

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 40 mg aflibercept*.

En fyldt injektionssprøjte indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 0,09 ml svarende til mindst 3,6 mg aflibercept. Dette giver en anvendelig mængde til at administrere en enkelt dosis på 0,05 ml, der indeholder 2 mg aflibercept til voksne patienter, eller en enkelt dosis på 0,01 ml, der indeholder 0,4 mg aflibercept til for tidligt fødte spædbørn.

* Fusionsprotein, der består af dele af human VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor) receptorer 1 og 2 ekstracellulære domæner, som er fusioneret med Fc-delen af human IgG1 og fremstilles i K1-ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant dna-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 0,3 mg polysorbat 20 (E 432).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Opløsningen er en klar, farveløs til bleggul og iso-osmotisk opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eylea er indiceret til voksne til behandling af

- neovaskulær (våd) aldersrelateret makulær degeneration (AMD) (se pkt. 5.1),
- nedsat syn på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion eller centralveneokklusion) (se pkt. 5.1),
- nedsat syn på grund af diabetisk makulaødem (DME) (se pkt. 5.1),
- nedsat syn på grund af myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se pkt. 5.1).

EYLEA er indiceret til for tidligt fødte spædbørn til behandling af

- præmaturitets-retinopati (ROP) med zone I (stadie 1+, 2+, 3 eller 3+), zone II (stadie 2+ eller 3+) eller AP-ROP (aggressiv posterior ROP)-sygdom.

4.2 Dosering og administration

Eylea er kun til intravitreal injektion.

Eylea må kun administreres af en øjenlæge med erfaring i administration af intravitreale injektioner.

Dosering

Våd AMD

Den anbefalede dosis af Eylea er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Eylea-behandlingen opstartes med én injektion om måneden i tre på hinanden følgende måneder. Behandlingsintervallet forlænges herefter til to måneder.

Baseret på øjenlægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser, kan behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller yderligere forlænges ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*), hvor injektionsintervallerne forlænges med 2- eller 4-ugers tillægsperioder for at opnå stabile visuelle og/eller anatomiske undersøgelser. Hvis visuelle og/eller anatomiske undersøgelser bliver forværret, skal behandlingsintervallerne afkortes i henhold til dette.

Det er intet krav til overvågning mellem injektionerne. Baseret på øjenlægens vurdering kan planen for overvågning godt indeholde flere besøg end planen for injektionerne.

Behandlingsintervaller på længere end fire måneder eller kortere end fire uger mellem injektionerne er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.1).

Makulaødem sekundært til RVO (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)

Den anbefalede dosis for Eylea er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml. Efter den første injektion gives behandlingen én gang om måneden. Intervallet mellem to doser bør ikke være kortere end én måned.

Hvis resultaterne fra visuelle og anatomiske undersøgelser viser, at patienten ikke har gavn af fortsat behandling, skal Eylea seponeres.

Den månedlige behandling fortsætter, til maksimal visus er opnået, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet. Der kan være behov for en injektion hver måned i tre eller flere måneder efter hinanden.

Behandlingen kan derefter fortsættes med gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*) for at bibeholde stabile visuelle og/eller anatomiske resultater. Der er dog ikke tilstrækkelige data til at bestemme længden på disse intervaller. Hvis de visuelle og/eller anatomiske resultater forværres, skal behandlingsintervallet afkortes i henhold til dette.

Monitorerings- og behandlingsplanen fastsættes af den behandlende øjenlæge baseret på den enkelte patients respons.

Monitorering af sygdomsaktivitet kan omfatte klinisk undersøgelse, funktionstest eller billeddiagnostik (f.eks. optisk kohærenstomografi (OCT) eller fluoresceinangiografi).

Diabetisk makulaødem

Den anbefalede dosis for Eylea er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Eylea-behandlingen opstartes med én injektion om måneden i fem på hinanden følgende doser, efterfulgt af én injektion hver anden måned.

Baseret på lægens bedømmelse af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser, kan behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller tilpasses individuelt, f.eks. ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*), hvor behandlingsintervallerne normalt forlænges med forøgelser hver 2. uge for at opnå stabile visuelle og/eller anatomiske undersøgelser. Der er begrænsede data for behandlingsintervaller over 4 måneder. Hvis visuelle og/eller anatomiske undersøgelser bliver forværret, skal behandlingsintervallerne afkortes i overensstemmelse med dette. Behandlingsintervaller med mindre end 4 uger mellem injektionerne er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.1).

Planen for monitoreringen skal fastlægges af den behandlende øjenlæge.

Hvis resultaterne fra de visuelle og anatomiske undersøgelser indikerer, at patienten ikke har gavn af fortsat behandling, skal Eylea seponeres.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Den anbefalede dosis for Eylea er en enkelt intravitreal injektion på 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Der kan administreres yderligere doser, hvis resultaterne fra visuelle og/eller anatomiske undersøgelser indikerer vedvarende sygdom. Gentagne episoder skal behandles som nye manifestationer af sygdommen.

Overvågningsplanen skal fastlægges af den behandlende læge.

Intervaller mellem to doser bør ikke være kortere end én måned.

Præmaturitets-retinopati (ROP)

Den anbefalede dosis for Eylea er en enkelt intravitreal injektion på 0,4 mg aflibercept, svarende til 0,01 ml.

Behandling af ROP påbegyndes med en enkelt injektion pr. øje, og kan gives bilateralt på samme dag. I alt kan der administreres 2 injektioner pr. øje inden for 6 måneder fra påbegyndelse af behandlingen, hvis der er tegn på sygdomsaktivitet. Behandlingsintervallet mellem de 2 doser injiceret i det samme øje bør være mindst 4 uger.

Særlige populationer

Nedsat lever- og/eller nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier med Eylea hos patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion.

De foreliggende data antyder ikke et behov for en dosisregulering med Eylea hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Ældre population

Ingen særlige overvejelser. Der er begrænset erfaring hos patienter over 75 år med DME.

Pædiatrisk population

Eyleas sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år for andre indikationer end ROP er ikke klarlagt (se pkt. 4.4). Det er ikke relevant at bruge Eylea til den pædiatriske population på indikationerne våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

Administration

Intravitreale injektioner skal udføres i overensstemmelse med medicinske standarder og gældende retningslinjer af en øjenlæge med erfaring i administration af intravitreale injektioner. Generelt skal tilstrækkelig anæstesi og aseptik sikres, herunder topisk bredspektret mikrobicid (f.eks. povidon-jod påført den periokulære hud, øjenlåget og øjets overflade). Kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, en steril afdækning og et sterilt øjenlågsspekel (eller tilsvarende) anbefales.

Patienterne skal overvåges for stigning i det intraokulære tryk umiddelbart efter den intravitreale injektion. Passende overvågning kan bestå af kontrol af perfusion af det optiske nervehoved eller tonometri. Om nødvendigt bør sterilt udstyr til paracentese være disponibelt.

Efter intravitreal injektion skal voksne patienter instrueres i øjeblikkeligt at rapportere eventuelle symptomer på endophthalmitis (f.eks. øjensmerte, rødme i øjet, fotofobi, sløret syn). Patienter med ROP skal overvåges af sundhedspersoner for tegn på endoftalmitis (f.eks. rødme/irritation i øjet, øjenflåd, hævede øjenlåg, fotofobi). Forældre og omsorgspersoner skal instrueres i at observere og straks rapportere eventuelle tegn på endoftalmitis.

Hver fyldt injektionssprøjte skal kun anvendes til behandling af et enkelt øje. Ekstraktion af flere doser fra én fyldt injektionssprøjte kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion.

Voksne

Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml injektionsvæske, opløsning). Injektionssprøjtes ekstraherbare volumen er den mængde, der kan tømmes ud af sprøjten, og anvendes ikke fuldt ud. Det ekstraherbare volumen for Eylea fyldt injektionssprøjte er mindst 0,09 ml. **Den overskydende mængde skal sprøjtes ud før injektion af den anbefalede dosis** (se pkt. 6.6).

Injektion af hele mængden i den fyldte injektionssprøjte kan medføre overdosering. Fjern alle bobler, og sprøjt overskydende lægemiddel ud ved langsomt at trykke stemplet ned, så **basen på stempelhovedet (ikke spidsen på stempelhovedet) er på linje med doseringslinjen på injektionssprøjten** (svarer til 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept) (se pkt. 4.9 og 6.6).

Injektionskanylen indføres 3,5-4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjeæblets centrum. Herefter indsprøjtes injektionsvolumenet på 0,05 ml. Et andet injektionssted skal anvendes til eventuelt efterfølgende injektioner.

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes efter injektionen.

Pædiatrisk population

Til behandling af for tidligt fødte spædbørn skal PICLEO pædiatrisk doseringsudstyr i kombination med den fyldte sprøjte anvendes til administration af en enkelt dosis på 0,4 mg aflibercept (svarende til 0,01 ml injektionsvæske, opløsning) (se pkt. 6.6).

Injektionskanylen indføres i øjet 1,0-2,0 mm fra limbus, idet kanylen peges mod den optiske nerve.

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes efter injektionen.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof aflibercept eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv eller mistænkt okulær eller periokulær infektion.

Aktiv svær intraokulær inflammation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Reaktioner i forbindelse med intravitreale injektioner

Intravitreale injektioner, herunder injektioner med Eylea, er blevet forbundet med endoftalmitis, intraokulær inflammation, rhegmatogen nethindeløsning, nethinderuptur og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Korrekte aseptiske injektionsteknikker skal altid anvendes ved administration af Eylea. Desuden skal patienten overvåges i ugen efter injektionen for at kunne igangsætte tidlig behandling, hvis der opstår en infektion.

Voksne patienter skal informeres om øjeblikkeligt at rapportere alle symptomer på endoftalmitis eller andre af ovennævnte bivirkninger.

Patienter med ROP skal overvåges af sundhedspersoner for tegn på endoftalmitis (f.eks. rødme/irritation i øjet, øjenflåd, hævede øjenlåg, fotofobi).

Forældre og omsorgspersoner skal instrueres i at observere og straks rapportere eventuelle tegn på endoftalmitis.

Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml) til voksne patienter. Det overskydende volumen skal sprøjtes ud inden administration (se pkt. 4.2 og 6.6).

Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 0,4 mg (svarende til 0,01 ml) til for tidligt fødte spædbørn (se pkt. 6.6). Den fyldte sprøjte skal anvendes i kombination med PICLEO pædiatrisk doseringsudstyr for at undgå et volumen større end det anbefalede, hvilket kunne føre til et øget intraokulært tryk (se pkt. 4.9 og 6.6).

Stigninger i intraokulært tryk er set inden for 60 minutter fra intravitreal injektion, herunder injektioner med Eylea (se pkt. 4.8). Der er behov for særlig forsigtighed hos patienter med dårligt kontrolleret glaukom (Eylea må ikke injiceres, mens det intraokulære tryk er ≥ 30 mmHg). I alle tilfælde skal både det intraokulære tryk og perfusionen i det optiske nervehoved derfor overvåges og behandles på hensigtsmæssig vis.

Immunogenicitet

Eftersom Eylea er et terapeutisk protein, er der en potentiel risiko for immunogenicitet (se pkt. 4.8). Patienterne bør informeres om, at de skal rapportere ethvert tegn eller symptom på intraokulær inflammation, dvs. smerte, fotofobi eller røde øjne, som kan være et klinisk tegn på overfølsomhed.

Systemisk virkning

Systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hændelser, er set efter intravitreal injektion med VEGF-hæmmere, og der er en teoretisk risiko for, at disse kan have forbindelse med VEGF-hæmning. Der er begrænsede data for sikkerhed ved behandling af patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV med tidligere slagtilfælde eller transitoriske iskæmiske anfald eller myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder. Der bør udvises forsigtighed, når sådanne patienter bliver behandlet.

Andet

Som det er tilfældet for andre intravitreale anti-VEGF-behandlinger for AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV gælder følgende også:

- Eyleas sikkerhed og virkning ved administration i begge øjne samtidigt er ikke blevet systematisk undersøgt (se pkt. 5.1). Hvis behandling foretages i begge øjne samtidigt, kan dette føre til øget systemisk eksponering, hvilket kunne øge risikoen for systemiske bivirkninger.
- Samtidig anvendelse af andre anti-VEGF-lægemidler (vaskulære endoteliale vækstfaktorer) Der er ingen tilgængelige data om samtidig anvendelse af Eylea og andre anti-VEGF-lægemidler (systemiske eller okulære)
- Risikofaktorer forbundet med udviklingen af en rift i det retinale pigmentepitel efter anti-VEGF-behandling for våd AMD inkluderer en stor og/eller høj løsning af det retinale pigmentepitel. Når behandlingen med Eylea indledes, bør der udvises forsigtighed hos patienter med disse risikofaktorer for rifter i det retinale pigmentepitel.

- Behandling bør seponeres hos patienter med rhegmatogen nethindeløsning eller huller i makula, stadie 3 eller 4.
- I tilfælde af retinal lækage skal behandlingen indstilles og ikke genoptages, før lækagen er behørigt repareret.
- Dosis skal seponeres, og behandlingen bør tidligst genoptages ved næste planlagte behandling hvis følgende sker:
 - Et fald i bedst korrigeret visus (BCVA) af ≥ 30 bogstaver sammenlignet med den sidste bestemmelse af synsstyrken;
 - En subretinal blødning, som omfatter centret af fovea, eller hvis blødningens størrelse er ≥ 50 % af det samlede læsionsområde.
- Dosis skal seponeres inden for de foregående eller næste 28 dage ved udført eller planlagt intraoculær kirurgi.
- Eylea bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.6).
- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste intravitreale injektion af aflibercept (se pkt. 4.6).
- Der er begrænset erfaring med behandling af patienter med iskæmisk CRVO og BRVO. Behandlingen anbefales ikke hos patienter med kliniske tegn på irreversibelt iskæmisk visuelt funktionstab.

Pædiatrisk population

Advarslerne og forsigtighedsreglerne for voksne gælder også for for tidligt fødte spædbørn med ROP. Den langvarige sikkerhedsprofil hos for tidligt fødte spædbørn er ikke klarlagt.

Populationer med begrænsede data

Der er kun begrænset erfaring med behandling af personer med DME, der skyldes type I-diabetes eller hos diabetespatienter med et HbA1c-niveau over 12 % eller med proliferativ diabetisk retinopati.. Eylea er ikke blevet undersøgt hos patienter med aktive, systemiske infektioner, eller hos patienter med andre øjensygdomme, såsom nethindeløsning eller huller i makula. Der er heller ingen erfaring med Eylea-behandling hos diabetespatienter med ukontrolleret hypertension. Denne mangel på information bør overvejes af den øjenlæge, der behandler sådanne patienter.

Der ingen erfaring med Eylea til behandling af myopisk CNV hos ikke-asiatiske patienter, patienter, der tidligere har gennemgået behandling for myopisk CNV, samt patienter med ekstrafoveale læsioner.

Oplysninger om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder

- mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.
- 0,003 mg polysorbat 20 pr. 0,01 ml dosis eller 0,015 mg polysorbat 20 pr. 0,05 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Supplerende anvendelse af fotodynamisk terapi med verteporfin (PDT) og Eylea er ikke blevet undersøgt, og der er derfor ikke fastsat en sikkerhedsprofil.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste intravitreale injektion af aflibercept (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af aflibercept til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist embryo-/fostertoksicitet (se pkt. 5.3).

Selvom den systemiske eksponering efter okulær administration er meget lav, bør Eylea ikke anvendes under graviditeten, medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Baseret på meget begrænsede data fra mennesker, kan aflibercept udskilles i human mælk i små mængder. Aflibercept er et stort proteinmolekyle, og mængden af lægemiddel, som spædbarnet absorberer forventes at være minimalt. Virkningen af aflibercept på nyfødte/spædbørn som bliver ammet er ukendt.

For en sikkerheds skyld anbefales amning ikke samtidig med anvendelse af Eylea.

Fertilitet

Resultater fra dyreforsøg med høj systemisk eksponering indikerer, at aflibercept kan hæmme den mandlige og kvindelige fertilitet (se pkt. 5.3). Denne virkning forventes ikke efter okulær administration med meget lav systemisk eksponering.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

En injektion med Eylea påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af mulige midlertidige synsforstyrrelser enten i forbindelse med injektionen eller øjenundersøgelsen. Patienten bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før synsfunktionen er genvundet i tilstrækkelig grad.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedspopulationen bestod af ialt 3.102 patienter behandlet i de otte fase III-studier. Af disse blev 2.501 patienter behandlet med den anbefalede dosis på 2 mg.

Alvorlige okulære bivirkninger i det undersøgte øje i forbindelse med injektionsproceduren opstod ved færre end 1 ud af 1.900 intravitreale injektioner med Eylea og inkluderede blindhed, endoftalmitis, nethindeløsning, traumatisk katarakt, katarakt, vitreal blødning, løsning af glaslegemet og forhøjet intraokulært tryk (se pkt. 4.4).

De hyppigst observerede bivirkninger (hos mindst 5 % af de patienter, der blev behandlet med Eylea) var konjunktivalblødning (25 %), retinalblødning (11 %), nedsat visus (11 %), øjensmerter (10 %), katarakt (8 %), forhøjet intraokulært tryk (8 %), løsning af glaslegemet (7 %) og glaslegemeflydere (7 %).

Bivirkninger i skemaform

Sikkerhedsdataene beskrevet herunder inkluderer alle bivirkninger fra otte fase III-studier af indikationerne våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV med en rimelig mulighed for årsagssammenhæng med injektionsproceduren eller lægemidlet.

