiwit betreft, is er een potentieel voor immunogeniciteit met Eylea (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten geïnstrueerd worden alle verschijnselen en symptomen van intraoculaire ontsteking, zoals pijn, fotofobie of roodheid, te melden omdat dit een klinisch teken kan zijn dat aan overgevoeligheid kan worden toegeschreven.

Systemische effecten

Systemische ongewenste effecten, inclusief niet-oculaire bloedingen en arteriële trombotische voorvallen zijn gemeld na intravitreale injectie van VEGF-remmers en er is een theoretisch risico dat deze gerelateerd zijn aan VEGF-remming. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid bij de behandeling van patiënten met CRVO, BRVO, DME of myope CNV met een voorgeschiedenis van beroerte, transiënte ischemische aanvallen of myocardinfarct in de voorafgaande 6 maanden. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

Overige

Zoals bij andere intravitreale anti-VEGF-behandelingen voor LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV geldt ook bij dit middel het volgende:

- De veiligheid en werkzaamheid van gelijktijdige toediening van Eylea aan beide ogen zijn niet systematisch onderzocht (zie rubriek 5.1). Als bilaterale behandeling tegelijkertijd wordt uitgevoerd, zou dit kunnen leiden tot een verhoogde systemische blootstelling, wat het risico op systemische bijwerkingen zou kunnen verhogen.
- Gelijktijdig gebruik van andere anti-VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor)
Er zijn geen gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van Eylea met andere anti-VEGF geneesmiddelen (systemisch of oculair).
- Risicofactoren die in verband worden gebracht met de ontwikkeling van een scheur in het retinapigmentepitheel (RPE-blad) na anti-VEGF-behandeling voor natte LMD, zijn onder andere loslating van het RPE-blad met een grote afmeting en/of hoge intensiteit. Wanneer een behandeling met Eylea wordt gestart, moet bij patiënten met deze risicofactoren voor het ontwikkelen van scheuren in het RPE-blad voorzichtigheid worden betracht.
- De behandeling mag niet worden gegeven aan patiënten met regmatogene retinaloslating of maculagaten van stadium 3 of 4.
- In geval van een retinascheur moet de dosis worden onthouden en moet de behandeling pas worden voortgezet als de scheur afdoende is hersteld.
- De dosis moet worden onthouden en de behandeling moet niet eerder worden voortgezet dan bij de volgende geplande behandelingsafspraken in geval van:
 - een vermindering in de best-corrected visual acuity (BCVA) van ≥ 30 letters vergeleken met de laatste beoordeling van de gezichtsscherpte;
 - een subretinale bloeding waarbij het centrum van de fovea is betrokken, of als de omvang van de bloeding $\geq 50\%$ van het totale laesiegebied betreft;
- In het geval van een uitgevoerde of geplande intraoculaire operatie mag de dosis niet worden gegeven in de 28 dagen voor of na de operatie.
- Eylea mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus (zie rubriek 4.6).
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste intravitreale injectie met aflibercept (zie rubriek 4.6).
- Er is beperkte ervaring met de behandeling van patiënten met ischemische CRVO en BRVO. Bij patiënten met klinische tekenen van irreversibel ischemisch visueel functieverlies, wordt de behandeling niet aangeraden.

Patiëntengroepen met beperkte gegevens

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van patiënten met DME als gevolg van diabetes type I of van diabetespatiënten met een HbA1c hoger dan 12% of met proliferatieve diabetische retinopathie.

Eylea is niet onderzocht bij patiënten met actieve systemische infecties of bij patiënten met gelijktijdige oogaandoeningen, zoals loslating van de retina of maculagat. Er is ook geen ervaring met de behandeling met Eylea bij diabetespatiënten met hypertensie die niet onder controle is gebracht. De arts dient rekening te houden met dit gebrek aan informatie bij het behandelen van dergelijke patiënten.

Bij myope CNV is er geen ervaring met Eylea bij de behandeling van niet-Aziatische patiënten, patiënten die eerder zijn behandeld voor myope CNV en patiënten met extrafoveale laesies.

Informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Bijkomend gebruik van fotodynamische therapie (PDT) met verteporfine en Eylea is niet onderzocht, derhalve is er geen veiligheidsprofiel vastgesteld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 3 maanden na de laatste intravitreale injectie met aflibercept (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van aflibercept bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is embryofetale toxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Hoewel de systemische blootstelling na oculaire toediening zeer laag is, mag Eylea niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Op basis van zeer beperkte gegevens bij de mens kan aflibercept in lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden. Aflibercept is een groot eiwitmolecuul en de verwachting is dat de hoeveelheid medicatie die door het kind wordt opgenomen minimaal zal zijn. De effecten van aflibercept op een met moedermelk gevoede pasgeborene/zuigeling zijn niet bekend.

Uit voorzorg wordt borstvoeding tijdens het gebruik van Eylea niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Resultaten van dieronderzoeken met hoge systemische blootstelling geven aan dat aflibercept de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren kan schaden (zie rubriek 5.3). Dergelijke effecten worden niet verwacht na oculaire toediening met zeer lage systemische blootstelling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Injectie met Eylea heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vanwege mogelijke tijdelijke visusstoornissen geassocieerd met de intravitreale injectie of het oogonderzoek. Patiënten mogen niet autorijden en geen machines gebruiken voordat hun gezichtsfunctie voldoende is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidspopulatie in de acht fase III-onderzoeken bestond in totaal uit 3.102 patiënten. Hiervan werden 2.501 patiënten behandeld met de aanbevolen dosis van 2 mg.

Ernstige oculaire bijwerkingen in het tijdens het onderzoek behandelde oog gerelateerd aan de injectieprocedure zijn opgetreden bij minder dan 1 op 1.900 intravitreale injecties met Eylea en bestonden uit blindheid, endoftalmitis, loslating van de retina, traumatisch cataract, cataract, glasvochtbloeding, glasvochtloslating en verhoogde intraoculaire druk (zie rubriek 4.4).

De meest frequent waargenomen bijwerkingen (bij ten minste 5% van de met Eylea behandelde patiënten) waren conjunctivabloeding (25%), retinabloeding (11%), scherpzien gereduceerd (11%), oogpijn (10%), cataract (8%), verhoogde intraoculaire druk (8%), glasvochtloslating (7%) en glasvochttrubing (7%).

Tabel met bijwerkingen

De hieronder beschreven veiligheidsgegevens omvatten alle bijwerkingen van de acht fase III-onderzoeken in de indicaties natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV, waarvan het redelijkerwijs mogelijk is dat er een causale relatie bestaat met de injectieprocedure of het geneesmiddel.

De bijwerkingen zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Alle tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die bij patiënten in fase III-onderzoeken (gepoolde gegevens van de fase III-onderzoeken voor de indicaties natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV) of postmarketing zijn gemeld

Systeem/ orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid***	
Oogaandoeningen	Scherpzien gereduceerd, Retinabloeding, Conjunctiva-bloeding, Oogpijn	Scheur in het RPE-blad*, Loslating van RPE-blad , Degeneratie retina, Glasvochtbloeding, Cataract, Corticaal cataract, Nucleair cataract, Subcapsulair cataract, Cornea-erosie, Abrasie van de cornea, Verhoogde intraoculaire druk, Wazig zien, Glasvochttroebelingen, Glasvochtloslating, Injectieplaatspijn, Het gevoel een vreemd voorwerp in de ogen te hebben, Traanproductie verhoogd, Ooglidoedeem, Injectieplaatsbloeding, Keratitis punctata, Conjunctiva-hyperemie, Oculaire hyperemie	Endoftalmitis**, Retinaloslating, Retinascheur, Iritis, Uveïtis, Iridocyclitis, Lenticulaire troebeling, Cornea-epitheel defect, Injectieplaats-irritatie, Abnormaal gevoel in het oog, Ooglidirritatie, Verschijnselen van ontsteking in de voorste oogkamer, Corneaoedeem	Blindheid, Traumatisch cataract, Vitritis, Hypopyon

* Aandoeningen waarvan bekend is dat ze het gevolg zijn van natte LMD. Alleen waargenomen in de onderzoeken met natte LMD.

** Cultuur-positieve en cultuur-negatieve endoftalmitis

*** Postmarketing zijn gevallen van overgevoeligheid gemeld inclusief huiduitslag, pruritus, urticaria en enkele individuele gevallen van ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

In de fase III-onderzoeken voor natte LMD werd een toename in incidentie van conjunctivale bloedingen waargenomen bij patiënten die anti-trombotische middelen ontvangen. Deze verhoogde incidentie was vergelijkbaar tussen patiënten die behandeld werden met ranibizumab en Eylea.

Arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) zijn bijwerkingen die mogelijk zijn gerelateerd aan systemische VEGF-remming. Er bestaat een theoretisch risico dat arteriële trombo-embolische voorvallen, inclusief beroerte en myocardinfarct, optreden na intravitreaal gebruik van VEGF-remmers.

In klinische onderzoeken met Eylea werd een lage incidentie van arteriële trombo-embolische voorvallen bij patiënten met LMD, DME, RVO en myope CNV waargenomen. Bij alle indicaties werd geen opmerkelijk verschil gevonden tussen de groepen die behandeld waren met aflibercept en de respectieve vergelijkingsgroepen.

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er met Eylea een kans op immunogeniciteit.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tijdens klinische onderzoeken werden doses van maximaal 4 mg in maandelijkse intervallen gebruikt en traden geïsoleerde gevallen van overdosering met 8 mg op.

Door overdosering met een vergroot injectievolume kan de intraoculaire druk toenemen. Daarom moet in geval van overdosis de intraoculaire druk worden gecontroleerd en moet een passende behandeling worden gestart indien de behandelend arts dit nodig acht (zie rubriek 6.6).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oftalmologica / antineovascularisatiemiddelen,
ATC-code: S01LA05

Aflibercept is een recombinant fusie-eiwit bestaande uit delen van extracellulaire domeinen van humane VEGF-receptor 1 en 2 gefuseerd met het Fc-gedeelte van humane IgG1.

Aflibercept wordt geproduceerd in Chinese-hamsterovarium (CHO)-K1-cellen met behulp van recombinante DNA-technologie.

Aflibercept werkt als oplosbare lokreceptor die VEGF-A en PlGF met een hogere affiniteit dan hun natuurlijke receptoren bindt, en daardoor de binding en activering van deze verwante VEGF-receptoren kan verhinderen.

Werkingsmechanisme

Vasculaire endotheliale groeifactor-A (VEGF-A) en placentale groeifactor (PlGF) zijn leden van de VEGF-familie van angiogene factoren die kunnen fungeren als krachtige mitogene en chemotactische factoren en vasculaire permeabiliteitsfactoren voor endotheelcellen. VEGF werkt via twee receptortyrosinekinasen, VEGFR-1 en VEGFR-2, aanwezig op het oppervlak van endotheelcellen. PlGF bindt alleen aan VEGFR-1, dat ook aanwezig is op het oppervlak van leukocyten. Een overmatige activering van deze receptoren door VEGF-A kan leiden tot pathologische

neovascularisatie en overmatige vasculaire permeabiliteit. PlGF kan in deze processen samenwerken met VEGF-A en het is ook bekend dat PlGF leukocyteninfiltratie en vaatontsteking bevordert.

Farmacodynamische effecten

Natte LMD

Natte LMD wordt gekenmerkt door pathologische choroïdale neovascularisatie (CNV). Leckage van bloed en vloeistof door CNV kan retinaverdikking of -oedeem en/of sub-/intraretinale bloeding veroorzaken, wat verlies van de gezichtsscherpte tot gevolg heeft.

Bij patiënten die met Eylea werden behandeld (één injectie per maand gedurende drie opeenvolgende maanden, gevolgd door één injectie per twee maanden), nam de centrale retinadikte (CRT) af kort na het begin van de behandeling en nam de gemiddelde afmeting van de CNV-laesie af. Dit kwam overeen met de resultaten die werden gezien bij ranibizumab maandelijks 0,5 mg.

In het VIEW1-onderzoek werden met optische coherentietomografie (OCT) gemiddelde afnamen van de CRT waargenomen (-130 en -129 micron op week 52 voor respectievelijk de onderzoeksgroep die Eylea 2 mg elke twee maanden kreeg en de onderzoeksgroep die ranibizumab 0,5 mg elke maand kreeg). Ook werden op week 52 in het VIEW2-onderzoek met OCT gemiddelde afnamen van de CRT waargenomen (-149 en -139 micron voor respectievelijk de onderzoeksgroep die Eylea 2 mg elke twee maanden kreeg en de onderzoeksgroep die ranibizumab 0,5 mg elke maand kreeg).

De afname van de CNV-afmeting en de afname van de CRT bleven over het algemeen behouden in het tweede jaar van de onderzoeken.

De ALTAIR-studie werd uitgevoerd bij Japanse patiënten met behandelingsnaïeve natte LMD en liet vergelijkbare resultaten zien met de VIEW studies; er werden 3 initiële maandelijks Eylea 2 mg-injecties gegeven, gevolgd door één injectie na nog eens 2 maanden, waarna een *treat-and-extend*-regime werd gehanteerd met variabele behandelingsintervallen (2-wekelijkse of 4-wekelijkse aanpassingen) tot een maximum interval van 16 weken volgens vooraf gespecificeerde criteria. Op week 52 waren met OCT gemiddelde dalingen van de CRT van -134,4 en -126,1 micron waargenomen voor respectievelijk de 2-wekelijkse aanpassingsgroep en de 4-wekelijkse aanpassingsgroep. Het percentage patiënten bij wie met OCT geen vocht werd waargenomen op week 52 was 68,3% en 69,1% in respectievelijk de 2-wekelijkse en 4-wekelijkse aanpassingsgroepen. De afname van CRT werd over het algemeen gehandhaafd in beide behandelingsgroepen in het tweede jaar van de ALTAIR-studie.

De ARIES-studie werd ontworpen om de non-inferioriteit te onderzoeken van een Eylea 2 mg *treat-and-extend*-doseringsregime onmiddellijk gestart na toediening van 3 initiële maandelijks injecties en een additionele injectie na 2 maanden vergeleken met een *treat-and-extend*-doseringsregime gestart na een jaar behandeling. Voor patiënten die ten minste eenmaal tijdens de looptijd van de studie een meer frequente dosering nodig hadden dan Q8 bleef de CRT hoger, maar de gemiddelde afname van de CRT vanaf baseline tot week 104 bedroeg -160,4 micron, vergelijkbaar met de patiënten die werden behandeld op Q8 of minder frequente intervallen.

Macula-oedeem secundair aan CRVO en BRVO

Bij CRVO en BRVO treedt retinale ischemie op. Dit veroorzaakt afgifte van VEGF, wat op zijn beurt de 'tight junctions' destabiliseert en de proliferatie van endotheelcellen bevordert. Op regulatie van VEGF wordt in verband gebracht met de afbraak van de bloed-retinabarrière, een verhoogde vasculaire permeabiliteit, retina-oedeem en neovascularisatie complicaties.

Bij patiënten die met zes opeenvolgende maandelijks injecties Eylea 2 mg werden behandeld werd er een consistente, snelle en robuuste morfologische respons waargenomen (gemeten als verbetering in gemiddelde CRT). In week 24 was de afname van CRT statistisch superieur versus controle voor alle drie de onderzoeken (COPERNICUS in CRVO: -457 versus -145 micron; GALILEO in CRVO: -449 versus -169 micron; VIBRANT in BRVO: -280 versus -128 micron).

Deze afname in CRT vanaf baseline werd behouden tot het einde van elk onderzoek, week 100 bij COPERNICUS, week 76 bij GALILEO en week 52 bij VIBRANT.

Diabetisch macula-oedeem

Diabetisch macula-oedeem is een gevolg van diabetische retinopathie en wordt gekenmerkt door verhoogde vaatpermeabiliteit en schade aan de retinacapillairen, wat kan leiden tot verminderde gezichtsscherpte.

Bij patiënten die werden behandeld met Eylea, van wie de meesten waren geclassificeerd als patiënten met diabetes type II, werd een snelle en robuuste respons in de morfologie gezien (CRT, DRSS niveau).

In de VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoeken werd een statistisch significant grotere gemiddelde afname in CRT vanaf baseline tot week 52 waargenomen bij patiënten die behandeld waren met Eylea in vergelijking met de laser controlegroep, respectievelijk -192,4 en -183,1 micron voor de Eylea 2Q8-groepen en -66,2 en -73,3 micron voor de controlegroepen. Op week 100 bleef de daling gehandhaafd met -195,8 en -191,1 micron voor de Eylea 2Q8-groepen en -85,7 micron en -83,9 micron voor de controlegroepen, in respectievelijk het VIVID^{DME}-onderzoek en het VISTA^{DME}-onderzoek.

Op een vooraf vastgestelde wijze werd een verbetering in de DRSS met ≥ 2 stappen beoordeeld in de VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoeken. De DRSS-score was gradeerbaar voor 73,7% van de patiënten in het VIVID^{DME}-onderzoek en 98,3% van de patiënten in het VISTA^{DME}-onderzoek. Op week 52 hadden 27,7% en 29,1% van de Eylea 2Q8-groepen en 7,5% en 14,3% van de controlegroepen een verbetering in de DRSS met ≥ 2 stappen. Op week 100 bedroegen de respectievelijke percentages 32,6% en 37,1% van de Eylea 2Q8-groepen en 8,2% en 15,6% van de controlegroepen.

De VIOLET-studie vergeleek drie verschillende doseringsregimes van Eylea 2 mg voor de behandeling van DME na een behandelingsduur van ten minste één jaar op vaste intervallen, waarbij de behandeling werd gestart met 5 opeenvolgende maandelijkse doses gevolgd door een dosis elke 2 maanden. Op week 52 en week 100 van de studie, d.w.z. het tweede en derde jaar van de behandeling, waren de gemiddelde veranderingen in CRT klinisch vergelijkbaar voor *treat-and-extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) en 2Q8. Deze bedroegen respectievelijk -2,1, 2,2 en -18,8 micron op week 52 en 2,3, -13,9 en -15,5 micron op week 100.

Myope choroïdale neovascularisatie

Myope choroïdale neovascularisatie (myope CNV) is een vaak voorkomende oorzaak van verlies van gezichtsvermogen bij volwassenen met pathologische myopie. Het ontstaat als een wondgenezingsmechanisme als gevolg van rupturen van de membraan van Bruch en vormt de grootste bedreiging voor het gezichtsvermogen bij pathologische myopie.

Bij patiënten die in het MYRROR-onderzoek werden behandeld met Eylea (één injectie bij de start van de therapie, met aanvullende injecties indien de ziekte bleef aanhouden of terugkeerde), nam de CRT snel na de start van de behandeling af ten gunste van Eylea op week 24 (-79 micron en -4 micron voor respectievelijk de Eylea 2 mg behandelgroep en de controlegroep), wat gehandhaafd bleef tot en met week 48.

Daarnaast nam ook de gemiddelde afmeting van CNV-laesies af.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Natte LMD

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde onderzoeken met een actieve controlegroep bij patiënten met natte LMD (VIEW1 en VIEW2) met een totaal van 2.412 patiënten, die behandeld werden en evalueerbaar waren op werkzaamheid (1.817 met Eylea). De leeftijd van de patiënten varieerde van 49 jaar tot 99 jaar met een gemiddelde van 76 jaar. In deze klinische onderzoeken was ongeveer 89% van de patiënten (1.616/1.817) die gerandomiseerd waren naar behandeling met Eylea 65 jaar of ouder, en ongeveer 63% (1.139/1.817) was 75 jaar of ouder. In elk onderzoek werden patiënten willekeurig (gerandomiseerd) in een verhouding van 1:1:1:1 toegewezen aan 1 van de volgende 4 doseringsregimes:

- 1) Eylea 2 mg toegediend elke 8 weken na 3 maandelijkse opstartdoses (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea 2 mg toegediend elke 4 weken (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea 0,5 mg toegediend elke 4 weken (Eylea 0,5Q4); en
- 4) ranibizumab 0,5 mg toegediend elke 4 weken (ranibizumab 0,5Q4).

In het tweede jaar van de onderzoeken kregen de patiënten nog steeds de initiële door randomisatie toegewezen dosering, maar volgens een doseringsschema dat werd aangepast op basis van de beoordeling van visuele en anatomische resultaten en met een in het protocol gedefinieerd maximumdoseringsinterval van 12 weken.

In beide onderzoeken was het primaire werkzaamheidseindpunt het aandeel van de patiënten in de ‘per-protocolset’ dat het gezichtsvermogen behield, dat wil zeggen het verlies van minder dan 15 letters aan gezichtsscherpte op week 52 vanaf baseline.

In het VIEW1-onderzoek behield op week 52 95,1% van de patiënten in de Eylea 2Q8-groep het gezichtsvermogen vergeleken met 94,4% van de patiënten in de ranibizumab 0,5Q4-groep. In het VIEW2-onderzoek behield op week 52 95,6% van de patiënten in de Eylea 2Q8-groep het gezichtsvermogen vergeleken met 94,4% van de patiënten in de ranibizumab 0,5Q4-groep. In beide onderzoeken bleek Eylea niet slechter te zijn en klinisch equivalent met de ranibizumab 0,5Q4-groep.

Gedetailleerde resultaten uit de gecombineerde analyse van beide onderzoeken worden weergegeven in tabel 2 en figuur 1 hieronder.

Tabel 2: werkzaamheidsresultaten op week 52 (primaire analyse) en week 96; gecombineerde gegevens uit de VIEW1- en VIEW2-onderzoeken^{B)}

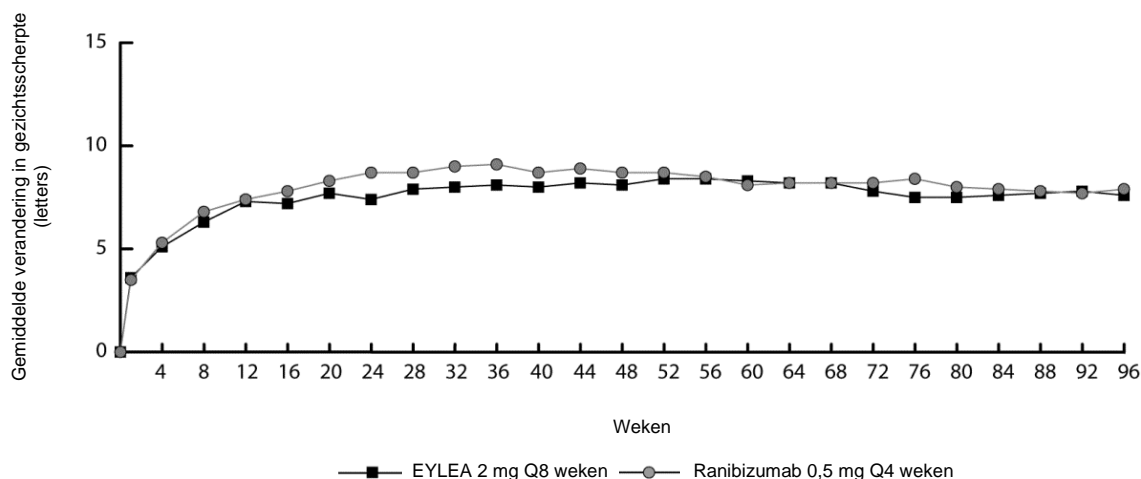
Werkzaamheidsresultaat	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg elke 8 weken na 3 maandelijkse opstartdoses) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg elke 4 weken) (N = 595)	
	Week 52	Week 96	Week 52	Week 96
Gemiddeld aantal injecties vanaf baseline	7,6	11,2	12,3	16,5
Gemiddeld aantal injecties van week 52 tot 96		4,2		4,7
Percentage patiënten met < 15 letters verlies vanaf baseline (PPS ^{A)})	95,33% ^{B)}	92,42%	94,42% ^{B)}	91,60%
Vershil ^{C)} (95%-BI) ^{D)}	0,9% (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8% (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten door ETDRS ^{A)} -letterscore ten opzichte van baseline	8,40	7,62	8,74	7,89
Vershil in LS ^{A)} -gemiddelde verandering (ETDRS-letters) ^{C)} (95%-BI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst vanaf baseline	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Vershil ^{C)} (95%-BI) ^{D)}	-1,5% (-6,8; 3,8)	1,8% (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
LS: *Least square means* (kleinstekwadratenschattingen van de gemiddelden) afgeleid met ANCOVA
PPS: Per Protocol Set

^{B)} *Full Analysis Set* (FAS, oftewel de volledige steekproef), *Last Observation Carried Forward* (LOCF, d.w.z. voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt) voor alle analyses behalve voor het percentage patiënten dat de gezichtsscherpte op week 52 had behouden, hiervoor is de PPS gebruikt.

- C) Het verschil is de waarde van de Eyleagroep min de waarde van de ranibizumabgroep. Een positieve waarde geeft aan dat de waarde van Eylea hoger is.
- D) Betrouwbaarheidsinterval (BI) berekend via normale benadering
- E) Na het begin van de behandeling met drie maandelijkse doses
- F) Een betrouwbaarheidsinterval dat volledig boven -10% ligt, indiceert non-inferioriteit van Eylea ten opzichte van ranibizumab

Figuur 1. Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte van baseline tot week 96 voor de gecombineerde gegevens van het View1- en View2-onderzoek



In een analyse van gecombineerde gegevens van VIEW1 en VIEW2 liet Eylea klinisch belangrijke veranderingen ten opzichte van baseline zien in het vooraf gespecificeerde secundaire werkzaamheidseindpunt, de *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25) zonder klinisch betekenisvolle verschillen met ranibizumab. De grootte van deze veranderingen was vergelijkbaar met de grootte die werd waargenomen in gepubliceerde onderzoeken, wat correspondeerde met een winst van 15 letters in best gecorrigeerde gezichtsscherpte (BCVA).

In het tweede jaar van de onderzoeken bleef de werkzaamheid in het algemeen gehandhaafd tot aan de laatste beoordeling op week 96, en 2-4% van de patiënten had alle injecties op maandbasis nodig, en een derde van de patiënten had ten minste één injectie met een behandelingsinterval van slechts één maand nodig.

Afnamen in het gemiddelde CNV-gebied waren duidelijk in alle dosisgroepen in beide onderzoeken.

De werkzaamheidsresultaten in alle evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, ras, gezichtsscherpte in baseline, type laesie, afmeting van de laesie) in elk onderzoek en in de gecombineerde analyse waren consistent met de resultaten in de totale populaties.

ALTAIR was een 96 weken durend multicenter, gerandomiseerd, open-label onderzoek bij 247 Japanse patiënten met behandelingsnaïeve natte LMD, opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van Eylea te beoordelen na toepassing van twee verschillende aanpassingsintervallen (2-wekelijks of 4-wekelijks) van een *treat-and-extend*-doseringsregime.

Alle patiënten kregen 3 maanden lang een maandelijkse dosis van Eylea 2 mg, gevolgd door één injectie na nog eens een interval van twee maanden. Op week 16 werden de patiënten 1:1 gerandomiseerd verdeeld in twee behandelingsgroepen: 1) Eylea *treat-and-extend* met 2-wekelijks aanpassingen en 2) Eylea *treat-and-extend* met 4-wekelijks aanpassingen. Tot verlenging of verkorting van het behandelingsinterval werd besloten op basis van visuele en/of anatomische criteria gedefinieerd in een protocol, met een maximaal behandelingsinterval van 16 weken voor beide groepen.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de gemiddelde verandering in BCVA vanaf baseline tot en met week 52. De secundaire werkzaamheidseindpunten waren het percentage patiënten dat niet ≥ 15 letters verloor en het percentage patiënten met een winst van ten minste 15 letters in BCVA vanaf baseline tot en met week 52.

Op week 52 bereikten de patiënten in de *treat-and-extend*-arm met 2-wekelijkse aanpassingen een gemiddelde toename van 9,0 letters vanaf baseline in vergelijking met 8,4 letters voor diegenen in de 4-wekelijkse aanpassingsgroep [LS gemiddeld verschil in letters (95% BI): -0,4 (-3,8; 3,0), ANCOVA]. Het percentage patiënten dat niet ≥ 15 letters verloor was in beide behandelingsgroepen vergelijkbaar (96,7% in de 2-wekelijkse en 95,9% in de 4-wekelijkse aanpassingsgroepen). Het percentage patiënten dat in week 52 een winst had van ≥ 15 letters was 32,5% in de 2-wekelijkse aanpassingsgroep en 30,9% in de 4-wekelijkse aanpassingsgroep. Het percentage patiënten dat hun behandelingsinterval verlengde tot 12 weken of langer was 42,3% in de 2-wekelijkse aanpassingsgroep en 49,6% in de 4-wekelijkse aanpassingsgroep. Bovendien werden in de 4-wekelijkse aanpassingsgroep bij 40,7% van de patiënten de intervallen tot 16 weken verlengd. Bij het laatste bezoek tot week 52, hadden 56,7% en 57,8% van de patiënten in respectievelijk de 2-wekelijkse en 4-wekelijkse aanpassingsgroepen hun volgende injectie gepland op een interval van 12 weken of langer.

In het tweede jaar van de studie bleef de werkzaamheid in het algemeen gehandhaafd tot en met de laatste beoordeling in week 96, met een gemiddelde winst vanaf de baseline van 7,6 letters voor de 2-wekelijkse aanpassingsgroep en 6,1 letters voor de 4-wekelijkse aanpassingsgroep. Het percentage patiënten dat hun behandelingsinterval verlengde tot 12 weken of langer was 56,9% in de 2-wekelijkse aanpassingsgroep en 60,2% in de 4-wekelijkse aanpassingsgroep. Bij het laatste bezoek voorafgaand aan week 96, hadden 64,9% en 61,2% van de patiënten in respectievelijk de 2-wekelijkse en 4-wekelijkse aanpassingsgroepen hun volgende injectie gepland op een interval van 12 weken of langer. Tijdens het tweede behandelingsjaar ontvingen patiënten in zowel de 2-wekelijkse als 4-wekelijkse aanpassingsgroepen respectievelijk gemiddeld 3,6 en 3,7 injecties. Gedurende de behandelingsperiode van 2 jaar ontvingen patiënten gemiddeld 10,4 injecties.

Oculaire en systemische veiligheidsprofielen waren vergelijkbaar met de veiligheid waargenomen in de hoofdstudies VIEW1 en VIEW2.

ARIES was een 104 weken durend, multicenter, gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd onderzoek bij 269 patiënten met behandelingsnaïeve natte LMD, ontworpen om de non-inferioriteit in werkzaamheid en veiligheid te beoordelen van een *treat-and-extend*-doseringsregime gestart na toediening van 3 initiële maandelijkse injecties gevolgd door een verlenging naar een 2-maandelijkse behandelingsinterval vergeleken met een *treat-and-extend*-doseringsregime gestart na het eerste jaar van de behandeling.

De ARIES-studie onderzocht ook het percentage patiënten dat meer frequente behandeling nodig had dan elke 8 weken op basis van het besluit van de onderzoeker. Van de 269 patiënten ontvingen 62 patiënten minstens één keer tijdens de looptijd van de studie een meer frequente dosering. Deze patiënten bleven in de studie, en ontvingen behandeling volgens het beste klinische oordeel van de onderzoeker maar niet frequenter dan elke 4 weken. Hun behandelingsintervallen konden daarna weer worden verlengd. Het gemiddelde behandelingsinterval na de beslissing om vaker te behandelen was 6,1 weken. De BCVA op week 104 was lager bij patiënten die ten minste één keer tijdens de looptijd van de studie een intensievere behandeling nodig hadden vergeleken met patiënten die dat niet nodig hadden en de gemiddelde verandering in BCVA van baseline tot het einde van de studie was $+2,3 \pm 15,6$ letters. Onder de patiënten die meer frequent behandeld werden, behield 85,5% het gezichtsvermogen, d.w.z. verloor minder dan 15 letters, en bij 19,4% was er een toename van 15 letters of meer. Het veiligheidsprofiel van de patiënten die meer frequent behandeld werden dan elke 8 weken was vergelijkbaar met de veiligheidsdata uit VIEW 1 en VIEW 2.

Macula-oedeem secundair aan CRVO

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea werden beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, shamgecontroleerde onderzoeken met patiënten met macula-oedeem secundair aan centrale retinale veneuze occlusie (CRVO) (COPERNICUS en GALILEO) met een

totaal van 358 patiënten die behandeld werden en evalueerbaar waren op werkzaamheid (217 met Eylea). De leeftijd van de patiënten varieerde van 22 tot 89 jaar met een gemiddelde van 64 jaar. In de CRVO-onderzoeken was ongeveer 52% (112/217) van de patiënten, die gerandomiseerd waren naar behandeling met Eylea, 65 jaar of ouder, en ongeveer 18% (38/217) was 75 jaar of ouder. In beide onderzoeken werden patiënten willekeurig (gerandomiseerd) in een verhouding van 3:2 toegewezen aan ofwel 2 mg Eylea toegediend elke 4 weken (2Q4) ofwel aan de controlegroep, die elke 4 weken sham-injecties kreeg met een totaal van 6 injecties.