Bivirkninger er anført efter systemorganklasse og frekvens med anvendelse af følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver gruppering af hyppighed er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen, og blev indberettet hos patienter i fase III-studier (samlede data fra fase III-studier for indikationerne våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV) eller i forbindelse med overvågning efter markedsføringen.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed***
Øjne	Meget almindelig	Nedsat visus, Retinalblødning, Konjunktival-blødning, Øjensmerter
	Almindelig	Rift i det retinale pigmentepitel*, Løsning af det retinale pigmentepitel, Retinal degeneration, Vitreal blødning, Katarakt, Kortikal katarakt, Nukleær katarakt, Cataracta subcapsularis, Corneaerosion, Cornea abrasion, Forhøjet intraokulært tryk, Sløret syn, Flyvende fluer, Løsning af glaslegemet, Smerte på injektionsstedet, Følelse af fremmedlegeme i øjet, Øget tåredannelse, Øjenlågsødem, Blødning på injektionsstedet, Keratitis punctata, Konjunktival hyperæmi, Okulær hyperæmi
	Ikke almindelig	Endoftalmitis**, Retinaløsning, Rift i retina, Iritis, Uveitis, Iridocyklitis, Linseuklaheder, Corneaepiteldefekt, Irritation på injektionsstedet, Unormal fornemmelse i øjet, Irritation af øjenlåget, Lysvej i forreste kammer, Corneaoødem
	Sjælden	Blindhed, Traumatisk katarakt, Vitritis, Hypopyon
	Ikke kendt	Skleritis****

* Tilstande, der vides at være forbundet med våd AMD. Kun observeret i studier af våd AMD.

** Med positiv og negativ dyrkning for endoftalmitis

*** Under overvågningen efter markedsføringen omfattede rapporterne om allergiske reaktioner udslæt, pruritus, urticaria og isolerede tilfælde af alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner.

**** Fra erfaring efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I våd AMD fase III-studierne var der en øget forekomst af konjunktivale blødninger hos patienter, der fik anti-trombotiske midler. Den øgede forekomst var sammenlignelig mellem patienter, der blev behandlet med ranibizumab og Eylea.

Arterielle tromboemboliske hændelser (ATE'er) er bivirkninger, der potentielt er forbundet med systemisk VEGF-inhibition. Der er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hændelser, herunder apopleksi og myokardieinfarkt, efter intravitreal anvendelse af VEGF-hæmmere.

I kliniske studier med Eylea sås der en lav forekomst af arterielle tromboemboliske hændelser hos patienter med AMD, DME, RVO, myopisk CNV og ROP. Inden for alle indikationer sås der ikke nogen væsentlig forskel mellem de grupper, der blev behandlet med aflibercept og de tilsvarende sammenligningsgrupper.

Som ved alle terapeutiske proteiner er der potentiale for immunogenicitet med Eylea.

Pædiatrisk population

Eyleas sikkerhed ved behandling af af ROP blev evalueret i et 6-måneders fase III-studie, som inkluderede 75 for tidligt fødte spædbørn behandlet med aflibercept 0,4 mg ved baseline. Den langvarige sikkerhedsprofil hos for tidligt fødte spædbørn er ikke klarlagt.

Bivirkninger rapporteret hos mere end én patient behandlet med aflibercept 0,4 mg var nethindeløsning, nethindeblødning, konjunktival blødning, blødning på injektionsstedet, øget intraokulært tryk og øjenlågsødem.

Bivirkninger klarlagt for voksne indikationer anses for relevante hos for tidligt fødte spædbørn med ROP, selvom ikke alle blev observeret i fase III-studiet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 4 mg i månedlige intervaller er blevet anvendt i kliniske studier, og der opstod isolerede tilfælde med overdoseringer med 8 mg.

Overdosering med øget injektionsvolumen kan øge det intraokulære tryk. Det intraokulære tryk bør derfor overvåges i tilfælde af overdosering og passende behandling bør iværksættes, hvis det skønnes nødvendigt af den behandlende øjenlæge (se pkt. 6.6).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske midler /Antineovaskularisationsmidler
ATC-kode: S01LA05

Aflibercept er et rekombinant fusionsprotein, der består af dele af human VEGF-receptor 1 og 2 ekstracellulære domæner fusioneret til Fc-delen af human IgG1.

Aflibercept fremstilles i K1-ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept virker som en opløselig decoy-receptor, der binder VEGF-A og P1GF med højere affinitet end deres naturlige receptorer, og kan derved hæmme bindingen og aktiveringen af disse beslægtede VEGF-receptorer.

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vækstfaktor-A (VEGF-A) og placenta vækstfaktor (P1GF) er medlemmer af VEGF-familien af angiogene faktorer, der kan virke som potente mitogene, kemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF virker via to receptor-tyrosinkinaser, VEGFR-1 og VEGFR-2, der findes på endotelcellernes overflade. P1GF binder kun til VEGFR-1, som også findes på leukocytters overflade. For stor aktivering af disse receptorer af VEGF-A kan resultere i patologisk neovaskularisation og for stor vaskulær permeabilitet. P1GF kan virke synergistisk med VEGF-A i disse processer og vides også at fremme leukocytinfiltration og vaskulær inflammation.

Farmakodynamisk virkning

Våd AMD

Våd AMD karakteriseres af patologisk koroidal neovaskularisation (CNV). Udsivning af blod og væske fra CNV kan forårsage ødem i eller fortykkelse af retina og/eller sub-/intra-retinal blødning, hvilket resulterer i tab af synsstyrke.

Hos patienter, der blev behandlet med Eylea (én injektion én gang om måneden i tre på hinanden følgende måneder efterfulgt af én injektion hver anden måned), faldt den centrale nethindetykkelse (CRT) hurtigt efter behandlingsstart, og den gennemsnitlige CNV-læsonsstørrelse blev reduceret, hvilket var overensstemmende med de resultater, der blev set med ranibizumab 0,5 mg om måneden.

I VIEW1-studiet var der gennemsnitlige reduktioner af CRT på optisk kohærenstomografi (OCT) (-130 og -129 mikrometer ved uge 52 for hhv. studiegruppen med Eylea 2 mg hver anden måned og studiegruppen med ranibizumab 0,5 mg hver måned). I VIEW2-studiet efter 52 uger var der også gennemsnitlige reduktioner af CRT på OCT (-149 og -139 mikrometer for hhv. studiegruppen med Eylea 2 mg hver anden måned og studiegruppen med ranibizumab 0,5 mg om måneden). Reduktionen i CNV-størrelse og reduktion i CRT blev generelt opretholdt i studierne andet år.

ALTAIR-studiet blev gennemført med japanske patienter ved behandling af naiv våd AMD, og resultaterne svarede til resultaterne fra VIEW-studierne. Der blev givet én injektion om måneden i de første 3 måneder, efterfulgt af én injektion efter yderligere 2 måneder. Derefter blev der fortsat med en gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*) med variable behandlingsintervaller (justeringer på 2 eller 4 uger) til et maksimalt 16 ugers interval ifølge de præspecifirede kriterier. I uge 52 var der gennemsnitlige reduktioner i den centrale nethindetykkelse (CRT) på OCT på -134,4 mikrometer og -126,1 mikrometer for hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger. Andelen af patienter uden væske på OCT i uge 52 var 68,3 % og 69,1 % i hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger. Reduktionen af CRT blev generelt opretholdt i begge behandlingsarme i det andet år af ALTAIR-studiet.

ARIES-studiet var designet til at undersøge non-inferioritet af et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) med Eylea 2 mg, der blev initieret umiddelbart efter administration af 3 initielle månedlige injektioner og en yderligere injektion efter 2 måneder vs. et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) efter et års behandling. For patienter der mindst én gang i studiet krævede hyppigere dosering end hver 8. uge (Q8), forblev CRT højere, men det gennemsnitlige fald i CRT fra baseline til uge 104 var -160,4 mikrometer, svarende til patienterne behandlet med 8 ugers interval (Q8) eller mindre hyppige intervaller.

Makulaødem sekundært til CRVO og BRVO

Ved CRVO og BRVO optræder retinal iskæmi som signalerer frigivelse af VEGF hvilket igen destabiliserer de tætte cellebindinger og fremmer endothelcelleproliferation. Opregulering af VEGF er forbundet med nedbrydning af blod-retina barrieren, øget vaskulær permeabilitet, retinalt ødem og neovaskularisationskomplikationer.

Hos patienter, der er behandlet med 6 på hinanden følgende månedlige injektioner med Eylea 2 mg, var der konsekvent, hurtig og solid morfologisk respons (målt ved forbedringer i gennemsnitlig CRT. I uge 24 var reduktionen i CRT statistisk større sammenlignet med kontrolgruppen i alle tre studier (COPERNICUS med CRVO: -457 sammenlignet med -145 mikrometer; GALILEO med CRVO: -440) sammenlignet med -169 mikrometer; VIBRANT med BRVO: -280 sammenlignet med -128 mikrometer). Dette fald i CRT fra *baseline* blev bibeholdt til slutningen af hvert studie, uge 100 i COPERNICUS, uge 76 i GALILEO og uge 52 i VIBRANT.

Diabetisk makulaødem

Diabetisk makulaødem er en konsekvens af diabetisk retinopati, og er karakteriseret af øget vasopermeabilitet og beskadigelse af kapillærerne i nethinden, hvilket kan føre til nedsat visus.

Hos patienter, der fik Eylea, hvoraf hovedparten var klassificeret som type II-diabetikere, blev der snart efter behandlingsstart observeret et hurtigt og robust respons i morfologi (CRT, DRSS-niveau).

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne sås en statistisk signifikant højere gennemsnitlig reduktion i CRT fra *baseline* ved uge 52 hos patienter behandlet med Eylea sammenlignet med laserkontrolgruppen - hhv. -192,4 og -183,1 mikrometer for Eylea 2Q8-grupperne og -66,2 og -73,3 mikrometer for kontrolgrupperne). Reduktionen var opretholdt ved uge 100 med -195,8 og -191,1 mikrometer for Eylea 2Q8-grupperne og -85,7 og -83,9 mikrometer for kontrolgrupperne i hhv. VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne.

En ≥ 2 trins forbedring på en skala til vurdering af sværhedsgraden af diabetisk retinopati (*diabetic retinopathy severity scale* (DRSS)) blev bedømt på en på forhånd fastsat måde i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. DRSS-score kunne gradueres hos 73,7 % af patienterne i VIVID^{DME} og hos 98,3 % af patienterne i VISTA^{DME}. Ved uge 52 oplevede 27,7 % og 29,1 % i Eylea 2Q8-grupperne, og 7,5 % og 14,3 % i kontrolgrupperne en forbedring på ≥ 2 trin på DRSS. Ved uge 100 var procenterne hhv. 32,6 % og 37,1 % i Eylea 2Q8-grupperne og 8,2 % og 15,6 % i kontrolgrupperne.

VIOLET-studiet sammenlignede tre forskellige doseringsregimer med Eylea 2 mg til behandling af DME efter mindst et års behandling med faste intervaller, hvor behandlingen blev påbegyndt med 5 på hinanden følgende månedlige doser, efterfulgt af dosering hver 2. måned. Ved uge 52 og uge 100 i studiet, dvs. det andet og tredje år af behandlingen, var de gennemsnitlige ændringer i CRT klinisk sammenlignelige for hhv. *treat-and-extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) og 2Q8, -2,1, 2,2 og -18,8 mikrometer ved uge 52, og 2,3, -13,9 og -15,5 mikrometer ved uge 100.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) er en hyppig årsag til synstab hos voksne med patologisk myopi. Det udvikler sig som en sårhelende mekanisme som følge af rupturer i Bruchs membran og udgør den mest synstruende hændelse ved patologisk myopi.

Hos patienter i behandling med Eylea i MYRROR-studiet (én injektion i starten af behandlingen med yderligere injektioner i tilfælde af vedvarende sygdom, eller hvis den vender tilbage), blev CRT reduceret umiddelbart efter behandlingens start til fordel for Eylea ved uge 24 (hhv. -79 mikrometer og -4 mikrometer for behandlingsgruppen med Eylea 2 mg i forhold til kontrolgruppen). Reduktionen blev opretholdt til og med uge 48. Desuden blev den gennemsnitlige CNV-læsion reduceret.

Klinisk virkning og sikkerhed

Våd AMD

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltmaskerede, aktivt kontrollerede multicenterstudier hos patienter med våd AMD (VIEW1 og VIEW2) med i alt 2.412 patienter behandlet og evalueret for virkning (1.817 med Eylea). Patienterne var mellem 49 og 99 år gamle med en gennemsnitsalder på 76 år. I disse studier var ca. 89 % (1.616/1.817) af de patienter, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 63 % (1.139/1.817) var 75 år eller ældre. I hvert studie blev patienterne tilfældigt tildelt 1 af 4 doseringsregimer i forholdet 1:1:1:1:

- 1) Eylea 2 mg administreret hver 8. uge efter 3 indledende månedlige doser (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea 2 mg administreret hver 4. uge (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea 0,5 mg administreret hver 4. uge (Eylea 0,5Q4); og
- 4) ranibizumab 0,5 mg administreret hver 4. uge (ranibizumab 0,5Q4).

I studierne andet år modtog patienterne fortsat den dosisstyrke, som de blev randomiseret til indledningsvist, men på en modificeret doseringsplan på basis af resultaterne fra visuelle og anatomiske undersøgelser med et protokoldefineret maksimalt doseringsinterval på 12 uger.

I begge studier var det primære endepunkt for virkning andelen af patienter i per-protokol-sættet, som bevarede visus, dvs. mistede færre end 15 bogstaver i visus ved uge 52 fra *baseline*.

I VIEW1-studiet bevarede 95,1 % af patienterne i behandlingsgruppen med Eylea 2Q8 visus sammenlignet med 94,4 % af patienterne i gruppen med 0,5Q4 ranibizumab ved uge 52. I VIEW2-studiet bevarede 95,6 % af patienterne i behandlingsgruppen med Eylea 2Q8 visus sammenlignet med 94,4 % af patienterne i gruppen med 0,5Q4 ranibizumab ved uge 52. I begge studier blev Eylea påvist at være non-inferior og klinisk lig med gruppen med ranibizumab 0,5Q4.

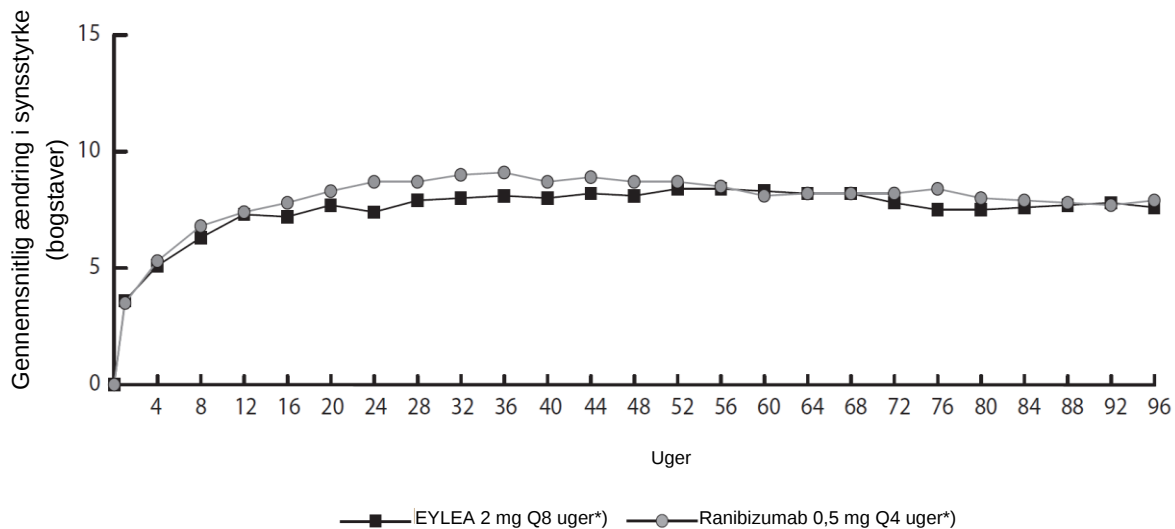
Detaljerede resultater fra den kombinerede analyse af begge studier vises i nedenstående tabel 2 og figur 1.

Tabel 2: Resultater for virkning ved uge 52 (primær analyse) og uge 96. Kombinerede data fra VIEW1- og VIEW2-studierne^{B)}

Resultat for virkning	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg hver 8. uge efter 3 indledende månedlige doser) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg hver 4. uge) (N = 595)	
	Uge 52	Uge 96	Uge 52	Uge 96
Gennemsnitligt antal injektioner fra <i>baseline</i>	7,6	11,2	12,3	16,5
Gennemsnitligt antal injektioner fra uge 52-96		4,2		4,7
Andel af patienter med < 15 bogstaver mistet fra <i>baseline</i> (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Forskel ^{C)} (95 % CI) ^{D)}	0,9 % (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt med ETDRS ^{A)} -bogstavs-score fra <i>baseline</i>	8,40	7,62	8,74	7,89
Forskel i LS ^{A)} -gennemsnitsændring (ETDRS-bogstaver) ^{C)} (95 % CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Andel af patienter med en øgning på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i>	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Forskel ^{C)} (95 % CI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

- A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: Mindste kvadrat middeltal afledt fra ANCOVA
PPS: Per-protokol-sæt
- B) Fuldt analysesæt (FAS), Last Observation Carried Forward (LOCF) for alle analyser bortset fra andel af patienter med bevaret synsstyrke ved uge 52, som er PPS
- C) Forskellen er værdien af Eylea-gruppen minus værdien af ranibizumab-gruppen. En positiv værdi bestyrker Eylea.
- D) Konfidensinterval (CI) beregnet efter normal approksimation
- E) Efter behandlingsstart med tre månedlige doser
- F) Et konfidensinterval, der er fuldstændigt over -10 %, indikerer Eyleas non-inferioritet sammenlignet med ranibizumab

Figur 1. Gennemsnitlig ændring af visus fra *baseline* til uge 96 for kombinerede data fra View1- og View2-studierne



I den kombinerede dataanalyse af VIEW1 og VIEW2 viste Eylea klinisk betydningsfulde ændringer fra *baseline* i spørgeskemaet National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) uden klinisk betydningsfulde forskelle i forhold til ranibizumab. Størrelsen af disse ændringer var lig de ændringer, der blev set i publicerede studier, som svarede til en forbedring på 15 bogstaver i Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

I det andet studieår blev virkningen generelt opretholdt frem til og med den sidste vurdering i uge 96, og 2-4 % af patienterne havde brug for alle injektionerne én gang om måneden, og en tredjedel af patienterne havde brug for mindst én injektion med et behandlingsinterval på kun én måned.

Fald i gennemsnitlig CNV-område var tydelig i alle dosisgrupper i begge studier.

Resultater for virkning i alle evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, køn, race, visus ved *baseline*, læsionstype, læsionsstørrelse) i hvert studie og i den kombinerede analyse var overensstemmende med resultaterne i de overordnede populationer.

ALTAIR var et 96-ugers multicenter, randomiseret, åbent studie med 247 japanske patienter med behandlingsnaiv våd AMD designet til at undersøge effekten og sikkerheden af Eylea ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*) med to forskellige justeringsintervaller (2 uger og 4 uger).

Alle patienter modtog månedlige doser af Eylea på 2 mg i 3 måneder efterfulgt af én injektion efter yderligere 2 måneder. I uge 16 blev patienterne randomiseret 1:1 til to forskellige behandlingsgrupper: 1) Eylea med gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend*) med justeringer på 2 uger og 2) Eylea med gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend*) med justeringer på 4 uger. Forlængelse eller reduktion af behandlingsintervallet blev besluttet på grundlag af visuelle og/eller anatomiske kriterier defineret i protokollen med et behandlingsinterval på højst 16 uger for begge grupper.

Det primære endepunkt for virkning var en middellændring i BCVA fra *baseline* til uge 52. Det sekundære endepunkt for virkning var andelen af patienter, der ikke mistede ≥ 15 bogstaver, og andelen af patienter, der fik en forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra *baseline* til uge 52.

I uge 52 fik patienter i *treat and extend* behandlingsarmen med justeringer på 2 uger, en gennemsnitlig øgning på 9,0 bogstaver fra *baseline* sammenlignet med 8,4 bogstaver for patienter i behandlingsarmen med justeringer på 4 uger [forskell i LS gennemsnit i bogstaver (95 % CI): -0,4

(-3,8;3,0) ANCOVA]. Andelen af patienter, der ikke mistede ≥ 15 bogstaver, svarede til hinanden i de to behandlingsarme (96,7 % i gruppen med justeringer på 2 uger og 95,9 % i gruppen med justeringer på 4 uger). Andelen af patienter, der forlængede behandlingsintervallet til 12 uger eller derover, var 42,3 % i gruppen med justeringer på 2 uger og 49,6 % i gruppen med justeringer på 4 uger. Derudover var 40,7 % af patienterne i gruppen med justeringer på 4 uger forlænget til 16 ugers intervaller. Ved det sidste besøg op til uge 52 havde 56,8 % og 57,8 % af patienter i hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger planlagt deres næste injektion med et interval på 12 uger eller derover.

I det andet studieår, blev virkningen generelt opretholdt til og med den sidste vurdering i uge 96, med en gennemsnitlig øgning fra baseline på 7,6 bogstaver for gruppen med justeringer på 2 uger og 6,1 bogstaver for gruppen med justeringer på 4 uger.

Andelen af patienter som forlængede behandlingsintervallet til 12 uger eller derover, var 56,9 % i gruppen med justeringer på 2 uger og 60,2 % i gruppen med justeringer på 4 uger. Ved det sidste besøg, før uge 96 havde, 64,9 % og 61,2 % af patienter i hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger, planlagt deres næste injektion med et interval på 12 uger eller derover. I løbet af det andet år af behandlingen havde patienterne i grupperne med justeringer på hhv. 2 uger og 4 uger gennemsnitlig modtaget 3,6 og 3,7 injektioner. I løbet af den 2-årige behandlingsperiode modtog patienterne gennemsnitlig 10,4 injektioner.

De okulære og systemiske sikkerhedsprofiler var de samme som sikkerheden observeret i de pivotale studier VIEW1 og VIEW2.

ARIES var et 104 ugers randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie med 269 patienter med behandlingsnaiv våd AMD, designet til at vurdere non-inferioritet med hensyn til effekt såvel som sikkerhed af et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) påbegyndt efter 3 på hinanden følgende månedlige doser, efterfulgt af en forlængelse til et 2 måneders behandlingsinterval vs. et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) påbegyndt efter det første år med behandling.

ARIES-studiet undersøgte også procendelen af patienter, som krævede hyppigere behandling end hver 8. uge, baseret på investigatorens beslutning. 62 ud af 269 patienter modtog en hyppigere dosering mindst én gang i løbet af studiet. Disse patienter forblev i studiet og modtog behandling efter investigatorens bedste kliniske vurdering, men ikke hyppigere end hver 4. uge og deres behandlingsintervaller kunne forlænges igen bagefter. Det gennemsnitlige behandlingsinterval var 6,1 uger, efter at det blev vurderet at behandle mere hyppigt. Uge 104 var BCVA lavere hos patienter, som krævede mere intensiv behandling mindst én gang i løbet af studiet sammenlignet med patienter som ikke krævede det, og den gennemsnitlige ændring i BCVA fra baseline til slutningen af studiet var $+2,3 \pm 15,6$ bogstaver. Blandt patienterne, som blev behandlet mere hyppigt, bevarede 85,5 % synet, dvs. de mistede mindre end 15 bogstaver, og 19,4 % fik en forbedring på 15 bogstaver eller flere. Sikkerhedsprofilen hos patienter behandlet mere hyppigt end hver 8. uge var sammenlignelig med sikkerhedsdata fra VIEW1 og VIEW2.

Makulaødem sekundært til CRVO

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltmaskerede, multicenterstudier med sham-injektion som kontrol, hos patienter med makulaødem sekundært til CRVO (COPERNICUS og GALILEO) med i alt 358 patienter behandlet og evalueret for virkning (217 med Eylea). Patienternes alder var fra 22-89 år med et gennemsnit på 64 år. I CRVO-studierne var ca. 52 % (112/217) af patienterne, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 18 % (38/217) var 75 år eller ældre. I begge studier blev patienterne fordelt tilfældigt i forholdet 3:2 til enten 2 mg Eylea administreret hver 4. uge (2Q4) eller til kontrolgruppen, der fik sham-injektion hver 4. uge med i alt 6 injektioner.

Efter injektion hver måned i 6 måneder fik patienterne kun behandling, hvis de opfyldte visse forudspecificerede genbehandlingskriterier, bortset fra patienter i kontrolgruppen i GALILEO-studiet, som fortsat fik sham-injektioner (kontrol til kontrol) indtil uge 52. Fra dette tidspunkt fik alle patienter behandling, hvis de opfyldte de forudspecificerede kriterier.

I begge studier var det primære virkningsendepunkt andelen af patienter, som fik en forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA ved uge 24 sammenlignet med *baseline*. En sekundær virkningsvariabel var ændring i visus ved uge 24 sammenlignet med *baseline*.

Forskellen mellem behandlingsgrupperne var statistisk signifikant til Eyleas fordel i begge studier. Den maksimale bedring i visus blev opnået den 3. måned med efterfølgende stabilisering af visus og CRT indtil måned 6. Den statistisk signifikante forskel blev bevaret til uge 52.

Detaljerede resultater fra analysen af begge studier vises i nedenstående tabel 3 og figur 2.

Tabel 3: Resultater for virkning ved uge 24, uge 52 og uge 76/100 (fuldt analysesæt med LOCF^{C)}) i COPERNICUS- og GALILEO-studierne

Resultater for virkning	COPERNICUS						GALILEO					
	24 uger		52 uger		100 uger		24 uger		52 uger		76 uger	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrol (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontrol ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrol ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrol (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontrol (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrol ^{G)} (N = 68)
Andel af patienter med en bogstavsforbedring på ≥ 15 fra <i>baseline</i>	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vægtet forskel ^{A,B E)} (95 % CI)	44,8 % (33,0-56,6)		25,9 % (11,8-40,1)		26,7 % (13,1-40,3)		38,3 % (24,4-52,1)		27,9 % (13,0-42,7)		28,0 % (13,3-42,6)	
p-værdi	p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004	
Gennemsnitlig ændring i BCVA ^{C)} målt ved ETDRS ^{C)} bogstavs-score fra <i>baseline</i> (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)
Forskel i LS-gennemsnit ^{A,C,D,E)} (95 % CI)	21,7 (17,4-26,0)		12,7 (7,7-17,7)		11,8 (6,7-17,0)		14,7 (10,8-18,7)		13,2 (8,2-18,2)		7,6 (2,1-13,1)	
p-værdi	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

A) Forskel i Eylea 2 mg hver 4. uge minus kontrol

B) Forskel og konfidensinterval (CI) beregnes med Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justeret for område (Amerika vs. resten af verden for COPERNICUS og Europa vs. Asien/Stillehavsområdet for GALILEO) og *baseline* BCVA-kategori ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

LOCF: *Last Observation Carried Forward*

SD: Standardafvigelse

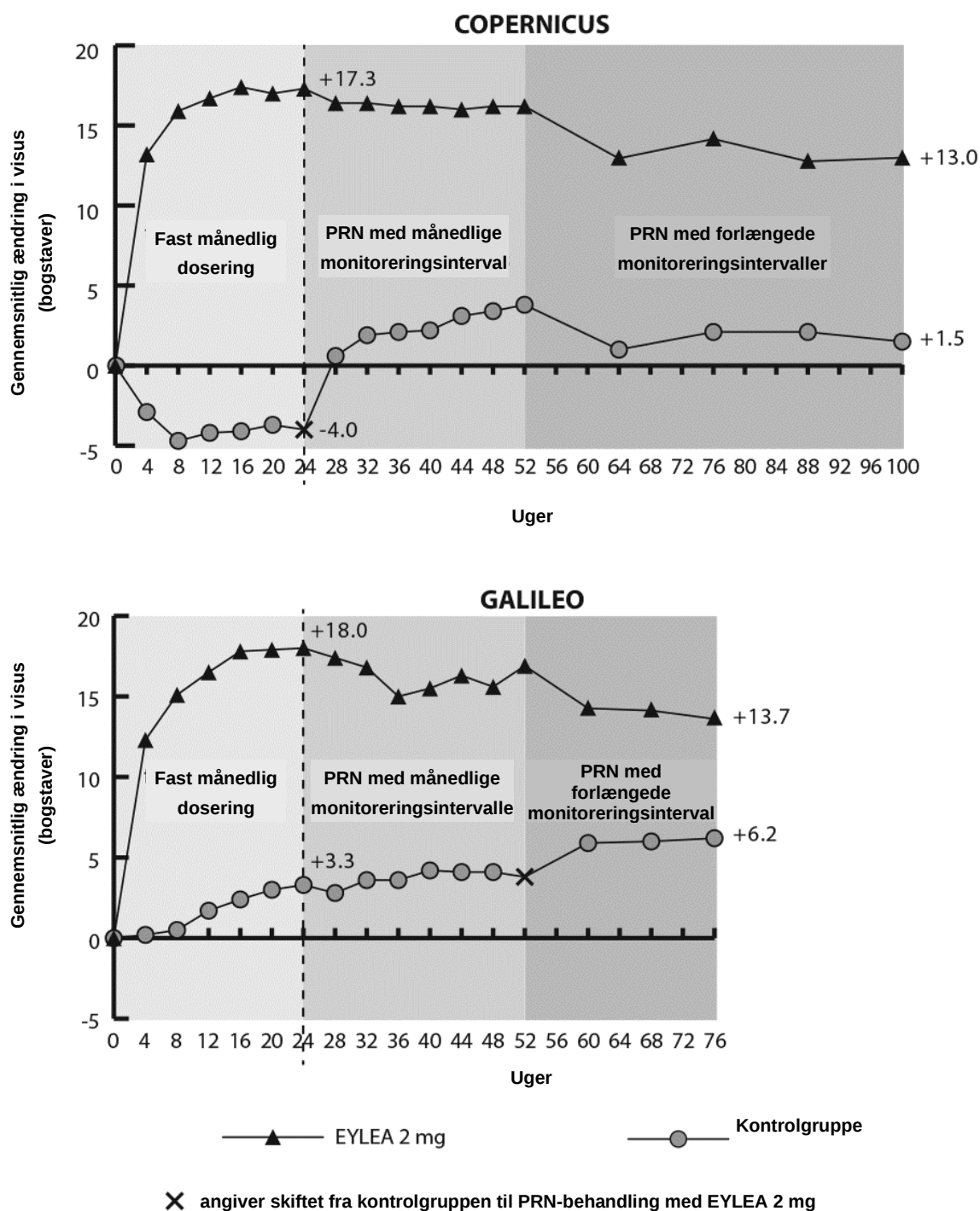
LS: Gennemsnitlig værdi beregnet efter mindste kvadraters metode afledt fra ANCOVA

D) LS gennemsnitlig forskel beregnet efter mindste kvadraters metode og konfidensinterval baseret på en ANCOVA-model med faktorerne behandlingsgruppe, område (Amerika vs. resten af verden for COPERNICUS og Europa vs. Asien/Stillehavsområdet for GALILEO) og *baseline*-BCVA-kategori ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)

E) I COPERNICUS-studiet kunne patienterne i kontrolgruppen få Eylea efter behov så ofte som hver 4. uge i løbet af uge 24 til uge 52. Patienterne havde konsultation hver 4. uge

- ^{F)} I COPERNICUS-studiet fik både kontrolgruppen og Eylea 2 mg-patienterne Eylea 2 mg efter behov så ofte som hver 4. uge med start fra uge 52 til uge 96. Patienterne havde obligatorisk konsultation hver 8. uge, men det kunne være så hyppigt som hver 4. uge, hvis det var nødvendigt
- ^{G)} I GALILEO- studiet fik både kontrolgruppen og Eylea 2 mg-patienterne Eylea 2 mg efter behov hver 8. uge med start fra uge 52 til uge 68. Patienterne havde obligatoriske konsultation hver 8. uge.

Figur 2: Den gennemsnitlige ændring af visus fra *baseline* til uge 76/100 for behandlingsgrupperne i COPERNICUS OG GALILEO studierne (komplet analysesæt)



I GALILEO havde 86,4 % (n = 89) i Eylea-gruppen and 79,4 % (n = 54) i sham-gruppen perfunderet CRVO ved *baseline*. Ved uge 24 var dette 91,8 % (n = 89) i Eylea-gruppen og 85,5 % (n = 47) i sham-gruppen. Disse forhold blev bibeholdt ved uge 76 med 84,3 % (n = 75) i Eylea-gruppen og 84,0 % (n = 42) i sham-gruppen.

I COPERNICUS havde 67,5 % (n = 77) i Eylea-gruppen og 68,5 % (n = 50) i sham-gruppen perfunderet CRVO ved *baseline*. Ved uge 24 var dette 87,4 % (n = 90) i Eylea-gruppen og 58,6 % (n = 34) i sham-gruppen. Disse forhold blev bibeholdt ved uge 100 med 76,8 % (n = 76) i Eylea-gruppen og 78 % (n = 39) i sham-gruppen. Patienter i sham-gruppen var kvalificerede til at modtage Eylea fra uge 24.

Den gavnlige virkning af Eylea på visus var den samme i *baseline*-undergrupperne af patienter med perfusion og patienter uden perfusion. Behandlingseffekten i andre evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, køn, race, visus ved *baseline*, CRVO-varighed) i hvert studie var generelt i overensstemmelse med resultaterne i den totale population.

I en kombineret dataanalyse af GALILEO og COPERNICUS viste Eylea klinisk relevante ændringer fra *baseline* i det forudspecifiserede sekundære virkningsendepunkt *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25). Størrelsen på disse ændringer var den samme som de ændringer, der er set i publicerede studier, hvilket svarer til en forbedring på 15 bogstaver i *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA).

Makulaødem sekundært til BRVO

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbelt maskeret, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med makulaødem sekundært til BRVO (VIBRANT), som også omfattede hemiretinal veneokklusion. I alt 181 patienter blev behandlet og evalueret for virkning (91 med Eylea). Patienterne var fra 42 til 94 år gamle med et gennemsnit på 65 år. I BRVO-studiet var ca. 58 % (53/91) af de patienter, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 23 % (21/91) var 75 år eller ældre. I studiet blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 enten til 2 mg Eylea administreret hver 8. uge efter indledende månedlige injektioner i 6 måneder eller laser-fotokoagulation administreret ved *baseline* (laser-kontrolgruppe). Patienterne i laser-kontrolgruppen kunne få yderligere laser-fotokoagulation (kaldet 'erstatningsbehandling med laser') fra uge 12 med minimumsinterval på 12 uger. På basis af præspecificerede kriterier kunne patienterne i laser-gruppen få erstatningsbehandling med Eylea 2 mg fra uge 24, administreret hver 4. uge i 3 måneder og derefter hver 8. uge.

I VIBRANT-studiet var det primære virkningsendepunkt for den andel af patienterne, der opnåede forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA i uge 24 sammenlignet med *baseline*, og Eylea-gruppen var overlegen i forhold til laser-kontrolgruppen.

Et sekundært virkningsendepunkt var ændring i visus ved uge 24 sammenlignet med *baseline*, som var statistisk signifikant til fordel for Eylea i VIBRANT-studiet. Forbedringen af visus var hurtig med maksimal bedring ved måned 3 med vedligeholdelse af virkningen indtil måned 12.

I lasergruppen fik 67 patienter erstatningsbehandling med Eylea begyndende i uge 24 (aktiv kontrol/ Eylea 2 mg-gruppe), hvilket resulterede i en bedring af visus med omkring 5 bogstaver fra uge 24 til 52.

Detaljerede resultater fra analysen i VIBRANT-studiet vises i tabel 4 og figur 3 nedenfor.