Na 6 opeenvolgende maandelijks injecties kregen patiënten alleen behandeling als zij aan vooraf gespecificeerde herbehandelingscriteria voldeden, behalve de patiënten in de controlegroep in het GALILEO-onderzoek, die sham-injecties bleven krijgen ('control to control') tot week 52. Vanaf dit tijdstip werden alle patiënten behandeld indien zij aan vooraf gespecificeerde criteria voldeden.

In beide onderzoeken was het primaire werkzaamheidseindpunt het aandeel van de patiënten dat ten minste 15 letters in BCVA won op week 24 in vergelijking tot baseline. Een secundaire werkzaamheidsvariabele was de verandering in gezichtsscherpte op week 24 in vergelijking tot baseline.

Het verschil tussen de behandelgroepen was statistisch significant met hogere waarden voor Eylea in beide onderzoeken. De maximale verbetering in gezichtsscherpte werd bereikt op maand 3 met een daaropvolgende stabilisatie van de gezichtsscherpte en CRT tot maand 6. Het statistisch significante verschil werd gehandhaafd tot en met week 52.

Gedetailleerde resultaten uit de analyse van beide onderzoeken worden weergegeven in tabel 3 en figuur 2 hieronder.

Tabel 3: Werkzaamheidsresultaten op week 24, week 52 en week 76/100 (*Full Analysis Set* met LOCF^{C)}) in de COPERNICUS- en GALILEO-onderzoeken

Werkzaamheidsresultaten	COPERNICUS						GALILEO					
	24 weken		52 weken		100 weken		24 weken		52 weken		76 weken	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Controle-groep (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Controle-groep ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Controle-groep ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Controle-groep (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Controle-groep (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Controle-groep ^{G)} (N = 68)
Percentage patiënten met \geq 15 letters winst ten opzichte van baseline	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Gewogen verschil ^{A,B,E)} (95%-BI) p-waarde	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	
Gemiddelde verandering in BCVA ^{C)} zoals gemeten door ETDRS ^{C)} -letterscore ten opzichte van baseline (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)
Verskil in LS-gemiddelde ^{A,C,D,E)} (95%-BI) p-waarde	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) Verschil is Eylea 2 mg Q4 weken min controlegroep

B) Verschil en betrouwbaarheidsinterval (BI) zijn berekend met de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, aangepast voor regio (Amerika vs. de rest van de wereld voor COPERNICUS en Europa vs. Azië/gebied rond Grote Oceaan voor GALILEO) en BCVA-categorie op baseline (> 20/200 en \leq 20/200)

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

LOCF: *Last Observation Carried Forward* (voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt)

SD: Standaarddeviatie

LS: *Least square means* (kleinstekwadratenschattingen van de gemiddelden) afgeleid met ANCOVA

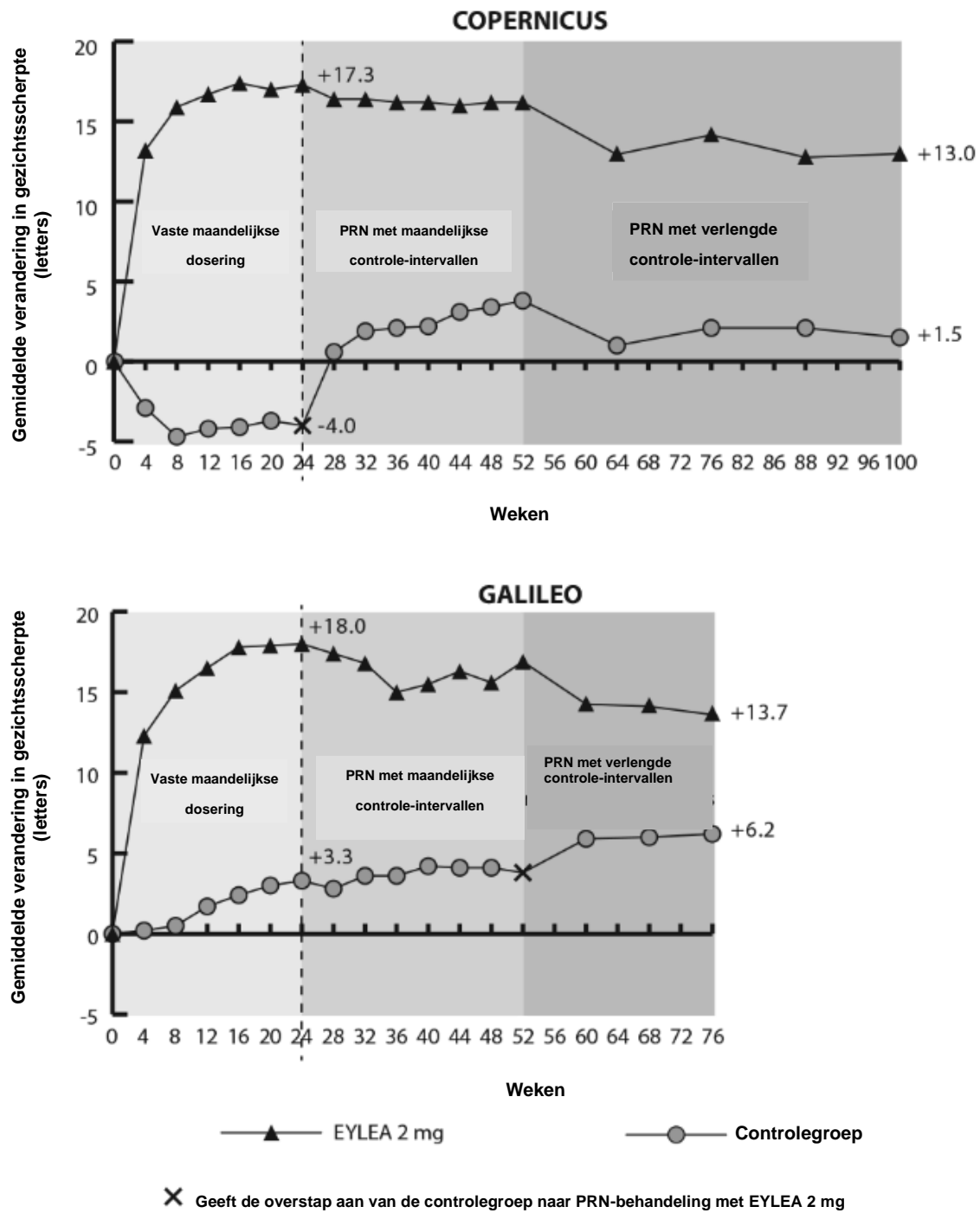
D) Het verschil in LS-gemiddelde en het betrouwbaarheidsinterval zijn gebaseerd op een ANCOVA-model met de factoren behandelgroep, regio (Amerika vs. de rest van de wereld voor COPERNICUS en Europa vs. Azië/het gebied rond de Grote Oceaan voor GALILEO) en BCVA-categorie op baseline (> 20/200 en \leq 20/200)

E) In het COPERNICUS-onderzoek konden de patiënten uit de controlegroep indien nodig Eylea krijgen, elke 4 weken vanaf week 24 tot week 52; patiënten hadden elke 4 weken een bezoek.

F) In het COPERNICUS-onderzoek kregen zowel de controlegroep als de Eylea 2 mg-patiënten indien nodig Eylea 2 mg, elke 4 weken te beginnen op week 52 tot week 96; patiënten hadden elk kwartaal een verplicht bezoek, maar konden, indien dit nodig was, elke 4 weken zijn gezien.

G) In het GALILEO-onderzoek kregen zowel de controlegroep als de Eylea 2 mg-patiënten indien nodig Eylea 2 mg, elke 8 weken te beginnen op week 52 tot week 68; patiënten hadden elke 8 weken een verplicht bezoek.

Figuur 2: Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte van baseline tot week 76/100 per behandelgroep voor de COPERNICUS- en GALILEO-onderzoeken (*Full Analysis Set*)



Bij GALILEO had 86,4% (n=89) van de Eylea-groep en 79,4% (n=54) van de sham-groep geperfundeerde CRVO op baseline. Op week 24 was dit 91,8% (n=89) in de Eylea-groep en 85,5% (n=47) in de sham-groep. Deze verhoudingen bleven gehandhaafd op week 76 met 84,3% (n=75) in de Eylea-groep en 84,0% (n=42) in de sham-groep.

In COPERNICUS had 67,5% (n=77) van de Eylea-groep en 68,5% (n=50) van de sham-groep geperfundeerde CRVO op baseline. Op week 24 was dit 87,4% (n=90) in de Eylea-groep en 58,6% (n=34) in de sham-groep. Deze verhoudingen bleven gehandhaafd op week 100 met 76,8% (n=76) in de Eylea-groep en 78% (n=39) in de sham-groep. De patiënten in de sham-groep kwamen in aanmerking voor het krijgen van Eylea vanaf week 24.

Het gunstige effect van de behandeling met Eylea op de visuele functie was vergelijkbaar in de baseline subgroepen van geperfundeerde en niet-geperfundeerde patiënten. Behandelingseffecten in andere evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, ras, gezichtsscherpte op baseline, CRVO-duur) in elk onderzoek waren over het algemeen consistent met de resultaten in de totale populaties.

In gecombineerde data-analyse van GALILEO en COPERNICUS liet Eylea klinisch relevante veranderingen vanaf baseline zien in het vooraf gespecificeerde secundaire eindpunt voor de werkzaamheid National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). De omvang van deze veranderingen was vergelijkbaar met die gezien is in gepubliceerde onderzoeken, die correspondeerde met een winst van 15 letters in best gecorrigeerde gezichtsscherpte (Best Corrected Visual Acuity; BCVA).

Macula-oedeem secundair aan BRVO

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea werden beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind onderzoek met een actieve controlegroep, met patiënten met macula-oedeem secundair aan BRVO (VIBRANT) waaronder ook Hemi-Retinal Vein Occlusion. Een totaal van 181 patiënten werd behandeld en was evalueerbaar op werkzaamheid (91 met Eylea). De leeftijd van de patiënten varieerde van 42 tot 94 jaar met een gemiddelde van 65 jaar. In het BRVO-onderzoek was ongeveer 58% (53/91) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar behandeling met Eylea 65 jaar of ouder, en ongeveer 23% (21/91) was 75 jaar of ouder. In het onderzoek werden patiënten willekeurig (gerandomiseerd) in een verhouding van 1:1 toegewezen aan ofwel 2 mg Eylea toegediend elke 8 weken na 6 initiële maandelijkse injecties ofwel laser fotocoagulatie toegediend op baseline (laser controlegroep). Patiënten in de laser controlegroep konden additionele laser fotocoagulatie ('*rescue laser treatment*' genoemd) ontvangen vanaf week 12 met een minimaal interval van 12 weken. Op basis van vooraf gespecificeerde criteria konden patiënten in de lasergroep *rescue treatment* met Eylea 2 mg vanaf week 24 ontvangen, die elke 4 weken gedurende 3 maanden toegediend werd, gevolgd door elke 8 weken.

In het VIBRANT-onderzoek was het primaire werkzaamheidseindpunt het aandeel van de patiënten dat ten minste 15 letters in BCVA won op week 24 in vergelijking tot baseline en de Eylea-groep was superieur ten opzichte van de laser controle.

Een secundair werkzaamheidseindpunt was de verandering in gezichtsscherpte op week 24 in vergelijking tot baseline, die statistisch significant in het voordeel van Eylea was in het VIBRANT-onderzoek. Het verloop van verbetering in gezichtsscherpte was snel en de piek in verbetering werd bereikt na 3 maanden met stabilisatie van het effect tot maand 12.

In de lasergroep ontvingen 67 patiënten *rescue treatment* met Eylea vanaf week 24 (actieve controlegroep/ Eylea 2 mg-groep), wat resulteerde in een verbeterde gezichtsscherpte met ongeveer 5 letters van week 24 tot 52.

Gedetailleerde resultaten uit de analyse van het VIBRANT-onderzoek worden weergegeven in tabel 4 en figuur 3 hieronder.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten op week 24 en week 52 (*Full Analysis Set* met LOCF) in het VIBRANT-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	VIBRANT			
	24 weken		52 weken	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Actieve Controle (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Actieve Controle (laser)/ Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Percentage patiënten met \geq 15 letters winst ten opzichte van baseline (%)	52,7%	26,7%	57,1%	41,1%
Gewogen verschil ^{A,B} (%) (95%-BI) p-waarde	26,6% (13,0; 40,1) p=0,0003		16,2% (2,0; 30,5) p=0,0296	
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten door ETDRS-letterscore ten opzichte van baseline (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Vershil in LS-gemiddelde ^{A,C} (95%-BI) p-waarde	10,5 (7,1; 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p=0,0035 ^{F)}	

^{A)} Verschil is Eylea 2 mg Q4 weken min laser controlegroep

^{B)} Verschil en 95%-BI zijn berekend gebruikmakend van het Mantel-Haenszel-wegingsschema, aangepast voor regio (Noord Amerika vs. Japan) en BCVA-categorie op baseline ($> 20/200$ en $\leq 20/200$)

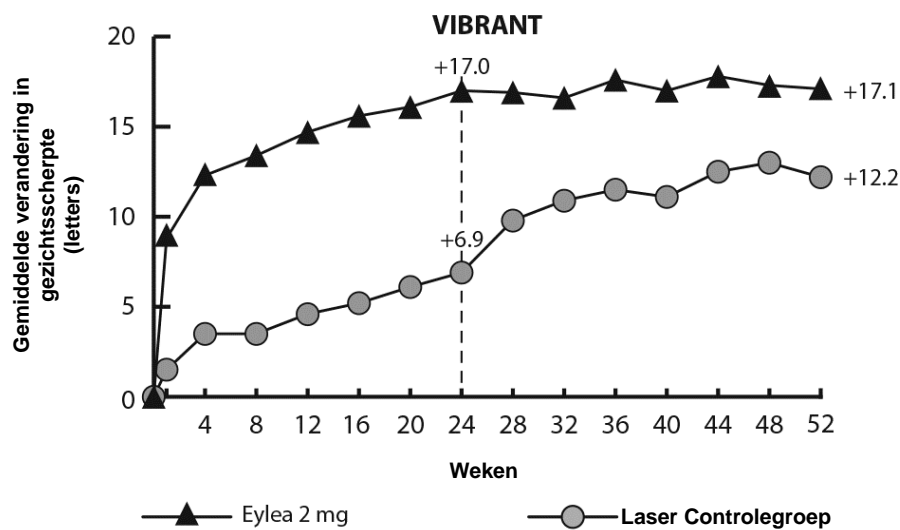
^{C)} Verschil in LS-gemiddelde en 95%-BI gebaseerd op een ANCOVA-model met behandelgroep, BCVA-categorie op baseline ($> 20/200$ en $\leq 20/200$) en regio (Noord Amerika vs. Japan) als vaste effecten, en BCVA op baseline als covariaat.

^{D)} Vanaf week 24 werd het behandelingsinterval in de Eylea behandelgroep verlengd voor alle patiënten van 4 weken naar 8 weken tot en met week 48.

^{E)} Vanaf week 24 konden patiënten in de lasergroep *rescue treatment* met Eylea ontvangen, indien er ten minste één voorgespecificeerd aanmerkingscriterium voor hen van toepassing was. In totaal ontvingen 67 patiënten in deze groep Eylea *rescue treatment*. Het vaste regime voor Eylea *rescue* was driemaal Eylea 2 mg elke 4 weken, gevolgd door injecties elke 8 weken.

^{F)} Nominale p-waarde

Figuur 3: Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten met ETDRS letterscore van baseline tot week 52 in het VIBRANT-onderzoek



Op baseline was het aandeel geperfundeerde patiënten in de Eylea- en lasergroepen respectievelijk 60% en 68%. Op 24 weken waren deze aandelen respectievelijk 80% en 67%. In de Eylea-groep werd het aandeel geperfundeerde patiënten gehandhaafd tot en met week 52. In de lasergroep, waar patiënten in aanmerking kwamen voor rescue treatment met Eylea vanaf week 24, nam het aandeel geperfundeerde patiënten toe tot 78% op week 52.

Diabetisch macula-oedeem

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea zijn beoordeeld in twee gerandomiseerde, multicentrische, dubbelgemaskeerde, actief-gecontroleerde onderzoeken bij patiënten met DME (VIVID^{DME} en VISTA^{DME}). In totaal werden 862 patiënten behandeld en geëvalueerd voor de werkzaamheid, 576 met Eylea. De leeftijd van de patiënten varieerde van 23 tot 87 jaar, met een gemiddelde van 63 jaar. In de DME-onderzoeken was ongeveer 47% (268/576) van de patiënten die gerandomiseerd waren naar behandeling met Eylea 65 jaar of ouder, en ongeveer 9% (52/576) was 75 jaar of ouder. De meeste patiënten uit beide onderzoeken hadden diabetes type II.

In beide onderzoeken waren de patiënten willekeurig toegewezen, in een verhouding van 1:1:1, aan 1 van 3 doseringsschema's:

- 1) Eylea, 2 mg eenmaal per 8 weken toegediend na 5 initiële maandelijkse injecties (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea, 2 mg eenmaal per 4 weken toegediend (Eylea 2Q4); en
- 3) maculaire laser-fotocoagulatie (actieve controle).

Vanaf week 24 kwamen patiënten die voldeden aan een vooraf gespecificeerde grenswaarde van verlies van gezichtsvermogen in aanmerking voor een aanvullende behandeling: patiënten in de Eylea-groepen konden laserbehandeling krijgen en patiënten in de controlegroep konden Eylea krijgen.

In beide onderzoeken was het primaire werkzaamheidseindpunt de gemiddelde verandering in BCVA op week 52 ten opzichte van baseline en zowel de Eylea 2Q8-groep als de Eylea 2Q4-groep vertoonde statistische significantie en waren superieur aan de controlegroep. Dit voordeel bleef tot en met week 100 gehandhaafd.

Gedetailleerde resultaten van de analyse van het VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoek zijn weergegeven in tabel 5 en figuur 4 hieronder.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten op week 52 en week 100 (*Full Analysis Set* met LOCF) in de VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoeken

Werkzaamheidsresultaten	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 weken			100 weken			52 weken			100 weken		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Actieve controle (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Actieve controle (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Actieve controle (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Actieve controle (laser) (N = 154)
Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten door ETDRS ^E -letterscore ten opzichte van baseline	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Vershil in LS gemiddelde ^{B,C,E} (97,5% BI)	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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline	33%	32%	9%	31,1%	38,2%	12,1%	31%	42%	8%	33,1%	38,3%	13,0%
Gecorrigeerd verschil ^{D,C,E} (97,5% BI)	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 Na start van de behandeling met 5 maandelijks injecties

^B Gemiddelde en BI van LS op basis van een ANCOVA-model met BCVA-baselinemeting als covariaat en een factor voor de behandelgroep. Daarnaast werd de regio (Europa/Australië vs. Japan) opgenomen als factor voor VIVID^{DME}, en een voorgeschiedenis van MI en/of CVA als een factor voor VISTA^{DME}

^C Het verschil is de Eylea-groep minus de actieve controlegroep (lasergroep)

^D Vershil met betrouwbaarheidsinterval (BI) en statistische toets is berekend met gebruik van een Mantel-Haenszel weegschema, gecorrigeerd voor de regio (Europa/Australië vs. Japan) voor VIVID^{DME} en voor een medische voorgeschiedenis van MI of CVA voor VISTA^{DME}

^E BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)

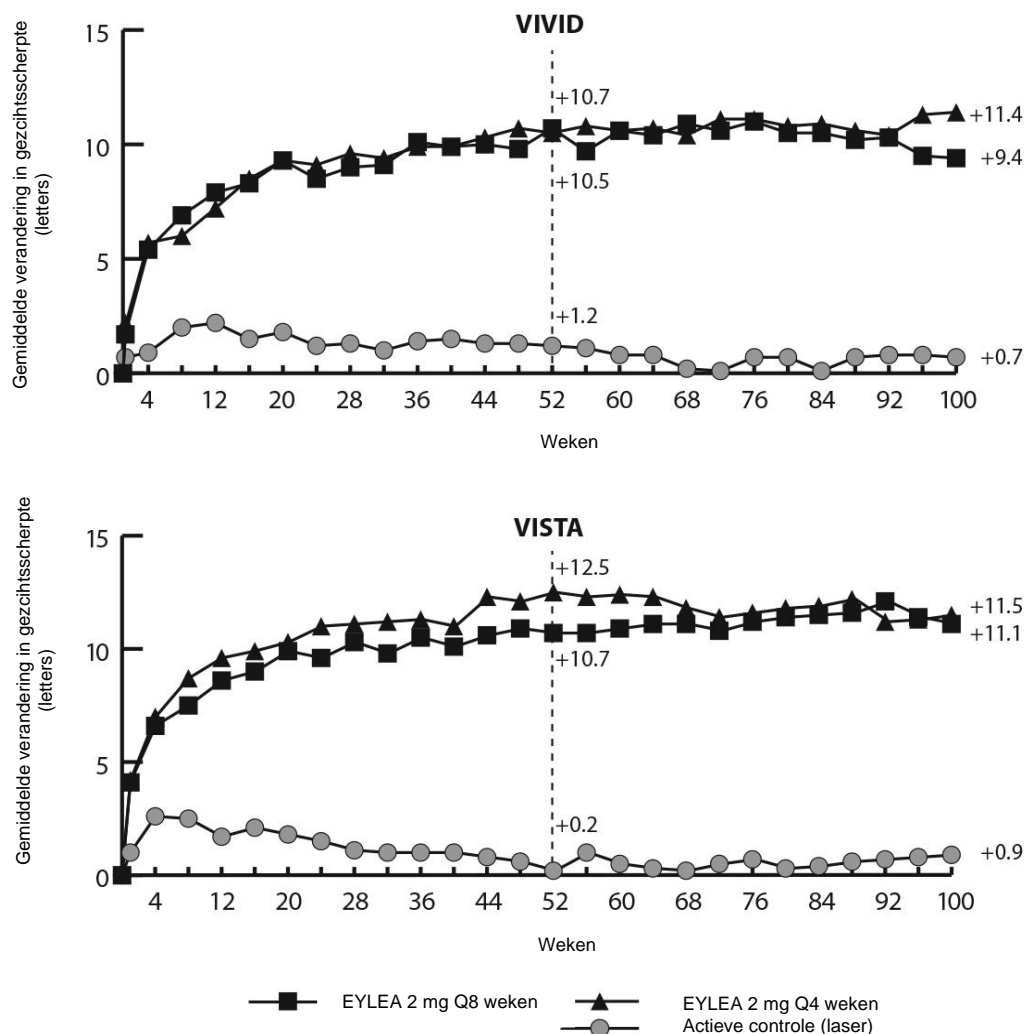
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

LOCF: *Last Observation Carried Forward*

LS: *Least square means* (kleinstekwadratenschattingen van de gemiddelden) afgeleid met ANCOVA

BI: Betrouwbaarheidsinterval

Figuur 4: Gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten door ETDRS-letterscore van baseline tot week 100 in het VIVID^{DME}- en VISTA^{DME}-onderzoek



De behandelresultaten in evalueerbare subgroepen (bijv. leeftijd, geslacht, ras, HbA1c bij baseline, visusscherpte bij baseline, eerdere anti-VEGF-behandeling) waren in elk onderzoek en in de gecombineerde analyse over het algemeen consistent met de resultaten voor de totale populaties.

In het VIVID^{DME}- en het VISTA^{DME}-onderzoek hadden respectievelijk 36 (9%) en 197 (43%) patiënten eerder een anti-VEGF-behandeling gekregen, met een wash-outperiode van 3 maanden of langer. De behandelresultaten in de subgroep met patiënten die eerder waren behandeld met een VEGF-remmer waren ongeveer gelijk aan de behandelresultaten die werden gezien bij patiënten die niet eerder met een VEGF-remmer waren behandeld.

Patiënten met bilaterale ziekte kwamen in aanmerking voor een anti-VEGF-behandeling voor hun andere oog, indien de arts dit als noodzakelijk beoordeelde. In het VISTA^{DME}-onderzoek kregen 217 (70,7%) Eylea-patiënten bilaterale Eylea-injecties tot week 100; in het VIVID^{DME}-onderzoek kregen 97 (35,8%) Eylea-patiënten een andere anti-VEGF-behandeling voor hun andere oog.

Een onafhankelijk vergelijkend onderzoek (DRCR.net Protocol T) gebruikte een flexibel doseringsregime dat gebaseerd was op precisie-OCT en gezichtsherbehandelingscriteria. Dit

behandelingsregime resulteerde in de aflibercept behandelgroep (n=224) op week 52 in gemiddeld 9,2 injecties per patiënt, wat vergelijkbaar is met het aantal toegediende doses Eylea in de 2Q8 -groep in VIVID^{DME} en VISTA^{DME}, terwijl in het algemeen de werkzaamheid van de aflibercept behandelgroep in Protocol T vergelijkbaar was met de Eylea 2Q8 - groep in VIVID^{DME} en VISTA^{DME}. In Protocol T werd een gemiddelde letterwinst van 13,3 behaald met 42% van de patiënten die tenminste 15 letters winst in gezichtsscherpte hadden ten opzichte van baseline. De veiligheidsuitkomsten lieten zien dat de algehele incidentie van oculaire en niet-oculaire bijwerkingen (inclusief ATE's) vergelijkbaar was voor alle behandelgroepen in elk van de onderzoeken en tussen de onderzoeken.

VIOLET, een 100 weken durend, multicenter, gerandomiseerd, open-label, actief gecontroleerd onderzoek bij patiënten met DME vergeleek drie verschillende doseringsregimes van Eylea 2 mg ter behandeling van DME na een behandelingsduur van ten minste één jaar op vaste intervallen, waarbij de behandeling werd gestart met 5 opeenvolgende maandelijkse doses gevolgd door een dosis elke 2 maanden. Het onderzoek evalueerde de non-inferioriteit van Eylea 2 mg gedoseerd volgens een *treat-and-extend* regime (2T&E waarbij injectie-intervallen op een minimum van 8 weken werden gehouden en geleidelijk werden verlengd op basis van klinische en anatomische uitkomsten) en Eylea 2 mg gedoseerd naar behoefte (2PRN waarbij patiënten iedere 4 weken werden gecontroleerd en een injectie kregen wanneer nodig gebaseerd op klinische en anatomische uitkomsten), vergeleken met Eylea 2 mg toegediend iedere 8 weken (2Q8) voor het tweede en derde jaar van de behandeling.

Het primaire werkzaamheidseindpunt (verandering in BCVA vanaf baseline tot week 52) was $0,5 \pm 6,7$ letters in de 2T&E groep en $1,7 \pm 6,8$ letters in de 2PRN-groep vergeleken met $0,4 \pm 6,7$ letters in de 2Q8-groep, waarbij statistische non-inferioriteit werd bereikt ($p < 0,0001$ voor beide vergelijkingen; NI- marge 4 letters). De veranderingen in BCVA vanaf baseline tot week 100 waren consistent met de resultaten van week 52: $-0,1 \pm 9,1$ letters in de 2T&E-groep en $1,8 \pm 9,0$ letters in de 2PRN-groep vergeleken met $0,1 \pm 7,2$ letters in de 2Q8-groep. Het gemiddelde aantal injecties gedurende 100 weken was 12,3, 10,0 en 11,5 voor respectievelijk 2Q8fix, 2T&E en 2PRN.

De oculaire en systemische veiligheidsprofielen in alle drie de behandelgroepen waren vergelijkbaar met de profielen zoals gezien in de centrale studies VIVID en VISTA.

In de 2T&E-groep bepaalde de onderzoeker de stappen voor de verlenging en verkorting van de injectie-intervallen; stappen van 2 weken werden aanbevolen in de studie.

Myope choroïdale neovascularisatie

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, multicenter, dubbelgemaskeerd, shamgecontroleerd onderzoek bij niet eerder behandelde, Aziatische patiënten met myope CNV. Een totaal van 121 patiënten werd behandeld en was evalueerbaar voor werkzaamheid (90 met Eylea). De leeftijd van de patiënten varieerde van 27 tot 83 jaar, met een gemiddelde van 58 jaar. In het myope CNV-onderzoek was ongeveer 36% (33/91) van de patiënten die waren gerandomiseerd naar behandeling met Eylea 65 jaar of ouder, en ongeveer 10% (9/91) was 75 jaar of ouder.

Patiënten werden willekeurig, in een verhouding 3:1, ingedeeld om ofwel 2 mg Eylea intravitreaal, ofwel sham-injecties te krijgen. De injecties werden bij de start van het onderzoek toegediend, met maandelijks aanvullende injecties indien de ziekte bleef aanhouden of terugkeerde, tot week 24, wanneer het primaire eindpunt werd beoordeeld.

Op week 24 kwamen patiënten die aanvankelijk waren ingedeeld om sham-injecties te krijgen in aanmerking om de eerste dosis Eylea te ontvangen. Hierna bleven de patiënten uit beide groepen in aanmerking komen voor aanvullende injecties indien de ziekte bleef aanhouden of terugkeerde.

Het verschil tussen de behandelgroepen was statistisch significant ten gunste van Eylea voor het primaire eindpunt (verandering in BCVA) en voor het bevestigende secundaire eindpunt voor de werkzaamheid (percentage patiënten dat ten minste 15 letters in BCVA won) op week 24, ten opzichte van baseline. De verschillen bleven voor beide eindpunten tot en met week 48 aanwezig.

Gedetailleerde resultaten van de analyse van het MYRROR-onderzoek zijn weergegeven in tabel 6 en figuur 5 hieronder.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten op week 24 (primaire analyse) en week 48 in het MYRROR-onderzoek (Full Analysis Set met LOCF^{A)})

Werkzaamheidsresultaat	MYRROR			
	24 weken		48 weken	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Sham/ Eylea 2 mg (N = 31)
Gemiddelde verandering in BCVA ^{B)} zoals gemeten door ETDRS letter score ten opzichte van baseline (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Vershil in LS-gemiddelde ^{C,D,E)} (95% BI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Percentage patiënten met ≥ 15 letters winst ten opzichte van baseline	38,9%	9,7%	50,0%	29,0%
Gewogen verschil ^{D,F)} (95% BI)	29,2% (14,4; 44,0)		21,0% (1,9; 40,1)	

^{A)} LOCF: *Last Observation Carried Forward*, d.w.z. voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt

^{B)} BCVA: *Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)
ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*
SD: standaarddeviatie

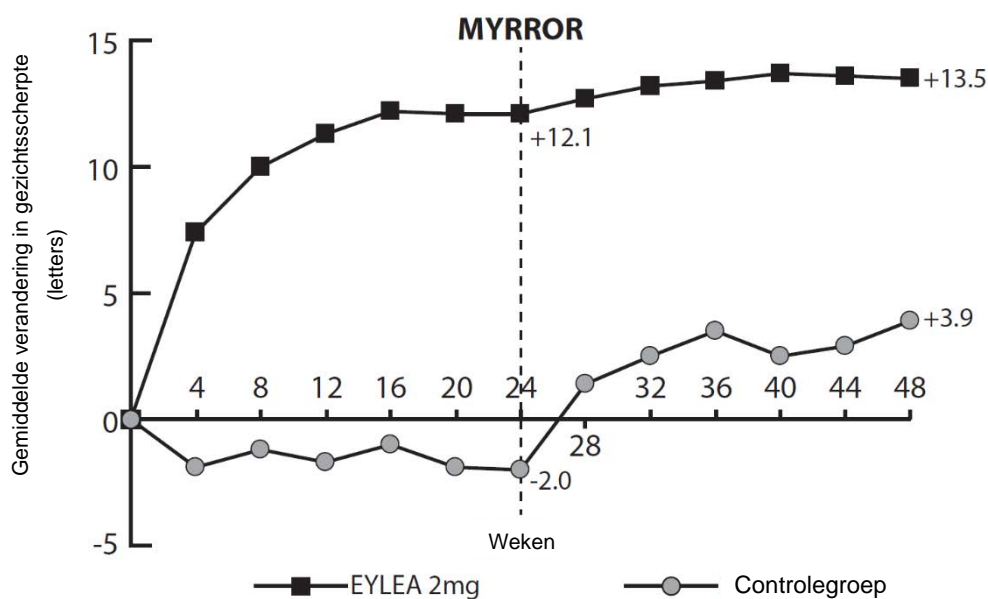
^{C)} LS-gemiddelde: Least square means (kleinstekwadratenschattingen van de gemiddelden) afgeleid met het ANCOVA-model

^{D)} BI: betrouwbaarheidsinterval

^{E)} Vershil in LS-gemiddelde en 95% BI zijn gebaseerd op een ANCOVA-model met behandelgroep en land (land-toewijzingen) als vaste effecten en de BCVA bij baseline als covariant.

^{F)} Vershil en 95% BI zijn berekend met gebruik van de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test, aangepast voor landen (land-toewijzingen)

Figuur 5: Gemiddelde verandering in gezichtsscherpte van baseline tot week 48 per behandelgroep voor het MYRROR-onderzoek (Full Analysis Set, LOCF)



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Eylea in alle subgroepen van pediatrische patiënten met natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eylea wordt rechtstreeks in het glasvocht toegediend om lokale effecten in het oog uit te oefenen.

Absorptie / Distributie

Aflibercept wordt na intravitreale toediening langzaam uit het oog opgenomen in de systemische circulatie en wordt daar hoofdzakelijk aangetroffen als inactief, stabiel complex met VEGF. Alleen ‘vrij aflibercept’ kan echter endogeen VEGF binden.

In een farmacokinetisch subonderzoek met frequente monsterafname bij 6 patiënten met neovasculaire natte LMD waren de maximale plasmaconcentraties van vrij aflibercept (systemische C_{\max}) laag, met een gemiddelde van ongeveer 0,02 microgram/ml (spreiding 0 tot 0,054) binnen 1 tot 3 dagen na een intravitreale injectie van 2 mg. Deze waren twee weken na dosering bij bijna alle patiënten niet-aantoonbaar. Aflibercept wordt niet opgehoopt in het plasma wanneer dit elke 4 weken intravitreaal wordt toegediend.

In diermodellen ligt de gemiddelde maximale plasmaconcentratie van vrij aflibercept ongeveer 50 tot 500 keer lager dan de afliberceptconcentratie die nodig is om de biologische activiteit van systemische VEGF met 50% te remmen. Hierbij werden bloeddrukveranderingen waargenomen nadat de concentraties vrij aflibercept in de circulatie ongeveer 10 microgram/ml bereikten. Deze keerden terug naar baseline toen de concentraties daalden tot onder ongeveer 1 microgram/ml. Na intravitreale toediening van 2 mg aan patiënten is de gemiddelde maximale plasmaconcentratie van vrij aflibercept naar schatting meer dan 100 maal lager dan de concentratie aflibercept die nodig is om systemische VEGF halfmaximaal te binden (2,91 microgram/ml) in een onderzoek bij gezonde vrijwilligers. Daarom zijn systemische farmacodynamische effecten, zoals bloeddrukveranderingen, niet waarschijnlijk.

In farmacokinetische subonderzoeken bij patiënten met CRVO, BRVO, DME of myope CNV was de gemiddelde C_{\max} van vrij aflibercept in plasma vergelijkbaar met waarden in het bereik van 0,03 tot 0,05 microgram/ml en individuele waarden die niet hoger waren dan 0,14 microgram/ml. Vervolgens namen de plasmaconcentraties van vrij aflibercept in plasma af tot waarden onder of dichtbij de onderste limiet van kwantificering, doorgaans binnen een week; bij alle patiënten werden niet waar te nemen concentraties bereikt vóór de volgende toediening na 4 weken.

Eliminatie

Aangezien Eylea een op eiwit gebaseerd therapeutisch middel is, zijn er geen metabolismeonderzoeken uitgevoerd.

Vrij aflibercept bindt VEGF en vormt daarmee een stabiel, inert complex. Net als bij andere grote eiwitten wordt zowel vrij als gebonden aflibercept naar verwachting door proteolytisch katabolisme geklaard.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen speciale onderzoeken met Eylea uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

De farmacokinetische analyse van patiënten in het VIEW2-onderzoek, van wie 40% een nierfunctiestoornis had (24% licht, 15% matig en 1% ernstig), bracht geen verschillen aan het licht met betrekking tot de plasmaconcentraties van het werkzame geneesmiddel na intravitreale toediening elke 4 of 8 weken.

Vergelijkbare resultaten werden waargenomen bij patiënten met CRVO in het GALILEO-onderzoek, bij patiënten met DME in het VIVID^{DME}-onderzoek en bij patiënten met myope CNV in het MYRROR-onderzoek.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Effecten bij niet-klinische onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering werden uitsluitend waargenomen na systemische blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld na intravitreale toediening bij de beoogde klinische dosering, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Erosies en ulceraties van het respiratoir epitheel van de neusschelpen bij apen die met intravitreaal aflibercept werden behandeld, werden waargenomen bij systemische blootstelling die hoger lag dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld. De systemische blootstelling op basis van de C_{max} en AUC (*area under the curve*) voor vrij aflibercept lag respectievelijk ongeveer 200 en 700 maal hoger vergeleken met overeenkomstige waarden die werden waargenomen bij mensen na een intravitreale dosering van 2 mg. Op het *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL, de grootste hoeveelheid waarbij geen bijwerking werd waargenomen) van 0,5 mg/oog bij apen lag de systemische blootstelling respectievelijk 42 en 56 maal hoger op basis van de C_{max} en AUC.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar het mutagene of carcinogene vermogen van aflibercept.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkeling bij zwangere konijnen werd een effect van aflibercept op de intra-uteriene ontwikkeling aangetoond bij intraveneuze toediening (3 tot 60 mg/kg) en bij subcutane toediening (0,1 tot 1 mg/kg). Het NOAEL voor de moeder lag respectievelijk bij de dosis van 3 mg/kg of 1 mg/kg. Een NOAEL voor de foetus werd niet vastgesteld. Bij de dosis van 0,1 mg/kg lag de systemische blootstelling op basis van de C_{max} en cumulatieve AUC voor vrij aflibercept respectievelijk ongeveer 17 en 10 maal hoger vergeleken met overeenkomstige waarden die werden waargenomen bij mensen na een intravitreale dosering van 2 mg.

Effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren werden beoordeeld als onderdeel van een 6 maanden durend onderzoek bij apen met intraveneuze toediening van aflibercept bij doses tussen 3 en 30 mg/kg. Bij alle doseringen werden het uitblijven van of een onregelmatige menstruatie in verband met veranderingen in de concentraties vrouwelijke voortplantingshormonen, en veranderingen in de spermamorfologie en -motiliteit waargenomen. Op basis van de C_{max} en AUC voor vrij aflibercept waargenomen bij de intraveneuze dosis van 3 mg/kg lag de systemische blootstelling respectievelijk ongeveer 4.900 maal en 1.500 maal hoger dan de blootstelling die bij mensen werd waargenomen na een intravitreale dosis van 2 mg. Alle veranderingen waren omkeerbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Polysorbaat 20 (E 432)
Natriumdiwaterstoffosfaat, monohydraat (voor pH-aanpassing)
Dinatriumwaterstoffosfaat, heptahydraat (voor pH-aanpassing)
Natriumchloride
Sucrose
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

De ongeopende injectieflacon mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard. Ga na opening van de injectieflacon aseptisch te werk.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Oplossing in een injectieflacon (type-I-glas) met een stop (elastomeerrubber) en een 18 G filternaald. Elke injectieflacon bevat een extraheerbaar volume van ten minste 0,1 ml. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon + 1 filternaald.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik in één oog.

De injectieflacon bevat meer dan de aanbevolen dosis van 2 mg aflibercept (equivalent aan 0,05 ml). Het teveel aan volume moet worden verwijderd vóór de toediening.

Voor toediening dient de oplossing visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en/of verkleuringen of enige afwijkingen in uiterlijk. Het geneesmiddel dient te worden afgevoerd als dit wordt geobserveerd.

Filternaald:

BD Blunt Filter (Fill) stompe optreknaald (filternaald), niet gebruiken voor injectie in de huid

De BD Blunt Filter (Fill) stompe optreknaald niet autoclaveren.

De filternaald is niet-pyrogeen. Niet gebruiken als de individuele verpakking beschadigd is.

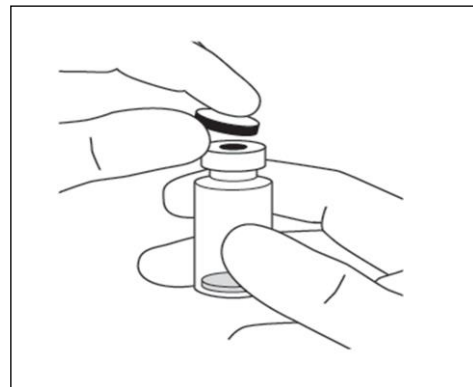
Gooi de BD Blunt Filter (Fill) stompe optreknaald na gebruik weg in een goedgekeurde naaldencontainer.

Waarschuwing: hergebruik van de filternaald kan infectie of andere ziekten/letsel veroorzaken.

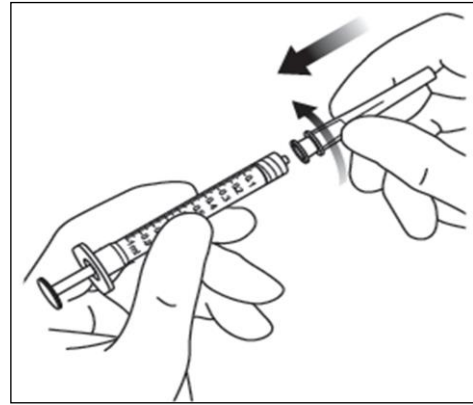
Voor de intravitreale injectie moet een injectienaald van 30 G x ½ inch worden gebruikt.

Gebruiksaanwijzing van injectieflacon:

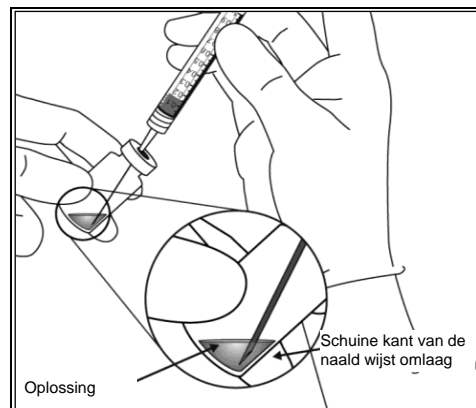
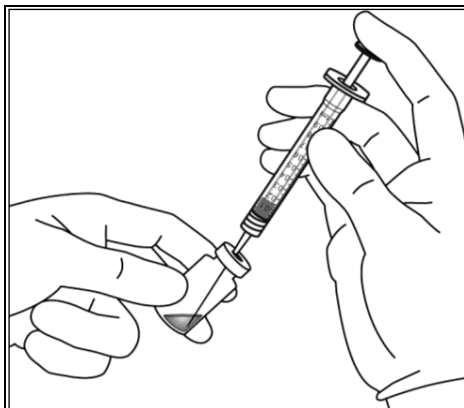
1. Verwijder de plastic dop en desinfecteer het buitenste gedeelte van de rubber stop van de injectieflacon.



2. Bevestig de in de doos meegeleverde filternaald van 18 G, 5 micron op een steriele spuit van 1 ml met Luer-lock.

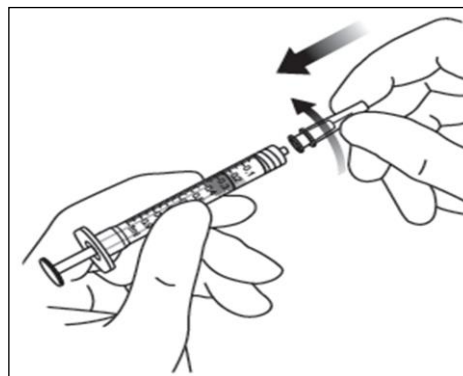


3. Druk de filternaald door het midden van de stop van de injectieflacon totdat de naald helemaal in de injectieflacon zit en de punt de bodem of de onderste rand van de injectieflacon raakt.
4. Ga aseptisch te werk terwijl u alle inhoud uit de injectieflacon met Eylea in de spuit opzuigt. Houd de injectieflacon daarbij rechtop en een beetje schuin om de volledige inhoud er gemakkelijker uit te krijgen. Om introductie van lucht te voorkomen moet u zich ervan verzekeren dat de schuingeslepen zijde van de filternaald helemaal ondergedompeld is in de vloeistof. Houd de injectieflacon schuin tijdens het terugtrekken zodat de schuingeslepen zijde van de naald ondergedompeld blijft in de vloeistof.

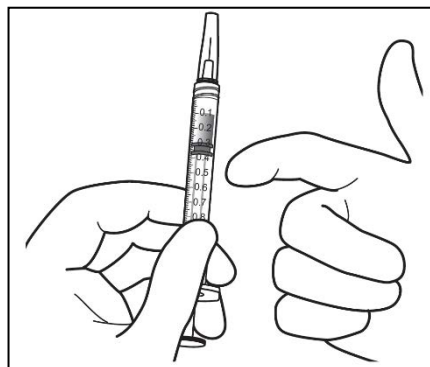


5. Zorg ervoor dat de zuiger voldoende is teruggetrokken bij het legen van de injectieflacon om de filternaald volledig te kunnen legen.
6. Verwijder de filternaald en gooi deze op de daarvoor bestemde manier weg. N.B.: de filternaald mag niet worden gebruikt voor intravitreale injecties.

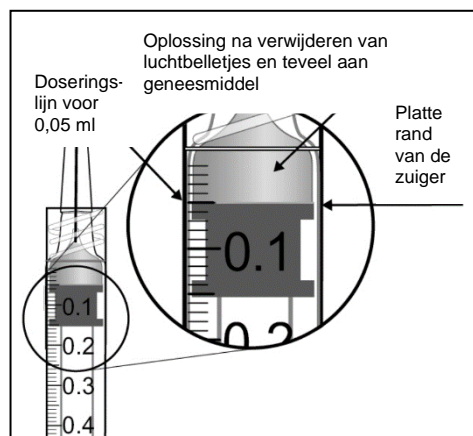
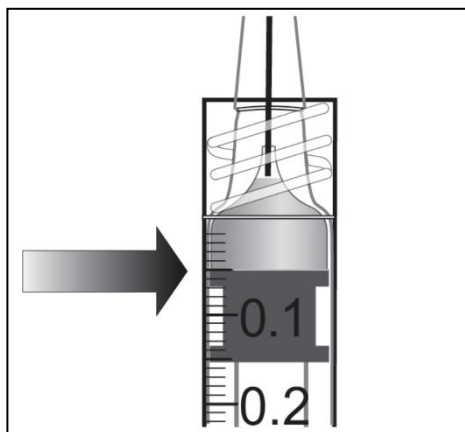
7. Ga aseptisch te werk terwijl u een injectienaald van 30 G x ½ inch stevig op de Luer-locktip van de spuit draait.



8. Controleer, terwijl u de spuit met de naald omhoog houdt, of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Indien er belletjes in zitten, tikt u voorzichtig met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven gaan.



9. Verwijder alle luchtbelletjes en een teveel aan geneesmiddel door de zuiger langzaam in te drukken totdat de platte rand van de zuiger zich op één lijn bevindt met de doseringslijn op de spuit die 0,05 ml aangeeft.



10. De injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Extractie van meerdere doses uit één injectieflacon kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/797/002

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2012

Datum van laatste verlenging: 13 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 114,3 mg aflibercept*.

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 30,1 mg aflibercept in 0,263 ml oplossing. Dit levert een bruikbare hoeveelheid op voor het toedienen van een enkele dosis van 0,07 ml die 8 mg aflibercept bevat.

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 21 mg aflibercept in 0,184 ml oplossing. Dit levert een bruikbare hoeveelheid op voor het toedienen van een enkele dosis van 0,07 ml die 8 mg aflibercept bevat.

* Aflibercept is een fusie-eiwit bestaande uit delen van extracellulaire domeinen van de humane VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor)-receptoren 1 en 2 gefuseerd met het Fc-gedeelte van humaan IgG1, geproduceerd in Chinese-hamsterovarium (CHO)-K1-cellen met behulp van recombinant DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere tot licht opake, kleurloos tot lichtgele, iso-osmotische oplossing met pH 5,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eylea is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van

- neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD) (zie rubriek 5.1)
- visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Eylea mag uitsluitend worden toegediend door een bevoegde arts die ervaring heeft met intravitreale injecties.

Dosering

De aanbevolen dosis is 8 mg aflibercept, equivalent aan 0,07 ml oplossing. De dosering is dezelfde voor de nLMD en de DME indicaties. Voor de dosis van 8 mg is het gebruik van Eylea 114,3 mg/ml vereist.

De behandeling met Eylea wordt geïnitieerd met één injectie per maand voor 3 opeenvolgende doses. De injectie-intervallen kunnen daarna worden verlengd tot elke 4 maanden op basis van het oordeel van de arts betreffende de visuele en/of anatomische uitkomsten. Daarna kunnen de behandelingsintervallen verder worden verlengd tot 5 maanden, zoals bij een *treat-and-extend*-

doseringsregime, terwijl stabiele visuele en/of anatomische uitkomsten behouden blijven (zie rubriek 5.1).

Als de visuele en/of anatomische uitkomsten verslechteren, moet het behandelingsinterval dienovereenkomstig verkort worden op basis van het oordeel van de arts. Het kortste interval tussen 2 injecties is 2 maanden tijdens de onderhoudsfase.

Maandelijkse toedieningen van Eylea 8 mg gedurende meer dan 3 opeenvolgende doses zijn niet onderzocht.

De frequentie van controlebezoeken moet worden gebaseerd op de toestand van de patiënt en naar het oordeel van de arts. Voor gevallen waarin behandeling niet mag worden gegeven, zie rubriek 4.4.

Speciale populaties

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. De beschikbare gegevens wijzen er niet op dat de dosis Eylea voor deze patiënten moet worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Ouderen

De beschikbare gegevens wijzen er niet op dat de dosis Eylea voor deze patiënten moet worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea 114,3 mg/ml bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Eylea 114,3 mg/ml bij pediatrische patiënten voor de indicaties nLMD en DME.

Wijze van toediening

Eylea is uitsluitend bestemd voor intravitreale injectie.

Intravitreale injecties moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de medische standaarden en toepasselijke richtlijnen door een bevoegde arts die ervaring heeft met het toedienen van intravitreale injecties. In het algemeen moet worden gezorgd voor adequate anesthesie en asepsis, inclusief topicaal breed spectrum ontsmettingsmiddel (d.w.z. povidonjodium aangebracht op de perioculaire huid, het ooglid en het oogoppervlak). Chirurgische handdesinfectie, steriele handschoenen, een steriele doek en een steriel ooglidspeculum (of equivalent) worden aanbevolen.

De injectienaald dient 3,5 tot 4,0 mm posterieur aan de limbus in het corpus vitreum te worden ingebracht, terwijl de horizontale meridiaan wordt vermeden en gericht wordt op het centrum van de oogbol. Het injectievolume van 0,07 ml wordt dan toegediend. Voor volgende injecties dient een andere positie op de sclera te worden gekozen.

Onmiddellijk na de intravitreale injectie moeten patiënten worden gecontroleerd op verhoging van de intraoculaire druk. Een gepaste controle kan bestaan uit een controle op perfusie van de discus nervi optici of tonometrie. Indien nodig moeten steriele instrumenten voor paracentese beschikbaar zijn.

Na de intravitreale injectie moeten patiënten de instructie krijgen alle symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen (bijv. oogpijn, roodheid van het oog, fotofobie, wazig zien), onmiddellijk te melden.

Elke injectieflacon of voorgevulde spuit mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van maar één oog.

Na injectie moet al het ongebruikte product of afvalmateriaal worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor instructies over het omgaan met het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Oculaire of perioculaire infectie.
- Actieve ernstige intraoculaire ontsteking.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Reacties gerelateerd aan intravitreale injecties

Intravitreale injecties, inclusief die met Eylea, zijn in verband gebracht met endoftalmitis, intraoculaire ontstekingen, retinaloslating, retinascheur en traumatisch cataract (zie rubriek 4.8). Bij het toedienen van Eylea moeten altijd de juiste aseptische injectietechnieken worden toegepast. Patiënten moeten de instructie krijgen alle symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen of alle bijwerkingen die hierboven zijn genoemd, onmiddellijk te melden en moeten passend worden behandeld.

Verhoogde intraoculaire druk

Voorbijgaande verhogingen van de intraoculaire druk zijn waargenomen binnen 60 minuten na een intravitreale injectie, inclusief die met Eylea (zie rubriek 4.8). Daarom moet zowel de intraoculaire druk als de perfusie van de discus nervi optici worden gecontroleerd en passend worden behandeld. Er moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen bij patiënten met slecht gereguleerd glaucoom (injecteer Eylea niet bij een intraoculaire druk ≥ 30 mmHg).

Immunogeniciteit

Aangezien dit een therapeutisch eiwit betreft, is er een potentieel voor immunogeniciteit met aflibercept (zie rubriek 5.1). Patiënten moeten geïnstrueerd worden alle klachten en symptomen van intraoculaire ontsteking, zoals pijn, fotofobie of roodheid, te melden omdat dit een klinisch teken kan zijn dat aan overgevoeligheid kan worden toegeschreven.

Systemische effecten

Systemische ongewenste voorvallen, inclusief niet-oculaire bloedingen en arteriële trombotische voorvallen zijn gemeld na intravitreale injectie van VEGF-remmers en er is een theoretisch risico dat deze gerelateerd zijn aan VEGF-remming (zie rubriek 4.8).

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid bij de behandeling van patiënten met nLMD en DME met een voorgeschiedenis van beroerte, transiënte ischemische aanvallen of myocardinfarct in de voorafgaande 6 maanden. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

Bilaterale behandeling

De veiligheid en werkzaamheid van bilaterale behandeling met Eylea 114,3 mg/ml per oog zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.1). Als bilaterale behandeling tegelijkertijd wordt uitgevoerd, zou dit kunnen leiden tot een verhoogde systemische blootstelling, wat het risico op systemische ongewenste voorvallen zou kunnen verhogen.

Gelijktijdig gebruik van andere anti-VEGF

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van Eylea met andere anti-VEGF-geneesmiddelen (systemisch of oculair).

Onthouding van de behandeling

De behandeling mag niet worden gegeven in het geval van:

- een vermindering in de best-corrected visual acuity (BCVA) van ≥ 30 letters vergeleken met de laatste beoordeling van de gezichtsscherpte
- regmatogene retinaloslating of maculagaten van stadium 3 of 4
- een retinascheur
- een subretinale bloeding waarbij het centrum van de fovea is betrokken, of als de omvang van de bloeding $\geq 50\%$ van het totale laesiegebied betreft
- een uitgevoerde of geplande intraoculaire operatie in de voorgaande of volgende 28 dagen.

Scheur in het retina-pigmentepitheel

Risicofactoren die in verband worden gebracht met de ontwikkeling van een scheur in het retina-pigmentepitheel (RPE-blad) na anti-VEGF-behandeling voor nLMD, zijn onder andere loslating van het RPE-blad met een grote afmeting en/of hoge intensiteit. Wanneer een behandeling met aflibercept wordt gestart, moet bij patiënten met deze risicofactoren voor het ontwikkelen van scheuren in het RPE-blad voorzichtigheid worden betracht.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste intravitreale injectie met Eylea 114,3 mg/ml (zie rubriek 4.6).

Patiëntengroepen met beperkte gegevens

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling met Eylea van diabetespatiënten met een HbA1c hoger dan 12% of met proliferatieve diabetische retinopathie.

Eylea is niet onderzocht bij patiënten met actieve systemische infecties of bij patiënten met gelijktijdige oogaandoeningen, zoals loslating van de retina of maculagat. Er is ook geen ervaring met de behandeling met Eylea bij diabetespatiënten met hypertensie die niet onder controle is gebracht. De arts dient rekening te houden met dit gebrek aan informatie bij het behandelen van dergelijke patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste intravitreale injectie met Eylea 114,3 mg/ml.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van aflibercept bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Op basis van zeer beperkte gegevens bij de mens kan aflibercept in lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden. Aflibercept is een groot eiwitmolecuul en de verwachting is dat de hoeveelheid medicatie die door het kind wordt opgenomen minimaal zal zijn. De effecten van aflibercept op een pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt, zijn niet bekend.

Uit voorzorg wordt borstvoeding tijdens het gebruik van Eylea 114,3 mg/ml niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens. Resultaten van dieronderzoek met hoge systemische blootstelling duiden erop dat aflibercept de vruchtbaarheid bij mannetjes en vrouwtjes kan verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Injectie met Eylea heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vanwege mogelijke tijdelijke visusstoornis geassocieerd met de intravitale injectie of het oogonderzoek. Patiënten mogen niet autorijden en geen machines gebruiken voordat hun gezichtsfunctie voldoende is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen waren cataract (8,2%), retinabloeding (3,6%), verhoogde intraoculaire druk (2,8%), glasvochtbloeding (1,2%), subcapsulair cataract (0,9%), nucleair cataract (0,6%), retinaloslatting (0,6%) en retinascheur (0,5%).

De meest frequent waargenomen bijwerkingen bij de met Eylea 114,3 mg/ml behandelde patiënten waren cataract (8,2%), gereduceerd scherpzien (4,4%), glasvochttroebeling (4,0%), conjunctivabloeding (3,8%), glasvochtloslating (3,7%), retinabloeding (3,6%), verhoogde intraoculaire druk (2,8%) en oogpijn (2,0%).

Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in de 3 klinische onderzoeken was vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met Eylea 114,3 mg/ml (N = 1217) en met Eylea 40 mg/ml (N = 556), en bij patiënten met nLMD en DME.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheidspopulatie in 3 klinische fase II/III-onderzoeken (CANDELA, PULSAR, PHOTON) bestond in totaal uit 1217 patiënten die met Eylea 114,3 mg/ml werden behandeld.

De hieronder beschreven veiligheidsgegevens omvatten alle bijwerkingen, waarvan het redelijkerwijs mogelijk is dat er een causale relatie bestaat met de injectieprocedure of het geneesmiddel.

De bijwerkingen zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Alle tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die in fase II/III-onderzoeken zijn gemeld bij patiënten met nLMD of DME die met Eylea 114,3 mg/ml werden behandeld

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid*		
Oogaandoeningen	Cataract, Intraoculaire druk verhoogd, Glasvochttroebeling, Glasvochtloslating, Glasvochtbloeding, Retinabloeding, Scherpzien gereduceerd, Oogpijn, Conjunctiva bloeding, Keratitis punctata Abrasie van de cornea,	Retinaloslating, Retinascheur, Scheur in retina-pigmentepitheel, Loslating van retina pigmentepitheel, Uveïtis, Iritis, Iridocyclitis, Vitritis, Corticaal Cataract, Nucleair Cataract, Subcapsulair Cataract, Cornea-erosie, Wazig zicht, Pijn op de injectieplaats, Het gevoel een vreemd voorwerp in de ogen te hebben, Traanproductie verhoogd, Injectieplaatsbloeding, Conjunctiva hyperemie, Ooglidoedeem, Oculaire hyperemie, Injectieplaatsirritatie	Cornea-oedeem, lenticulaire troebelingen, retinadegeneratie, ooglidirritatie

* Er zijn gevallen van overgevoeligheid gemeld inclusief huiduitslag, pruritus en urticaria.

De volgende bijwerkingen van Eylea 40 mg/ml worden ook als te verwachten beschouwd bij Eylea 114,3 mg/ml, maar zijn niet gemeld in de klinische onderzoeken met Eylea 114,3 mg/ml: abnormaal gevoel in het oog, cornea-epitheeldefect, verschijnselen van ontsteking in de voorste oogkamer, endoftalmitis, blindheid, traumatisch cataract, hypopyon, ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Productklassegerelateerde bijwerkingen

Arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) zijn bijwerkingen die mogelijk zijn gerelateerd aan systemische VEGF-remming. Er bestaat een theoretisch risico dat ATE's, inclusief beroerte en myocardiinfarct, optreden na intravitreaal gebruik van VEGF-remmers. In klinische onderzoeken met aflibercept werd een lage incidentie van ATE's waargenomen bij patiënten met nLMD en DME. Bij alle indicaties werd geen opmerkelijk verschil gevonden tussen de groepen die behandeld waren met Eylea 114,3 mg/ml en de vergelijkingsgroepen behandeld met Eylea 40 mg/ml.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Door overdosering met een vergroot injectievolume kan de intraoculaire druk toenemen. Daarom moet in geval van overdosis de intraoculaire druk worden gecontroleerd en moet een passende behandeling worden gestart indien de behandelend arts dit nodig acht (zie rubriek 4.4 en 6.6).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oftalmologica / antineovascularisatiemiddelen, ATC-code: S01LA05

Aflibercept is een recombinant fusie-eiwit bestaande uit delen van extracellulaire domeinen van humane VEGF-receptor 1 en 2 gefuseerd met het Fc-gedeelte van humane IgG1.

Aflibercept wordt geproduceerd in Chinese-hamsterovarium (CHO)-K1-cellen met behulp van recombinante DNA-technologie.

Werkingsmechanisme

Vasculaire endotheliale groeifactor-A (VEGF-A) en placentale groeifactor (PlGF) zijn leden van de VEGF-familie van angiogene factoren die kunnen fungeren als krachtige mitogene en chemotactische factoren en vasculaire permeabiliteitsfactoren voor endotheelcellen. VEGF werkt via twee receptortyrosinekinasen, VEGFR-1 en VEGFR-2, aanwezig op het oppervlak van endotheelcellen. PlGF bindt alleen aan VEGFR-1, dat ook aanwezig is op het oppervlak van leukocyten. Een overmatige activering van deze receptoren door VEGF-A kan leiden tot pathologische neovascularisatie en overmatige vasculaire permeabiliteit. PlGF kan onafhankelijk fungeren om VEGFR-1 te activeren om een ontstekingsreactie in de retina te bevorderen, en het is bekend dat PlGF toeneemt in pathologische toestanden, zoals nLMD, diabetische retinopathie (DR), DME en retinale veneuze occlusie (RVO).

Farmacodynamische effecten

Aflibercept werkt als oplosbare lokreceptor die VEGF-A en PlGF met een hogere affiniteit dan hun natuurlijke receptoren bindt, en daardoor de binding en activering van deze verwante VEGF-receptoren kan remmen.

Uit dieronderzoek blijkt aflibercept pathologische neovascularisatie en vasculaire lekkage te kunnen voorkomen in een aantal verschillende modellen van oogaandoeningen.

nLMD

nLMD wordt gekenmerkt door pathologische choroïdale neovascularisatie (CNV). Lekkage van bloed en vocht door CNV kan retina-oedeem en/of sub-/intraretinale bloeding veroorzaken, wat verlies van de gezichtsscherpte tot gevolg heeft.

De farmacodynamische effecten van aflibercept 114,3 mg/ml, toegediend elke 12 (8Q12) en elke 16 (8Q16) weken, worden beschreven in vergelijking met aflibercept 40mg/ml, toegediend elke 8 (2Q8) voor de nLMD indicatie. De effecten worden getoond als een verandering in CNV-grootte vanaf baseline tot week 12; de verandering in totaal laesiegebied van baseline tot week 48, 60 en 96 en de verandering in centrale retinadikte (CRT) vanaf baseline.

In de gepoolde groep patiënten behandeld met 8Q12 of 8Q16 bedroegen de verminderingen in CNV-grootte (LS-gemiddelde, gebaseerd op een gemengd model voor herhaalde metingen [MMRM]) op week 12 -1,63 mm² vergeleken met -1,17 mm² voor patiënten behandeld met 2Q8.

Tabel 2: Farmacodynamische parameter (Full Analysis Set) in het PULSAR-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Verandering in totaal laesiegebied vanaf baseline [mm²]				
LS-gemiddelde ^A	12	-0,55		-0,30
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS-gemiddelde (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS-gemiddelde (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
LS-gemiddelde (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A LS-gemiddelde, BI en p-waarde gebaseerd op een MMRM met meting van best-corrected visual acuity (BCVA) bij baseline als covariaat, behandelgroep als factor, bezoek- en stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) als vaste factoren alsook termen voor de interactie tussen baseline-BCVA en bezoek en voor de interactie tussen behandeling en bezoek.