Tabel 4: Resultater for virkning ved uge 24 og uge 52 (fuldt analysesæt med LOCF) i VIBRANT-studiet

Resultater for virkning	VIBRANT			
	24 uger		52 uger	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktiv kontrol (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktiv kontrol (laser) /Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Andel af patienter med en bedring på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i> (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vægtet forskel ^{A,B} (%) (95 % CI) p-værdi	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Middelhændring i BCVA målt ved ETDRS (bogstaver) fra <i>baseline</i> (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Forskel i LS middelværdi ^{A,C} (95 % CI) p-værdi	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

A) Forskellen er Eylea 2 mg Q4 uger minus laserkontrol

B) Forskel og 95 % CI er beregnet med Mantel-Haenszel-vægtningsskema justeret for region (Nordamerika vs. Japan) og BCVA-kategori ved *baseline* ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)

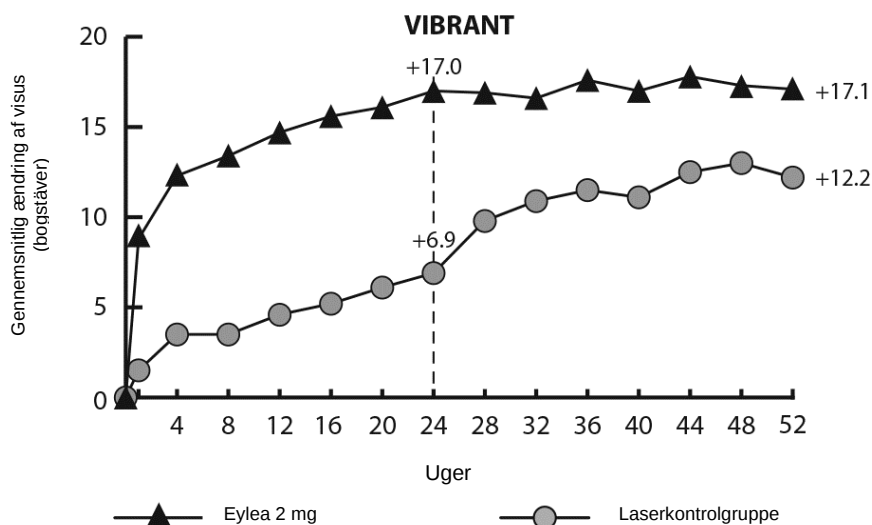
C) LS-middelforskel og 95 % CI baseret på en ANCOVA-model med behandlingsgruppe, BCVA-kategori ved *baseline* ($> 20/200$ og $\leq 20/200$) og region (Nordamerika vs. Japan) som faste virkninger og BCVA ved *baseline* som kovariat

D) Fra uge 24 og frem til uge 48 blev behandlingsintervallet i Eylea-behandlingsgruppen forlænget fra 4 uger til 8 uger for alle patienter.

E) Fra uge 24 kunne patienterne i lasergruppen få erstatningsbehandling med Eylea, hvis de opfyldte mindst et præspecificeret kvalifikationskriterium. I alt 67 patienter i denne gruppe fik erstatningsbehandling med Eylea. Det faste regime for erstatningsbehandling med Eylea var Eylea 2 mg tre gange med 4 ugers interval efterfulgt af injektioner hver 8. uge.

F) Nominel p-værdi

Figur 3: Gennemsnitlig ændring af BCVA målt ved ETDRS (bogstaver) fra *baseline* til uge 52 i VIBRANT-studiet



Andelen af patienter med perfusion i Eylea-gruppen og i lasergruppen ved *baseline* var henholdsvis 60 % og 68 %. Ved uge 24 var disse andele henholdsvis 80 % og 67 %. I Eylea-gruppen blev andelen af patienter med perfusion opretholdt til uge 52. I lasergruppen, hvor patienterne var kvalificeret til erstatningsbehandling med Eylea fra uge 24, steg andelen af patienter med perfusion til 78,0 % i uge 52.

Diabetisk makulaødem

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbelt maskerede, aktivt kontrollerede multicenterstudier hos patienter med DME (VIVID^{DME} og VISTA^{DME}). I alt 862 patienter blev behandlet og evalueret for virkning, 576 med Eylea. Patienterne var fra 23 til 87 år gamle med en gennemsnitsalder på 63 år. I DMF-studierne var ca. 47 % (268/576) af de patienter, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 9 % (52/576) var 75 år eller ældre. Størstedelen af patienterne i begge studier havde type 2-diabetes.

I begge studier blev patienterne i forholdet 1:1:1 tilfældigt tildelt ét ud af tre doseringsskemaer:

- 1) Eylea administreret 2 mg hver 8. uge efter 5 indledende månedlige injektioner (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administreret 2 mg hver 4. uge (Eylea 2Q4), og
- 3) makulær laser-fotokoagulation (aktiv kontrol).

I begyndelsen af uge 24 var patienter, der opfyldte en præspecificeret grænseværdi for synstab, egnede til at få yderligere behandling. Patienterne i Eylea-grupperne kunne få laser, og patienterne i kontrolgruppen kunne få Eylea.

I begge studier var det primære endepunkt for virkning den gennemsnitlige ændring fra *baseline* af BCVA ved uge 52, og både Eylea 2Q8- og Eylea 2Q4-grupperne viste en statistisk signifikans og var bedre end kontrolgruppen. Denne fordel blev opretholdt til uge 100.

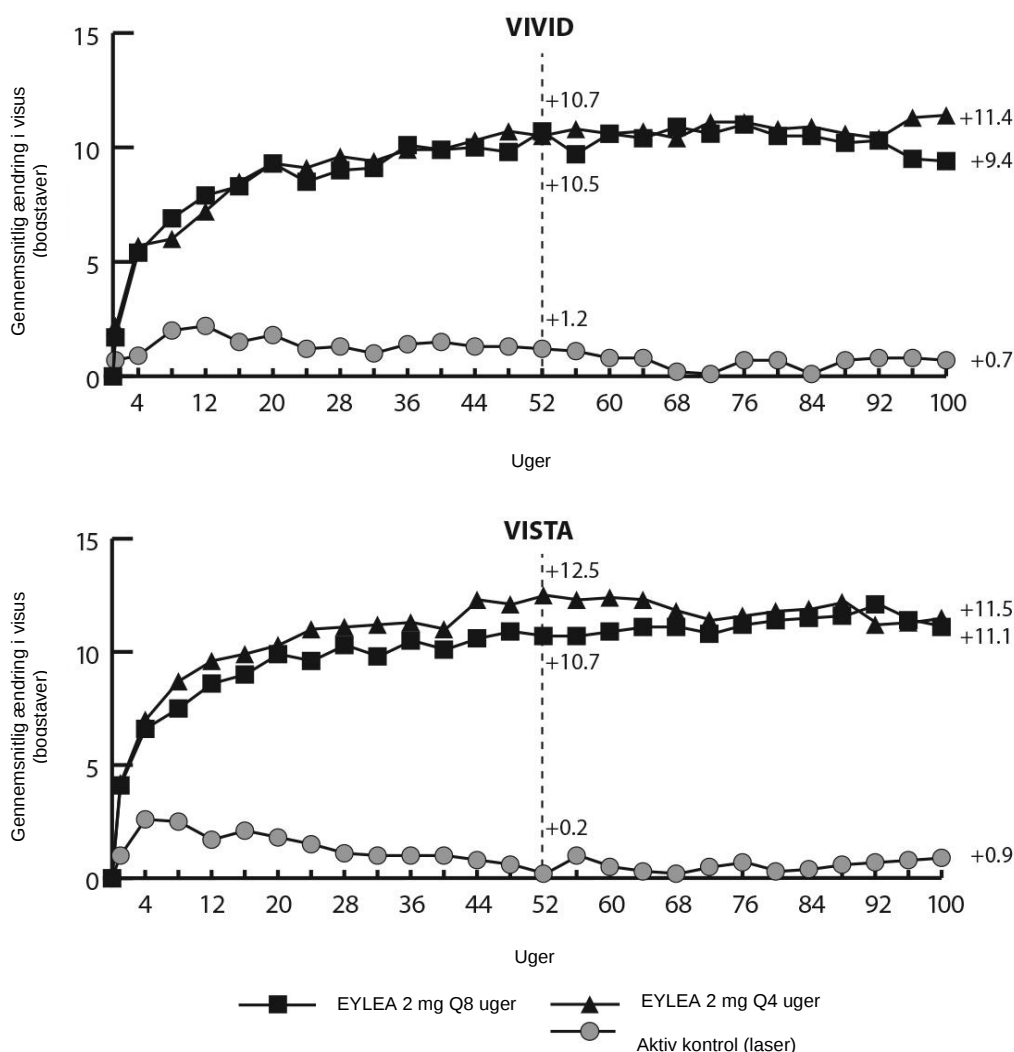
Detaljerede resultater fra analysen af VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne vises i nedenstående tabel 5 og figur 4.

Tabel 5: Resultater for virkning ved uge 52 og uge 100 (fuldt analysesæt med LOCF) i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne

Resultat for virkning	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 uger			100 uger			52 uger			100 uger		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontrol (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontrol (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontrol (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontrol (laser) (N = 154)
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt ved ETDRS ^E -bogstavsscore fra <i>baseline</i>	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Forskel i LS gennemsnitlig ^{B,C,E} (97,5 % CI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Andel af patienter med en forbedring på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i>	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justeret forskel ^{D,C,E} (97,5 % CI) p-værdi	24,2 % (13,5; 34,9)	23,3 % (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 Efter påbegyndelse af behandlingen med 5 månedlige injektioner
- B LS-gennemsnit og CI baseret på en ANCOVA-model med *baseline* BCVA-måling som en kovariat, og en faktor for behandlingsgruppe. Desuden var region (Europa/Australien vs. Japan) blevet inkluderet som faktor for VIVID^{DME}, og tidligere MI og/eller CVA som en faktor for VISTA^{DME}.
- C Forskel er Eylea-gruppen minus aktiv kontrolgruppe (laser)
- D Forskel med konfidensinterval (CI) og statistisk test beregnes via Mantel-Haenszels vægtningskema, justeret for region (Europa/Australien vs. Japan) for VIVID^{DME}, og tidligere MI eller CVA for VISTA^{DME}
- E BCVA: Bedste korrigerede visus (*Best Corrected Visual Acuity*)
 ETDRS: Diabetisk retinopatistudie med tidlig behandling (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
 LOCF: Sidste observation ført fremad (*Last Observation Carried Forward*)
 LS: Gennemsnit beregnet fra mindste kvadraters metode (*Least Square Means*) afledt fra ANCOVA
 CI: Konfidensinterval

Figur 4: Gennemsnitlig ændring af BCVA målt ved ETDRS-bogstavsscoreing fra *baseline* til uge 100 i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne



Virkningen af behandlingen i de evaluerbare subgrupper (f.eks. alder, køn, race, *baseline* HbA1c-niveau, *baseline* visus, tidligere anti-VEGF-behandling) i hvert studie og i den kombinerede analyse var generelt i overensstemmelse med resultaterne i de samlede populationer.

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne havde hhv. 36 (9 %) og 197 (43 %) af patienterne fået tidligere anti-VEGF-behandling, med en 3-måneders udvaskningsperiode eller længere. Virkningen af behandlingen i subgruppen af patienter, der tidligere havde fået behandling med en VEGF-hæmmer, var sammenlignelig med den observerede virkning hos patienter, som var naive med hensyn til VEGF-hæmmer.

Patienter med bilateral sygdom var egnede til at få anti-VEGF-behandling i det andet øje, hvis øjenlægen bedømte det nødvendigt. I VISTA^{DME}-studiet fik 217 (70,7 %) af Eylea-patienterne bilaterale Eylea-injektioner indtil uge 100. I VIVID^{DME}-studiet fik 97 (35,8 %) af Eylea-patienterne en anden anti-VEGF-behandling i det andet øje.

Et sammenlignende studie (DRCR.net Protocol T) anvendte et fleksibelt doseringsregimen, hvor kriterierne for genbehandling var nøje baseret på OCT og ændring i visus. I aflibercept-behandlingsgruppen (n = 224) ved uge 52 havde dette behandlingsregimen som resultat, at patienterne fik gennemsnitligt 9,2 injektioner, hvilket svarer til antallet af administrerede doser i Eylea-2Q8-

gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}, mens den samlede virkning af aflibercept-behandlingsgruppen i Protocol T var sammenlignelig med Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. Der sås en gennemsnitlig bedring på 13,3 bogstaver, hvor 42 % af patienterne fik en bedring af synet på mindst 15 bogstaver fra *baseline* i Protocol T. Bivirkningsprofilen viste, at den overordnede forekomst af okulære og ikke-okulære bivirkninger (herunder ATEer) var sammenlignelig imellem alle behandlingsgrupper i de enkelte studier og mellem studierne.

VIOLET, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret 100 ugers multicenterstudie hos patienter med DME, sammenlignede tre forskellige doseringsregimer med Eylea 2 mg til behandling af DME efter mindst et års behandling med faste intervaller, hvor behandlingen blev påbegyndt med 5 på hinanden følgende månedlige doser, efterfulgt af dosering hver 2. måned. Studiet evaluerede non-inferioritet af Eylea 2 mg doseret i henhold til *treat-and-extend*-regimet (2T&E, hvor injektionsintervallerne blev holdt på mindst 8 uger og gradvist forlænget baseret på kliniske og anatomiske resultater), og Eylea 2 mg doseret efter behov (2PRN, hvor patienterne blev observeret hver 4. uge, og injiceret efter behov, baseret på kliniske og anatomiske resultater), sammenlignet med Eylea 2 mg doseret hver 8. uge (2Q8) i det andet og tredje behandlingsår.

Det primære virkningsendepunkt (ændring i BCVA fra *baseline* til uge 52) var $0,5 \pm 6,7$ bogstaver i 2T&E-gruppen, og $1,7 \pm 6,8$ bogstaver i 2PRN-gruppen, sammenlignet med $0,4 \pm 6,7$ bogstaver i 2Q8-gruppen, og opnåede statistisk non-inferioritet ($p < 0,0001$ for begge sammenligninger, NI-margin 4 bogstaver). Ændringerne i BCVA fra *baseline* til uge 100 var i overensstemmelse med resultaterne ved uge 52: $-0,1 \pm 9,1$ bogstaver i 2T&E-gruppen, og $1,8 \pm 9,0$ bogstaver i 2PRN-gruppen, sammenlignet med $0,1 \pm 7,2$ bogstaver i 2Q8-gruppen. Det gennemsnitlige antal injektioner over 100 uger var 12,3, 10,0 og 11,5 for hhv. 2Q8fix, 2T&E og 2PRN.

Okulære og systemiske sikkerhedsprofiler i alle 3 behandlingsgrupper svarede til dem, der blev observeret i de pivotale studier VIVID og VISTA.

I 2T&E-gruppen blev forøgelse og formindskelse af injektionsintervallet bestemt af investigatoren. Forøgelse på 2 uger blev anbefalet i studiet.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltmaskeret, sham-kontrolleret multicenterstudie med behandlingsnaive, asiatiske patienter med myopisk CNV. I alt 121 patienter blev behandlet og evalueret for virkning (90 med Eylea). Patienter var fra 27 til 83 år gamle med en gennemsnitsalder på 58 år. I det myopiske CNV-studie var ca. 36 % (33/91) af de patienter, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 10 % (9/91) var 75 år eller ældre.

Patienterne blev fordelt tilfældigt i forholdet 3:1 til at få enten 2 mg Eylea intravitrealt eller sham-injektioner administreret én gang ved studiestart og yderligere injektioner månedligt i tilfælde af vedvarende sygdom eller sygdomstilbagefald indtil uge 24, hvor det primære endepunkt blev vurderet. Ved uge 24 kunne patienter, der først var randomiseret til sham, få deres første dosis Eylea. Derefter var patienterne i begge grupper fortsat berettigede til yderligere injektioner i tilfælde af vedvarende sygdom eller sygdomstilbagefald.

Forskellen mellem behandlingsgrupperne var statistisk signifikant til fordel for Eylea med hensyn til det primære endepunkt (ændring i BCVA) og bekræftende sekundære virkningsendepunkt (andel patienter, der havde en forbedring på 15 bogstaver i BCVA) ved uge 24, sammenlignet med *baseline*. Forskellene for begge endepunkter blev opretholdt til og med uge 48.

Detaljerede resultater fra analysen af MYRROR-studier vises i tabel 6 og figur 5 nedenfor.

Tabel 6: Resultater for virkning ved uge 24 (primær analyse) og uge 48 i MYRROR-studiet (fuldt analysesæt med LOCF^{A)})

Resultater for virkning	MYRROR			
	24 uger		48 uger	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Sham/ Eylea 2 mg (N = 31)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ^{B)} målt ved ETDRS-bogstavsscore fra <i>baseline</i> (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Forskel i LS-gennemsnit ^{C,D,E)} (95 % CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Andel af patienter med en forbedring på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i>	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vægtet forskel ^{D,F)} (95 % CI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standardafvigelse

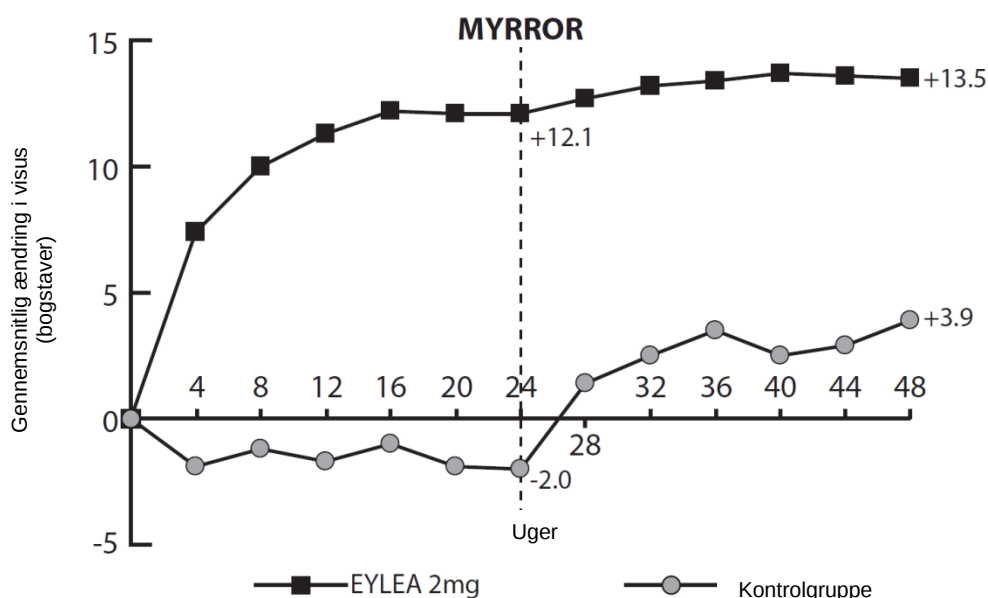
C) LS-gennemsnit: Gennemsnit afledt fra ANCOVA-modellen ved mindste kvadraters metode

D) CI: Konfidensinterval

E) Forskel i LS-gennemsnit og 95 % CI baseret på en ANCOVA-model med behandlingsgruppe og land (landetildelinger) som faste virkninger og BCVA ved *baseline* som kovariant.