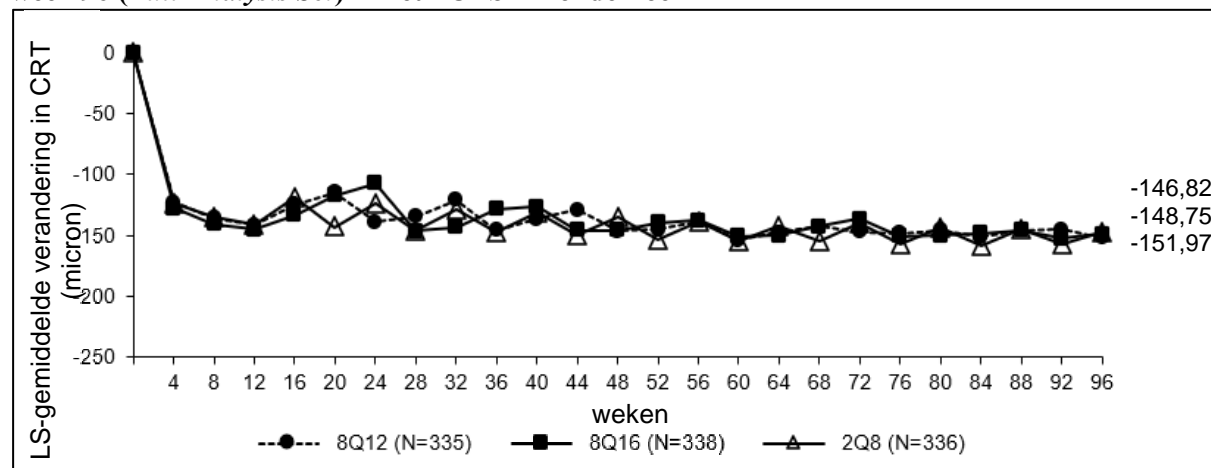
^B Absoluut verschil is respectievelijk Eylea 8Q12- of 8Q16-groep minus 2Q8-groep.

BI: Betrouwbaarheidsinterval

LS: Least square (kleinste kwadraat)

SD: Standaarddeviatie

SE: Standaardfout

Figuur 1: LS-gemiddelde verandering in centrale retinadikte (CRT) vanaf baseline tot en met week 96 (Full Analysis Set) in het PULSAR-onderzoek

DME

Diabetisch macula-oedeem wordt gekenmerkt door verhoogde vaatpermeabiliteit en schade aan de retinacapillairen, wat kan leiden tot verminderde gezichtsscherpte.

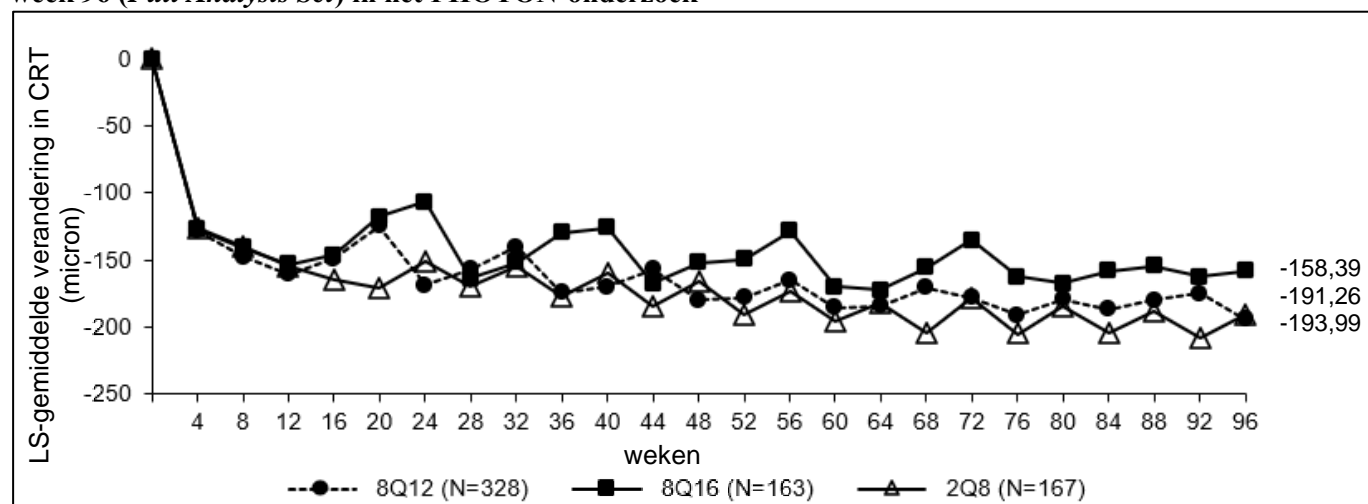
De farmacodynamische effecten van aflibercept 114,3 mg/ml, toegediend elke 12 (8Q12) en elke 16 (8Q16) weken, worden beschreven in vergelijking met aflibercept 40mg/ml, toegediend elke 8 weken (2Q8) voor de DME indicatie. Deze effecten worden getoond als een verandering in lekkagegebied vanaf baseline tot week 48, 60 en 96.

Tabel 3: Farmacodynamische parameter (Full Analysis Set) in het PHOTON-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Verandering in lekkagegebied^A vanaf baseline [mm²]				
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	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: gebaseerd op fluoresceïne angiografie meting

SD: Standaarddeviatie

Figuur 2: LS-gemiddelde verandering in centrale retinadikte (CRT) vanaf baseline tot en met week 96 (Full Analysis Set) in het PHOTON-onderzoek

Immunogeniciteit

Na toediening van Eylea 114,3 mg/ml gedurende 96 weken werden bij 2,5% tot 4,4% van de patiënten behandeld voor DME en nLMD, antilichamen als gevolg van de behandeling gedetecteerd. Er werd geen effect van de antilichamen waargenomen op gebied van farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

nLMD

Onderzoeksdoelstellingen

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea 114,3 mg/ml zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek (PULSAR) bij patiënten met behandelingsnaïeve nLMD.

De primaire doelstelling was om te bepalen of behandeling met Eylea 114,3 mg/ml met intervallen van 12 (8Q12) of 16 (8Q16) weken leidt tot een non-inferieure verandering in BCVA (*Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)) vergeleken met Eylea 40 mg/ml elke 8 weken bij patiënten met nLMD.

De secundaire doelstellingen waren het bepalen van het effect van Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml op anatomische en andere visuele maatstaven van respons, en om de veiligheid, immunogeniciteit en farmacokinetiek van aflibercept te evalueren.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering vanaf baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) gemeten door de *early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS)-letterscore op week 48.

De belangrijke secundaire eindpunten waren de verandering in BCVA vanaf baseline op week 60 en het percentage patiënten zonder intraretinaal vocht (IRF) en zonder subretinaal vocht (SRF) in het centrale subveld op week 16.

Verdere secundaire eindpunten waren onder andere het percentage patiënten dat ten minste 15 letters winst in BCVA had vanaf baseline op week 48, het percentage patiënten dat een ETDRS-letterscore van ten minste 69 (equivalent aan ongeveer 20/40 Snellen) bereikte op week 48 en de verandering in de National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) totale score vanaf baseline op week 48.

In het PULSAR-onderzoek werden in totaal 1009 patiënten behandeld. De patiënten werden in een verhouding van 1:1:1 toegewezen aan 1 van 3 parallele behandelingsgroepen:

1. Eylea 114,3 mg/ml, toegediend elke 12 weken (8Q12),
2. Eylea 114,3 mg/ml, toegediend elke 16 weken (8Q16),
3. Eylea 40 mg/ml, toegediend elke 8 weken (2Q8),

Alle patiënten kregen 3 initiële injecties van de toegewezen dosis, met intervallen van 4 weken.

Volgens het onderzoeksprotocol werd het interval van de 8Q12- en 8Q16-groepen verkort indien aan beide van de volgende criteria werd voldaan:

1. >5 letters verlies in BCVA vanaf week 12, en
2. >25 micron toename in centrale retinadikte (CRT) vanaf week 12 of nieuwe foveale bloeding of nieuwe foveale neovascularisatie.

Onafhankelijk of de intervallen verkort of behouden werden tijdens het 1^{ste} jaar, kwamen volgens het onderzoeksprotocol alle patiënten in de 8Q12- en 8Q16-groepen, met ingang van week 52 in aanmerking voor intervalverlenging (in stappen van 4 weken) indien aan de volgende criteria werd voldaan:

1. <5 letters verlies in BCVA vanaf week 12, en
2. geen vocht in het centrale subveld op OCT (optical coherence tomography), en
3. geen nieuw optreden van foveale bloeding of foveale neovascularisatie.

Voor patiënten die niet voldeden aan de criteria voor verkorting of verlenging van het interval, werd het behandelingsinterval gehandhaafd. Het minimuminterval tussen de injecties was 8 weken in alle groepen.

Patiënten met bilaterale ziekte kwamen in aanmerking voor een behandeling met Eylea 40 mg/ml of een ander anti-VEGF-geneesmiddel in hun andere oog.

Kenmerken van de patiënten bij baseline

De leeftijd van de patiënten liep uiteen van 50 tot 96 jaar met een gemiddelde van 74,5 jaar.

Respectievelijk ongeveer 92% (309/335) en 87% (295/338) van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de 8Q12- en 8Q16-groepen, was 65 jaar of ouder en ongeveer 51% (172/335) en 51% (171/338) was 75 jaar of ouder.

Resultaten

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 48 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) en 7,0 (6,9) injecties.

Op week 48 hield 79,4% van de patiënten in de 8Q12-groep intervallen van 12 weken aan en in de 8Q16-groep hield 76,6% van de patiënten intervallen van 16 weken aan.

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 60 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) en 9,0 (8,8) injecties.

Op week 60, werd het behandelingsinterval van 43,1% van de patiënten in de 8Q12-groep verlengd naar 16 weken en bij 38,5% van de patiënten in de 8Q16-groep werd het behandelingsinterval verlengd tot 20 weken.

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 96 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) en 13,0 (12,8) injecties.

Op week 96, hadden 71% van de patiënten in de gepoolde 8Q12 en 8Q16-groepen een behandelingsinterval van ≥ 16 weken bereikt, 46,8% van de patiënten een behandelingsinterval van ≥ 20 weken en 27,8% van de patiënten een behandelingsinterval van 24 weken, met behoud van de visuele en anatomische uitkomsten.

Behandeling met 8Q12 en 8Q16 bleek non-inferieur en klinisch equivalent te zijn met behandeling met 2Q8 wat betreft het primaire werkzaamheidseindpunt ‘gemiddelde verandering in BCVA op week 48’ en het belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunt ‘gemiddelde verandering in BCVA op week 60’. Het behandelingseffect van Eylea 114,3 mg/ml met betrekking tot de gemiddelde verandering in BCVA werd behouden tot en met week 96.

Verder bleek behandeling met Eylea (gepoolde 8Q12- en 8Q16-groepen) superieur te zijn aan behandeling met 2Q8 in termen van het belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunt ‘percentage patiënten zonder intraretinaal vocht (IRF) en zonder subretinaal vocht (SRF) in het centrale subveld op week 16’ (zie tabel 4).

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van het PULSAR-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Verandering in BCVA ten opzichte van baseline zoals gemeten door ETDRS-letterscore ^D				
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS-gemiddelde (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Verschil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-waarde (eenzijdige non-inferioriteits- test met een marge van 4 letters) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS-gemiddelde (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Verschil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-waarde (eenzijdige non-inferioriteits- test met een marge van 4 letters) ^{A,B}		0,0002	<0,0001	
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
LS-gemiddelde (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Verschil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-1,01 (-2,82;0,80)	-1,08 (-2,87;0,71)	
Patiënten zonder IRF en zonder SRF in het centrale subveld ^D				
Percentage (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		11,7% (5,3%, 18,2%)		
p-waarde (eenzijdige superioriteitstest) _{B, C}		0,0002		
Percentage (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		11,7% (4,5%; 18,9%)	7,5% (0,1%; 14,8%)	
Percentage (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		0,0% (-6,6%; 6,7%)	-2,2% (-8,9%; 4,4%)	
Percentage (LOCF)	96	69,6%	63,6%	66,5%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		3,0% (-4,1%; 10,1%)	-3,0% (-10,2%; 4,2%)	

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Patiënten die een ETDRS-letterscore van ten minste 69 hebben bereikt (equivalent met ongeveer 20/40 Snellen) ^D				
Percentage (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-0,2% (-6,6%; 6,2%)	-2,2% (-8,4%; 4,0%)	
Percentage (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-1,1% (-7,5%; 5,3%)	-2,3% (-8,7%; 4,1%)	
Percentage (LOCF)	96	53,3%	53,1%	56,7%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-2,7% (-9,4% ;4,0%)	-2,4% (-9,1%; 4,2%)	
Patiënten met een winst van ten minste 15 letters in BCVA vanaf baseline ^D				
Percentage (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-1,7% (-7,8%; 4,3%)	-0,9% (-7,0%; 5,1%)	
Percentage (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		0,1% (-6,2%; 6,3%)	-0,7% (-6,9%; 5,5%)	
Percentage (LOCF)	96	22,2%	22,8%	24,2%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-2,4% (- 8,4%;3,6%)	-2,0% (-8,0%; 4,1%)	
Laatst beoogde behandelingsinterval				
Patiënten op ≥Q12 behandelingsinterval ^E				
Percentage (gepoolde 8Q12- en 8Q16- groepen)	96	87,8%		n/a
Percentage		86,6%	89,0%	n/a
Patiënten op ≥Q16 behandelingsinterval ^E				
Percentage (gepoolde 8Q12- en 8Q16- groepen)	96	71,0%		n/a
Percentage		63,6%	78,4%	n/a
Patiënten op ≥Q20 behandelingsinterval ^E				
Percentage (gepoolde 8Q12- en 8Q16- groepen)	96	46,8%		n/a
Percentage		40,5%	53,1%	n/a
Patiënten op ≥Q24 behandelingsinterval ^E				
Percentage (gepoolde 8Q12- en 8Q16- groepen)	96	27,8%		n/a
Percentage		24,7%	30,8%	n/a

^A LS-gemiddelde, BI en p-waarde gebaseerd op een MMRM met meting van best-corrected visual acuity (BCVA) bij baseline als covariaat, behandelgroep als factor, bezoek- en stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) als vaste factoren alsook termen voor de interactie tussen baseline-BCVA en bezoek en voor de interactie tussen behandeling en bezoek.

^B Absoluut verschil is respectievelijk Eylea 8Q12- of 8Q16-groep minus 2Q8-groep.

^C Mantel-Haenszel gewogen behandelverschil met stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) en BI berekend via normale benadering.

^D Full Analysis Set (FAS, oftewel de volledige steekproef)

^E Safety analysis set; patiënten die beschouwd worden als 'completer' voor het respectievelijke tijdstip.

BI: Betrouwbaarheidsinterval

LOCF: Last Observation Carried Forward (d.w.z. voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt)

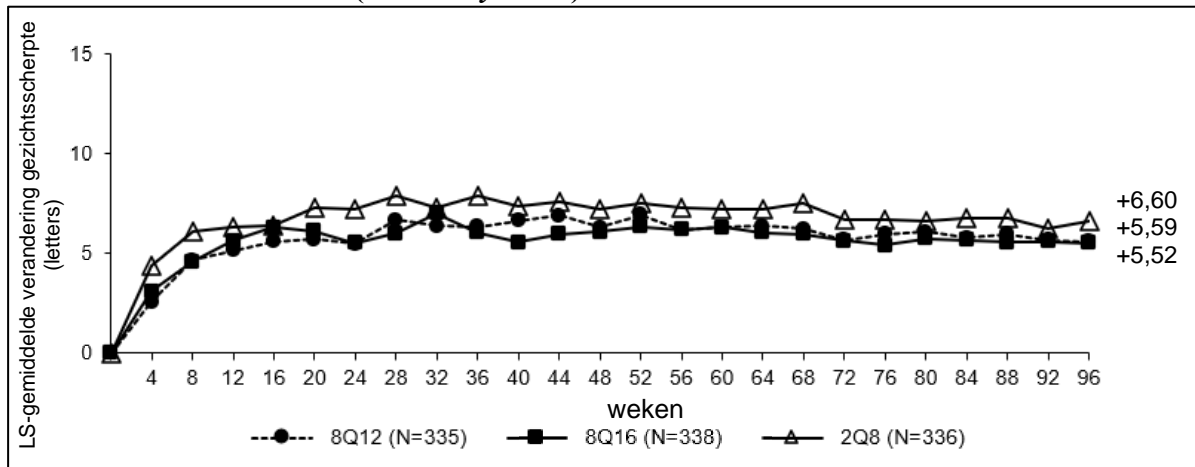
LS: Least square (kleinste kwadraat)

SD: Standaarddeviatie

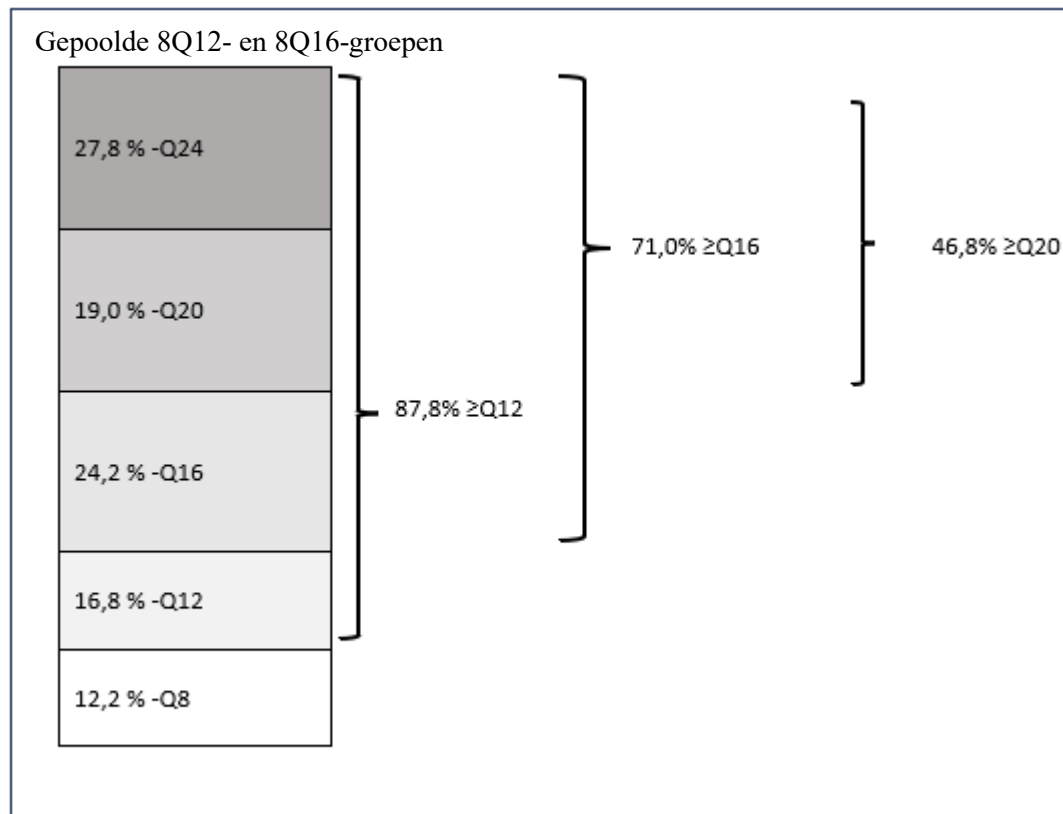
SE: Standaardfout

De behandelingsintervallen werden geanalyseerd op vooraf bepaalde verkennende wijze.

Figuur 3: LS-gemiddelde verandering in BCVA, zoals gemeten met de ETDRS-letterscore vanaf baseline tot en met week 96 (*Full Analysis Set*) in het PULSAR-onderzoek



Figuur 4: Laatste geplande behandelingsinterval op week 96



Aflibercept in alle doseringen (8Q12, 8Q16, 2Q8) liet een betekenisvolle toename zien vanaf baseline in het vooraf gespecificeerde secundaire werkzaamheidseindpunt ‘National Eye Institute Visual Function Questionnaire’ (NEI VFQ-25).

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen gevonden tussen de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen in verandering van de NEI VFQ-25 totale score op week 48 en op week 96 vanaf baseline.

De werkzaamheidsresultaten in evalueerbare subgroepen voor leeftijd, geslacht, geografische regio, etniciteit, ras, baseline-BCVA, en type laesie waren consistent met de resultaten in de totale populatie. Werkzaamheid bleef over het algemeen behouden tot en met week 96.

DME

Onderzoeksdoelstellingen

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea 114,3 mg/ml werden beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek (PHOTON) bij patiënten met DME.

De primaire doelstelling was om te bepalen of behandeling met Eylea 114,3 mg/ml met intervallen van 12 (8Q12) of 16 (8Q16) weken non-inferieure verandering in BCVA oplevert vergeleken met Eylea 40 mg/ml elke 8 weken.

De secundaire doelstellingen waren het bepalen van het effect van Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml op anatomische en andere visuele maatstaven van respons, en het evalueren van de veiligheid, immunogeniciteit en farmacokinetiek van aflibercept.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering vanaf baseline in (BCVA) gemeten door de *early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS)-letterscore op week 48.

Eén belangrijk secundair eindpunt was de verandering in BCVA vanaf baseline op week 60.

Verdere secundaire eindpunten waren onder andere het percentage patiënten dat ten minste 15 letters winst in BCVA had vanaf baseline op week 48, het percentage patiënten dat een ETDRS-letterscore van ten minste 69 (equivalent aan ongeveer 20/40 Snellen) bereikte op week 48 en de verandering in de National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) totale score vanaf baseline op week 48.

In het PHOTON-onderzoek werden in totaal 658 patiënten behandeld. De patiënten werden in een verhouding van 2:1:1 toegewezen aan 1 van 3 parallelle behandelingsgroepen:

1. Eylea 114,3 mg/ml, toegediend elke 12 weken (8Q12),
2. Eylea 114,3 mg/ml, toegediend elke 16 weken (8Q16),
3. Eylea 40 mg/ml, toegediend elke 8 weken (2Q8),

Alle patiënten in de 8Q12- en de 8Q16-groep kregen 3 initiële injecties en alle patiënten in de 2Q8-groep kregen 5 initiële injecties met intervallen van 4 weken.

Volgens het onderzoeksprotocol van de 8Q12- en de 8Q16-groep, moest het interval worden verkort indien aan beide van de volgende criteria werd voldaan:

1. >10 letters verlies in BCVA vanaf week 12, samen met aanhoudende of verslechterende DME, en
2. >50 micron toename in CRT vanaf week 12.

Onafhankelijk of de intervallen verkort of behouden werden tijdens het 1^{ste} jaar, kwamen volgens het onderzoeksprotocol alle patiënten in de 8Q12- en 8Q16-groepen, met ingang van week 52 in aanmerking voor intervalverlenging (in stappen van 4 weken) indien aan de volgende criteria werd voldaan:

1. <5 letters verlies in BCVA vanaf week 12, en
2. CRT <300 micron op SD-OCT (of <320 micron indien gemeten inclusief RPE).

Voor patiënten die niet voldeden aan de criteria voor verkorting of verlenging van het interval, werd het behandelingsinterval gehandhaafd. Het minimuminterval tussen de injecties was 8 weken in alle groepen.

Patiënten met bilaterale ziekte kwamen in aanmerking voor een behandeling met Eylea 40 mg/ml in hun andere oog.

Kenmerken van de patiënten bij baseline

De leeftijd van de patiënten liep uiteen van 24 tot 90 jaar met een gemiddelde van 62,3 jaar.

Respectievelijk ongeveer 44% (143/328) en 44% (71/163) van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de 8Q12- en 8Q16-groepen, was 65 jaar of ouder en ongeveer 11% (36/328) en 14% (14/163) was 75 jaar of ouder.

Het gedeelte van patiënten dat reeds eerder voor DME behandeld werd was vergelijkbaar in de verschillende behandelingsarmen (43,6% in de 8Q12- en de 8Q16-groep en 44,3% in de 2Q8-groep)

Resultaten

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 48 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) en 8,0 (7,9) injecties.

Op week 48, hield 91,0% van de patiënten in de 8Q12-groep intervallen van 12 weken aan en in de 8Q16-groep hield 89,1% van de patiënten intervallen van 16 weken aan.

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 60 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) en 10,0 (9,8) injecties. Op week 60, werd het behandelingsinterval van 42,6% van de patiënten in de 8Q12-groep verlengd naar 16 weken en bij 34,2% van de patiënten in de 8Q16-groep werd het behandelingsinterval verlengd tot 20 weken.

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 96 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) en 14,0 (13,8) injecties.

Op week 96, hadden 72,4% van de patiënten in de gepoolde 8Q12 en 8Q16-groepen een behandelingsinterval van ≥ 16 weken bereikt, 44,3% van de patiënten een behandelingsinterval van ≥ 20 weken en 26,8% van de patiënten een behandelingsinterval van 24 weken, met behoud van de visuele en anatomische uitkomsten.

Behandeling met Eylea (zowel 8Q12- als 8Q16-groep) bleek niet-inferieur en klinisch equivalent te zijn met behandeling met 2Q8 wat betreft het primaire werkzaamheidseindpunt 'gemiddelde verandering in BCVA op week 48' en het belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunt 'gemiddelde verandering in BCVA op week 60'. Het behandelingseffect van Eylea 114,3 mg/ml met betrekking tot de gemiddelde verandering in BCVA werd behouden tot en met week 96.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van het PHOTON-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Verandering in BCVA van baseline zoals gemeten door ETDRS-letterscore ^D				
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS-gemiddelde (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-waarde (eenzijdige non-inferioriteits-test met een marge van 4 letters) ^{A,B}		<0,0001	0,0031	
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS-gemiddelde (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-waarde (eenzijdige non-inferioriteits-test met een marge van 4 letters) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
LS-gemiddelde (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27;1,05)	
Patiënten die een ETDRS-letterscore van ten minste 69 hebben bereikt (equivalent met ongeveer 20/40 Snellen) ^D				
Percentage (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		2,45% (-6,47%; 11,36%)	-0,67% (-11,16%; 9,82%)	
Percentage (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		4,34% (-4,72%; 13,40%)	1,63% (-8,91%; 12,17%)	
Percentage (LOCF)	96	66,9%	61,3%	63,0%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		4,01% (-4,99%; 13,01%)	-1,51% (-11,91%; 8,89%)	

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Patiënten met een winst van ten minste 15 letters in BCVA vanaf baseline ^D				
Percentage (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-4,64% (-12,30%; 3,02%)	-7,14% (-15,45%; 1,17%)	
Percentage (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-5,01% (-13,04%; 3,02%)	-10,78% (-19,27%; -2,29%)	
Percentage (LOCF)	96	24,5%	19,6%	26,1%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-1,88% (-10,03% ;6,28%)	-7,07% (-15,94%; 1,80%)	
Laatst beoogde behandelingsintervallen				
Patiënten op ≥Q12 behandelingsinterval ^E				
Verhouding (gepoolde 8Q12- en 8Q16-groepen)	96	92,9%		n/a
Percentage		91,8%	95,0%	n/a
Patiënten op ≥Q16 behandelingsinterval ^E				
Percentage (gepoolde 8Q12- en 8Q16- groepen)	96	72,4%		n/a
Percentage		64,1%	87,8%	n/a
Patiënten op ≥Q20 behandelingsinterval ^E				
Percentage (gepoolde 8Q12- en 8Q16- groepen)	96	44,3%		n/a
Percentage		43,0%	46,8%	n/a
Patiënten op ≥Q24 behandelingsinterval ^E				
Percentage (gepoolde 8Q12- en 8Q16- groepen)	96	26,8%		n/a
Percentage		23,8%	32,4%	n/a

^A LS-gemiddelde, BI en p-waarde gebaseerd op een MMRM met meting van best-corrected visual acuity (BCVA) bij baseline als covariaat, behandelgroep als factor, bezoek- en stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) als vaste factoren alsook termen voor de interactie tussen baseline-BCVA en bezoek en voor de interactie tussen behandeling en bezoek.

^B Absoluut verschil is respectievelijk Eylea 8Q12- of 8Q16-groep minus 2Q8-groep.

^C Mantel-Haenszel gewogen behandelverschil met stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) en BI berekend via normale benadering.

^D Full Analysis Set (FAS, oftewel de volledige steekproef)

^E Safety analysis set; patiënten die beschouwd worden als 'completer' voor het respectievelijke tijdstip.

BI: Betrouwbaarheidsinterval

LOCF: Last Observation Carried Forward (d.w.z. voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt)

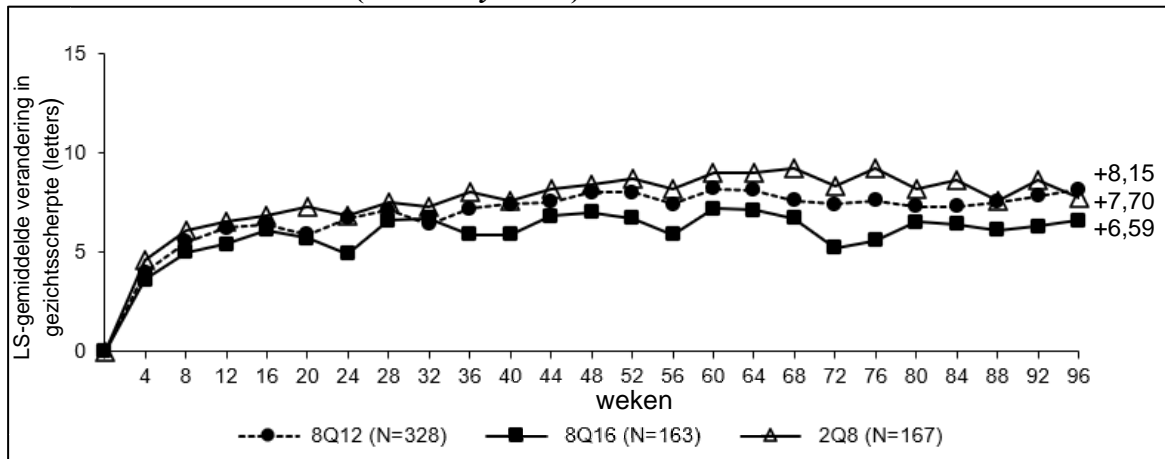
LS: Least square (kleinste kwadraat)

SD: Standaarddeviatie

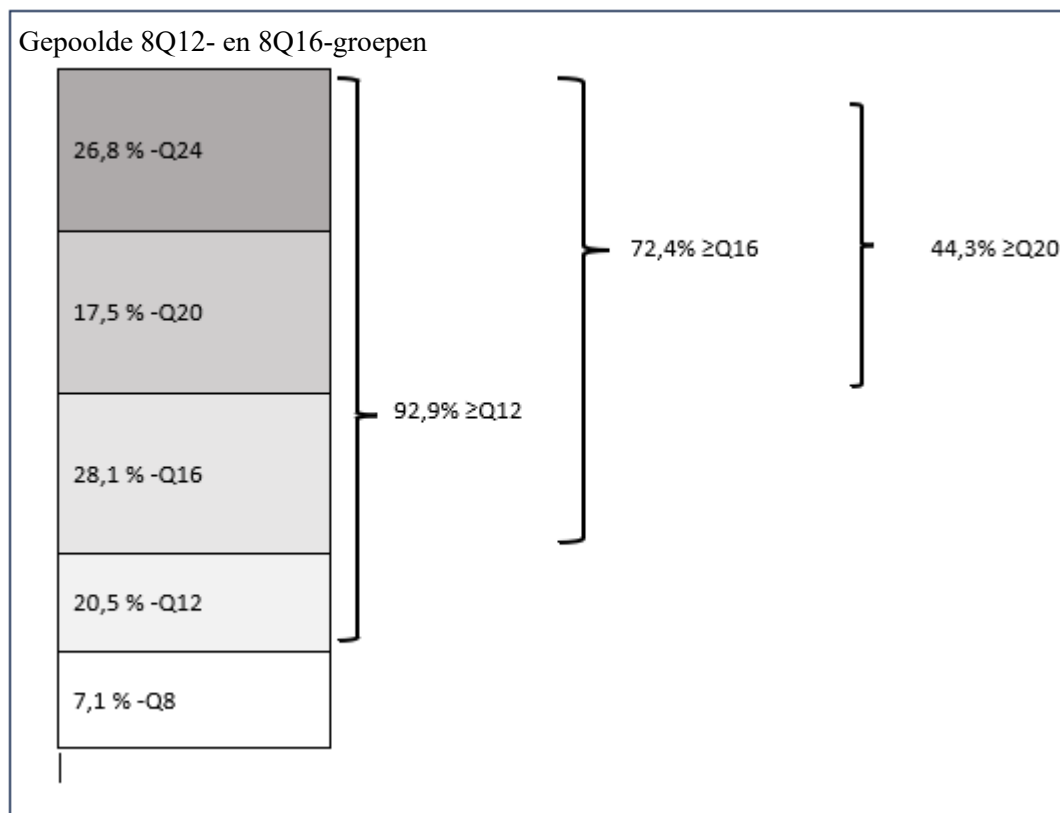
SE: Standaardfout

De behandelingsintervallen werden geanalyseerd op vooraf bepaalde verkennende wijze.

Figuur 5: LS-gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten met de ETDRS-letterscore vanaf baseline tot en met week 96 (*Full Analysis Set*) in het PHOTON-onderzoek



Figuur 6: Laatste geplande behandelingsinterval op week 96



Eylea in alle doseringen (8Q12, 8Q16, 2Q8) liet een betekenisvolle verbetering zien vanaf baseline in het vooraf gespecificeerde secundaire werkzaamheidseindpunt ‘National Eye Institute Visual Function Questionnaire’ (NEI VFQ-25).

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen gevonden tussen de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen in verandering van NEI VFQ-25 totale score op week 48 en week 96 vanaf baseline.

De werkzaamheidsresultaten in evalueerbare subgroepen voor leeftijd, geslacht, geografische regio, etniciteit, ras, baseline-BCVA, en baseline-CRT en eerdere DME-behandeling waren consistent met de resultaten in de totale populatie.

Werkzaamheid bleef meestal behouden tot en met week 96.

De behandel effecten in de subgroep van eerder behandelde patiënten waren vergelijkbaar met de effecten die werden gezien bij patiënten die behandelingsnaïef waren.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelen Agentschap heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met aflibercept in alle subgroepen van pediatrische patiënten met nLMD en DME (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/Distributie

Aflibercept wordt na intravitreale toediening langzaam uit het oog opgenomen in de systemische circulatie en wordt daar hoofdzakelijk aangetroffen als inactief, stabiel complex met VEGF. Echter alleen ‘vrij aflibercept’ kan endogeen VEGF binden.

Na unilaterale intravitreale toediening van 8 mg aflibercept bedroeg de gemiddelde (SD) C_{max} van vrij aflibercept in plasma 0,25 (0,21) mg/l, en was de mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie 1 dag, bij de gecombineerde nLMD- en DME-populatie. De accumulatie van vrij aflibercept in plasma na 3 initiële maandelijkse doses was minimaal. Daarna werd geen verdere accumulatie waargenomen. Deze gegevens worden eveneens ondersteund door populatiefarmacokinetische analyse.

Eliminatie

Aflibercept is een op eiwit gebaseerd therapeutisch middel en er zijn geen metabolismeonderzoeken uitgevoerd.

Aflibercept ondergaat naar verwachting eliminatie door zowel het doelgemedieerde karakter via binding aan vrij endogeen VEGF en metabolisme via proteolyse. De mediane tijd tot het bereiken van laatst kwantificeerbare concentratie vrij aflibercept in plasma voor 8 mg dat intravitreaal werd toegediend, was 3 weken.

Nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen speciale onderzoeken met Eylea 114,3 mg/ml uitgevoerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

De systemische blootstellingen aan aflibercept van patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis waren vergelijkbaar met die van patiënten met een normale nierfunctie. Beperkte gegevens bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis toonden geen invloed op de systemische blootstellingen aan aflibercept vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Erosies en ulceraties van het respiratoir epitheel van de neusschelpen bij apen die met intravitreaal aflibercept werden behandeld, werden waargenomen bij systemische blootstelling die hoger lag dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld. De systemische blootstelling voor vrij aflibercept lag ongeveer 26 en 33 maal hoger op basis van de C_{max} en AUC (*area under the curve*) vergeleken met overeenkomstige waarden bij volwassen patiënten na een intravitreale dosis van 8 mg. Op het *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL, de grootste hoeveelheid waarbij geen bijwerking werd waargenomen) van 0,5 mg/oog bij apen lag de systemische blootstelling 3,2 en 3,8 maal hoger op basis van de C_{max} en AUC vergeleken met overeenkomstige waarden bij volwassen patiënten.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar het mutagene of carcinogene potentieel van aflibercept.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkeling bij drachtige konijnen werd een effect van aflibercept op de intra-uteriene ontwikkeling aangetoond bij intraveneuze toediening (3 tot 60 mg/kg) en bij subcutane toediening (0,1 tot 1 mg/kg). Het NOAEL voor de moeder lag respectievelijk bij de

dosis van 3 mg/kg of 1 mg/kg. Een NOAEL voor de foetus werd niet vastgesteld. Bij de dosis van 0,1 mg/kg lag de systemische blootstelling voor vrij aflibercept ongeveer 1,0 en 1,0 maal op basis van de C_{\max} en cumulatieve AUC vergeleken met overeenkomstige waarden bij volwassen patiënten na een intravitreale dosis van 8 mg.

Effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren werden beoordeeld als onderdeel van een 6 maanden durend onderzoek bij apen met intraveneuze toediening van aflibercept bij doses tussen 3 en 30 mg/kg. Bij alle doseringen werden het uitblijven van of een onregelmatige menstruatie in verband met veranderingen in de concentraties vrouwelijke voortplantingshormonen, en veranderingen in de spermamorfologie en -motiliteit waargenomen. Op basis van de C_{\max} en AUC voor vrij aflibercept waargenomen bij de intraveneuze dosis van 3 mg/kg lag de systemische blootstelling respectievelijk ongeveer 377 maal en 104 maal hoger dan de blootstelling bij mensen na een intravitreale dosis van 8 mg. Alle veranderingen waren omkeerbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Argininehydrochloride
Histidinehydrochloridemonohydraat
Histidine
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voorafgaand aan het gebruik mag ongeopende injectieflacon gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de blisterverpakking en de buitenverpakking bewaren, ter bescherming tegen licht.

Voorafgaand aan het gebruik mag de ongeopende blister gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie

Injectieflacon (type-I-glas) met een grijze rubber stop (chlorobutyl), verzegeld met een aluminium dop met wit deksel, en een 18 G filternaald van 5 micron.

Elke injectieflacon bevat 0,263 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon en 1 filternaald.

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Voorgevulde spuit (type-I-glas) met een grijze zuigerstop (elastomeerrubber), een witte Luer-lock-adapter met een grijze tipdop (elastomeerrubber) en een blauw OcuClick-doseersysteem (PC/ABS-plastic).

Elke voorgevulde spuit bevat 0,184 ml oplossing.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie

De injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik in één oog. Extractie van meerdere doses uit één injectieflacon kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten.

Niet gebruiken indien de verpakking of de componenten ervan over de houdbaarheidsdatum zijn, beschadigd zijn of als ermee geknoeid is.

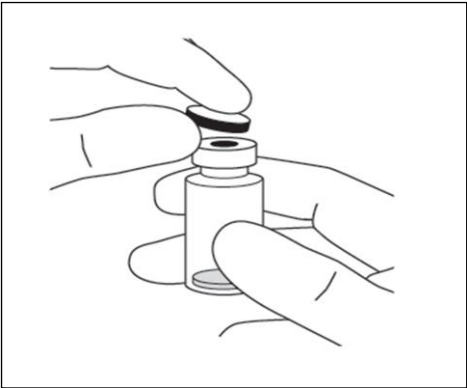
Controleer het etiket op de injectieflacon om zeker te weten dat u de beoogde sterkte Eylea gebruikt.

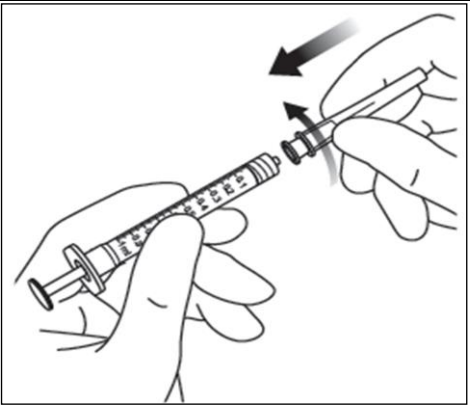
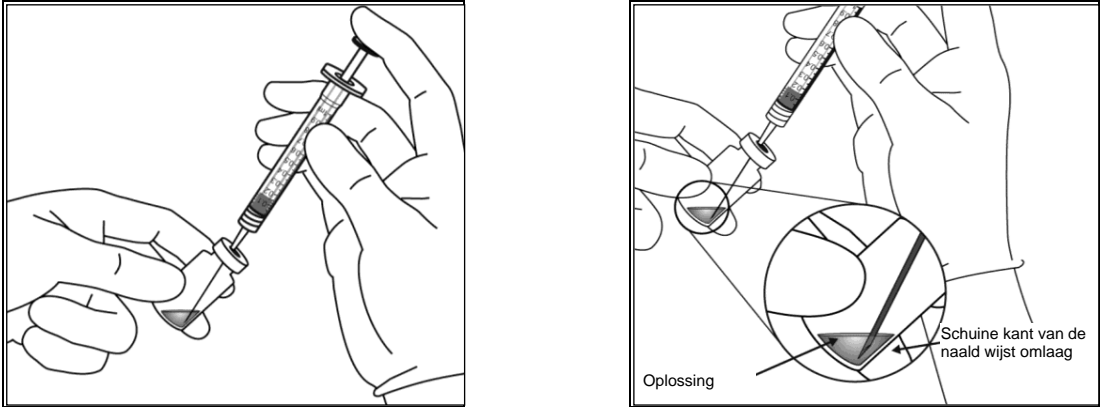
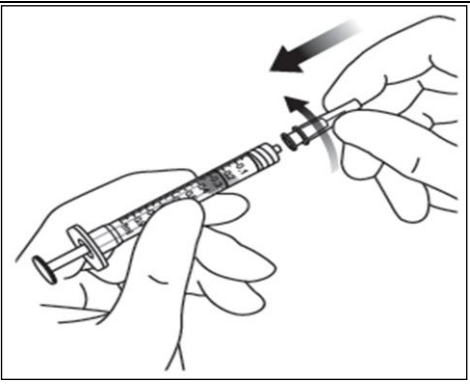
Voor de dosis van 8 mg is het gebruik van de flacon met Eylea 114,3 mg/ml vereist.

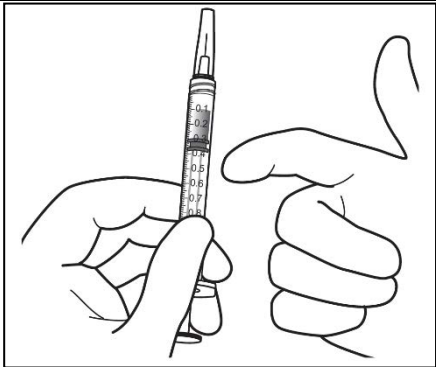
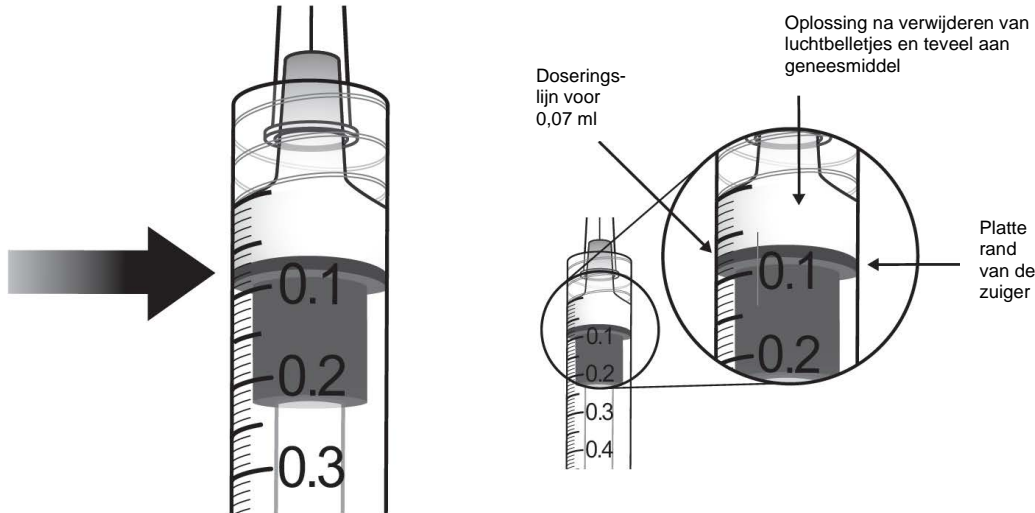
18 G filternaald van 5 micron:

- BD blunt filter (fill) stompe optreknaald (filternaald), niet gebruiken voor injectie in de huid.
- De BD blunt filter (fill) stompe optreknaald niet autoclaveren.
- De filternaald is niet-pyrogeen. Niet gebruiken als de individuele verpakking beschadigd is.
- Gooi de BD blunt filter (fill) stompe optreknaald na gebruik weg in een goedgekeurde naaldencontainer.
- Waarschuwing: hergebruik van de filternaald kan infectie of andere ziekten/letsel veroorzaken.

De intravitreale injectie moet worden uitgevoerd met een injectienaald van 30 G \times ½ inch (*niet inbegrepen*). Het gebruik van een dunnere naald (hogere G – Gauge) dan 30 G \times ½ inch die aangeraden wordt, kan een hogere injectiekracht veroorzaken.

1.	Onderwerp de oplossing voor injectie voorafgaand aan de toediening aan een visuele inspectie. De injectieflacon niet gebruiken indien er deeltjes, troebelheid of verkleuring te zien zijn.	
2.	Verwijder de plastic dop en desinfecteer het buitenste gedeelte van de rubber stop van de injectieflacon.	

3.	<p>Gebruik een aseptische techniek om stap 3-10 uit te voeren.</p> <p>Bevestig de in de doos meegeleverde filternaald op een steriele spuit van 1 ml met Luer-lock.</p>	
4.	<p>Druk de filternaald door het midden van de stop van de injectieflacon totdat de naald helemaal in de injectieflacon zit en de punt de bodem of de onderste rand van de injectieflacon raakt.</p>	
5.	<p>Zuig alle inhoud uit de injectieflacon met Eylea in de spuit op. Houd de injectieflacon daarbij rechtop en een beetje schuin om de volledige inhoud er gemakkelijker uit te krijgen. Om introductie van lucht te voorkomen moet u zich ervan verzekeren dat de schuingeslepen zijde van de filternaald helemaal ondergedompeld is in de vloeistof. Houd de injectieflacon schuin tijdens het terugtrekken zodat de schuingeslepen zijde van de naald ondergedompeld blijft in de vloeistof.</p>	
6.	<p>Zorg ervoor dat de zuiger voldoende is teruggetrokken bij het legen van de injectieflacon om de filternaald volledig te kunnen legen. Na de injectie moet al het ongebruikte product worden afgevoerd.</p>	
7.	<p>Verwijder de filternaald en gooi deze op de daarvoor bestemde manier weg. N.B.: de filternaald mag niet worden gebruikt voor de intravitreale injectie.</p>	
8.	<p>Draai de injectienaald van 30 G × ½ inch stevig op de Luer-locktip van de spuit.</p>	

9.	Controleer, terwijl u de spuit met de naald omhoog houdt, of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Indien er belletjes in zitten, tikt u voorzichtig met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven gaan.	
10.	Om alle luchtbelletjes en een teveel aan geneesmiddel te verwijderen, drukt u de zuiger langzaam in totdat de platte rand van de zuiger zich op één lijn bevindt met de doseringslijn op de spuit die 0,07 ml aangeeft.	 <p data-bbox="823 716 917 784">Doserings- lijn voor 0,07 ml</p> <p data-bbox="1074 665 1324 732">Oplossing na verwijderen van luchtbelletjes en teveel aan geneesmiddel</p> <p data-bbox="1270 866 1329 956">Platte rand van de zuiger</p>

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

De voorgevulde spuit met OcuClick-doseersysteem is uitsluitend voor eenmalig gebruik in één oog. Extractie van meerdere doses uit één voorgevulde spuit met OcuClick-doseersysteem kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten.

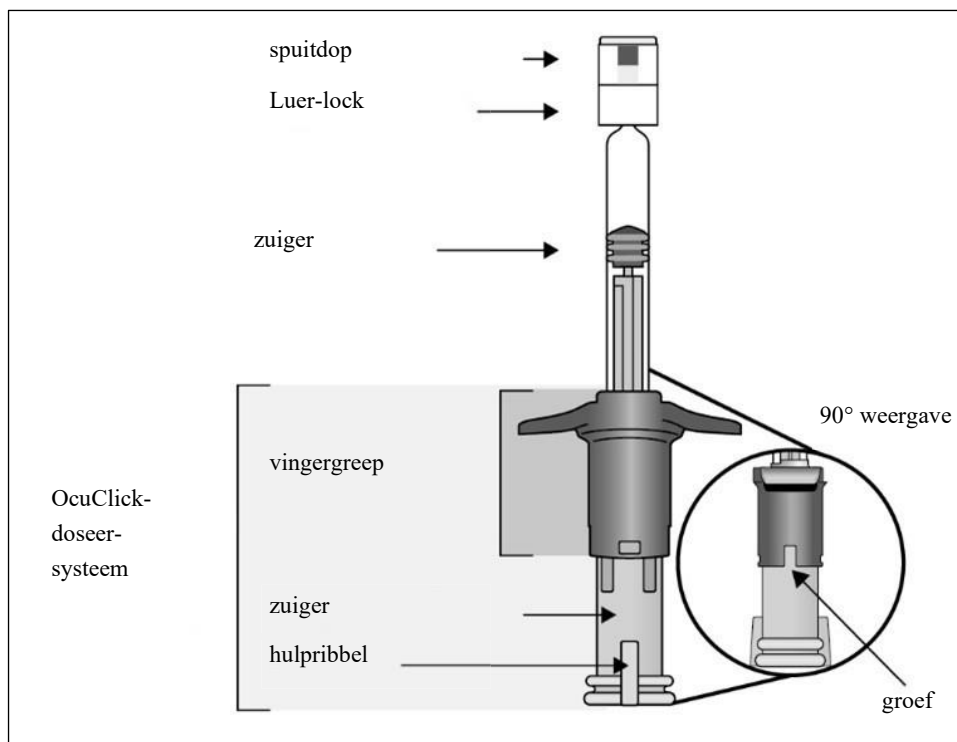
Niet gebruiken indien de verpakking of de componenten ervan over de houdbaarheidsdatum zijn, beschadigd zijn of als ermee geknoeid is.

Controleer het etiket op de voorgevulde spuit met OcuClick-doseersysteem om zeker te weten dat u de beoogde sterkte Eylea gebruikt. Voor de dosis van 8 mg is het gebruik van de voorgevulde spuit met Eylea 114,3 mg/ml vereist.

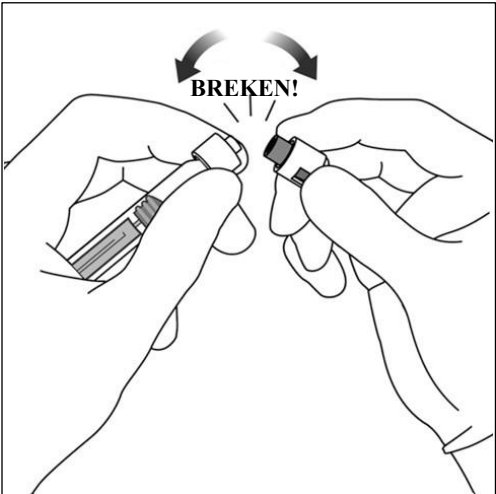
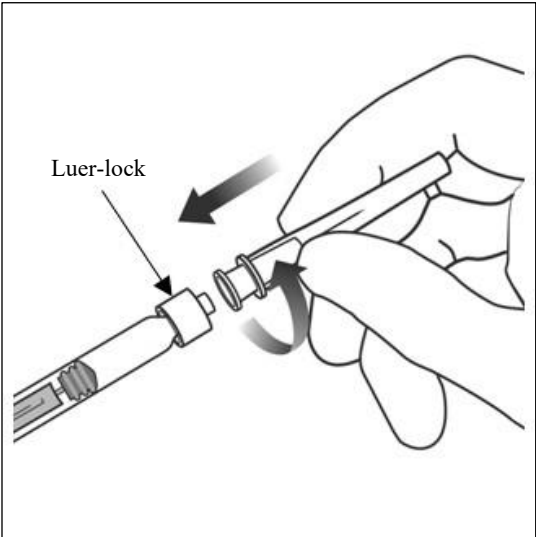
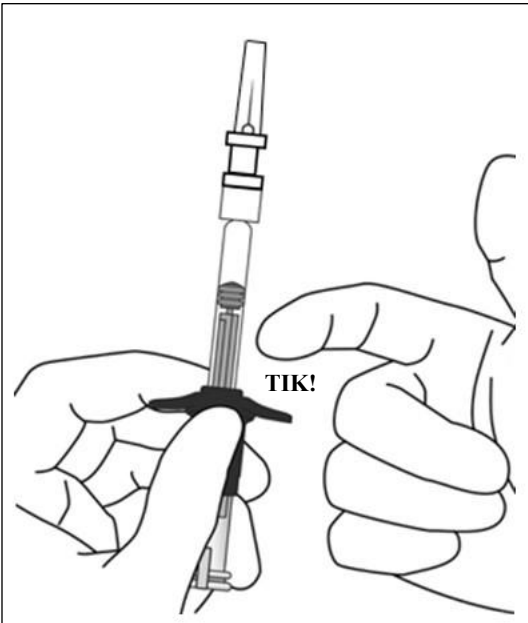
De intravitreale injectie moet worden uitgevoerd met een injectienaald van 30 G × ½ inch (niet inbegrepen).

Het gebruik van een dunnere naald (hogere G – Gauge) dan de aanbevolen 30 G × ½ kan een hogere injectiekracht veroorzaken.

Beschrijving van de voorgevulde spuit met ingebouwd OcuClick-doseersysteem



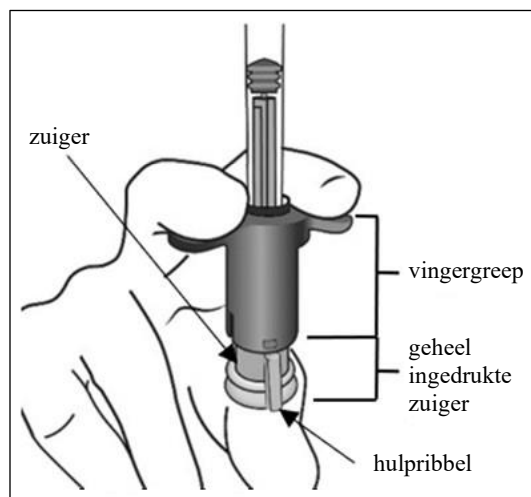
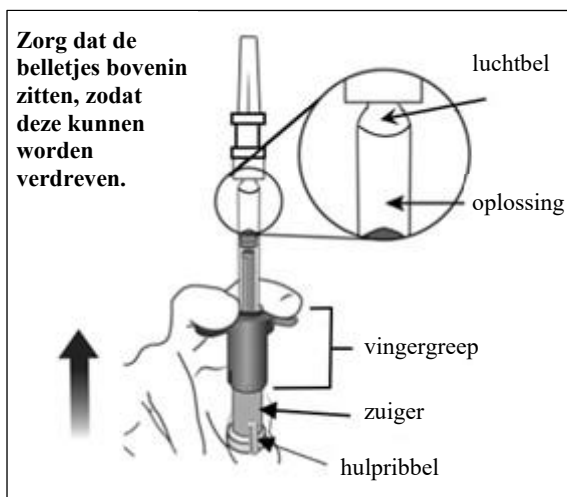
1.	<p>VOORBEREIDEN</p> <p>Wanneer u klaar bent om Eylea 114,3 mg/ml toe te dienen, opent u de doos en haalt u de steriele blisterverpakking eruit. Open voorzichtig de blisterverpakking en zorg er daarbij voor dat de inhoud steriel blijft.</p> <p>Houd de spuit in de steriele tray totdat u klaar bent om de injectienaald te bevestigen.</p> <p>Gebruik een aseptische techniek om stap 2-9 uit te voeren.</p>
2.	<p>SPUIT UITNEMEN</p> <p>Neem de spuit uit de gesteriliseerde blisterverpakking.</p>
3.	<p>SPUIT EN OPLOSSING VOOR INJECTIE INSPECTEREN</p> <p>Gebruik de voorgevulde spuit niet indien</p> <ul style="list-style-type: none"> - er deeltjes, troebelheid of verkleuring te zien zijn - enig onderdeel van de voorgevulde spuit met OcuClick-doseersysteem beschadigd is of los zit - de spuitdop los is van de Luer-lock.

4.	<p>SPUITDOP ERAF BREKEN</p> <p>Houd de spuit in de ene hand en pak de spuitdop met de duim en wijsvinger van de andere hand vast om de spuitdop erf te breken (niet erf draaien).</p> <p>Opmerking: trek de zuiger niet terug.</p> 
5.	<p>NAALD BEVESTIGEN</p> <p>Draai de injectienaald van 30 G × ½ inch stevig op de Luer-locktip van de spuit.</p> 
6.	<p>LUCHTBELLEN VERWIJDEREN</p> <p>Controleer, terwijl u de spuit met de naald omhoog houdt, of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Indien er belletjes in zitten, tikt u voorzichtig met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven gaan.</p> 

7. LUCHT EN TEVEEL AAN VOLUME VERDRIJVEN OM DE SPUIT TE PRIMEN

De spuit heeft geen doseringslijn, omdat deze zo is ontworpen dat de dosis mechanisch wordt ingesteld, zoals wordt uitgelegd in de stappen hieronder.

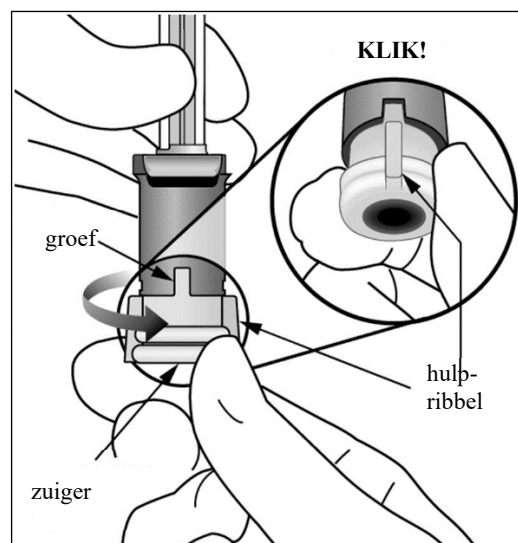
Het primen en instellen van de dosis moet worden uitgevoerd volgens de stappen hieronder. Om alle luchtbelletjes en een teveel aan geneesmiddel te verwijderen, drukt u de zuiger langzaam in (afbeelding links hieronder) totdat deze stopt, d.w.z. wanneer de hulpribbel op de zuiger de vingergreep bereikt (afbeelding rechts hieronder).

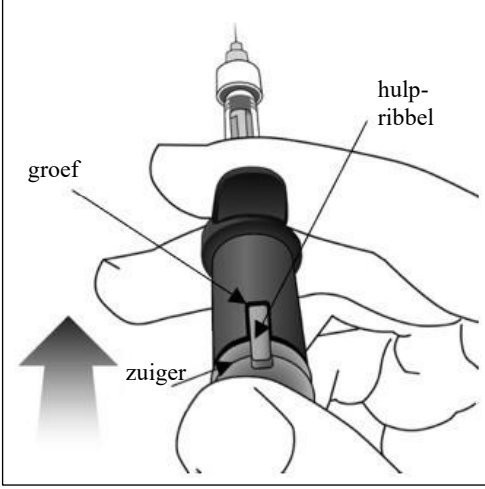


8. DE DOSIS INSTELLEN

Draai het uiteinde van de zuiger 90 graden met de klok mee of tegen de klok in totdat de hulpribbel op de zuiger zich ter hoogte van de groef bevindt. U kunt een 'klik' horen.

Opmerking: het hulpmiddel is nu klaar om de dosis toe te dienen. Druk niet op de zuiger voordat de naald in het oog is gestoken.



9.	<p>DE INJECTIE TOEDIENEN</p> <p>Steek de naald in de glasvochtholte ter hoogte van de injectieplaats. Injecteer de oplossing door de zuiger in te drukken totdat deze stopt, d.w.z. totdat de hulpribbel helemaal in de groef zit.</p> <p>Oefen geen extra druk uit als de hulpribbel eenmaal in de groef zit. Er kan een kleine hoeveelheid oplossing in de spuit achterblijven. Dit is normaal.</p> 
10.	<p>De voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik voor de toediening van één dosis. Gooi de gebruikte spuit na de injectie weg in een naaldencontainer.</p>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie
EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2012
Datum van laatste verlenging: 13 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN
LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER
VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT
EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET
GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
Verenigde Staten van Amerika

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Ireland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlijn
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;

- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

• **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder heeft ermee ingestemd om EU educatief materiaal voor Eylea beschikbaar te stellen. Voorafgaand aan de lancering en tijdens de levenscyclus van het product zal de vergunninghouder in elke lidstaat de definitieve educatieve materialen overeenkomen met de bevoegde nationale registratieautoriteit.

De vergunninghouder ziet erop toe dat, na overleg en overeenstemming met de bevoegde nationale registratieautoriteit in elke lidstaat waar Eylea op de markt wordt gebracht, oogklinieken waar Eylea verwacht wordt te zullen worden gebruikt, in bezit worden gesteld van een bijgewerkt informatiepakket voor artsen met de volgende onderdelen:

- Artseninformatie
- Video intravitreale injectieprocedure
- Pictogram intravitrale injectieprocedure
- Patiënteninformatiepakketten (alleen voor de volwassen populatie)

De artseninformatie in het educatieve materiaal bevat de volgende belangrijke onderdelen:

- Technieken voor de intravitreale injectie waaronder het gebruik van een 30G-naald en de hoek van de injectie
- De injectieflacon en de voorgevulde spuit zijn uitsluitend voor eenmalig gebruik
- De noodzaak om het teveel aan volume in de spuit te verwijderen voordat Eylea geïnjecteerd wordt om een overdosis te voorkomen (alleen bij de volwassen populatie)
- Patiëntenmonitoring na intravitreale injectie inclusief monitoring voor gezichtsscherpte en toename van intraoculaire druk na injectie
- Belangrijkste klachten en symptomen van aan intravitreale injectie gerelateerde bijwerkingen inclusief endoftalmitis, intraoculaire ontsteking, verhoogde intraoculaire druk, scheuring RPE-blad en cataract
- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken en zwangere vrouwen mogen Eylea niet gebruiken (alleen bij de volwassen populatie)

De volgende belangrijke onderdelen zijn specifiek voor de ROP (prematuren-retinopathie)-indicatie:

- Het gebruik van het pediatriesch doseringshulpmiddel is verplicht
- De noodzaak om het pediatriesch doseringshulpmiddel correct voor te bereiden voor injectie.
- Het pediatriesch doseringshulpmiddel is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Het patiënteninformatiepakket van het educatieve materiaal voor de volwassen populatie bevat een patiënteninformatiegids en de bijbehorende audioversie. De patiënteninformatiegids bevat de volgende belangrijkste elementen:

- Patiëntenbijsluiters
- Wie zou behandeld moeten worden met Eylea
- Hoe moet u zich voorbereiden op behandeling met Eylea?
- Wat zijn de stappen na behandeling met Eylea?
- Belangrijkste klachten en symptomen van aan intravitreale injectie gerelateerde bijwerkingen, inclusief endoftalmitis, intraoculaire ontsteking, verhoogde intraoculaire druk, scheuring RPE-blad en cataract
- Wanneer moet u met spoed aandacht vragen van uw arts?
- Vrouwelijke patiënten die zwanger kunnen worden moeten effectieve anticonceptie gebruiken en zwangere vrouwen mogen Eylea niet gebruiken.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD DOOS Vorgevulde spuit
--

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eylea 40 mg/ml oplossing voor injectie in vorgevulde spuit
aflibercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 vorgevulde spuit bevat 3,6 mg aflibercept in 0,09 ml oplossing (40 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: E 432; natriumdiwaterstoffsosfaat monohydraat; dinatriumwaterstoffsosfaat heptahydraat; natriumchloride; sucrose; water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 vorgevulde spuit bevat 3,6 mg aflibercept in 0,09 ml oplossing (40 mg/ml).
Levert 1 enkele dosis van 2 mg/0,05 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intravitreaal gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
De steriele blisterverpakking uitsluitend in een schone toedieningsruimte openen.
Het teveel aan volume moet worden verwijderd vóór het injecteren.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor de bewaring

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMaatregelen voor het verwijderen van niet-gebruikte geneesmiddelen of daarvan afgeleide afvalstoffen (indien van toepassing)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/797/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE
--

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS
--

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BLISTERVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
Vorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eylea 40 mg/ml oplossing voor injectie

aflibercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 vorgevulde spuit bevat 3,6 mg aflibercept in 0,09 ml oplossing (40 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 vorgevulde spuit bevat 3,6 mg aflibercept in 0,09 ml oplossing (40 mg/ml).
Levert 1 enkele dosis van 2 mg/0,05 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intravitreaal gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

De steriele blisterverpakking uitsluitend in een schone toedieningsruimte openen.

Het teveel aan volume dient verwijderd te worden vóór het injecteren.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/797/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET
Voorgevulde spuit

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG

Eylea 40 mg/ml injectie
aflibercept
Intravitreaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Extraheerbaar volume 0,09 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS
Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eylea 40 mg/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon
aflibercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 injectieflacon bevat 4 mg aflibercept in 0,1 ml oplossing (40 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: E 432; natriumdiwaterstoffsosfaat monohydraat; dinatriumwaterstoffsosfaat heptahydraat; natriumchloride; sucrose; water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

1 injectieflacon bevat 4 mg aflibercept in 0,1 ml oplossing (40 mg/ml).