F) Forskel og 95 % CI beregnes med Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justeret for land (landetildelinger)

Figur 5: Den gennemsnitlige ændring af synsskarphed fra *baseline* til uge 48 pr. behandlingsgruppe for MYRROR-studiet (fuldt analysesæt, LOCF)



Pædiatrisk population

Præmaturitets-retinopati (ROP)

Virkning, sikkerhed og tolerabilitet af Eylea 0,4 mg til behandling af ROP hos for tidligt fødte spædbørn blev vurderet baseret på 6-måneders data fra det randomiserede åbne multicenterstudie med 2 arme og med parallelle grupper, FIREFLEYE, som var beregnet til at evaluere Eylea 0,4 mg, givet

som en intravitreal injektion, sammenlignet med laser fotokoagulationsbehandling (laser). Egnede patienter havde behandlingsnaiv ROP klassificeret i henhold til den internationale klassifikation for præmaturitets-retinopati (*International Classification for Retinopathy of Prematurity*) i mindst ét øje, med en af de følgende retinale fund:

- ROP zone I stadie 1+, 2+, 3 eller 3+ eller
- ROP zone II stadie 2+ eller 3+ eller
- AP-ROP (aggressiv posterior ROP)

Egnede patienter havde en maksimal gestationsalder ved fødslen på 32 uger, eller en maksimal fødselsvægt på 1.500 g. Patienterne vejede ≥ 800 g på behandlingsdagen.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få intravitreal Eylea 0,4 mg eller laserbehandling. Alle 113 patienter behandlet ved baseline (Eylea 0,4 mg n=75, laser n=38) blev evalueret for den primære virkningsanalyse.

Behandlingssucces blev defineret som fravær af aktiv ROP og ufavorable strukturelle forhold i begge øjne 24 uger efter start på behandlingen. Succeskriteriet (non-inferioritet af behandling med Eylea 0,4 mg i forhold til konventionel laserbehandling) var ikke statistisk signifikant om end behandlingssuccesen var en anelse højere numerisk med Eylea 0,4 mg (85,5 %) sammenlignet med laser (82,1 %) efter 24 uger. Der er dog en tendens til, at foreliggende data fra småbørn i alderen 2 år i forlængelsesstudiet FIREFLEYE NEXT (54 småbørn: 36 i Eylea 0,4 mg-gruppen og 18 i lasergruppen) bekræfter langtidseffekten af Eylea 0,4 mg.

Størstedelen af patienterne, der blev behandlet med Eylea 0,4 mg, fik en enkelt injektion pr. øje (78,7 %), og blev behandlet bilateralt (94,7 %). Ingen patienter fik mere end 2 injektioner pr. øje.

Tabel 7: Udfald ved uge 24 (FIREFLEYE)

Behandling	Behandlingssucces		Sammenligning	Behandlingsforskel ¹	90 % CI ^{2, 3}
	Estimeret responssandsynlighed ¹	90 % CI 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 %)			

Resultater baseret på en Bayes analyse, der anvendte non-informative tidligere fordelinger.

¹ Median af posterior fordeling

² CI: Bayes konfidensinterval

³ Succeskriterie: Nedre grænse af 90 % CI over -5 %

I løbet af studiets 24 uger skiftede en mindre andel af patienterne i gruppen med Eylea 0,4 mg til en anden behandlingsmodalitet som følge af manglende respons, sammenlignet med lasergruppen (10,7 % vs. 13,2 %).

Der blev indberettet ufavorable strukturelle forhold i en sammenlignelig andel af patienter i gruppen med Eylea 0,4 mg (6 patienter, 8 %), sammenlignet med laser (3 patienter, 7,9 %).

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Eylea i alle undergrupper af den pædiatriske population med våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopiske CNV-populationer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse). Desuden har Det Europæiske Lægemiddelagentur dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Eylea hos følgende undergrupper af den pædiatriske population med ROP: fuldbårne nyfødte spædbørn, spædbørn, børn og unge.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eylea administreres direkte i glaslegemet med henblik på at give lokal virkning i øjet.

Absorption/fordeling

Aflibercept absorberes langsomt fra øjet i det systemiske kredsløb efter intravitreal administration og observeres hovedsageligt i det systemiske kredsløb som et inaktivt, stabilt kompleks med VEGF. Kun ”frit aflibercept” er dog i stand til at binde endogen VEGF.

I et farmakokinetisk substudie med 6 patienter med neovaskulær våd AMD med hyppig prøvetagning var maksimale plasmakoncentrationer af frit aflibercept (systemisk C_{max}) lave med en middelværdi på ca. 0,02 mikrogram/ml (område 0 til 0,054) inden for 1 til 3 dage efter en 2 mg intravitreal injektion og kunne ikke påvises to uger efter indgiften hos de fleste patienter. Aflibercept akkumulerer ikke i plasmaet, når det administreres intravitrealt hver 4. uge.

Middelværdien for den maksimale plasmakoncentration af frit aflibercept er ca. 50 til 500 gange under den koncentration af aflibercept, som er nødvendig for at hæmme den biologiske aktivitet af systemisk VEGF med 50 % i dyremodeller, hvor ændringer i blodtryk blev observeret efter cirkulerende niveauer af frit aflibercept nåede ca. 10 mikrogram/ml og vendte tilbage til *baseline*, når niveauerne faldt under ca. 1 mikrogram/ml. Det vurderes, at efter intravitreal administration af 2 mg til patienter, er middelværdien for den maksimale plasmakoncentration af frit aflibercept mere end 100 gange lavere end den koncentration af aflibercept, som er nødvendigt til halv-maksimalt at binde systemisk VEGF (2,91 mikrogram/ml) i et studie med raske frivillige. Systemisk farmakodynamiske virkninger som f.eks. ændringer i blodtrykket er derfor usandsynlig.

I farmakokinetiske substudier hos patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var middel- C_{max} af frit aflibercept i plasma den samme, med værdier fra 0,03 til 0,05 mikrogram/ml, og de individuelle værdier var ikke over 0,14 mikrogram/ml. Plasmakoncentrationen af frit aflibercept faldt derefter til værdier under eller nær den nedre kvantificeringsgrænse, sædvanligvis inden for en uge; ikke-detekterbare koncentrationer blev nået inden næste administration 4 uger senere hos alle patienter.

Elimination

Da Eylea er et proteinbaseret terapeutisk middel, er der ikke udført metabolismestudier.

Frit aflibercept binder VEGF, så der dannes et stabilt, inert kompleks. På samme måde som andre store proteiner forventes det, at både frit og bundet aflibercept elimineres gennem proteolytisk katabolisme.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier med Eylea hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetisk analyse af patienter i VIEW2-studiet, hvor 40 % af patienterne havde nedsat nyrefunktion (24 % i mild grad, 15 % i moderat grad og 1 % i svær grad) viste ingen forskelle med hensyn til plasmakoncentrationer af det aktive stof efter intravitreal administration hver 4. eller 8. uge.

Lignende resultater blev set hos patienter med CRVO i GALILEO-studiet, og hos patienter med DME i VIVID^{DME}-studiet, og hos patienter med myopisk CNV i MYRROR-studiet.

Pædiatrisk population

De farmakokinetiske egenskaber ved aflibercept blev evalueret hos for tidligt fødte spædbørn med ROP med en dosis på 0,4 mg aflibercept (pr. øje). Efter intravitreal injektion var koncentrationerne af frit og bundet aflibercept højere end de observerede koncentrationer hos voksne patienter med våd AMD, der fik 2 mg (i et øje), men lavere end efter i.v. administration af den maksimalt tolererede dosis på 1 mg/kg hos voksne patienter. Gennemsnitlige koncentrationer af frit aflibercept faldt til ca. 0,13 mikrogram/ml ved uge 4 efter dosering. Plasmakoncentrationerne af frit aflibercept faldt til værdier under eller tæt på den nedre grænse for kvantificering inden for ca. 8 uger. Gennemsnitlige koncentrationer af justeret bundet aflibercept steg op til 1,34 mikrogram/ml ved uge 4 og faldt derefter.

En eksplorativ farmakokinetisk/farmakodynamisk analyse viste ingen sammenhæng mellem systemiske aflibercept-koncentrationer og farmakodynamiske virkninger, såsom blodtryksændringer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Virkninger i non-kliniske studier om toksicitet efter gentagne doser blev kun observeret ved systemiske eksponeringer, der anses for at være væsentlig over den maksimale humane eksponering efter intravitreal administration ved den tilsigtede kliniske dosis, hvilket tyder på ringe relevans for klinisk anvendelse.

Erosioner og ulcerationer af det respiratoriske epitel i concha nasalis hos aber behandlet med aflibercept intravitreal blev observeret ved systemiske eksponeringer, som er væsentlig over den maksimale humane eksponering. Ved niveauet for No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) på 0,5 mg/øje hos aber var den systemiske eksponering for frit aflibercept 42- og 56-gange højere baseret på C_{max} og AUC ved sammenligning med tilsvarende værdier observeret hos voksne patienter, og 2 gange højere baseret på C_{max} ved sammenligning med tilsvarende værdier observeret hos for tidligt fødte spædbørn.

Der er ikke udført studier om aflibercepts mutagene eller karcinogene potentiale.

Der blev påvist en virkning af aflibercept på intrauterin udvikling i embryo-føtale udviklingsstudier hos drægtige kaniner, der fik intravenøs (3 til 60 mg/kg) samt subkutan (0,1 til 1 mg/kg) administration. Det materielle NOAEL var ved en dosis på hhv. 3 mg/kg eller 1 mg/kg. Der blev ikke identificeret noget NOAEL for udvikling. Ved en dosis på 0,1 mg/kg var de systemiske eksponeringer baseret på C_{max} og kumulativ AUC for frit aflibercept hhv. ca. 17- og 10-gange højere ved sammenligning med tilsvarende værdier observeret hos mennesker efter en intravitreal dosis på 2 mg. Virkning på den mandlige og kvindelige fertilitet blev vurderet som del af et 6-måneders studie hos aber med intravenøs administration af aflibercept ved doser på mellem 3 og 30 mg/kg. Fraværende eller uregelmæssig menses associeret med ændringer i niveauerne af kvindelige kønshormoner og ændringer i sædmorfologi og bevægelighed blev observeret ved alle dosisniveauer. Baseret på C_{max} og AUC for frit aflibercept observeret ved den intravenøse dosis på 3 mg/kg var de systemiske eksponeringer hhv. ca. 4.900- og 1.500-gange højere end eksponeringen observeret hos mennesker efter en intravitreal dosis på 2 mg. Alle ændringer var reversible.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Polysorbat 20 (E 432)

Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (til pH-justering)

Dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat (til pH-justering)

Natriumchlorid

Saccharose

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Den uåbnede blister kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer. Fortsæt under aseptiske forhold efter åbning af blisteren.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Opløsning i en fyldt injektionssprøjte (type I-glas) mærket med en doseringslinje, med en stempelprop (elastomergummi) og en adapter med luer-lås og et spidslåg (elastomergummi). Hver fyldt injektionssprøjte indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 0,09 ml. Pakningsstørrelse 1 stk fyldt injektionssprøjte.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug og kun til ét øje. Optrækning af flere doser fra én fyldt injektionssprøjte kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion.

Den sterile fyldte blister med injektionssprøjte må ikke åbnes uden for det rene administrationsrum. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml) til voksne patienter, og 0,4 mg aflibercept (svarende til 0,01 ml) til for tidligt fødte spædbørn. Se de følgende punkter "Brug hos den voksne population" og "Brug hos den pædiatriske population".

Før injektion skal injektionsvæsken inspiceres visuelt for fremmedlegemer, misfarvning eller enhver forandring i det fysiske udseende. Produktet bortskaffes, hvis en af disse observeres.

Anvend en 30 G x ½"-kanyle til den intravitreale injektion.

Brugsanvisning til fyldt injektionssprøjte:

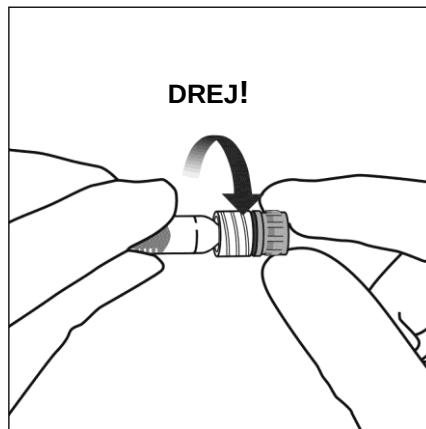
Brug hos den pædiatriske population

For at forberede den fyldte injektionssprøjte til administration til for tidligt fødte spædbørn følges trin 1 og 2 nedenfor, og derefter følges brugsanvisningen, der medfølger i pakningen med PICLEO pædiatrisk doseringsudstyr.

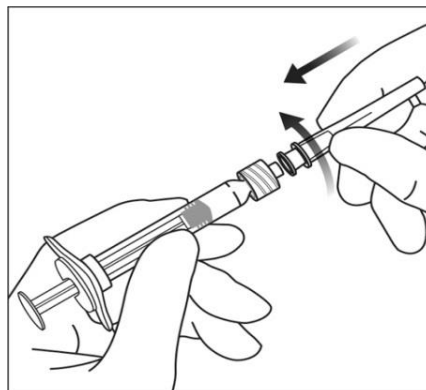
Brug hos den voksne population

For at forberede den fyldte injektionssprøjte til administration til voksne, følges alle trin nedenfor.

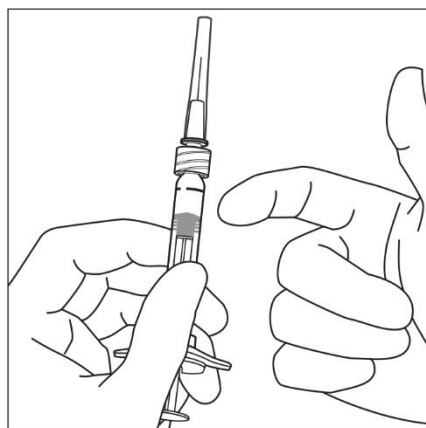
1. Når du er klar til at administrere Eylea, åbner du æsken og fjerner den steriliserede blister. Blisteren åbnes forsigtigt, så indholdet forbliver sterilt. Opbevar injektionssprøjten på den sterile bakke, indtil du er klar til at samle den.
2. Injektionssprøjten fjernes fra den steriliserede blister med aseptisk teknik.
3. Hold injektionssprøjten i én hånd for at fjerne låget på injektionssprøjten, mens den anden hånd bruges til at gribe fat i låget på injektionssprøjten med tommel- og pegefinger. Bemærk: Du skal dreje låget på injektionssprøjten af (må ikke brækkes).



4. For at bibeholde produktets sterilitet, må stemplet ikke trækkes tilbage.
5. Med en aseptisk teknik drejes kanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektionssprøjten.

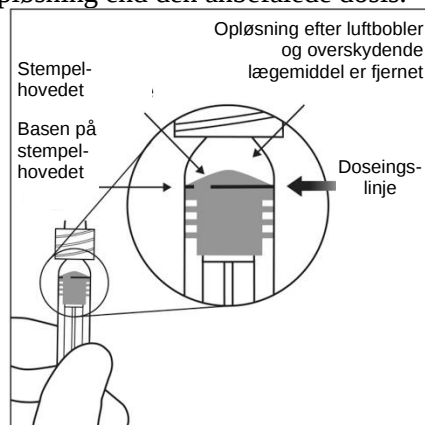
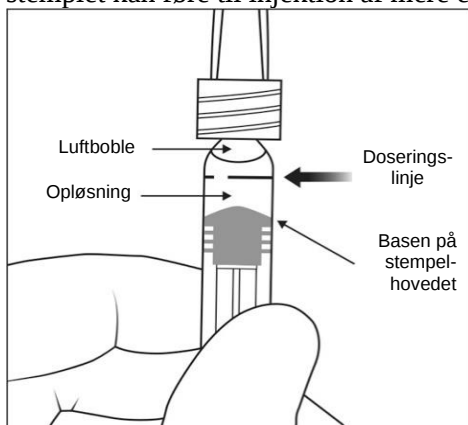


6. Kontroller, om der er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad.



7. Det overskydende volumen skal bortskaffes inden administration. Fjern alle bobler og **sprøjt overskydende lægemiddel ud ved langsomt at trykke stemplet ned, så basen på stempelhovedet (ikke spidsen af stempelhovedet) er på linje med doseringslinjen på injektionssprøjten** (svarer til 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept).

Bemærk: Denne præcise placering af stemplet er meget vigtig, da en ukorrekt placering af stemplet kan føre til injektion af mere eller mindre opløsning end den anbefalede dosis.



8. Injicér samtidig med at stemplet forsigtigt presses ned og med konstant tryk. Pres ikke yderligere, når stemplet rammer bunden af injektionssprøjten. **Benyt ikke den resterende opløsning som kan ses i injektionssprøjten.**
9. Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Ekstraktion af flere doser fra én fyldt injektionssprøjte kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/797/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2012
Dato for seneste fornyelse: 13. juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i et hætteglas.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 40 mg aflibercept*.

Et hætteglas indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 0,1 ml svarende til mindst 4 mg aflibercept. Dette giver en anvendelig mængde til at administrere en enkelt dosis på 0,05 ml, der indeholder 2 mg aflibercept.

* Fusionsprotein, der består af dele af human VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor) receptorer 1 og 2 ekstracellulære domæner, som er fusioneret med Fc-delen af human IgG1 og fremstilles i K1-ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant dna-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 0,3 mg polysorbat 20 (E 432).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Opløsningen er en klar, farveløs til bleggul og iso-osmotisk opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eylea er indiceret til voksne til behandling af

- neovaskulær (våd) aldersrelateret makulær degeneration (AMD) (se pkt. 5.1),
- nedsat syn på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion eller centralveneokklusion) (se pkt. 5.1),
- nedsat syn på grund af diabetisk makulaødem (DME) (se pkt. 5.1),
- nedsat syn på grund af myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Eylea er kun til intravitreal injektion.