18 G filternaald

Levert 1 enkele dosis van 2 mg/0,05 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intravitreaal gebruik.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Het teveel aan volume dient verwijderd te worden vóór het injecteren.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/797/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN
WORDEN VERMELD**
ETIKET
Injectieflacon

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG

Eylea 40 mg/ml injectie
aflibercept
Intravitreaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Extraheerbaar volume 0,1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING - INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie
aflibercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 injectieflacon bevat 30,1 mg aflibercept in 0,263 ml oplossing (114,3 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 injectieflacon bevat 30,1 mg aflibercept in 0,263 ml oplossing (114,3 mg/ml).
18 G filternaald

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intravitreaal gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
30,1 mg/0,263 ml
Enkele dosis: 8 mg/0,07 ml
Het teveel aan volume dient verwijderd te worden vóór de injectie.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/797/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET - INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG

Eylea 114,3 mg/ml injectie
aflibercept
Intravitreaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30,1 mg/0,263 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING – VOORGEVULDE SPUIT****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
aflibercept

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

1 voorgevulde spuit bevat 21 mg aflibercept in 0,184 ml oplossing (114,3 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: sucrose, argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie
1 voorgevulde spuit met OcuClick-doseersysteem

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Intravitreaal gebruik
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
21 mg/0,184 ml
Enkele dosis: 8 mg/0,07 ml
Het teveel aan volume dient verwijderd te worden vóór de injectie.
Lees alle instructies om de juiste dosis toe te dienen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/797/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

PEEL-OFF-ETIKET BEVESTIGD AAN BINNENDEKSEL VAN DOOS – VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Eylea 114,3 mg/ml

2. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

3. PARTIJNUMMER

Lot

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

FOLIE BLISTERVERPAKKING – VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
aflibercept

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

21 mg/0,184 ml
Enkele dosis: 8 mg/0,07 ml

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET – VOORGEVULDE SPUIT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Eylea 114,3 mg/ml injectie
aflibercept
Intravitreaal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

21 mg/0,184 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de volwassen patiënt

Eylea 40 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit aflibercept

VOLWASSENEN

Voor informatie voor verzorgers van te vroeg geboren baby's, zie de achterkant van deze bijsluiter.
[van toepassing voor 1 taal]

Voor informatie voor verzorgers van te vroeg geboren baby's, zie onderaan deze pagina. [van
toepassing voor 2 of meer talen]

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Eylea is een oplossing die in het oog wordt geïnjecteerd voor de behandeling van oogaandoeningen bij volwassenen genaamd

- neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD),
- verminderd zicht door macula-oedeem als gevolg van retinale veneuze occlusie (retinale veneuze takocclusie (*Branch Retinal Venous Occlusion*, BRVO) of retinale veneuze stamocclusie (*Central Retinal Venous Occlusion*, CRVO)),
- verminderd zicht als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME),
- verminderd zicht als gevolg van myope choroïdale neovascularisatie (myope CNV).

Aflibercept, het werkzame bestanddeel in Eylea, blokkeert de werking van een groep factoren die bekend staan als vasculaire endotheliale groeifactor-A (VEGF-A) en placentale groeifactor (PlGF).

Bij patiënten met natte LMD en myope CNV zijn deze factoren, wanneer zij in overmaat aanwezig zijn, betrokken bij de abnormale vorming van nieuwe bloedvaatjes in het oog. Deze nieuwe bloedvaatjes kunnen leiden tot lekkage van bloedbestanddelen in het oog en uiteindelijk tot schade aan weefsels in het oog die verantwoordelijk zijn voor het gezichtsvermogen.

Bij patiënten met CRVO treedt een afsluiting op in het belangrijkste bloedvat dat bloed uit het netvlies afvoert. De VEGF-concentraties zijn in reactie daarop verhoogd en veroorzaken lekkage van vocht in het netvlies en daardoor zwelling van de gele vlek (macula; het deel van het netvlies dat zorgt voor scherpzien). Deze zwelling wordt macula-oedeem genoemd. Wanneer de macula opzwellt met vocht, wordt het centrum van het gezichtsveld wazig.

Bij patiënten met BRVO zijn één of meer vertakkingen van het hoofdbloedvat dat bloed wegvoert uit het netvlies geblokkeerd. De VEGF-concentraties zijn in reactie daarop verhoogd en veroorzaken lekkage van vocht in het netvlies en daardoor macula-oedeem.

Diabetisch macula-oedeem is een zwelling van het netvlies die optreedt bij patiënten met diabetes als gevolg van het lekken van vocht uit bloedvaten in de macula. De macula is het gedeelte van het netvlies waarmee u scherp ziet. Wanneer de macula opzwellt met vocht, wordt het centrum van het gezichtsveld wazig.

Er is aangetoond dat Eylea de groei stopt van nieuwe abnormale bloedvaatjes in het oog, waaruit vaak vocht of bloed lekt. Eylea kan helpen om het aan natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV gerelateerde verlies van het gezichtsvermogen te stabiliseren en, in veel gevallen, om het gezichtsvermogen te verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve infectie in of rondom het oog (oculaire of perioculaire infectie), of er wordt vermoed dat u dit heeft.
- U heeft een ernstige ontsteking aan het oog (dit merkt u door pijn of roodheid).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u Eylea toegediend krijgt

- als u glaucoom heeft.
- als u al eerder last heeft gehad van lichtflitsen of zwevende zwarte vlekjes voor de ogen of als u een plotselinge toename van het aantal of de omvang van de zwarte vlekjes ziet.
- als er een operatie aan uw oog is uitgevoerd of gepland staat binnen de afgelopen of komende vier weken.
- als u een ernstige vorm van CRVO of BRVO heeft (ischemische CRVO of BRVO), wordt behandeling met Eylea niet aanbevolen.

Bovendien is het belangrijk voor u om te weten dat

- de veiligheid en werkzaamheid van Eylea, wanneer het tegelijkertijd aan beide ogen wordt toegediend, niet onderzocht zijn, en dat als het op deze manier gebruikt wordt dit kan leiden tot een verhoogd risico op het ervaren van bijwerkingen.
- injecties met Eylea bij sommige patiënten een verhoging van de oogdruk (intraoculaire druk) kunnen veroorzaken binnen 60 minuten na de injectie. Uw arts zal dit na elke injectie controleren.
- wanneer u een infectie of ontsteking in het oog (endofthalmitis) of andere complicaties krijgt, u last kunt hebben van pijn of groter ongemak aan het oog, verergerende roodheid van het oog, wazig of verminderd zicht, en een verhoogde gevoeligheid voor licht. Het is belangrijk dat u zo snel mogelijk alle verschijnselen door een arts laat onderzoeken en behandelen.
- uw arts zal controleren of u andere risicofactoren heeft die de kans op scheuren of loslating van één van de lagen achterin het oog (netvliesloslating of -scheur, en scheur in of loslating van het RPE-blad) vergroten. Als dit het geval is moet Eylea met voorzichtigheid worden gegeven.
- Eylea niet tijdens de zwangerschap mag worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor het ongeboren kind.
- vrouwen die zwanger kunnen worden, effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste drie maanden na de laatste injectie met Eylea.

Het systemische gebruik van VEGF-remmers, stoffen die lijken op de stoffen die in Eylea zitten, is mogelijk gerelateerd aan het risico op bloedpropjes die bloedvaten afsluiten (arteriële trombotische

voorvallen, ATE). Dit kan leiden tot een hartaanval of een beroerte. Er is een theoretisch risico op dergelijke voorvallen na toediening van Eylea in het oog. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over de veiligheid bij het behandelen van patiënten met CRVO, BRVO, DME en myope CNV die een beroerte, een mini-beroerte (TIA) of een hartaanval hebben gehad in de laatste 6 maanden. Als een van deze situaties op u van toepassing is, wordt Eylea met voorzichtigheid aan u gegeven.

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van

- patiënten met DME als gevolg van diabetes type I.
- diabetespatiënten met gemiddeld zeer hoge bloedsuikerwaarden (HbA1c hoger dan 12%).
- diabetespatiënten met een oogziekte die door diabetes wordt veroorzaakt en die proliferatieve diabetische retinopathie wordt genoemd.

Er is geen ervaring met de behandeling van

- patiënten met acute infecties.
- patiënten met andere oogandoeningen, zoals loslating van het netvlies of een gat in de macula.
- diabetespatiënten met een hoge bloeddruk die niet onder controle is gebracht.
- niet-Aziatische patiënten met myope CNV.
- patiënten die eerder zijn behandeld voor myope CNV.
- patiënten met schade buiten het centrale deel van de macula (extrafoveale laesies) voor myope CNV.

Als een van deze situaties op u van toepassing is, zal uw arts rekening houden met dit gebrek aan informatie wanneer hij/zij u met Eylea behandelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Eylea bij kinderen en jongeren tot 18 jaar voor andere indicaties dan prematuren-retinopathie (ROP) is niet wetenschappelijk onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Eylea nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste drie maanden na de laatste injectie met Eylea.
- Er is geen ervaring met het gebruik van Eylea bij zwangere vrouwen. Eylea mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor het ongeboren kind.
- Kleine hoeveelheden Eylea zouden in de moedermelk terecht kunnen komen. De effecten op de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt, zijn onbekend. Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding. Als u borstvoeding geeft, bespreek dit dan met uw arts voordat de behandeling met dit middel start.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat dit geneesmiddel bij u wordt toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Na een injectie met Eylea kunt u last hebben van een tijdelijk verminderd gezichtsvermogen. Zolang dit duurt, mag u niet autorijden en geen machines gebruiken.

Eylea bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Eylea wordt onder aseptische (schone en steriele) omstandigheden in uw oog geïnjecteerd door een arts die ervaring heeft met het geven van ooginjecties.

De aanbevolen dosering is 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Eylea wordt met een injectie in uw oog toegediend (intravitreale injectie).

Vóór de injectie reinigt de arts uw oog zorgvuldig met een desinfecterend oogbad om infectie te voorkomen. Uw arts geeft u ook een lokale verdoving om eventuele pijn door de injectie te verminderen of te voorkomen.

Natte LMD

Patiënten met natte LMD worden behandeld met één injectie per maand voor drie opeenvolgende doses, gevolgd door een injectie na nog eens twee maanden.

Uw arts zal dan beslissen of de periode tussen de injecties op twee maanden gehouden moet worden of dat deze geleidelijk met stappen van 2- of 4-weken kan worden verlengd als uw toestand stabiel is geweest.

Als uw toestand verslechtert, kan de periode tussen de injecties worden verkort.

Tenzij u problemen ondervindt of als uw arts u anders aanraadt is er geen reden om uw arts te bezoeken tussen de injecties in.

Macula-oedeem als gevolg van RVO (BRVO of CRVO)

Uw arts zal het best passende behandelingschema voor u bepalen. U zal uw behandeling beginnen met een serie van maandelijkse Eylea-injecties.

De tijd tussen twee injecties mag niet korter zijn dan een maand.

Als u geen baat heeft bij het voortzetten van de behandeling kan uw arts besluiten om de behandeling met Eylea te stoppen.

Uw behandeling zal voortduren met maandelijkse injecties totdat uw aandoening stabiel is. Drie of meer maandelijkse injecties kunnen nodig zijn.

Uw arts zal uw reactie op de behandeling controleren en kan uw behandeling voortzetten door langzamerhand de periode tussen de injecties te verlengen zodat uw aandoening stabiel blijft. Indien uw aandoening weer begint te verslechteren bij een langere periode tussen de injecties, zal uw arts de periode weer verkorten.

Op basis van uw reactie op de behandeling zal uw arts het schema voor controles en behandelingen vaststellen.

Diabetisch macula-oedeem (DME)

Patiënten met DME worden behandeld met één injectie per maand voor de eerste vijf opeenvolgende doses, en daarna met één injectie per twee maanden.

De periode tussen de injecties kan eens per twee maanden blijven of aangepast worden aan hoe het met uw DME gaat. Dit bepaalt uw arts op basis van onderzoek. Uw arts zal beslissen over het schema van vervolgonderzoeken.

Uw arts kan besluiten de behandeling met Eylea te stoppen als wordt bepaald dat u geen baat heeft bij verdere behandeling.

Myope CNV

Patiënten met myope CNV worden behandeld met een enkelvoudige injectie. Daarna krijgt u alleen meer injecties als onderzoek door uw arts uitwijst dat uw aandoening niet verbeterd is.

De tijd tussen twee injecties mag niet korter zijn dan een maand.

Als uw aandoening verdwijnt en dan weer terugkomt, kan uw arts de behandeling opnieuw starten.

Uw arts zal beslissen over het schema van vervolgonderzoeken.

Een gedetailleerde gebruiksaanwijzing wordt gegeven aan het eind van de bijsluiter onder 'Eylea klaarmaken en toedienen aan volwassenen'.

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Maak een nieuwe afspraak voor een onderzoek en injectie.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Raadpleeg uw arts voordat u met de behandeling stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Er kunnen **allergische reacties** (overgevoeligheid) optreden. **Deze kunnen ernstig zijn en het kan nodig zijn dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts.**

Bij toediening van Eylea kunnen er bijwerkingen die de ogen aantasten optreden, die een gevolg zijn van de injectieprocedure. Sommige van deze bijwerkingen kunnen **ernstig** zijn en het kan gaan om blindheid, **een ernstige infectie of ontsteking in het oog** (endoftalmitis), **loslating, scheuren of bloeden van de lichtgevoelige laag achterin het oog** (loslating of scheuren van het netvlies), **vertroebeling van de lens** (staar), **bloedingen in het oog** (glasvochtbloeding), **loslating van de geleachtige stof in het oog van het netvlies** (glasvochtloslating) en **verhoging van de druk in het oog**, zie rubriek 2. Deze ernstige bijwerkingen die de ogen aantasten traden op bij minder dan 1 op de 1.900 injecties in klinische onderzoeken.

Als u plotseling minder goed gaat zien, of toenemende pijn en roodheid in uw oog heeft na uw injectie, **neem dan direct contact op met uw arts.**

Lijst van bijwerkingen die werden gemeld

Hieronder volgt een lijst van de bijwerkingen waarvan is gemeld dat ze mogelijk gerelateerd zijn aan de injectieprocedure of aan het geneesmiddel. U hoeft niet ongerust te worden, want mogelijk krijgt u met geen van deze bijwerkingen te maken. Bespreek eventuele vermoede bijwerkingen altijd met uw arts.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- verslechtering van het zicht
- bloeding aan de achterkant van het oog (retinabloeding)
- bloeddoorlopen ogen veroorzaakt door bloeding uit kleine bloedvaatjes in de buitenste lagen van het oog
- oogpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- loslating of scheuren van één van de lagen achterin het oog, waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes wat soms kan uitmonden in zichtverlies (scheur in*/loslating van het pigmentepitheel van het netvlies, loslating van of scheur in het netvlies)
 - o * Aandoeningen waarvan bekend is dat ze gerelateerd zijn aan natte LMD; alleen waargenomen bij patiënten met natte LMD.
- degeneratie van het netvlies, waardoor verstoring van het zicht optreedt
- bloeding in het oog (glasvochtbloeding)
- bepaalde vormen van vertroebeling van de lens (staar)
- beschadiging van de voorste laag van de oogbol (het hoornvlies)
- toename van de oogdruk
- bewegende vlekjes in het gezichtsveld (troebelingen)
- loslating van de geleachtige stof in het oog van het netvlies (glasvochtloslating, waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes)
- het gevoel dat er iets in het oog zit
- verhoogde traanproductie
- zwelling van het ooglid
- bloeding op de injectieplaats
- roodheid van het oog.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- allergische reacties (overgevoeligheid)**
 - o ** Er zijn allergische reacties gemeld zoals huiduitslag, jeuk (pruritus), huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (netelroos, galbulten), en een paar gevallen van ernstige allergische (anafylactische/anafylactoïde) reacties.
- ernstige ontsteking of infectie in het oog (endofthalmitis)
- ontsteking in de iris of andere delen van het oog (iritis, uveïtis, iridocyclitis, verschijnselen van ontsteking in de voorste oogkamer)
- abnormaal gevoel in het oog
- ooglidirritatie
- zwelling van de voorste laag van de oogbol (het hoornvlies).

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 patiënten):

- blindheid
- vertroebeling van de lens door verwonding (traumatisch cataract)
- ontsteking van de geleachtige stof in het oog (vitritis)
- pus in het oog.

In de klinische onderzoeken kwamen bloedingen van kleine bloedvaten in de buitenste lagen van het oog (conjunctivale hemorrhagie) vaker voor bij patiënten met natte LMD die werden behandeld met bloedverdunners. Deze toename van het aantal gevallen was vergelijkbaar tussen patiënten die behandeld werden met ranibizumab en Eylea.

Het systemische gebruik van VEGF-remmers, stoffen die lijken op de stoffen die in Eylea zitten, is mogelijk gerelateerd aan het risico op bloedpropjes die bloedvaten afsluiten (arteriële trombotische voorvallen), wat kan leiden tot een hartaanval of een beroerte. Er is een theoretisch risico op dergelijke voorvallen na injectie van Eylea in het oog.

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er met Eylea een kans op een immuunreactie (de vorming van antistoffen).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De ongeopende blisterverpakking mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25°C worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aflibercept. Eén voorgevulde spuit bevat een extraheerbaar volume van ten minste 0,09 ml, dit is gelijk aan ten minste 3,6 mg aflibercept. Eén voorgevulde spuit levert een dosis van 2 mg aflibercept in 0,05 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn: polysorbaat 20 (E 432), natriumdiwaterstoffsfaat monohydraat (voor aanpassing van de pH), dinatriumwaterstoffsfaat heptahydraat (voor aanpassing van de pH), natriumchloride, sucrose, water voor injectie.

Hoe ziet Eylea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Eylea is een oplossing voor injectie (injectie) in een voorgevulde spuit. De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlijn
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Eylea klaarmaken en toedienen aan volwassenen

De voorgevulde spuit mag uitsluitend gebruikt worden **voor de behandeling van één oog**.

Open de steriele blisterverpakking met de voorgevulde spuit niet buiten de schone toedieningsruimte.

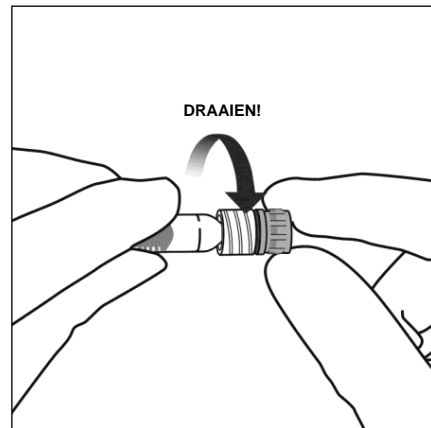
De voorgevulde spuit bevat meer dan de aanbevolen dosering van 2 mg aflibercept (equivalent aan 0,05 ml oplossing voor injectie). Het teveel aan volume moet worden verwijderd vóór de toediening.

Voor toediening dient de oplossing visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en/of verkleuringen of enige afwijkingen in uiterlijk. Het geneesmiddel dient te worden afgevoerd als dit wordt geobserveerd.

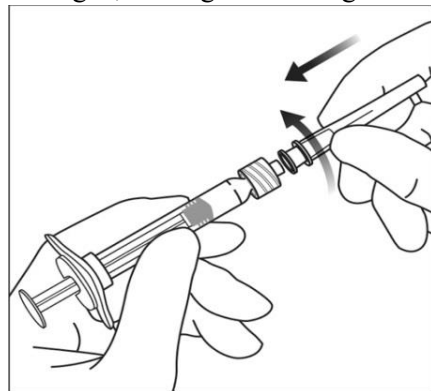
De ongeopende blisterverpakking mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard. Ga na opening van de blisterverpakking aseptisch te werk. Voor de intravitreale injectie moet een injectienaald van 30 G x ½ inch worden gebruikt.

Gebruiksaanwijzing van de voorgevulde spuit:

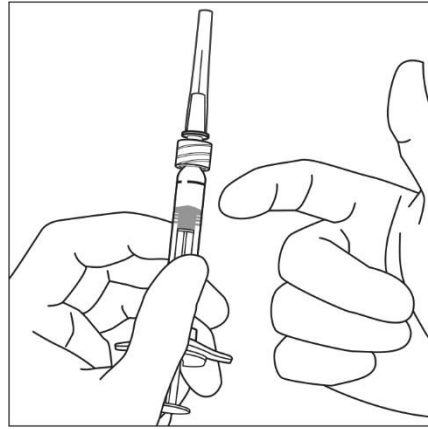
1. Wanneer u klaar bent om Eylea toe te dienen, opent u de doos en verwijdt u de gesteriliseerde blisterverpakking. Open voorzichtig de blisterverpakking en zorg er daarbij voor dat de inhoud steriel blijft. Houd de spuit in de steriele tray totdat u klaar bent om deze in elkaar te zetten.
2. Ga aseptisch te werk terwijl u de spuit uit de gesteriliseerde blisterverpakking haalt.
3. Voor het verwijderen van de spuitdop houdt u de spuit in de ene hand terwijl u de spuitdop met de duim en wijsvinger van de andere hand beetpakt. N.B.: U moet de spuitdop draaien (niet eraf trekken).



4. Trek, om de steriliteit van het middel niet in gevaar te brengen, de zuiger niet terug.
5. Ga aseptisch te werk terwijl u de injectienaald stevig op de Luer-locktip van de spuit draait.

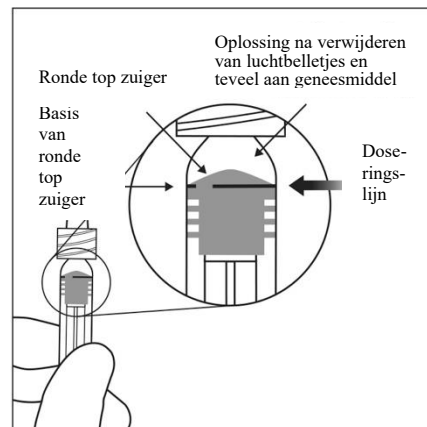
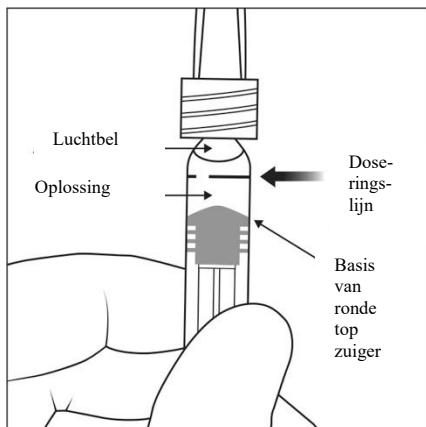


6. Controleer, terwijl u de spuit met de naald omhoog houdt, of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Indien er belletjes in zitten, tikt u voorzichtig met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven gaan.



7. Verwijder alle luchtbelletjes en **het teveel aan geneesmiddel door de zuiger langzaam in te drukken totdat de cilindrische basis van de ronde top van de zuiger (niet de bovenkant van de ronde top) zich op één lijn bevindt met de doseringslijn op de spuit** (equivalent aan 0,05 ml, d.w.z. 2 mg aflibercept).

N.B.: De juiste positionering van de zuiger is zeer belangrijk, omdat incorrecte positionering van de zuiger kan leiden tot het toedienen van meer of minder dan de aanbevolen dosis.



8. Injecteer terwijl u de zuiger voorzichtig en met constante druk indrukt. Oefen geen extra druk uit wanneer de zuiger de bodem van de spuit heeft bereikt. **Als er wat waarneembaar residu van de oplossing in de spuit achterblijft, dien dit dan niet toe.**
9. De voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Extractie van meerdere doses uit één voorgevulde spuit kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor verzorgers van te vroeg geboren baby's

Eylea 40 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit aflibercept

TE VROEG GEBOREN BABY'S

Voor informatie voor volwassenen, zie de achterkant van deze bijsluiter voor informatie. [van toepassing voor 1 taal]

Voor informatie voor volwassenen, zie bovenaan deze pagina. [van toepassing voor 2 of meer talen]

Lees goed de hele bijsluiter voordat de baby dit geneesmiddel toegediend krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts van de baby.
- Merkt u verschijnselen op van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of merkt u verschijnselen van een bijwerking op die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts van de baby.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag de baby dit middel niet toegediend krijgen of moet er extra voorzichtig mee worden omgegaan?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Eylea is een oplossing die in het oog wordt geïnjecteerd. Eylea behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam anti-neovascularisatiemiddelen. Het bevat de werkzame stof aflibercept.

Eylea wordt gebruikt bij te vroeg geboren baby's voor de behandeling van een oogaandoening met de naam prematuren-retinopathie (ROP). Baby's met ROP hebben een abnormale groei van nieuwe bloedvaatjes achterin het oog (netvlies) die wordt veroorzaakt door vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF). Dit kan een verminderd gezichtsvermogen en in ernstige gevallen permanente blindheid veroorzaken.

Aflibercept, het werkzame bestanddeel in Eylea, blokkeert de werking van een groep factoren die bekend staan als vasculaire endotheliale groeifactor-A (VEGF-A) en placentale groeifactor (PlGF).

Er is aangetoond dat Eylea de groei stopt van nieuwe abnormale bloedvaatjes in het oog, waaruit vaak vocht of bloed lekt. Eylea kan helpen om het aan ROP gerelateerde verlies van het gezichtsvermogen te stabiliseren en, in veel gevallen, om het gezichtsvermogen te verbeteren.

2. Wanneer mag de baby dit middel niet toegediend krijgen of moet er extra voorzichtig mee worden omgegaan?

Wanneer mag de baby dit middel niet toegediend krijgen?

- Hij of zij is **allergisch** voor aflibercept of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- Hij of zij heeft een actieve infectie in of rondom het oog (oculaire of perioculaire infectie), of er wordt vermoed dat hij of zij dit heeft.
- Hij of zij heeft een ernstige ontsteking van het oog (dit merkt u door pijn of roodheid).

Wanneer moet er extra voorzichtig met dit middel worden omgegaan?

Neem contact op met de arts van de baby voordat de baby Eylea toegediend krijgt

- als er een operatie aan het oog van de baby is uitgevoerd of gepland staat binnen de afgelopen of komende vier weken.

Bovendien is het belangrijk voor u om te weten dat

- injecties met Eylea bij sommige patiënten een verhoging van de oogdruk (intraoculaire druk) kunnen veroorzaken binnen 60 minuten na de injectie. De arts van de baby zal dit na elke injectie controleren.
- wanneer de baby een infectie of ontsteking in het oog (endofthalmitis) of andere complicaties krijgt, de baby last kan hebben van **roodheid/irritatie van het oog, afscheiding uit het oog, ooglidzwellen** en een **verhoogde gevoeligheid voor licht**. Het is belangrijk dat u zo snel mogelijk alle verschijnselen door een arts laat onderzoeken en behandelen.

Vertel het de arts van de baby onmiddellijk als de baby een van de genoemde klachten of verschijnselen krijgt.

- de arts van de baby zal controleren of de baby andere risicofactoren heeft die de kans op scheuren of loslating van één van de lagen achterin het oog (netvliesloslating of -scheur) vergroten. Als dit het geval is moet Eylea met voorzichtigheid worden gegeven.

Het toedienen in het bloed van VEGF-remmers, stoffen die lijken op de stoffen die in Eylea zitten, staat mogelijk in verband met het risico op bloedpropjes die bloedvaten afsluiten (arteriële trombotische voorvallen). Dit kan leiden tot een hartaanval of een beroerte. Er is een theoretisch risico op dergelijke voorvallen na toediening van Eylea in het oog.

Er is geen ervaring met de behandeling van

- patiënten met acute infecties
- patiënten met andere oogandoeningen, zoals loslating van het netvlies of een gat in de macula.

Als een van deze situaties op de baby van toepassing is, zal de arts van de baby rekening houden met dit gebrek aan informatie wanneer hij/zij de baby met Eylea behandelt.

Krijgt de baby nog andere geneesmiddelen?

Krijgt de baby naast Eylea nog andere geneesmiddelen, heeft deze kort geleden andere geneesmiddelen gekregen of bestaat de mogelijkheid dat deze binnenkort andere geneesmiddelen gaat krijgen? Vertel dat dan de arts van de baby.

Eylea bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Eylea wordt onder aseptische (schone en steriele) omstandigheden in het oog van de baby geïnjecteerd door een arts die ervaring heeft met het geven van ooginjecties.

De aanbevolen dosering is 0,4 mg aflibercept (0,01 ml).

Eylea wordt met een injectie in het oog van de baby toegediend (intravitreale injectie).

Vóór de injectie reinigt de arts het oog van de baby zorgvuldig met een desinfecterend oogbad om infectie te voorkomen. De arts geeft de baby ook een lokale verdoving om eventuele pijn door de injectie te verminderen of te voorkomen.

De behandeling wordt gestart met één injectie per oog en kan op dezelfde dag in het andere oog worden gegeven. De arts van de baby zal de toestand van het oog/de ogen van de baby controleren. Op basis van de reactie van de baby op de behandeling zal de arts van de baby bepalen of en wanneer verdere behandeling nodig is. Het behandelingsinterval tussen de 2 doses die in hetzelfde oog worden geïnjecteerd, moet ten minste 4 weken zijn.

Een gedetailleerde gebruiksaanwijzing wordt gegeven aan het eind van de bijsluiter onder 'Eylea klaarmaken en toedienen aan premature kinderen'.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Overweegt u te stoppen met de behandeling met Eylea voor de baby? Bespreek dit dan met de arts van de baby op uw volgende afspraak. De arts van de baby zal u adviseren en beslissen hoelang de baby met Eylea moet worden behandeld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts van de baby.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen die bij meer dan één te vroeg geboren baby werden gemeld, waren

- **loslating van de laag achterin het oog** (netvliesloslating)
- **bloeding achterin het oog** (netvliesbloeding)
- **bloeddoorlopen oog** veroorzaakt door bloeding uit kleine bloedvaatjes in de buitenste lagen van het oog (bloeding van het bindvlies)
- **bloeding op de injectieplaats** (injectieplaatsbloeding)
- **verhoging van de druk in het oog**
- **zwelling van het ooglid** (ooglid-oedeem).

Aanvullende bijwerkingen die zijn waargenomen met Eylea **bij volwassenen**, zijn hieronder vermeld. Deze bijwerkingen kunnen ook optreden bij te vroeg geboren baby's.

- **allergische reacties** (overgevoeligheid).

Deze kunnen ernstig zijn en het kan nodig zijn dat u onmiddellijk contact opneemt met de arts van de baby.

De volgende bijwerkingen die de ogen aantasten en die een gevolg zijn van de injectieprocedure, kunnen **ernstig** zijn:

- **blindheid**
- een ernstige **infectie of ontsteking** in het oog (endofthalmitis)
- **loslating, scheuren of bloeden** van de lichtgevoelige laag achter in het oog (loslating of scheuren van het netvlies)
- **vertroebeling van de lens** (staar)
- **bloedingen in het oog** (glasvochtbloeding)
- **loslating** van de geleïachtige stof in het oog van het netvlies (glasvochtloslating)
- **verhoging van de druk in het oog** (verhoogde intraoculaire druk), zie rubriek 2.

Deze ernstige bijwerkingen die de ogen aantasten traden op bij minder dan 1 op de 1.900 injecties in klinische onderzoeken bij volwassenen.

Het is belangrijk om ernstige bijwerkingen, zoals een infectie in het oog of netvliesloslating, zo snel mogelijk te herkennen en te behandelen.

Vertel het de arts van de baby onmiddellijk als u verschijnselen in het oog van de baby opmerkt na de injectie, zoals

- **roodheid/irritatie**
- **afscheiding uit het oog**

- **ooglidzwellling**
- **verhoogde gevoeligheid voor licht.**

Andere bijwerkingen die bij volwassenen werden waargenomen, worden hieronder beschreven.

Lijst van bijwerkingen die werden gemeld

Hieronder volgt een lijst van de bijwerkingen waarvan is gemeld dat ze mogelijk gerelateerd zijn aan de injectieprocedure of aan het geneesmiddel. U hoeft niet ongerust te worden, want mogelijk krijgt de baby met geen van deze bijwerkingen te maken. Bespreek eventuele vermoede bijwerkingen altijd met de arts van de baby.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- verslechtering van het zicht
- bloeding achter in het oog (netvliesbloeding)
- bloeddoorlopen ogen, veroorzaakt door bloeding uit kleine bloedvaatjes in de buitenste lagen van het oog
- oogpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- loslating of scheuren van één van de lagen achter in het oog, waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes, wat soms kan uitmonden in zichtverlies (scheur in*/loslating van het pigmentepitheel van het netvlies, loslating van of scheur in het netvlies)
 - o * Aandoeningen waarvan bekend is dat ze gerelateerd zijn aan neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD); alleen waargenomen bij patiënten met natte LMD.
- afbraak van het netvlies, waardoor verstoring van het zicht optreedt
- bloeding in het oog (glasvochtbloeding)
- bepaalde vormen van vertroebeling van de lens (staar)
- beschadiging van de voorste laag van de oogbol (het hoornvlies)
- toename van de oogdruk
- bewegende vlekjes in het gezichtsveld (troebelingen)
- loslating van de geleachtige stof in het oog van het netvlies (glasvochtloslating, waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes)
- het gevoel dat er iets in het oog zit
- verhoogde traanproductie
- zwelling van het ooglid
- bloeding op de injectieplaats
- roodheid van het oog.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- allergische reacties (overgevoeligheid)**
 - o ** Er zijn allergische reacties gemeld zoals huiduitslag, jeuk (pruritus), huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (netelroos, galbulten), en een paar gevallen van ernstige allergische (anafylactische/anafylactoïde) reacties.
- ernstige ontsteking of infectie in het oog (endofthalmitis)
- ontsteking in de iris of andere delen van het oog (iritis, uveïtis, iridocyclitis, verschijnselen van ontsteking in de voorste oogkamer)
- abnormaal gevoel in het oog
- ooglidirritatie
- zwelling van de voorste laag van de oogbol (het hoornvlies).

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 patiënten):

- blindheid
- vertroebeling van de lens door verwonding (traumatisch cataract)
- ontsteking van de geleachtige stof in het oog (vitritis)
- pus in het oog.

Het toedienen in het bloed van VEGF-remmers, stoffen die lijken op de stoffen die in Eylea zitten, staat mogelijk in verband met het risico op bloedpropjes die bloedvaten afsluiten (arteriële trombotische voorvallen), wat kan leiden tot een hartaanval of een beroerte. Er is een theoretisch risico op dergelijke voorvallen na injectie van Eylea in het oog.

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er met Eylea een kans op een immuunreactie (de vorming van antistoffen).

Heeft u vragen over bijwerkingen? Neem dan contact op met de arts van de baby.

Het melden van bijwerkingen

Neemt u bijwerkingen bij de baby waar, neem dan contact op met de arts van de baby. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De ongeopende blisterverpakking mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aflibercept. Eén voorgevulde spuit bevat een extraheerbaar volume van ten minste 0,09 ml, dit is gelijk aan ten minste 3,6 mg aflibercept. Eén voorgevulde spuit levert één dosis van 0,4 mg aflibercept in 0,01 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn: polysorbaat 20 (E 432), natriumdiwaterstoffsfaat-monohydraat (voor aanpassing van de pH), dinatriumwaterstoffsfaat-heptahydraat (voor aanpassing van de pH), natriumchloride, sucrose, water voor injectie.

Hoe ziet Eylea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Eylea is een oplossing voor injectie (injectie) in een voorgevulde spuit. De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde spuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlijn

Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Eylea klaarmaken en toedienen aan premature kinderen

De voorgevulde spuit mag uitsluitend gebruikt worden **voor de behandeling van één oog**. Extractie van meerdere doses uit een voorgevulde spuit kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten.

Open de steriele blisterverpakking met de voorgevulde spuit niet buiten de schone toedieningsruimte. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De voorgevulde spuit bevat meer dan de aanbevolen dosering van 0,4 mg aflibercept (equivalent aan 0,01 ml). Voor behandeling van premature kinderen moet het pediatrisch doseringshulpmiddel PICLEO worden gebruikt in combinatie met de voorgevulde spuit, voor toediening van een enkelvoudige dosis van 0,4 mg aflibercept (equivalent aan 0,01 ml). Zie onderstaande rubriek '*Gebruiksaanwijzing van de voorgevulde spuit*'.

Voor toediening dient de oplossing visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en/of verkleuringen of enige afwijkingen in uiterlijk. Het geneesmiddel dient te worden afgevoerd als dit wordt geobserveerd.

De ongeopende blisterverpakking mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard. Ga na opening van de blisterverpakking aseptisch te werk.

Voor de intravitreale injectie moet een injectienaald van 30 G x ½ inch worden gebruikt.

Gebruiksaanwijzing van de voorgevulde spuit:

Voor het klaarmaken van de voorgevulde spuit voor toediening aan premature kinderen volgt u stap 1 en 2 hieronder en houdt u zich vervolgens aan de gebruiksaanwijzing in de verpakking van het pediatrisch doseringshulpmiddel PICLEO.

1. Wanneer u klaar bent om Eylea toe te dienen, opent u de doos en verwijdt u de gesteriliseerde blisterverpakking. Open voorzichtig de blisterverpakking en zorg er daarbij voor dat de inhoud steriel blijft. Houd de spuit in de steriele tray totdat u klaar bent om deze in elkaar te zetten.
2. Ga aseptisch te werk terwijl u de spuit uit de gesteriliseerde blisterverpakking haalt.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Eylea 40 mg/ml oplossing voor injectie in een injectieflacon aflibercept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Eylea is een oplossing die in het oog wordt geïnjecteerd voor de behandeling van oogaandoeningen bij volwassenen genaamd

- neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD),
- verminderd zicht door macula-oedeem als gevolg van retinale veneuze occlusie (retinale veneuze takocclusie (*Branch Retinal Venous Occlusion*, BRVO) of retinale veneuze stamocclusie (*Central Retinal Venous Occlusion*, CRVO)),
- verminderd zicht als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME),
- verminderd zicht als gevolg van myope choroïdale neovascularisatie (myope CNV).

Aflibercept, het werkzame bestanddeel in Eylea, blokkeert de werking van een groep factoren die bekend staan als vasculaire endotheliale groeifactor-A (VEGF-A) en placentale groeifactor (PlGF).

Bij patiënten met natte LMD en myope CNV zijn deze factoren, wanneer zij in overmaat aanwezig zijn, betrokken bij de abnormale vorming van nieuwe bloedvaatjes in het oog. Deze nieuwe bloedvaatjes kunnen leiden tot lekkage van bloedbestanddelen in het oog en uiteindelijk tot schade aan weefsels in het oog die verantwoordelijk zijn voor het gezichtsvermogen.

Bij patiënten met CRVO treedt een afsluiting op in het belangrijkste bloedvat dat bloed uit het netvlies afvoert. De VEGF-concentraties zijn in reactie daarop verhoogd en veroorzaken lekkage van vocht in het netvlies en daardoor zwelling van de gele vlek (macula; het deel van het netvlies dat zorgt voor scherpzien). Deze zwelling wordt macula-oedeem genoemd. Wanneer de macula opzwellt met vocht, wordt het centrum van het gezichtsveld wazig.

Bij patiënten met BRVO zijn één of meer vertakkingen van het hoofdbloedvat dat bloed wegvoert uit het netvlies geblokkeerd. De VEGF-concentraties zijn in reactie daarop verhoogd en veroorzaken lekkage van vocht in het netvlies en daardoor macula-oedeem.

Diabetisch macula-oedeem is een zwelling van het netvlies die optreedt bij patiënten met diabetes als gevolg van het lekken van vocht uit bloedvaten in de macula. De macula is het gedeelte van het netvlies waarmee u scherp ziet. Wanneer de macula opzwellt met vocht, wordt het centrum van het gezichtsveld wazig.

Er is aangetoond dat Eylea de groei stopt van nieuwe abnormale bloedvaatjes in het oog, waaruit vaak vocht of bloed lekt. Eylea kan helpen om het aan natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV gerelateerde verlies van het gezichtsvermogen te stabiliseren en, in veel gevallen, om het gezichtsvermogen te verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een actieve infectie in of rondom het oog (oculaire of perioculaire infectie), of er wordt vermoed dat u dit heeft.
- U heeft een ernstige ontsteking aan het oog (dit merkt u door pijn of roodheid).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u Eylea toegediend krijgt:

- als u glaucoom heeft.
- als u al eerder last heeft gehad van lichtflitsen of zwevende zwarte vlekjes voor de ogen of als u een plotselinge toename van het aantal of de omvang van de zwarte vlekjes ziet.
- als er een operatie aan uw oog is uitgevoerd of gepland staat binnen de afgelopen of komende vier weken.
- als u een ernstige vorm van CRVO of BRVO heeft (ischemische CRVO of BRVO), wordt behandeling met Eylea niet aanbevolen.

Bovendien is het belangrijk voor u om te weten dat:

- de veiligheid en werkzaamheid van Eylea, wanneer het tegelijkertijd aan beide ogen wordt toegediend, niet onderzocht zijn, en dat als het op deze manier gebruikt wordt dit kan leiden tot een verhoogd risico op het ervaren van bijwerkingen.
- injecties met Eylea bij sommige patiënten een verhoging van de oogdruk (intraoculaire druk) kunnen veroorzaken binnen 60 minuten na de injectie. Uw arts zal dit na elke injectie controleren.
- wanneer u een infectie of ontsteking in het oog (endofthalmitis) of andere complicaties krijgt, u last kunt hebben van pijn of groter ongemak aan het oog, verergerende roodheid van het oog, wazig of verminderd zicht, en een verhoogde gevoeligheid voor licht. Het is belangrijk dat u zo snel mogelijk alle verschijnselen door een arts laat onderzoeken en behandelen.
- uw arts zal controleren of u andere risicofactoren heeft die de kans op scheuren of loslating van één van de lagen achterin het oog (retinaloslating of -scheur, en scheur in of loslating van het RPE-blad) vergroten. Als dit het geval is moet Eylea met voorzichtigheid worden gegeven.
- Eylea niet tijdens de zwangerschap mag worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor het ongeboren kind.
- vrouwen die zwanger kunnen worden, effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste drie maanden na de laatste injectie met Eylea.

Het systemische gebruik van VEGF-remmers, stoffen die lijken op de stoffen die in Eylea zitten, is mogelijk gerelateerd aan het risico op bloedpropjes die bloedvaten afsluiten (arteriële trombotische voorvallen, ATE). Dit kan leiden tot een hartaanval of een beroerte. Er is een theoretisch risico op dergelijke voorvallen na toediening van Eylea in het oog. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over de veiligheid bij het behandelen van patiënten met CRVO, BRVO, DME en myope CNV die een beroerte, een mini-beroerte (TIA) of een hartaanval hebben gehad in de laatste 6 maanden. Als een van deze situaties op u van toepassing is, wordt Eylea met voorzichtigheid aan u gegeven.

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling van

- patiënten met DME als gevolg van diabetes type I.

- diabetespatiënten met gemiddeld zeer hoge bloedsuikerwaarden (HbA1c hoger dan 12%).
- diabetespatiënten met een oogziekte die door diabetes wordt veroorzaakt en die proliferatieve diabetische retinopathie wordt genoemd.

Er is geen ervaring met de behandeling van

- patiënten met acute infecties.
- patiënten met andere oogaandoeningen, zoals loslating van het netvlies of een gat in de macula.
- diabetespatiënten met een hoge bloeddruk die niet onder controle is gebracht.
- niet-Aziatische patiënten met myope CNV.
- patiënten die eerder zijn behandeld voor myope CNV.
- patiënten met schade buiten het centrale deel van de macula (extrafoveale laesies) voor myope CNV.

Als een van deze situaties op u van toepassing is, zal uw arts rekening houden met dit gebrek aan informatie wanneer hij/zij u met Eylea behandelt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Eylea bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet wetenschappelijk onderzocht omdat natte LMD, CRVO, BRVO, DME en myope CNV voornamelijk bij volwassenen voorkomen. Daarom is de toepassing van dit middel in deze leeftijdsgroep niet relevant.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Eylea nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste drie maanden na de laatste injectie met Eylea.
- Er is geen ervaring met het gebruik van Eylea bij zwangere vrouwen. Eylea mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor het ongeboren kind.
- Kleine hoeveelheden Eylea zouden in de moedermelk terecht kunnen komen. De effecten op de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt, zijn onbekend. Dit middel wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding. Als u borstvoeding geeft, bespreek dit dan met uw arts voordat de behandeling met dit middel start.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat dit geneesmiddel bij u wordt toegediend.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Na een injectie met Eylea kunt u last hebben van een tijdelijk verminderd gezichtsvermogen. Zolang dit duurt, mag u niet autorijden en geen machines gebruiken.

Eylea bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Eylea wordt onder aseptische (schone en steriele) omstandigheden in uw oog geïnjecteerd door een arts die ervaring heeft met het geven van ooginjecties.

De aanbevolen dosering is 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Eylea wordt met een injectie in uw oog toegediend (intravitreale injectie).

Vóór de injectie reinigt de arts uw oog zorgvuldig met een desinfecterend oogbad om infectie te voorkomen. Uw arts geeft u ook een lokale verdoving om eventuele pijn door de injectie te verminderen of te voorkomen.

Natte LMD

Patiënten met natte LMD worden behandeld met één injectie per maand voor drie opeenvolgende doses, gevolgd door een injectie na nog eens twee maanden.

Uw arts zal dan beslissen of de periode tussen de injecties op twee maanden gehouden moet worden of dat deze geleidelijk met stappen van 2- of 4-weken kan worden verlengd als uw toestand stabiel is geweest.

Als uw toestand verslechtert, kan de periode tussen de injecties worden verkort.

Tenzij u problemen ondervindt of als uw arts u anders aanraadt is er geen reden om uw arts te bezoeken tussen de injecties in.

Macula-oedeem als gevolg van RVO (BRVO of CRVO)

Uw arts zal het best passende behandelingschema voor u bepalen. U zal uw behandeling beginnen met een serie van maandelijks Eylea-injecties.

De tijd tussen twee injecties mag niet korter zijn dan een maand.

Als u geen baat heeft bij het voortzetten van de behandeling kan uw arts besluiten om de behandeling met Eylea te stoppen.

Uw behandeling zal voortduren met maandelijks injecties totdat uw aandoening stabiel is. Drie of meer maandelijks injecties kunnen nodig zijn.

Uw arts zal uw reactie op de behandeling controleren en kan uw behandeling voortzetten door langzamerhand de periode tussen de injecties te verlengen zodat uw aandoening stabiel blijft. Indien uw aandoening weer begint te verslechteren bij een langere periode tussen de injecties, zal uw arts de periode weer verkorten.

Op basis van uw reactie op de behandeling zal uw arts het schema voor controles en behandelingen vaststellen.

Diabetisch macula-oedeem (DME)

Patiënten met DME worden behandeld met één injectie per maand voor de eerste vijf opeenvolgende doses, en daarna met één injectie per twee maanden.

De periode tussen de injecties kan eens per twee maanden blijven of aangepast worden aan hoe het met uw DME gaat. Dit bepaalt uw arts op basis van onderzoek. Uw arts zal beslissen over het schema van vervolgonderzoeken.

Uw arts kan besluiten de behandeling met Eylea te stoppen als wordt bepaald dat u geen baat heeft bij verdere behandeling.

Myope CNV

Patiënten met myope CNV worden behandeld met een enkelvoudige injectie. Daarna krijgt u alleen meer injecties als onderzoek door uw arts uitwijst dat uw aandoening niet verbeterd is.

De tijd tussen twee injecties mag niet korter zijn dan een maand.

Als uw aandoening verdwijnt en dan weer terugkomt, kan uw arts de behandeling opnieuw starten.

Uw arts zal beslissen over het schema van vervolgonderzoeken.

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Maak een nieuwe afspraak voor een onderzoek en injectie.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Raadpleeg uw arts voordat u met de behandeling stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Er kunnen **allergische reacties** (overgevoeligheid) optreden. **Deze kunnen ernstig zijn en het kan nodig zijn dat u onmiddellijk contact opneemt met uw arts.**

Bij toediening van Eylea kunnen er bijwerkingen die de ogen aantasten optreden, die een gevolg zijn van de injectieprocedure. Sommige van deze bijwerkingen kunnen **ernstig** zijn en het kan gaan om blindheid, **een ernstige infectie of ontsteking in het oog** (endoftalmitis), **loslating, scheuren of bloeden van de lichtgevoelige laag achterin het oog** (loslating of scheuren van het netvlies), **vertroebeling van de lens** (staar), **bloedingen in het oog** (glasvochtbloeding), **loslating van de geleïachtige stof in het oog van het netvlies** (glasvochtloslating), en **verhoging van de druk in het oog**, zie rubriek 2. Deze ernstige bijwerkingen die de ogen aantasten traden op bij minder dan 1 op de 1.900 injecties in klinische onderzoeken.

Als u plotseling minder goed gaat zien, of toenemende pijn en roodheid in uw oog heeft na uw injectie, **neem dan direct contact op met uw arts.**

Lijst van bijwerkingen die werden gemeld

Hieronder volgt een lijst van de bijwerkingen waarvan is gemeld dat ze mogelijk gerelateerd zijn aan de injectieprocedure of aan het geneesmiddel. U hoeft niet ongerust te worden, want mogelijk krijgt u met geen van deze bijwerkingen te maken. Bespreek eventuele vermoede bijwerkingen altijd met uw arts.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):

- verslechtering van het zicht
- bloeding aan de achterkant van het oog (retinabloeding)
- bloeddoorlopen ogen veroorzaakt door bloeding uit kleine bloedvaatjes in de buitenste lagen van het oog
- oogpijn.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):

- loslating of scheuren van één van de lagen achterin het oog, waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes wat soms kan uitmonden in zichtverlies (scheur in*/loslating van het pigmentepitheel van het netvlies, loslating van of scheur in het netvlies)
- degeneratie van het netvlies (waardoor verstoring van het zicht optreedt)
- bloeding in het oog (glasvochtbloeding)
- bepaalde vormen van vertroebeling van de lens (staar)
- beschadiging van de voorste laag van de oogbal (het hoornvlies)
- toename van de oogdruk
- bewegende vlekjes in het gezichtsveld (troebelingen)
- loslating van de geleïachtige stof in het oog van het netvlies (glasvochtloslating, waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes)
- het gevoel dat er iets in het oog zit

- verhoogde traanproductie
- zwelling van het ooglid
- bloeding op de injectieplaats
- roodheid van het oog.
- * Aandoeningen waarvan bekend is dat ze gerelateerd zijn aan natte LMD; alleen waargenomen bij patiënten met natte LMD.

Soms voorkomende bijwerkingen (*kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen*):

- allergische reacties (overgevoeligheid)**
- ernstige ontsteking of infectie in het oog (endoftalmitis)
- ontsteking in de iris of andere delen van het oog (iritis, uveïtis, iridocyclitis, verschijnselen van ontsteking in de voorste oogkamer)
- abnormaal gevoel in het oog
- ooglidirritatie
- zwelling van de voorste laag van de oogbal (het hoornvlies).
- ** Er zijn allergische reacties gemeld zoals huiduitslag, jeuk (pruritus), huiduitslag met hevige jeuk en bultjes (netelroos, galbulten), en een paar gevallen van ernstige allergische (anafylactische/anafylactoïde) reacties.

Zelden voorkomende bijwerkingen (*kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1000 mensen*):

- blindheid
- vertroebeling van de lens door verwonding (traumatisch cataract)
- ontsteking van de geleachtige stof in het oog (vitritis)
- pus in het oog.

In de klinische onderzoeken kwamen bloedingen van kleine bloedvaten in de buitenste lagen van het oog (conjunctivale hemorrhagie) vaker voor bij patiënten met natte LMD die werden behandeld met bloedverdunners. Deze toename van het aantal gevallen was vergelijkbaar tussen patiënten die behandeld werden met ranibizumab en Eylea.

Het systemische gebruik van VEGF-remmers, stoffen die lijken op de stoffen die in Eylea zitten, is mogelijk gerelateerd aan het risico op bloedpropjes die bloedvaten afsluiten (arteriële trombotische voorvallen), wat kan leiden tot een hartaanval of een beroerte. Er is een theoretisch risico op dergelijke voorvallen na injectie van Eylea in het oog.

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er met Eylea een kans op een immuunreactie (de vorming van antistoffen).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De ongeopende injectieflacon mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.
- Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u

geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aflibercept. Eén injectieflacon bevat een extraheerbaar volume van ten minste 0,1 ml, dit is gelijk aan ten minste 4 mg aflibercept. Eén flacon levert een dosis van 2 mg aflibercept in 0,05 ml.
- De andere stoffen in dit middel zijn: polysorbaat 20 (E 432), natriumdiwaterstoffosfaat monohydraat (voor aanpassing van de pH), dinatriumwaterstoffosfaat heptahydraat (voor aanpassing van de pH), natriumchloride, sucrose, water voor injectie.

Hoe ziet Eylea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Eylea is een oplossing voor injectie (injectie) in een injectieflacon. De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon + 1 filternaald.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

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-(0)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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De injectieflacon moet uitsluitend gebruikt worden **voor de behandeling van één oog**.

De injectieflacon bevat meer dan de aanbevolen dosis van 2 mg aflibercept (equivalent aan 0,05 ml). Het teveel aan volume moet worden verwijderd vóór de toediening.

Voor toediening dient de oplossing visueel te worden geïnspecteerd op deeltjes en/of verkleuringen of enige afwijkingen in uiterlijk. Het geneesmiddel dient te worden afgevoerd als dit wordt geobserveerd.

De ongeopende injectieflacon mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25°C worden bewaard. Ga na opening van de injectieflacon aseptisch te werk.

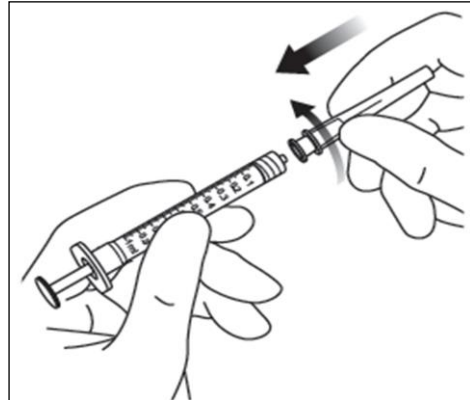
Voor de intravitreale injectie moet een injectienaald van 30 G x ½ inch worden gebruikt.

Gebruiksaanwijzing van injectieflacon:

1. Verwijder de plastic dop en desinfecteer het buitenste gedeelte van de rubber stop van de injectieflacon.

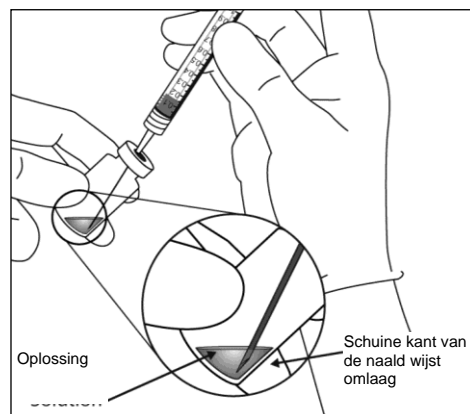
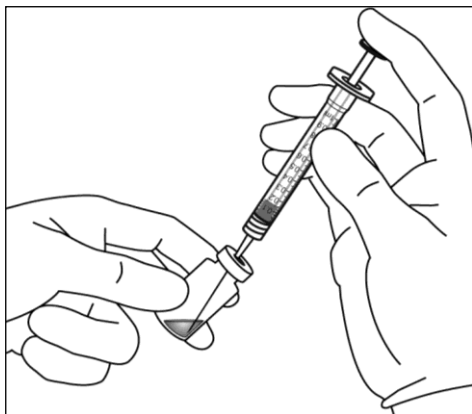


2. Bevestig de in de doos meegeleverde filternaald van 18 G, 5 micron op een steriele spuit van 1 ml met Luer-lock.

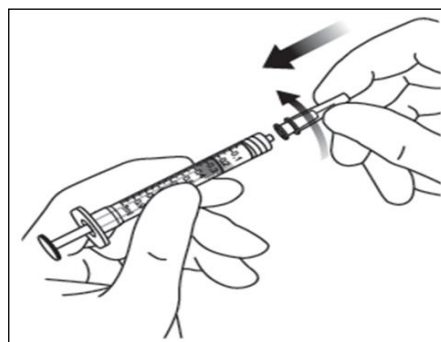


3. Druk de filternaald door het midden van de stop van de injectieflacon totdat de naald helemaal in de injectieflacon zit en de punt de bodem of de onderste rand van de injectieflacon raakt.

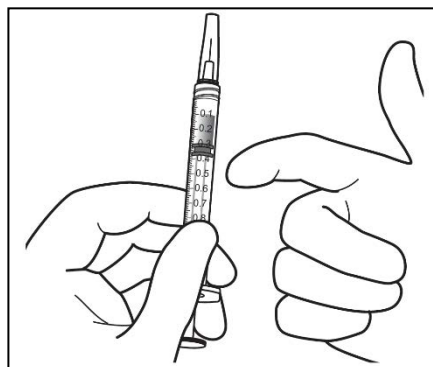
4. Ga aseptisch te werk terwijl u alle inhoud uit de injectieflacon met Eylea in de spuit opzuigt. Houd de injectieflacon daarbij rechtop en een beetje schuin om de volledige inhoud er gemakkelijker uit te krijgen. Om introductie van lucht te voorkomen moet u zich ervan verzekeren dat de schuingeslepen zijde van de filternaald helemaal ondergedompeld is in de vloeistof. Houd de injectieflacon schuin tijdens het terugtrekken zodat de schuingeslepen zijde van de naald ondergedompeld blijft in de vloeistof.



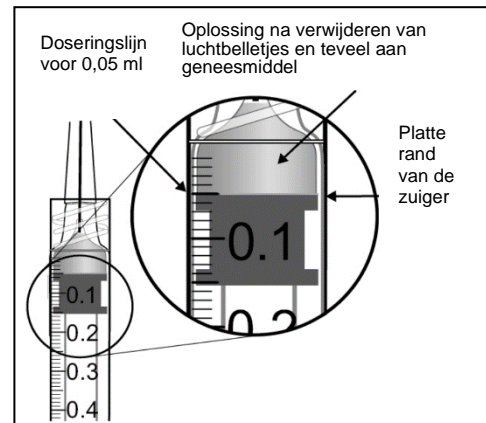
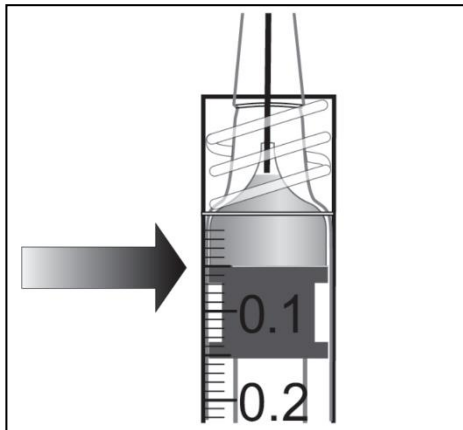
5. Zorg ervoor dat de zuiger voldoende is teruggetrokken bij het legen van de injectieflacon om de filternaald volledig te kunnen legen.
6. Verwijder de filternaald en gooi deze op de daarvoor bestemde manier weg. N.B.: de filternaald mag niet worden gebruikt voor intravitreale injecties.
7. Ga aseptisch te werk terwijl u een injectienaald van 30 G x ½ inch stevig op de Luer-locktip van de spuit draait.



8. Controleer, terwijl u de spuit met de naald omhoog houdt, of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Indien er belletjes in zitten, tikt u voorzichtig met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven gaan.



9. Verwijder alle luchtbelletjes en een teveel aan geneesmiddel door de zuiger langzaam in te drukken totdat de platte rand van de zuiger zich op één lijn bevindt met de doseringslijn op de spuit die 0,05 ml aangeeft.



10. De injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik. Extractie van meerdere doses uit één injectieflacon kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie aflibercept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Eylea?

Eylea bevat de werkzame stof aflibercept. Het middel behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam anti-neovascularisatiemiddelen.

Uw arts zal Eylea in uw oog injecteren voor de behandeling van oogaandoeningen bij volwassenen genaamd:

- natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD)
- gezichtsstoornis als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME).

Dit zijn aandoeningen van de macula. De macula of 'gele vlek' is het centrale gedeelte van het lichtgevoelige vlies achter in het oog en zorgt er voor dat u scherp kunt zien.

Natte LMD wordt veroorzaakt wanneer abnormale bloedvaatjes worden gevormd en onder de macula groeien. Uit de abnormale bloedvaatjes kunnen vocht of bloed in het oog lekken. Lekkende bloedvaatjes die zwelling van de macula veroorzaken, leiden tot DME. Beide aandoeningen kunnen uw gezichtsvermogen aantasten.

Hoe werkt Eylea?

Eylea stopt de groei van nieuwe abnormale bloedvaatjes in het oog. Eylea kan helpen om het gezichtsvermogen te stabiliseren. In veel gevallen helpt het ook om het gezichtsvermogen te verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een infectie in of rondom het oog.
- U heeft pijn of roodheid in uw oog (een ernstige oogontsteking).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts **voordat u Eylea toegediend krijgt** als:

- u glaucoom heeft – een oogaandoening die wordt veroorzaakt door hoge druk in het oog
- u al eerder last heeft gehad van lichtflitsen of zwevende zwarte vlekjes voor de ogen of als het aantal of de omvang van de zwarte vlekjes plotseling toeneemt
- er de afgelopen 4 weken een operatie aan uw oog is uitgevoerd of als er een operatie aan uw oog gepland staat in de komende 4 weken.

Vertel het **onmiddellijk** uw arts als u last krijgt van het volgende:

- roodheid van het oog
- oogpijn
- toegenomen ongemak
- wazig zien of verminderd gezichtsvermogen
- verhoogde gevoeligheid voor licht

Dit kunnen verschijnselen zijn van een ontsteking of infectie en uw arts kan stoppen om Eylea aan u toe te dienen.

Bovendien is het belangrijk voor u om te weten dat:

- de veiligheid en werkzaamheid van Eylea, wanneer het tegelijkertijd aan beide ogen wordt toegediend, niet onderzocht zijn, en dat een dergelijk gebruik het risico op het ervaren van bijwerkingen kan verhogen.
- injecties met Eylea bij sommige patiënten een verhoging van de oogdruk kunnen veroorzaken binnen 60 minuten na de injectie. Uw arts zal dit na elke injectie controleren.
- uw arts zal controleren of er andere risicofactoren zijn die de kans op scheuren of loslating van een van de lagen achter in het oog vergroten. In dergelijke gevallen zal uw arts Eylea met voorzichtigheid aan u toedienen.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste injectie met Eylea.

Het gebruik van stoffen die lijken op de stoffen die in Eylea zitten, is mogelijk verbonden met het risico op bloedpropjes die bloedvaten afsluiten. Dit kan leiden tot een hartaanval of een beroerte. Theoretisch kan dit ook gebeuren na een injectie met Eylea in het oog. Als u een beroerte, een mini-beroerte of een hartaanval heeft gehad in de laatste 6 maanden, zal uw arts Eylea met voorzichtigheid aan u toedienen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Eylea bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet wetenschappelijk onderzocht. De reden daarvoor is dat de aandoeningen waar het middel voor bedoeld is voornamelijk bij volwassenen voorkomen. Daarom is het gebruik van dit middel in deze leeftijdsgroep niet aangewezen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Eylea nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste injectie met Eylea.
- Er is beperkte ervaring met het gebruik van Eylea bij zwangere vrouwen. Vrouwen mogen tijdens de zwangerschap geen Eylea toegediend krijgen, tenzij het mogelijke voordeel voor de vrouw zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor het ongeboren kind.
- Kleine hoeveelheden Eylea zouden in de moedermelk terecht kunnen komen. De effecten op de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt, zijn onbekend. Eylea wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Dus, bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nadat u Eylea heeft gekregen, kunt u last hebben van tijdelijke problemen met uw gezichtsvermogen. Zolang dit duurt, mag u niet autorijden en geen machines gebruiken.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De aanbevolen dosering is 8 mg aflibercept per injectie.

- U krijgt gedurende de eerste 3 maanden elke maand 1 injectie.
- Daarna kan de tijd tussen 2 injecties verlengd worden tot maximaal 5 maanden. Uw arts beslist over de regelmaat op basis van de toestand van uw oog.

Wijze van toediening

Uw arts zal Eylea in uw oog injecteren (intravitreale injectie).

Vóór de injectie reinigt de arts uw oog zorgvuldig met een desinfecterend oogbad om infectie te voorkomen. Uw arts geeft u een oogdruppel (lokale verdoving) om het oog te verdoven om pijn door de injectie te verminderen of te voorkomen.