Eylea må kun administreres af en øjenlæge med erfaring i administration af intravitreale injektioner.

Dosering

Våd AMD

Den anbefalede dosis af Eylea er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Eylea-behandlingen opstartes med én injektion om måneden i tre på hinanden følgende måneder. Behandlingsintervallet forlænges herefter til to måneder.

Baseret på øjenlægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser, kan behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller yderligere forlænges ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*), hvor injektionsintervallerne forlænges med 2- eller 4-ugers tillægsperioder for at opnå stabile visuelle og/eller anatomiske undersøgelser. Hvis visuelle og/eller anatomiske undersøgelser bliver forværret, skal behandlingsintervallerne afkortes i henhold til dette

Det er intet krav til overvågning mellem injektionerne. Baseret på øjenlægens vurdering kan planen for overvågning godt indeholde flere besøg end planen for injektionerne.

Behandlingsintervaller på længere end fire måneder eller kortere end fire uger mellem injektionerne er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.1).

Makulaødem sekundært til RVO (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)

Den anbefalede dosis for Eylea er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml. Efter den første injektion gives behandlingen én gang om måneden. Intervallet mellem to doser bør ikke være kortere end én måned.

Hvis resultaterne fra visuelle og anatomiske undersøgelser viser, at patienten ikke har gavn af fortsat behandling, skal Eylea seponeres.

Den månedlige behandling fortsætter, til maksimal visus er opnået, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet. Der kan være behov for en injektion hver måned i tre eller flere måneder efter hinanden.

Behandlingen kan derefter fortsættes med gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*) for at bibeholde stabile visuelle og/eller anatomiske resultater. Der er dog ikke tilstrækkelige data til at bestemme længden på disse intervaller. Hvis de visuelle og/eller anatomiske resultater forværres, skal behandlingsintervallet afkortes i henhold til dette.

Monitorerings- og behandlingsplanen fastsættes af den behandlende øjenlæge baseret på den enkelte patients respons.

Monitorering af sygdomsaktivitet kan omfatte klinisk undersøgelse, funktionstest eller billeddiagnostik (f.eks. optisk kohærenstomografi (OCT) eller fluoresceinangiografi).

Diabetisk makulaødem

Den anbefalede dosis for Eylea er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Eylea-behandlingen opstartes med én injektion om måneden i fem på hinanden følgende doser, efterfulgt af én injektion hver anden måned.

Baseret på lægens bedømmelse af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser, kan behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller tilpasses individuelt, f.eks. ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*), hvor behandlingsintervallerne normalt forlænges med forøgelser hver 2. uge for at opnå stabile visuelle og/eller anatomiske undersøgelser. Der er begrænsede data for behandlingsintervaller over 4 måneder. Hvis visuelle og/eller anatomiske undersøgelser bliver forværret, skal behandlingsintervallerne afkortes i overensstemmelse med dette. Behandlingsintervaller med mindre end 4 uger mellem injektionerne er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.1).

Planen for monitoreringen skal fastlægges af den behandlende øjenlæge.

Hvis resultaterne fra de visuelle og anatomiske undersøgelser indikerer, at patienten ikke har gavn af fortsat behandling, skal Eylea seponeres.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Den anbefalede dosis for Eylea er en enkelt intravitreal injektion på 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Der kan administreres yderligere doser, hvis resultaterne fra visuelle og/eller anatomiske undersøgelser indikerer vedvarende sygdom. Gentagne episoder skal behandles som nye manifestationer af sygdommen.

Overvågningsplanen skal fastlægges af den behandlende læge.

Intervaller mellem to doser bør ikke være kortere end én måned.

Særlige populationer

Nedsat lever- og/eller nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier med Eylea hos patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion.

De foreliggende data antyder ikke et behov for en dosisregulering med Eylea hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Ældre population

Ingen særlige overvejelser. Der er begrænset erfaring hos patienter over 75 år med DME.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning ved Eylea er ikke klarlagt hos børn og unge. Det er ikke relevant at bruge Eylea til den pædiatriske population på indikationerne våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

Administration

Intravitreale injektioner skal udføres i overensstemmelse med medicinske standarder og gældende retningslinjer af en øjenlæge med erfaring i administration af intravitreale injektioner. Generelt skal tilstrækkelig anæstesi og aseptik sikres, herunder topisk bredspektret mikrobicid (f.eks. povidon-jod påført den periokulære hud, øjenlåget og øjets overflade). Kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, en steril afdækning og et sterilt øjenlågsspekel (eller tilsvarende) anbefales.

Injektionskanylen indføres 3,5-4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjeæblets centrum. Herefter indsprøjtes injektionsvolumenet på 0,05 ml. Stedet på sklera skal roteres ved efterfølgende injektioner.

Patienterne skal overvåges for stigning i det intraokulære tryk umiddelbart efter den intravitreale injektion. Passende overvågning kan bestå af kontrol af perfusion af det optiske nervehoved eller tonometri. Om nødvendigt bør sterilt udstyr til paracentese være disponibelt.

Efter intravitreal injektion skal patienterne instrueres i øjeblikkeligt at rapportere eventuelle symptomer på endophthalmitis (f.eks. øjensmerte, rødme i øjet, fotofobi, sløret syn).

Hvert hætteglas skal kun anvendes til behandling af et enkelt øje. Ekstraktion af flere doser fra ét hætteglas kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion.

Hætteglasset indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml injektionsvæske, opløsning). Hætteglassets ekstraherbare volumen er den mængde, der kan tømmes ud af hætteglasset, og anvendes ikke fuldt ud. Det ekstraherbare volumen for Eylea hætteglas er mindst 0,1 ml. **Den overskydende mængde skal kasseres før injektion af den anbefalede dosis** (se pkt. 6.6).

Injektion af hele mængden fra hætteglasset kan medføre overdosering. Fjern alle bobler, og sprøjt overskydende lægemiddel ud ved langsomt at trykke stemplet ned, så den flade kant af stemplet er på linje med 0,05 ml-markeringen på injektionssprøjten (svarer til 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept) (se pkt. 4.9 og 6.6).

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes efter injektionen.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof aflibercept eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv eller mistænkt okulær eller periokulær infektion.

Aktiv svær intraokulær inflammation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Reaktioner i forbindelse med intravitreale injektioner

Intravitreale injektioner, herunder injektioner med Eylea, er blevet forbundet med endoftalmitis, intraokulær inflammation, rhegmatogen nethindeløsning, nethinderuptur og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Korrekte aseptiske injektionsteknikker skal altid anvendes ved administration af Eylea. Desuden skal patienten overvåges i ugen efter injektionen for at kunne igangsætte tidlig behandling, hvis der opstår en infektion. Patienten skal informeres om øjeblikkeligt at rapportere alle symptomer på endoftalmitis eller andre af ovennævnte bivirkninger.

Hætteglasset indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml). Det overskydende volumen skal kasseres inden administration (se pkt. 4.2 og 6.6). Stigninger i intraokulært tryk er set inden for 60 minutter fra intravitreal injektion, herunder injektioner med Eylea (se pkt. 4.8). Der er behov for særlig forsigtighed hos patienter med dårligt kontrolleret glaukom (Eylea må ikke injiceres, mens det intraokulære tryk er ≥ 30 mmHg). I alle tilfælde skal både det intraokulære tryk og perfusionen i det optiske nervehoved derfor overvåges og behandles på hensigtsmæssig vis.

Immunogenicitet

Eftersom Eylea er et terapeutisk protein, er der en potentiel risiko for immunogenicitet (se pkt. 4.8). Patienterne bør informeres om, at de skal rapportere ethvert tegn eller symptom på intraokulær inflammation, dvs. smerte, fotofobi eller røde øjne, som kan være et klinisk tegn på overfølsomhed.

Systemisk virkning

Systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hændelser, er set efter intravitreal injektion med VEGF-hæmmere, og der er en teoretisk risiko for, at disse kan have forbindelse med VEGF-hæmning. Der er begrænsede data for sikkerhed ved behandling af patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV med tidligere slagtilfælde eller transitoriske iskæmiske anfald eller myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder. Der bør udvises forsigtighed, når sådanne patienter bliver behandlet.

Andet

Som det er tilfældet for andre intravitreale anti-VEGF-behandlinger for AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV gælder følgende også:

- Eyleas sikkerhed og virkning ved administration i begge øjne samtidigt er ikke blevet systematisk undersøgt (se pkt. 5.1). Hvis behandling foretages i begge øjne samtidigt, kan dette føre til øget systemisk eksponering, hvilket kunne øge risikoen for systemiske bivirkninger.
- Samtidig anvendelse af andre anti-VEGF-lægemidler (vaskulære endoteliale vækstfaktorer) Der er ingen tilgængelige data om samtidig anvendelse af Eylea og andre anti-VEGF-lægemidler (systemiske eller okulære)
- Risikofaktorer forbundet med udviklingen af en rift i det retinale pigmentepitel efter anti-VEGF-behandling for våd AMD inkluderer en stor og/eller høj løsnings af det retinale pigmentepitel. Når behandlingen med Eylea indledes, bør der udvises forsigtighed hos patienter med disse risikofaktorer for rift i det retinale pigmentepitel.
- Behandling bør seponeres hos patienter med rhegmatogen nethindeløsning eller huller i makula, stadie 3 eller 4.
- I tilfælde af retinal lækage skal behandlingen indstilles og ikke genoptages, før lækagen er behørigt repareret.
- Dosis skal seponeres, og behandlingen bør tidligst genoptages ved næste planlagte behandling hvis følgende sker:
 - Et fald i bedst korrigeret visus (BCVA) af ≥ 30 bogstaver sammenlignet med den sidste bestemmelse af synsstyrken;
 - En subretinal blødning, som omfatter centret af fovea, eller hvis blødningens størrelse er ≥ 50 % af det samlede læsionsområde.
- Dosis skal seponeres inden for de foregående eller næste 28 dage ved udført eller planlagt intraoculær kirurgi.
- Eylea bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.6).
- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste intravitreale injektion af aflibercept (se pkt. 4.6).
- Der er begrænset erfaring med behandling af patienter med iskæmisk CRVO og BRVO. Behandlingen anbefales ikke hos patienter med kliniske tegn på irreversibelt iskæmisk visuelt funktionstab.

Populationer med begrænsede data

Der er kun begrænset erfaring med behandling af personer med DME, der skyldes type I-diabetes eller hos diabetespatienter med et HbA1c-niveau over 12 % eller med proliferativ diabetisk retinopati.. Eylea er ikke blevet undersøgt hos patienter med aktive, systemiske infektioner, eller hos patienter med andre øjensygdomme, såsom nethindeløsning eller huller i makula. Der er heller ingen erfaring med Eylea-behandling hos diabetespatienter med ukontrolleret hypertension. Denne mangel på information bør overvejes af den øjenlæge, der behandler sådanne patienter.

Der ingen erfaring med Eylea til behandling af myopisk CNV hos ikke-asiatiske patienter, patienter, der tidligere har gennemgået behandling for myopisk CNV, samt patienter med ekstrafoveale læsioner.

Oplysninger om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder

- mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.
- 0,015 mg polysorbat 20 pr. 0,05 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Supplerende anvendelse af fotodynamisk terapi med verteporfin (PDT) og Eylea er ikke blevet undersøgt, og der er derfor ikke fastsat en sikkerhedsprofil.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste intravitreale injektion af aflibercept (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af aflibercept til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist embryo-/fostertoksicitet (se pkt. 5.3).

Selvom den systemiske eksponering efter okulær administration er meget lav, bør Eylea ikke anvendes under graviditeten, medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Baseret på meget begrænsede data fra mennesker, kan aflibercept udskilles i human mælk i små mængder. Aflibercept er et stort proteinmolekyle, og mængden af lægemiddel, som spædbarnet absorberer forventes at være minimalt. Virkningen af aflibercept på nyfødte/spædbørn som bliver ammet er ukendt.

For en sikkerheds skyld anbefales amning ikke samtidig med anvendelse af Eylea.

Fertilitet

Resultater fra dyreforsøg med høj systemisk eksponering indikerer, at aflibercept kan hæmme den mandlige og kvindelige fertilitet (se pkt. 5.3). Denne virkning forventes ikke efter okulær administration med meget lav systemisk eksponering.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

En injektion med Eylea påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af mulige midlertidige synsforstyrrelser enten i forbindelse med injektionen eller øjenundersøgelsen. Patienten bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før synsfunktionen er genvundet i tilstrækkelig grad.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedspopulationen bestod af ialt 3.102 patienter behandlet i de otte fase III-studier. Af disse blev 2.501 patienter behandlet med den anbefalede dosis på 2 mg.

Alvorlige okulære bivirkninger i det undersøgte øje i forbindelse med injektionsproceduren opstod ved færre end 1 ud af 1.900 intravitreale injektioner med Eylea og inkluderede blindhed, endoftalmitis, nethindeløsning, traumatisk katarakt, katarakt, vitreal blødning, løsning af glaslegemet og forhøjet intraokulært tryk (se pkt. 4.4).

De hyppigst observerede bivirkninger (hos mindst 5 % af de patienter, der blev behandlet med Eylea) var konjunktivalblødning (25 %), retinalblødning (11 %), nedsat visus (11 %), øjensmerter (10 %), katarakt (8 %), forhøjet intraokulært tryk (8 %), løsning af glaslegemet (7 %) og glaslegemeflydere (7 %).

Bivirkninger i skemaform

Sikkerhedsdataene beskrevet herunder inkluderer alle bivirkninger fra otte fase III-studier af indikationerne våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV med en rimelig mulighed for årsagssammenhæng med injektionsproceduren eller lægemidlet.

Bivirkninger er anført efter systemorganklasse og frekvens med anvendelse af følgende konvention:

Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver gruppering af hyppighed er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen, og blev indberettet hos patienter i fase III-studier (samlede data fra fase III-studier for indikationerne våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV) eller i forbindelse med overvågning efter markedsføringen.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed***
Øjne	Meget almindelig	Nedsat visus, Retinalblødning, Konjunktival-blødning, Øjensmerter
	Almindelig	Rift i det retinale pigmentepitel*, Løsning af det retinale pigmentepitel, Retinal degeneration, Vitreal blødning, Katarakt, Kortikal katarakt, Nukleær katarakt, Cataracta subcapsularis, Corneaerosion, Cornea abrasion, Forhøjet intraokulært tryk, Sløret syn, Flyvende fluer, Løsning af glaslegemet, Smerte på injektionsstedet, Følelse af fremmedlegeme i øjet, Øget tåredannelse, Øjenlågsødem, Blødning på injektionsstedet, Keratitis punctata, Konjunktival hyperæmi, Okulær hyperæmi
	Ikke almindelig	Endoftalmitis**, Retinaløsning, Rift i retina, Iritis, Uveitis, Iridocyklitis, Linseuklaheder, Corneaepiteldefekt, Irritation på injektionsstedet, Unormal fornemmelse i øjet, Irritation af øjenlåget, Lysvej i forreste kammer, Corneaoødem
	Sjælden	Blindhed, Traumatisk katarakt, Vitritis, Hypopyon
	Ikke kendt	Skleritis****

* Tilstande, der vides at være forbundet med våd AMD. Kun observeret i studier af våd AMD.

** Med positiv og negativ dyrkning for endoftalmitis

*** Under overvågningen efter markedsføringen omfattede rapporterne om allergiske reaktioner udslæt, pruritus, urticaria og isolerede tilfælde af alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner.

**** Fra erfaring efter markedsføring.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I våd AMD fase III-studierne var der en øget forekomst af konjunktivale blødninger hos patienter, der fik anti-trombotiske midler. Den øgede forekomst var sammenlignelig mellem patienter, der blev behandlet med ranibizumab og Eylea.

Arterielle tromboemboliske hændelser (ATE'er) er bivirkninger, der potentielt er forbundet med systemisk VEGF-inhibition. Der er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hændelser, herunder apopleksi og myokardieinfarkt, efter intravitreal anvendelse af VEGF-hæmmere.

I kliniske studier med Eylea sås der en lav forekomst af arterielle tromboemboliske hændelser hos patienter med AMD, DME, RVO og myopisk CNV. Inden for alle indikationer sås der ikke nogen væsentlig forskel mellem de grupper, der blev behandlet med aflibercept og de tilsvarende sammenligningsgrupper.

Som ved alle terapeutiske proteiner er der potentiale for immunogenicitet med Eylea.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Doser på op til 4 mg i månedlige intervaller er blevet anvendt i kliniske studier, og der opstod isolerede tilfælde med overdoseringer med 8 mg.

Overdosering med øget injektionsvolumen kan øge det intraokulære tryk. Det intraokulære tryk bør derfor overvåges i tilfælde af overdosering og passende behandling bør iværksættes, hvis det skønnes nødvendigt af den behandlende øjenlæge (se pkt. 6.6).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske midler /Antineovaskularisationsmidler
ATC-kode: S01LA05

Aflibercept er et rekombinant fusionsprotein, der består af dele af human VEGF-receptor 1 og 2 ekstracellulære domæner fusioneret til Fc-delen af human IgG1.

Aflibercept fremstilles i K1-ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept virker som en opløselig decoy-receptor, der binder VEGF-A og P1GF med højere affinitet end deres naturlige receptorer, og kan derved hæmme bindingen og aktiveringen af disse beslægtede VEGF-receptorer.

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vækstfaktor-A (VEGF-A) og placenta vækstfaktor (P1GF) er medlemmer af VEGF-familien af angiogene faktorer, der kan virke som potente mitogene, kemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF virker via to receptor-tyrosinkinaser, VEGFR-1 og VEGFR-2, der findes på endotelcellernes overflade. P1GF binder kun til VEGFR-1, som også findes på leukocytters overflade. For stor aktivering af disse receptorer af VEGF-A kan resultere i patologisk neovaskularisation og for stor vaskulær permeabilitet. P1GF kan virke synergistisk med VEGF-A i disse processer og vides også at fremme leukocytinfiltration og vaskulær inflammation.