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Maak zo snel mogelijk een nieuwe afspraak met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Praat met uw arts voordat u met de behandeling stopt. Als u met de behandeling stopt, kan uw risico op het verlies van uw gezichtsvermogen toenemen en kan uw gezichtsvermogen slechter worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen van een injectie met Eylea komen door het geneesmiddel zelf of door de injectieprocedure, en treden meestal op in het oog.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten:

- vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)
 - vertroebeling van de lens (staar)
 - bloeding aan de achterkant van het oog (retinabloeding)
 - verhoging van de druk in het oog
 - bloeding in het oog (glasvochtbloeding)
- soms voorkomende bijwerking (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)
 - bepaalde vormen van vertroebeling van de lens (subcapsulaire/nucleaire staar)
 - loslating, scheuren of bloeding van het netvlies (de lichtgevoelige laag achter in het oog) waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes wat soms kan uitmonden in zichtverlies

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- allergische reacties
- bewegende vlekjes in het gezichtsveld (troebelingen)
- loslating van de geleachtige stof in het oog (glasvochtloslating)
- verminderde gezichtsscherpte
- oogpijn

- bloeding in het oog (conjunctivale hemorrhagie)
- beschadiging van de heldere laag van de oogbal vóór de iris (keratitis punctata, abrasie van het hoornvlies)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- loslating of scheuren van één van de lagen achter in het oog, waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes, wat soms kan uitmonden in zichtverlies (scheur in/loslating van het pigmentepitheel van het netvlies)
- ontsteking in de iris, van andere delen van het oog, of van de geleachtige stof in het oog (uveïtis, iritis, iridocyclitis, vitritis)
- bepaalde vormen van vertroebeling van de lens (corticale staar)
- beschadiging van de voorste laag van de oogbal (erosie van het hoornvlies)
- wazig zien
- oogpijn op de injectieplaats
- het gevoel dat er iets in het oog zit
- verhoogde traanproductie
- bloeding op de injectieplaats
- roodheid van het oog
- zwelling van het ooglid
- roodheid van het oog (oculaire hyperemie)
- irritatie op de injectieplaats

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 patiënten):

- zwelling van de voorste laag van de oogbal (hoornvliesoedeem)
- vertroebeling van de lens
- achteruitgang van de lichtgevoelige laag aan de achterkant van het oog (retinale degeneratie)
- ooglidirritatie

Naast de bovengenoemde bijwerkingen kunnen de volgende bijwerkingen optreden, hoewel deze niet zijn gemeld in klinische onderzoeken:

- abnormaal gevoel in het oog
- beschadiging van het oppervlak van de heldere voorkant van het oog (cornea-epitheeldefect)
- ontsteking van andere delen van het oog (verschijnselen van ontsteking in de voorste oogkamer)
- ernstige ontsteking of infectie in het oog (endofthalmitis)
- blindheid
- vertroebeling van de lens door verwonding (traumatisch cataract)
- pus in het oog (hypopyon)
- ernstige allergische reacties

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De ongeopende injectieflacon mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.
- De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aflibercept. 1 ml oplossing bevat 114,3 mg aflibercept. Elke injectieflacon bevat 0,263 ml. Dit levert een bruikbare hoeveelheid op voor het toedienen van een enkele dosis van 0,07 ml die 8 mg aflibercept bevat.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sucrose, argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injectie.

Hoe ziet Eylea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Eylea is een oplossing voor injectie (injectievloeistof). De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.
Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon + 1 filternaald.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlijn
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:


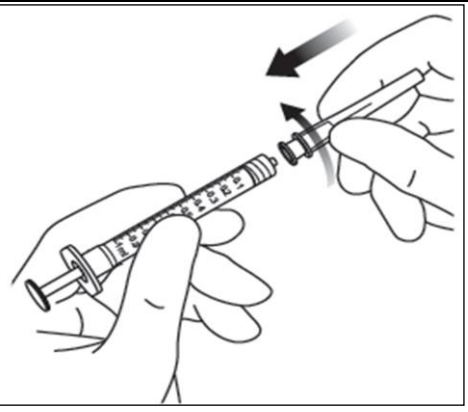
De injectieflacon is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik in één oog. Extractie van meerdere doses uit één injectieflacon kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten.

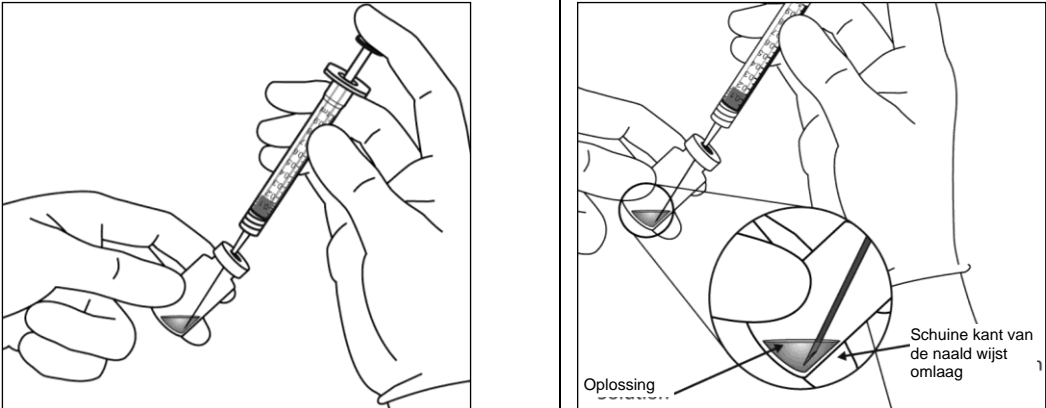
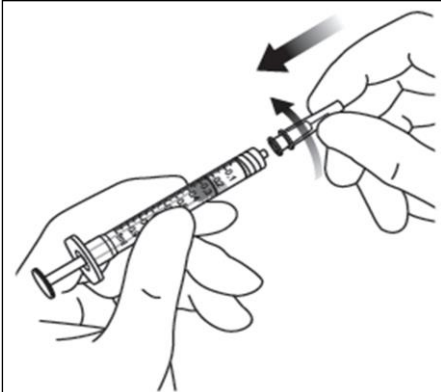
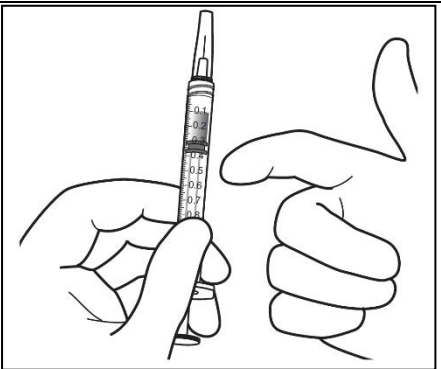
Niet gebruiken indien de verpakking of de componenten ervan over de houdbaarheidsdatum zijn, beschadigd zijn of als ermee geknoeid is.

Controleer het etiket op de injectieflacon om zeker te weten dat u de beoogde sterkte Eylea gebruikt.

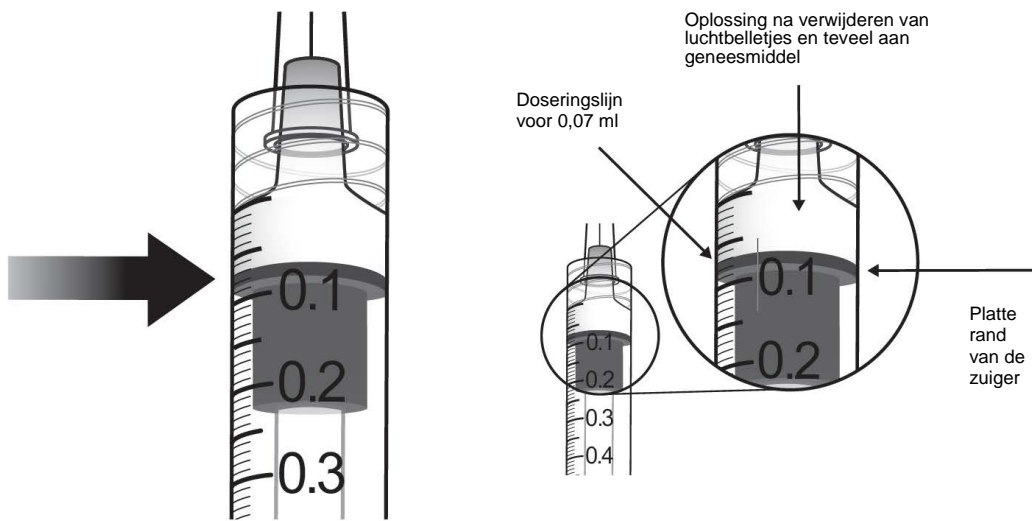
Voor de dosis van 8 mg is het gebruik van de flacon met Eylea 114,3 mg/ml vereist.

De intravitreale injectie moet worden uitgevoerd met een injectienaald van 30 G × ½ inch (*niet inbegrepen*). Het gebruik van een dunnere naald (hogere G – Gauge) dan de aanbevolen 30 G × ½ inch kan een hogere injectiekracht veroorzaken.

1.	Onderwerp de oplossing voor injectie voorafgaand aan de toediening aan een visuele inspectie. De injectieflacon niet gebruiken indien er deeltjes, troebelheid of verkleuring te zien zijn.	
2.	Verwijder de plastic dop en desinfecteer het buitenste gedeelte van de rubber stop van de injectieflacon.	
3.	Gebruik een aseptische techniek om de stappen 3-10 uit te voeren. Bevestig de in de doos meegeleverde filternaald op een steriele spuit van 1 ml met Luer-lock.	
4.	Druk de filternaald door het midden van de stop van de injectieflacon totdat de naald helemaal in de injectieflacon zit en de punt de bodem of de onderste rand van de injectieflacon raakt.	

5.	<p>Zuig alle inhoud uit de injectieflacon met Eylea in de spuit op. Houd de injectieflacon daarbij rechtop en een beetje schuin om de volledige inhoud er gemakkelijker uit te krijgen. Om introductie van lucht te voorkomen moet u zich ervan verzekeren dat de schuingeslepen zijde van de filternaald helemaal ondergedompeld is in de vloeistof. Houd de injectieflacon schuin tijdens het terugtrekken zodat de schuingeslepen zijde van de naald ondergedompeld blijft in de vloeistof.</p>
	
6.	<p>Zorg ervoor dat de zuiger voldoende is teruggetrokken bij het legen van de injectieflacon om de filternaald volledig te kunnen legen. Na de injectie moet al het ongebruikte product worden afgevoerd.</p>
7.	<p>Verwijder de filternaald en gooi deze op de daarvoor bestemde manier weg. N.B.: de filternaald mag niet worden gebruikt voor de intravitreale injectie.</p>
8.	<p>Draai de injectienaald van 30 G \times ½ inch stevig op de Luer-locktip van de spuit.</p> 
9.	<p>Controleer, terwijl u de spuit met de naald omhoog houdt, of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Indien er belletjes in zitten, tikt u voorzichtig met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven gaan.</p> 

10. Om alle luchtbelletjes en een teveel aan geneesmiddel te verwijderen, drukt u de zuiger langzaam in totdat de platte rand van de zuiger zich op één lijn bevindt met de doseringslijn op de spuit die **0,07 ml** aangeeft.



Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit aflibercept

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Eylea en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Eylea?

Eylea bevat de werkzame stof aflibercept. Het middel behoort tot een groep geneesmiddelen met de naam anti-neovascularisatiemiddelen.

Uw arts zal Eylea in uw oog injecteren voor de behandeling van oogaandoeningen bij volwassenen genaamd:

- natte leeftijdsgebonden maculadegeneratie (natte LMD)
- gezichtsstoornis als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME).

Dit zijn aandoeningen van de macula. De macula of 'gele vlek' is het centrale gedeelte van het lichtgevoelige vlies achter in het oog en zorgt er voor dat u scherp kunt zien.

Natte LMD wordt veroorzaakt wanneer abnormale bloedvaatjes worden gevormd en onder de macula groeien. Uit de abnormale bloedvaatjes kunnen vocht of bloed in het oog lekken. Lekkende bloedvaatjes die zwelling van de macula veroorzaken, leiden tot DME. Beide aandoeningen kunnen uw gezichtsvermogen aantasten.

Hoe werkt Eylea?

Eylea stopt de groei van nieuwe abnormale bloedvaatjes in het oog. Eylea kan helpen om het gezichtsvermogen te stabiliseren. In veel gevallen helpt het ook om het gezichtsvermogen te verbeteren.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een infectie in of rondom het oog.
- U heeft pijn of roodheid in uw oog (een ernstige oogontsteking).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts **voordat u Eylea toegediend krijgt** als:

- u glaucoom heeft – een oogaandoening die wordt veroorzaakt door hoge druk in het oog
- u al eerder last heeft gehad van lichtflitsen of zwevende zwarte vlekjes voor de ogen of als het aantal of de omvang van de zwarte vlekjes plotseling toeneemt
- er de afgelopen 4 weken een operatie aan uw oog is uitgevoerd of als er een operatie aan uw oog gepland staat in de komende 4 weken.

Vertel het **onmiddellijk** uw arts als u last krijgt van het volgende:

- roodheid van het oog
- oogpijn
- toegenomen ongemak
- wazig zien of verminderd gezichtsvermogen
- verhoogde gevoeligheid voor licht

Dit kunnen verschijnselen zijn van een ontsteking of infectie en uw arts kan stoppen om Eylea aan u toe te dienen.

Bovendien is het belangrijk voor u om te weten dat:

- de veiligheid en werkzaamheid van Eylea, wanneer het tegelijkertijd aan beide ogen wordt toegediend, niet onderzocht zijn, en dat een dergelijk gebruik het risico op het ervaren van bijwerkingen kan verhogen.
- injecties met Eylea bij sommige patiënten een verhoging van de oogdruk kunnen veroorzaken binnen 60 minuten na de injectie. Uw arts zal dit na elke injectie controleren.
- uw arts zal controleren of er andere risicofactoren zijn die de kans op scheuren of loslating van een van de lagen achter in het oog vergroten. In dergelijke gevallen zal uw arts Eylea met voorzichtigheid aan u toedienen.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste injectie met Eylea.

Het gebruik van stoffen die lijken op de stoffen die in Eylea zitten, is mogelijk verbonden met het risico op bloedpropjes die bloedvaten afsluiten. Dit kan leiden tot een hartaanval of een beroerte. Theoretisch kan dit ook gebeuren na een injectie met Eylea in het oog. Als u een beroerte, een mini-beroerte of een hartaanval heeft gehad in de laatste 6 maanden, zal uw arts Eylea met voorzichtigheid aan u toedienen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het gebruik van Eylea bij kinderen en jongeren tot 18 jaar is niet wetenschappelijk onderzocht. De reden daarvoor is dat de aandoeningen waar het middel voor bedoeld is, voornamelijk bij volwassenen voorkomen. Daarom is het gebruik van dit middel in deze leeftijdsgroep niet aangewezen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Eylea nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

- Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten doeltreffende anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste injectie met Eylea.
- Er is beperkte ervaring met het gebruik van Eylea bij zwangere vrouwen. Vrouwen mogen tijdens de zwangerschap geen Eylea toegediend krijgen, tenzij het mogelijke voordeel voor de vrouw zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor het ongeboren kind.
- Kleine hoeveelheden Eylea zouden in de moedermelk terecht kunnen komen. De effecten op de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt, zijn onbekend. Eylea wordt niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Dus, bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel krijgt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Nadat u Eylea heeft gekregen, kunt u last hebben van tijdelijke problemen met uw gezichtsvermogen. Zolang dit duurt, mag u niet autorijden en geen machines gebruiken.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

De aanbevolen dosering is 8 mg aflibercept per injectie.

- U krijgt gedurende de eerste 3 maanden elke maand 1 injectie.
- Daarna kan de tijd tussen 2 injecties verlengd worden tot maximaal 5 maanden. Uw arts beslist over de regelmaat op basis van de toestand van uw oog.

Wijze van toediening

Uw arts zal Eylea in uw oog injecteren (intravitreale injectie).

Vóór de injectie reinigt de arts uw oog zorgvuldig met een desinfecterend oogbad om infectie te voorkomen. Uw arts geeft u een oogdruppel (lokale verdoving) om het oog te verdoven om pijn door de injectie te verminderen of te voorkomen.

Heeft u een dosis van dit middel gemist?

Maak zo snel mogelijk een nieuwe afspraak met uw arts.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Praat met uw arts voordat u met de behandeling stopt. Als u met de behandeling stopt, kan uw risico op het verlies van uw gezichtsvermogen toenemen en kan uw gezichtsvermogen slechter worden.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De bijwerkingen van een injectie met Eylea komen door het geneesmiddel zelf of door de injectieprocedure, en treden meestal op in het oog.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u last krijgt van een van de volgende klachten:

- vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten)
 - vertroebeling van de lens (staar)
 - bloeding aan de achterkant van het oog (retinabloeding)
 - verhoging van de druk in het oog
 - bloeding in het oog (glasvochtbloeding)
- soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)
 - bepaalde vormen van vertroebeling van de lens (subcapsulaire/nucleaire staar)
 - loslating, scheuren of bloeding van het netvlies (de lichtgevoelige laag achter in het oog) waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes wat soms kan uitmonden in zichtverlies

Andere mogelijke bijwerkingen

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 patiënten):

- allergische reacties
- bewegende vlekjes in het gezichtsveld (troebelingen)
- loslating van de geleachtige stof in het oog (glasvochtloslating)
- verminderde gezichtsscherpte
- oogpijn

- bloeding in het oog (conjunctivale hemorrhagie)
- beschadiging van de heldere laag van de oogbal vóór de iris (keratitis punctata, abrasie van het hoornvlies)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- loslating of scheuren van één van de lagen achter in het oog, waardoor lichtflitsen optreden met bewegende vlekjes, wat soms kan uitmonden in zichtverlies (scheur in/loslating van het pigmentepitheel van het netvlies)
- ontsteking in de iris, van andere delen van het oog, of van de geleachtige stof in het oog (uveïtis, iritis, iridocyclitis, vitritis)
- bepaalde vormen van vertroebeling van de lens (corticale staar)
- beschadiging van de voorste laag van de oogbal (erosie van het hoornvlies)
- wazig zien
- oogpijn op de injectieplaats
- het gevoel dat er iets in het oog zit
- verhoogde traanproductie
- bloeding op de injectieplaats
- roodheid van het oog
- zwelling van het ooglid
- roodheid van het oog (oculaire hyperemie)
- irritatie op de injectieplaats

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 patiënten):

- zwelling van de voorste laag van de oogbal (hoornvliesoedeem)
- vertroebeling van de lens
- achteruitgang van de lichtgevoelige laag aan de achterkant van het oog (retinale degeneratie)
- ooglidirritatie

Naast de bovengenoemde bijwerkingen kunnen de volgende bijwerkingen optreden, hoewel deze niet zijn gemeld in klinische onderzoeken:

- abnormaal gevoel in het oog
- beschadiging van het oppervlak van de heldere voorkant van het oog (cornea-epitheeldefect)
- ontsteking van andere delen van het oog (verschijnselen van ontsteking in de voorste oogkamer)
- ernstige ontsteking of infectie in het oog (endofthalmitis)
- blindheid
- vertroebeling van de lens door verwonding (traumatisch cataract)
- pus in het oog (hypopyon)
- ernstige allergische reacties

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem** zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De voorgevulde spuit in de blisterverpakking en in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
- Vooraf aan het gebruik, mag de ongeopende blister gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is aflibercept. 1 ml oplossing bevat 114,3 mg aflibercept. Elke voorgevulde spuit bevat 0,184 ml. Dit levert een bruikbare hoeveelheid op voor het toedienen van een enkele dosis van 0,07 ml die 8 mg aflibercept bevat.
- De andere stoffen in dit middel zijn: sucrose, argininehydrochloride, histidinehydrochloridemonohydraat, histidine, polysorbaat 20, water voor injectie.

Hoe ziet Eylea eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is een oplossing voor injectie (injectievloeistof). De oplossing is kleurloos tot lichtgeel.

Verpakkingsgrootte: 1 voorgevulde spuit.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

Fabrikant

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlijn
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

De voorgevulde spuit met OcuClick-doseersysteem is uitsluitend voor eenmalig gebruik in één oog. Extractie van meerdere doses uit één voorgevulde spuit met OcuClick-doseersysteem kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten.

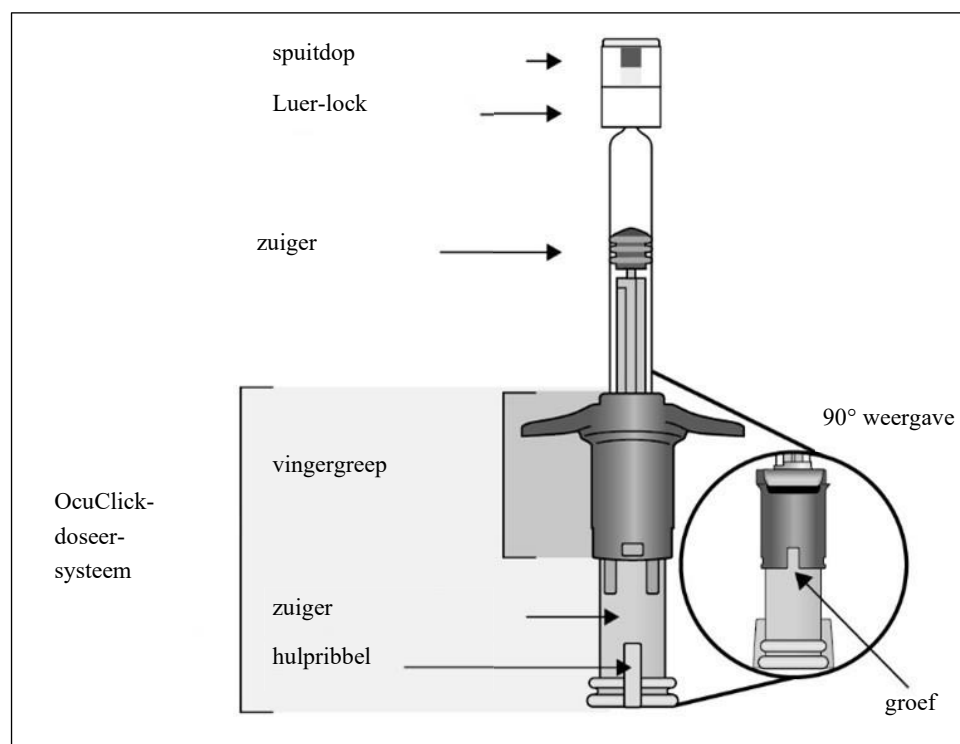
Niet gebruiken indien de verpakking of de componenten ervan over de houdbaarheidsdatum zijn, beschadigd zijn of als ermee geknoeid is.

Controleer het etiket op de voorgevulde spuit met OcuClick-doseersysteem om zeker te weten dat u de beoogde sterkte Eylea gebruikt. Voor de dosis van 8 mg is het gebruik van de voorgevulde spuit met Eylea 114,3 mg/ml vereist.

De intravitreale injectie moet worden uitgevoerd met een injectienaald van 30 G × ½ inch (niet inbegrepen).

Het gebruik van een dunner naald (hogere G – Gauge) dan de aanbevolen 30 G × ½ kan een hogere injectiekracht veroorzaken.

Beschrijving van de voorgevulde spuit met ingebouwd OcuClick-doseersysteem



1. VOORBEREIDEN

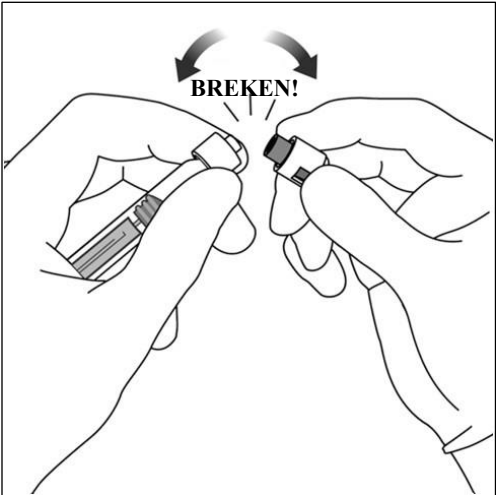
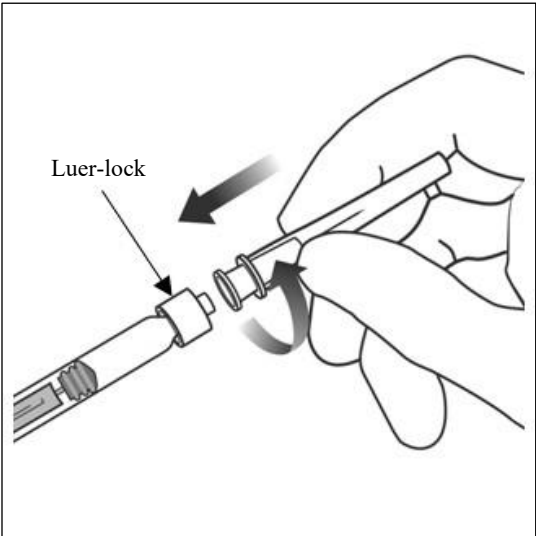
Wanneer u klaar bent om Eylea 114,3 mg/ml toe te dienen, opent u de doos en haalt u de steriele blisterverpakking eruit. Open voorzichtig de blisterverpakking en zorg er daarbij voor dat de inhoud steriel blijft.

Houd de spuit in de steriele tray totdat u klaar bent om de injectienaald te bevestigen.

Gebruik een aseptische techniek om de stappen 2-9 uit te voeren.

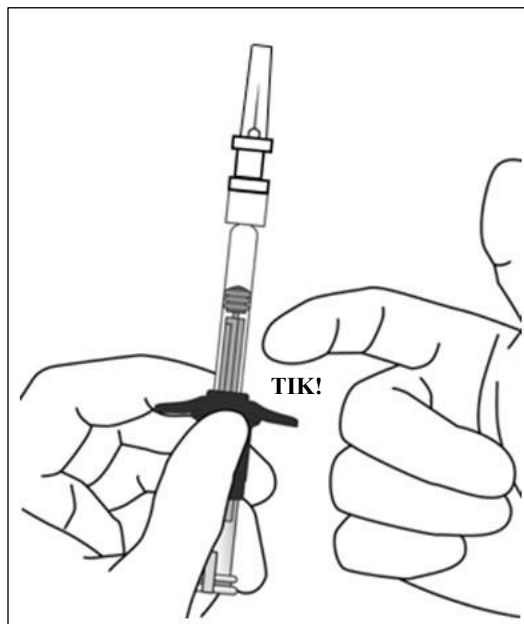
2. SPUIT UITNEMEN

Neem de spuit uit de gesteriliseerde blisterverpakking.

3.	<p>SPUIT EN OPLOSSING VOOR INJECTIE INSPECTEREN</p> <p>Gebruik de voorgevulde spuit niet indien</p> <ul style="list-style-type: none"> - er deeltjes, troebelheid of verkleuring te zien zijn - een gedeelte van de voorgevulde spuit met OcuClick-doseersysteem beschadigd is of los zit - de spuitdop los is van de Luer-lock.
4.	<p>SPUITDOP ERAF BREKEN</p> <p>Houd de spuit in de ene hand en pak de spuitdop met de duim en wijsvinger van de andere hand vast om de spuitdop eraf te breken (niet eraf draaien).</p> <p>Opmerking: trek de zuiger niet terug.</p> 
5.	<p>NAALD BEVESTIGEN</p> <p>Draai de injectienaald van 30 G × ½ inch stevig op de Luer-locktip van de spuit.</p> 

6. LUCHTBELLEN VERWIJDEREN

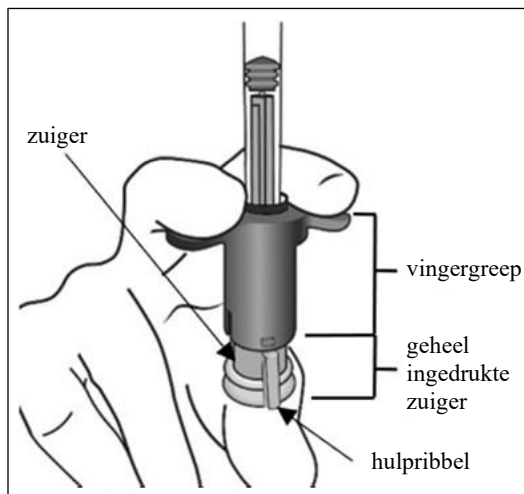
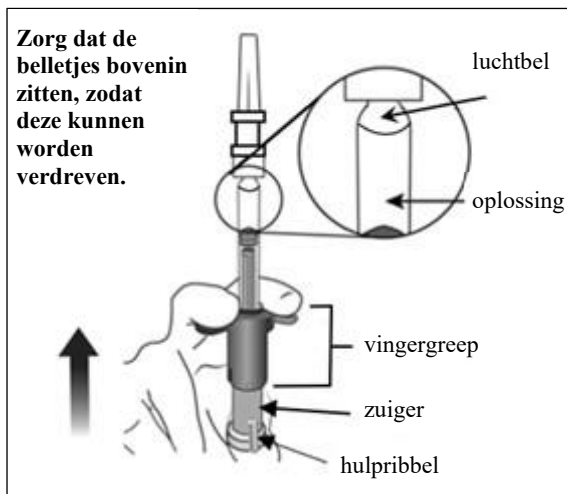
Controleer, terwijl u de spuit met de naald omhoog houdt, of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Indien er belletjes in zitten, tikt u voorzichtig met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven gaan.

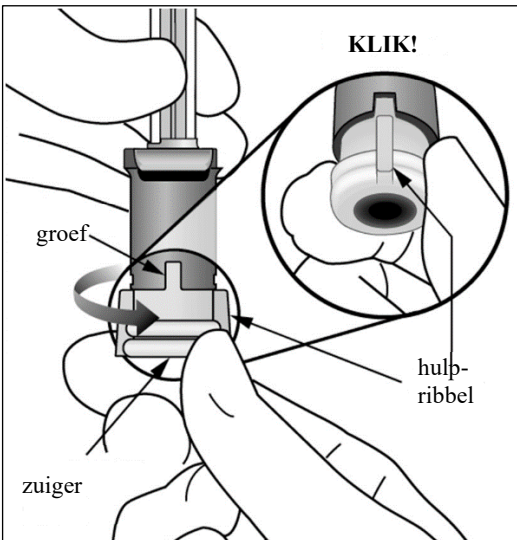
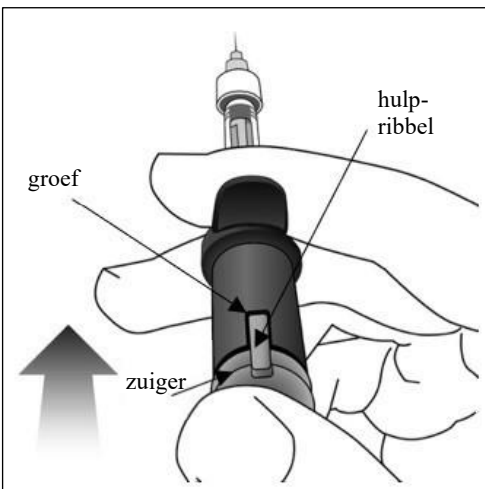


7. LUCHT EN TEVEEL AAN VOLUME VERDRIJVEN OM DE SPUIT TE PRIMEN

De spuit heeft geen doseringslijn, omdat deze zo is ontworpen dat de dosis mechanisch wordt ingesteld, zoals wordt uitgelegd in de stappen hieronder.

Het primen en instellen van de dosis moet worden gedaan volgens de stappen hieronder. Om alle luchtbelletjes en een teveel aan geneesmiddel te verwijderen, drukt u de zuiger langzaam in (afbeelding links hieronder) totdat deze stopt, d.w.z. wanneer de hulpribbel op de zuiger de vingergreep bereikt (afbeelding rechts hieronder).



8.	<p>DE DOSIS INSTELLEN</p> <p>Draai het uiteinde van de zuiger 90 graden met de klok mee of tegen de klok in totdat de hulpribbel op de zuiger zich ter hoogte van de groef bevindt. U kunt een 'klik' horen.</p> <p>Opmerking: het hulpmiddel is nu klaar om de dosis toe te dienen. Druk niet op de zuiger voordat de naald in het oog is gestoken.</p> 
9.	<p>DE INJECTIE TOEDIENEN</p> <p>Steek de naald in de glasvochtholte ter hoogte van de injectieplaats. Injecteer de oplossing door de zuiger in te drukken totdat deze stopt, d.w.z. totdat de hulpribbel helemaal in de groef zit.</p> <p>Oefen geen extra druk uit als de hulpribbel eenmaal in de groef zit. Er kan een kleine hoeveelheid oplossing in de spuit achterblijven. Dit is normaal.</p> 
10.	<p>De voorgevulde spuit is uitsluitend voor eenmalig gebruik voor de toediening van één dosis. Gooi de gebruikte spuit na de injectie weg in een naaldencontainer.</p>

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.