Farmakodynamisk virkning

Våd AMD

Våd AMD karakteriseres af patologisk koroidal neovaskularisation (CNV). Udsivning af blod og væske fra CNV kan forårsage ødem i eller fortykkelse af retina og/eller sub-/intra-retinal blødning, hvilket resulterer i tab af synsstyrke.

Hos patienter, der blev behandlet med Eylea (én injektion én gang om måneden i tre på hinanden følgende måneder efterfulgt af én injektion hver anden måned), faldt den centrale nethindetykkelse (CRT) hurtigt efter behandlingsstart, og den gennemsnitlige CNV-læsonsstørrelse blev reduceret, hvilket var overensstemmende med de resultater, der blev set med ranibizumab 0,5 mg om måneden.

I VIEW1-studiet var der gennemsnitlige reduktioner af CRT på optisk kohærenstomografi (OCT) (-130 og -129 mikrometer ved uge 52 for hhv. studiegruppen med Eylea 2 mg hver anden måned og studiegruppen med ranibizumab 0,5 mg hver måned). I VIEW2-studiet efter 52 uger var der også gennemsnitlige reduktioner af CRT på OCT (-149 og -139 mikrometer for hhv. studiegruppen med Eylea 2 mg hver anden måned og studiegruppen med ranibizumab 0,5 mg om måneden). Reduktionen i CNV-størrelse og reduktion i CRT blev generelt opretholdt i studierne andet år.

ALTAIR-studiet blev gennemført med japanske patienter ved behandling af naiv våd AMD, og resultaterne svarede til resultaterne fra VIEW-studierne. Der blev givet én injektion om måneden i de første 3 måneder, efterfulgt af én injektion efter yderligere 2 måneder. Derefter blev der fortsat med en gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (treat and extend regimen) med variable behandlingsintervaller (justeringer på 2 eller 4 uger) til et maksimalt 16 ugers interval ifølge de præspecificerede kriterier. I uge 52 var der gennemsnitlige reduktioner i den centrale nethindetykkelse (CRT) på OCT på -134,4 mikrometer og 126,1 mikrometer for hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger. Andelen af patienter uden væske på OCT i uge 52 var 68,3 % og 69,1 % i hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger. Reduktionen af CRT blev generelt opretholdt i begge behandlingsarme i det andet år af ALTAIR-studiet.

ARIES-studiet var designet til at undersøge non-inferioritet af et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) med Eylea 2 mg der blev initieret umiddelbart efter administration af 3 initielle månedlige injektioner og en yderligere injektion efter 2 måneder vs. et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) efter et års behandling. For patienter der mindst én gang i studiet krævede hyppigere dosering end hver 8. uge (Q8), forblev CRT højere, men det gennemsnitlige fald i CRT fra baseline til uge 104 var -160,4 mikrometer, svarende til patienterne behandlet med 8 ugers interval (Q8) eller mindre hyppige intervaller.

Makulaødem sekundært til CRVO og BRVO

Ved CRVO og BRVO optræder retinal iskæmi som signalerer frigivelse af VEGF hvilket igen destabiliserer de tætte cellebindinger og fremmer endothelcelleproliferation. Opregulering af VEGF er forbundet med nedbrydning af blod-retina barrieren, øget vaskulær permeabilitet, retinalt ødem og neovaskularisationskomplikationer.

Hos patienter, der er behandlet med 6 på hinanden følgende månedlige injektioner med Eylea 2 mg, var der konsekvent, hurtig og solid morfologisk respons (målt ved forbedringer i gennemsnitlig CRT. I uge 24 var reduktionen i CRT statistisk større sammenlignet med kontrolgruppen i alle tre studier (COPERNICUS med CRVO: -457 sammenlignet med -145 mikrometer; GALILEO med CRVO: -440) sammenlignet med -169 mikrometer; VIBRANT med BRVO: -280 sammenlignet med -128 mikrometer).

Dette fald i CRT fra *baseline* blev bibeholdt til slutningen af hvert studie, uge 100 i COPERNICUS, uge 76 i GALILEO og uge 52 i VIBRANT.

Diabetisk makulaødem

Diabetisk makulaødem er en konsekvens af diabetisk retinopati, og er karakteriseret af øget vasopermeabilitet og beskadigelse af kapillærene i nethinden, hvilket kan føre til nedsat visus.

Hos patienter, der fik Eylea, hvoraf hovedparten var klassificeret som type II-diabetikere, blev der snart efter behandlingsstart observeret et hurtigt og robust respons i morfologi (CRT, DRSS-niveau).

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne sås en statistisk signifikant højere gennemsnitlig reduktion i CRT fra *baseline* ved uge 52 hos patienter behandlet med Eylea sammenlignet med laserkontrolgruppen - hhv. -192,4 og -183,1 mikrometer for Eylea 2Q8-grupperne og -66,2 og -73,3 mikrometer for kontrolgrupperne). Reduktionen var opretholdt ved uge 100 med -195,8 og -191,1 mikrometer for Eylea 2Q8-grupperne og -85,7 og -83,9 mikrometer for kontrolgrupperne i hhv. VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne.

En ≥ 2 trins forbedring på en skala til vurdering af sværhedsgraden af diabetisk retinopati (diabetic retinopathy severity scale (DRSS)) blev bedømt på en på forhånd fastsat måde i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. DRSS-score kunne gradueres hos 73,7 % af patienterne i VIVID^{DME} og hos 98,3 % af patienterne i VISTA^{DME}. Ved uge 52 oplevede 27,7 % og 29,1 % i Eylea 2Q8-grupperne, og 7,5 % og 14,3 % i kontrolgrupperne en forbedring på ≥ 2 trin på DRSS. Ved uge 100 var procenterne hhv. 32,6 % og 37,1 % i Eylea 2Q8-grupperne og 8,2 % og 15,6 % i kontrolgrupperne.

VIOLET-studiet sammenlignede tre forskellige doseringsregimer med Eylea 2 mg til behandling af DME efter mindst et års behandling med faste intervaller, hvor behandlingen blev påbegyndt med 5 på hinanden følgende månedlige doser, efterfulgt af dosering hver 2. måned. Ved uge 52 og uge 100 i studiet, dvs. det andet og tredje år af behandlingen, var de gennemsnitlige ændringer i CRT klinisk sammenlignelige for hhv. *treat-and-extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) og 2Q8, -2,1, 2,2 og -18,8 mikrometer ved uge 52, og 2,3, -13,9 og -15,5 mikrometer ved uge 100.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) er en hyppig årsag til synstab hos voksne med patologisk myopi. Det udvikler sig som en sårhelende mekanisme som følge af rupturer i Bruchs membran og udgør den mest synstruende hændelse ved patologisk myopi.

Hos patienter i behandling med Eylea i MYRROR-studiet (én injektion i starten af behandlingen med yderligere injektioner i tilfælde af vedvarende sygdom, eller hvis den vender tilbage), blev CRT reduceret umiddelbart efter behandlingens start til fordel for Eylea ved uge 24 (hhv. -79 mikrometer og -4 mikrometer for behandlingsgruppen med Eylea 2 mg i forhold til kontrolgruppen. Reduktionen blev opretholdt til og med uge 48. Desuden blev den gennemsnitlige CNV-læsion reduceret.

Klinisk virkning og sikkerhed

Våd AMD

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltmaskerede, aktivt kontrollerede multicenterstudier hos patienter med våd AMD (VIEW1 og VIEW2) med i alt 2.412 patienter behandlet og evalueret for virkning (1.817 med Eylea). Patienterne var mellem 49 og 99 år gamle med en gennemsnitsalder på 76 år. I disse studier var ca. 89 % (1.616/1.817) af de patienter, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 63 % (1.139/1.817) var 75 år eller ældre. I hvert studie blev patienterne tilfældigt tildelt 1 af 4 doseringsregimer i forholdet 1:1:1:1:

- 1) Eylea 2 mg administreret hver 8. uge efter 3 indledende månedlige doser (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea 2 mg administreret hver 4. uge (Eylea 2Q4);
- 3) Eylea 0,5 mg administreret hver 4. uge (Eylea 0,5Q4); og
- 4) ranibizumab 0,5 mg administreret hver 4. uge (ranibizumab 0,5Q4).

I studierne modtog patienterne fortsat den dosisstyrke, som de blev randomiseret til indledningsvist, men på en modificeret doseringsplan på basis af resultaterne fra visuelle og anatomiske undersøgelser med et protokoldefineret maksimalt doseringsinterval på 12 uger.

I begge studier var det primære endepunkt for virkning andelen af patienter i per-protokol-sættet, som bevarede visus, dvs. mistede færre end 15 bogstaver i visus ved uge 52 fra *baseline*.

I VIEW1-studiet bevarede 95,1 % af patienterne i behandlingsgruppen med Eylea 2Q8 visus sammenlignet med 94,4 % af patienterne i gruppen med 0,5Q4 ranibizumab ved uge 52. I VIEW2-studiet bevarede 95,6 % af patienterne i behandlingsgruppen med Eylea 2Q8 visus sammenlignet med 94,4 % af patienterne i gruppen med 0,5Q4 ranibizumab ved uge 52. I begge studier blev Eylea påvist at være non-inferior og klinisk lig med gruppen med ranibizumab 0,5Q4.

Detaljerede resultater fra den kombinerede analyse af begge studier vises i nedenstående tabel 2 og

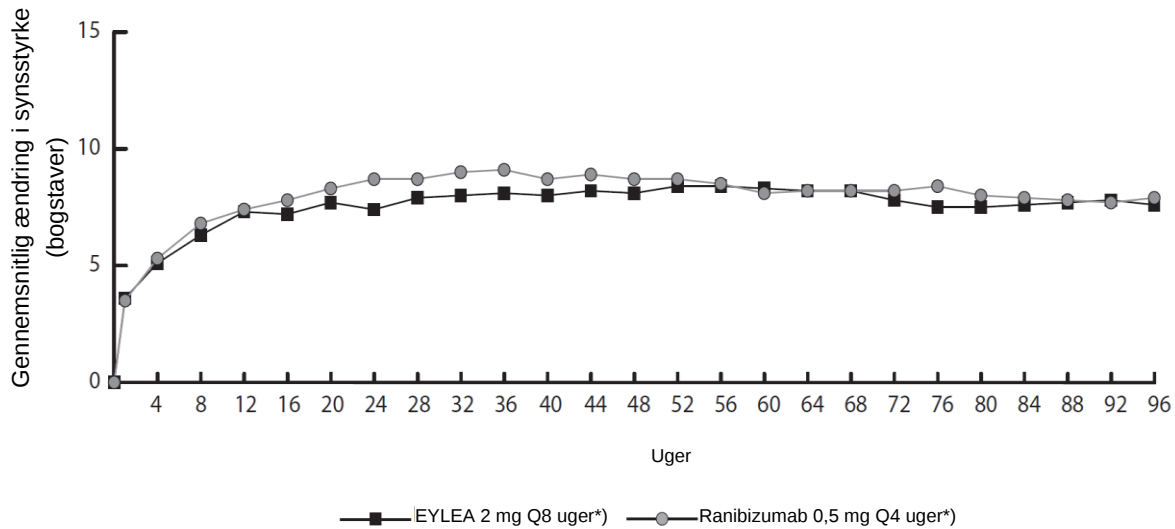
figur 1.

Tabel 2: Resultater for virkning ved uge 52 (primær analyse) og uge 96. Kombinerede data fra VIEW1- og VIEW2-studierne^{B)}

Resultat for virkning	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg hver 8. uge efter 3 indledende månedlige doser) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg hver 4. uge) (N = 595)	
	Uge 52	Uge 96	Uge 52	Uge 96
Gennemsnitligt antal injektioner fra <i>baseline</i>	7,6	11,2	12,3	16,5
Gennemsnitligt antal injektioner fra uge 52-96		4,2		4,7
Andel af patienter med < 15 bogstaver mistet fra <i>baseline</i> (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Forskel ^{C)} (95 % CI) ^{D)}	0,9 % (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt med ETDRS ^{A)} . bogstavs-score fra <i>baseline</i>	8,40	7,62	8,74	7,89
Forskel i LS ^{A)} . gennemsnitsændring (ETDRS-bogstaver) ^{C)} (95 % CI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Andel af patienter med en øgning på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i>	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Forskel ^{C)} (95 % CI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

- A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: Mindste kvadrat middeltal afledt fra ANCOVA
PPS: Per-protokol-sæt
- B) Fuldt analysesæt (FAS), Last Observation Carried Forward (LOCF) for alle analyser bortset fra andel af patienter med bevaret synsstyrke ved uge 52, som er PPS
- C) Forskellen er værdien af Eylea-gruppen minus værdien af ranibizumab-gruppen. En positiv værdi bestyrker Eylea.
- D) Konfidensinterval (CI) beregnet efter normal approksimation
- E) Efter behandlingsstart med tre månedlige doser
- F) Et konfidensinterval, der er fuldstændigt over -10 %, indikerer Eyleas non-inferioritet sammenlignet med ranibizumab

Figur 1. Gennemsnitlig ændring af visus fra *baseline* til uge 96 for kombinerede data fra View1- og View2-studierne



I den kombinerede dataanalyse af VIEW1 og VIEW2 viste Eylea klinisk betydningsfulde ændringer fra *baseline* i spørgeskemaet National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) uden klinisk betydningsfulde forskelle i forhold til ranibizumab. Størrelsen af disse ændringer var lig de ændringer, der blev set i publicerede studier, som svarede til en forbedring på 15 bogstaver i Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

I det andet studieår blev virkningen generelt opretholdt frem til og med den sidste vurdering i uge 96, og 2-4 % af patienterne havde brug for alle injektionerne én gang om måneden, og en tredjedel af patienterne havde brug for mindst én injektion med et behandlingsinterval på kun én måned.

Fald i gennemsnitlig CNV-område var tydelig i alle dosisgrupper i begge studier.

Resultater for virkning i alle evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, køn, race, visus ved *baseline*, læsionstype, læsionsstørrelse) i hvert studie og i den kombinerede analyse var overensstemmende med resultaterne i de overordnede populationer.

ALTAIR var et 96-ugers multicenter, randomiseret, åbent studie med 247 japanske patienter med behandlingsnaiv våd AMD designet til at undersøge effekten og sikkerheden af Eylea ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (treat and extend regimen) med to forskellige justeringsintervaller (2 uger og 4 uger).

Alle patienter modtog månedlige doser af Eylea på 2 mg i 3 måneder efterfulgt af én injektion efter yderligere 2 måneder. I uge 16, blev patienterne randomiseret 1:1 til to forskellige behandlingsgrupper: 1) Eylea med gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (treat and extend) med justeringer på 2 uger og 2) Eylea med gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (treat and extend) med justeringer på 4 uger. Forlængelse eller reduktion af behandlingsintervallet blev besluttet på grundlag af visuelle og/eller anatomiske kriterier defineret i protokollen med et behandlingsinterval på højst 16 uger for begge grupper.

Det primære endepunkt for virkning var en middellændring i BCVA fra *baseline* til uge 52. Det sekundære endepunkt for virkning var andelen af patienter, der ikke mistede ≥ 15 bogstaver, og andelen af patienter, der fik en forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra *baseline* til uge 52.

I uge 52 fik patienter i treat and extend behandlingsarmen med justeringer på 2 uger, en gennemsnitlig øgning på 9,0 bogstaver fra *baseline* sammenlignet med 8,4 bogstaver for patienter i

behandlingsarmen med justeringer på 4 uger [forskel i LS gennemsnit i bogstaver (95 % CI): -0,4 (-3,8;3,0) ANCOVA]. Andelen af patienter, der ikke mistede ≥ 15 bogstaver svarede til hinanden i de to behandlingsarme (96,7 % i gruppen med justeringer på 2 uger og 95,9 % i gruppen med justeringer på 4 uger). Andelen af patienter, der forlængede behandlingsintervallet til 12 uger eller derover var 42,3 % i gruppen med justeringer på 2 uger og 49,6 % i gruppen med justeringer på 4 uger. Derudover var 40,7 % af patienterne, i gruppen med justeringer på 4 uger, forlænget til 16 ugers intervaller. Ved det sidste besøg op til uge 52 havde 56,8 % og 57,8 % af patienter i hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger planlagt deres næste injektion med et interval på 12 uger eller derover.

I det andet studieår, blev virkningen generelt opretholdt til og med den sidste vurdering i uge 96, med en gennemsnitlig øgning fra baseline på 7,6 bogstaver for gruppen med justeringer på 2 uger og 6,1 bogstaver for gruppen med justeringer på 4 uger.

Andelen af patienter som forlængede behandlingsintervallet til 12 uger eller derover, var 56,9 % i gruppen med justeringer på 2 uger og 60,2 % i gruppen med justeringer på 4 uger. Ved det sidste besøg før uge 96, havde 64,9 % og 61,2 % af patienter i hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger, planlagt deres næste injektion med et interval på 12 uger eller derover. I løbet af det andet år af behandlingen havde patienterne i grupperne med justeringer på hhv. 2 uger og 4 uger gennemsnitlig modtaget 3,6 og 3,7 injektioner. I løbet af den 2-årige behandlingsperiode modtog patienterne gennemsnitlig 10,4 injektioner.

De okulære og systemiske sikkerhedsprofiler var de samme som sikkerheden observeret i de pivotale studier VIEW1 og VIEW2.

ARIES var et 104 ugers randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie med 269 patienter med behandlingsnaiv våd AMD, designet til at vurdere non-inferioritet med hensyn til effekt såvel som sikkerhed af et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) påbegyndt efter 3 på hinanden følgende månedlige doser, efterfulgt af en forlængelse til et 2 måneders behandlingsinterval vs. et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) påbegyndt efter det første år med behandling.

ARIES-studiet undersøgte også procendelen af patienter, som krævede hyppigere behandling end hver 8 uge, baseret på investigatorens beslutning. 62 ud af 269 patienter modtog en hyppigere dosering mindst én gang i løbet af studiet. Disse patienter forblev i studiet og modtog behandling efter investigatorens bedste kliniske vurdering, men ikke hyppigere end hver 4. uge og deres behandlingsintervaller kunne forlænges igen bagefter. Det gennemsnitlige behandlingsinterval var 6,1 uger, efter at det blev vurderet at behandle mere hyppigt. Uge 104 var BCVA lavere hos patienter som krævede mere intensiv behandling mindst én gang i løbet af studiet sammenlignet med patienter som ikke krævede det, og den gennemsnitlige ændring i BCVA fra baseline til slutningen af studiet var $+2,3 \pm 15,6$ bogstaver. Blandt patienterne som blev behandlet mere hyppigt, bevarede 85,5 % synet, dvs. de mistede mindre end 15 bogstaver, og 19,4 % fik en forbedring på 15 bogstaver eller flere. Sikkerhedsprofilen hos patienter behandlet mere hyppigt end hver 8. uge var sammenlignelig med sikkerhedsdata fra VIEW1 og VIEW2.

Makulaødem sekundært til CRVO

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltmaskerede, multicenterstudier med sham-injektion som kontrol, hos patienter med makulaødem sekundært til CRVO (COPERNICUS og GALILEO) med i alt 358 patienter behandlet og evalueret for virkning (217 med Eylea). Patienternes alder var fra 22-89 år med et gennemsnit på 64 år. I CRVO-studierne var ca. 52 % (112/217) af patienterne, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 18 % (38/217) var 75 år eller ældre. I begge studier blev patienterne fordelt tilfældigt i forholdet 3:2 til enten 2 mg Eylea administreret hver 4. uge (2Q4) eller til kontrolgruppen, der fik sham-injektion hver 4. uge med i alt 6 injektioner.

Efter injektion hver måned i 6 måneder fik patienterne kun behandling, hvis de opfyldte visse forudspecificerede genbehandlingskriterier, bortset fra patienter i kontrolgruppen i GALILEO-studiet, som fortsat fik sham-injektioner (kontrol til kontrol) indtil uge 52. Fra dette tidspunkt fik alle patienter

behandling, hvis de opfyldte de forudspecificerede kriterier.

I begge studier var det primære virkningsendepunkt andelen af patienter, som fik en forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA ved uge 24 sammenlignet med *baseline*. En sekundær virkningsvariabel var ændring i visus ved uge 24 sammenlignet med *baseline*.

Forskellen mellem behandlingsgrupperne var statistisk signifikant til Eyleas fordel i begge studier. Den maksimale bedring i visus blev opnået den 3. måned med efterfølgende stabilisering af visus og CRT indtil måned 6. Den statistisk signifikante forskel blev bevaret til uge 52.

Detaljerede resultater fra analysen af begge studier vises i nedenstående tabel 3 og figur 2.

Tabel 3: Resultater for virkning ved uge 24, uge 52 og uge 76/100 (fuldt analysesæt med LOCF^{C)}) i COPERNICUS- og GALILEO-studierne

Resultater for virkning	COPERNICUS						GALILEO					
	24 uger		52 uger		100 uger		24 uger		52 uger		76 uger	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrol (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontrol ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontrol ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrol (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontrol (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontrol ^{G)} (N = 68)
Andel af patienter med en bogstavsforbedring på ≥ 15 fra <i>baseline</i>	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vægtet forskel ^{A,B,E)} (95 % CI)	44,8 % (33,0-56,6)		25,9 % (11,8-40,1)		26,7 % (13,1-40,3)		38,3 % (24,4-52,1)		27,9 % (13,0-42,7)		28,0 % (13,3-42,6)	
p-værdi	p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004	
Gennemsnitlig ændring i BCVA ^{C)} målt ved ETDRS ^{C)} bogstavs-score fra <i>baseline</i> (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)
Forskel i LS-gennemsnit ^{A,C,D,E)} (95 % CI)	21,7 (17,4-26,0)		12,7 (7,7-17,7)		11,8 (6,7-17,0)		14,7 (10,8-18,7)		13,2 (8,2-18,2)		7,6 (2,1-13,1)	
p-værdi	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

A) Forskel i Eylea 2 mg hver 4. uge minus kontrol

B) Forskel og konfidensinterval (CI) beregnes med Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justeret for område (Amerika vs. resten af verden for COPERNICUS og Europa vs. Asien/Stillehavsområdet for GALILEO) og *baseline* BCVA-kategori ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

LOCF: *Last Observation Carried Forward*

SD: Standardafvigelse

LS: Gennemsnitlig værdi beregnet efter mindste kvadraters metode afledt fra ANCOVA

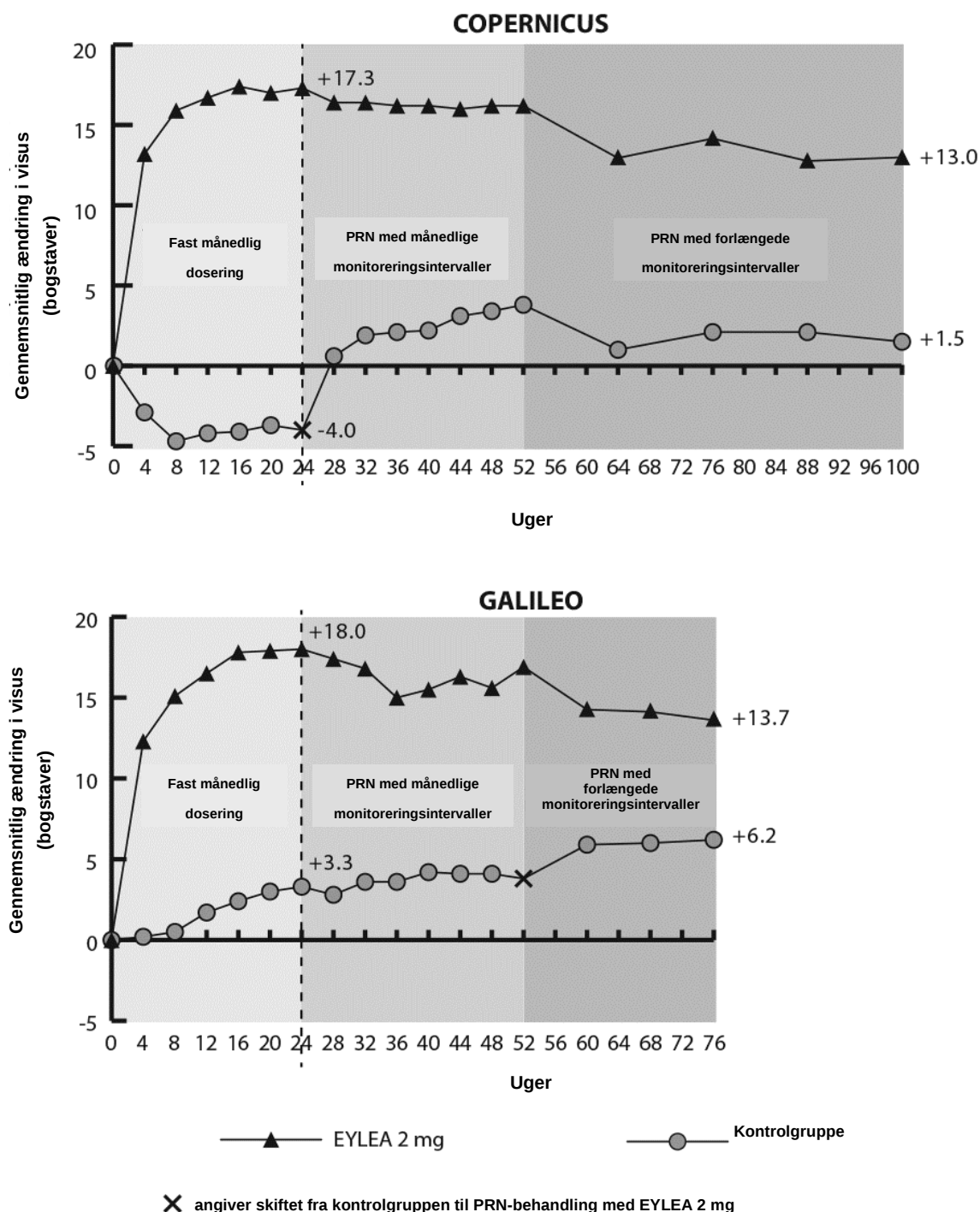
D) LS gennemsnitlig forskel beregnet efter mindste kvadraters metode og konfidensinterval baseret på en ANCOVA-model med faktorerne behandlingsgruppe, område (Amerika vs. resten af verden for COPERNICUS og Europa vs. Asien/Stillehavsområdet for GALILEO) og *baseline*-BCVA-kategori ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)

E) I COPERNICUS-studiet kunne patienterne i kontrolgruppen få Eylea efter behov så ofte som hver 4. uge i løbet af uge 24 til uge 52. Patienterne havde konsultation hver 4. uge

F) I COPERNICUS-studiet fik både kontrolgruppen og Eylea 2 mg-patienterne Eylea 2 mg efter behov så ofte som hver 4. uge med start fra uge 52 til uge 96. Patienterne havde obligatorisk konsultation hver 8. uge, men det kunne være så hyppigt som hver 4. uge, hvis det var nødvendigt

G) I GALILEO-studiet fik både kontrolgruppen og Eylea 2 mg-patienterne Eylea 2 mg efter behov hver 8. uge med start fra uge 52 til uge 68. Patienterne havde obligatoriske konsultation hver 8. uge.

Figur 2: Den gennemsnitlige ændring af visus fra *baseline* til uge 76/100 for behandlingsgrupperne i COPERNICUS OG GALILEO studierne (komplet analysesæt)



I GALILEO havde 86,4 % (n = 89) i Eylea-gruppen og 79,4 % (n = 54) i sham-gruppen perfunderet CRVO ved *baseline*. Ved uge 24 var dette 91,8 % (n = 89) i Eylea-gruppen og 85,5 % (n = 47) i sham-gruppen. Disse forhold blev bibeholdt ved uge 76 med 84,3 % (n = 75) i Eylea-gruppen og 84,0 % (n = 42) i sham-gruppen.

I COPERNICUS havde 67,5 % (n = 77) i Eylea-gruppen og 68,5 % (n = 50) i sham-gruppen perfunderet CRVO ved *baseline*. Ved uge 24 var dette 87,4 % (n = 90) i Eylea-gruppen og 58,6 % (n = 34) i sham-gruppen. Disse forhold blev bibeholdt ved uge 100 med 76,8 % (n = 76) i Eylea-

gruppen og 78 % (n = 39) i sham-gruppen. Patienter i sham-gruppen var kvalificerede til at modtage Eylea fra uge 24.

Den gavnlige virkning af Eylea på visus var den samme i *baseline*-undergrupperne af patienter med perfusion og patienter uden perfusion. Behandlingseffekten i andre evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, køn, race, visus ved *baseline*, CRVO-varighed) i hvert studie var generelt i overensstemmelse med resultaterne i den totale population.

I en kombineret dataanalyse af GALILEO og COPERNICUS viste Eylea klinisk relevante ændringer fra *baseline* i det forudspecificerede sekundære virkningsendepunkt i *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25). Størrelsen på disse ændringer var den samme som de ændringer, der er set i publicerede studier, hvilket svarer til en forbedring på 15 bogstaver i *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA).

Makulaødem sekundært til BRVO

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbelt maskeret, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med makulaødem sekundært til BRVO (VIBRANT), som også omfattede hemiretinal veneokklusion. I alt 181 patienter blev behandlet og evalueret for virkning (91 med Eylea). Patienterne var fra 42 til 94 år gamle med et gennemsnit på 65 år. I BRVO-studiet var ca. 58 % (53/91) af de patienter, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 23 % (21/91) var 75 år eller ældre. I studiet blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 enten til 2 mg Eylea administreret hver 8. uge efter indledende månedlige injektioner i 6 måneder eller laser-fotokoagulation administreret ved *baseline* (laser-kontrolgruppe). Patienterne i laser-kontrolgruppen kunne få yderligere laser-fotokoagulation (kaldet 'erstatningsbehandling med laser') fra uge 12 med minimumsinterval på 12 uger. På basis af præspecificerede kriterier, kunne patienterne i laser-gruppen få erstatningsbehandling med Eylea 2 mg fra uge 24, administreret hver 4. uge i 3 måneder og derefter hver 8. uge.

I VIBRANT-studiet var det primære virkningsendepunkt for den andel af patienterne, der opnåede forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA i uge 24 sammenlignet med *baseline*, og Eylea-gruppen var overlegen i forhold til laser-kontrolgruppen.

Et sekundært virkningsendepunkt var ændring i visus ved uge 24 sammenlignet med *baseline*, som var statistisk signifikant til fordel for Eylea i VIBRANT-studiet. Forbedringen af visus var hurtig med maksimal bedring ved måned 3 med vedligeholdelse af virkningen indtil måned 12.

I lasergruppen fik 67 patienter erstatningsbehandling med Eylea begyndende i uge 24 (aktiv kontrol/ Eylea 2 mg-gruppe), hvilket resulterede i en bedring af visus med omkring 5 bogstaver fra uge 24 til 52.

Detaljeret resultater fra analysen i VIBRANT-studiet vises i tabel 4 og figur 3 nedenfor.

Tabel 4: Resultater for virkning ved uge 24 og uge 52 (fuldt analysesæt med LOCF) i VIBRANT-studiet

Resultater for virkning	VIBRANT			
	24 uger		52 uger	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktiv kontrol (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktiv kontrol (laser) /Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Andel af patienter med en bedring på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i> (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vægtet forskel ^{A,B} (%) (95 % CI) p-værdi	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Middelændring i BCVA målt ved ETDRS (bogstaver) fra <i>baseline</i> (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Forskel i LS middelværdi ^{A,C} (95 % CI) p-værdi	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

A) Forskellen er Eylea 2 mg Q4 uger minus laserkontrol

B) Forskel og 95 % CI er beregnet med Mantel-Haenszel-vægtningsskema justeret for region (Nordamerika vs. Japan) og BCVA-kategori ved *baseline* ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)

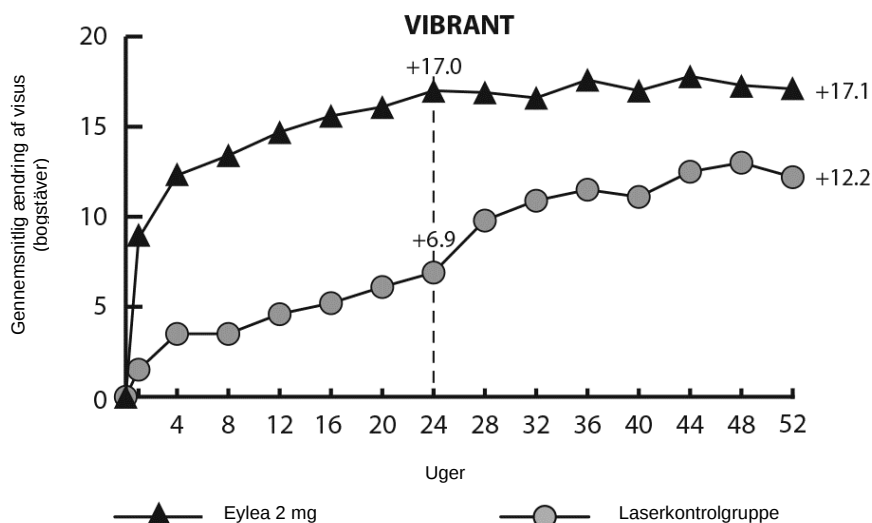
C) LS-middelforskel og 95 % CI baseret på en ANCOVA-model med behandlingsgruppe, BCVA-kategori ved *baseline* ($> 20/200$ og $\leq 20/200$) og region (Nordamerika vs. Japan) som faste virkninger og BCVA ved *baseline* som kovariat

D) Fra uge 24 og frem til uge 48 blev behandlingsintervallet i Eylea-behandlingsgruppen forlænget fra 4 uger til 8 uger for alle patienter.

E) Fra uge 24 kunne patienterne i lasergruppen få erstatningsbehandling med Eylea, hvis de opfyldte mindst et præspecificeret kvalifikationskriterium. I alt 67 patienter i denne gruppe fik erstatningsbehandling med Eylea. Det faste regime for erstatningsbehandling med Eylea var Eylea 2 mg tre gange med 4 ugers interval efterfulgt af injektioner hver 8. uge.

F) Nominel p-værdi

Figur 3: Gennemsnitlig ændring af BCVA målt ved ETDRS (bogstaver) fra *baseline* til-uge 52 i VIBRANT-studiet



Andelen af patienter med perfusion i Eylea-gruppen og i lasergruppen ved *baseline* var henholdsvis 60 % og 68 %. Ved uge 24 var disse andele henholdsvis 80 % og 67 %. I Eylea-gruppen blev andelen af patienter med perfusion opretholdt til uge 52. I lasergruppen, hvor patienterne var kvalificeret til erstatningsbehandling med Eylea fra uge 24, steg andelen af patienter med perfusion til 78,0 % i uge 52.

Diabetisk makulaødem

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbelt maskerede, aktivt kontrollerede multicenterstudier hos patienter med DME (VIVID^{DME} og VISTA^{DME}). I alt 862 patienter blev behandlet og evalueret for virkning, 576 med Eylea. Patienterne var fra 23 til 87 år gamle med en gennemsnitsalder på 63 år. I DMF-studierne var ca. 47 % (268/576) af de patienter, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 9 % (52/576) var 75 år eller ældre. Størstedelen af patienterne i begge studier havde type 2-diabetes.

I begge studier blev patienterne i forholdet 1:1:1 tilfældigt tildelt ét ud af tre doseringsskemaer:

- 1) Eylea administreret 2 mg hver 8. uge efter 5 indledende månedlige injektioner (Eylea 2Q8);
- 2) Eylea administreret 2 mg hver 4. uge (Eylea 2Q4), og
- 3) makulær laser-fotokoagulation (aktiv kontrol).

I begyndelsen af uge 24 var patienter, der opfyldte en præspecificeret grænseværdi for synstab, egnede til at få yderligere behandling. Patienterne i Eylea-grupperne kunne få laser, og patienterne i kontrolgruppen kunne få Eylea.

I begge studier var det primære endepunkt for virkning den gennemsnitlige ændring fra *baseline* af BCVA ved uge 52, og både Eylea 2Q8- og Eylea 2Q4-grupperne viste en statistisk signifikans og var bedre end kontrolgruppen. Denne fordel blev opretholdt til uge 100.

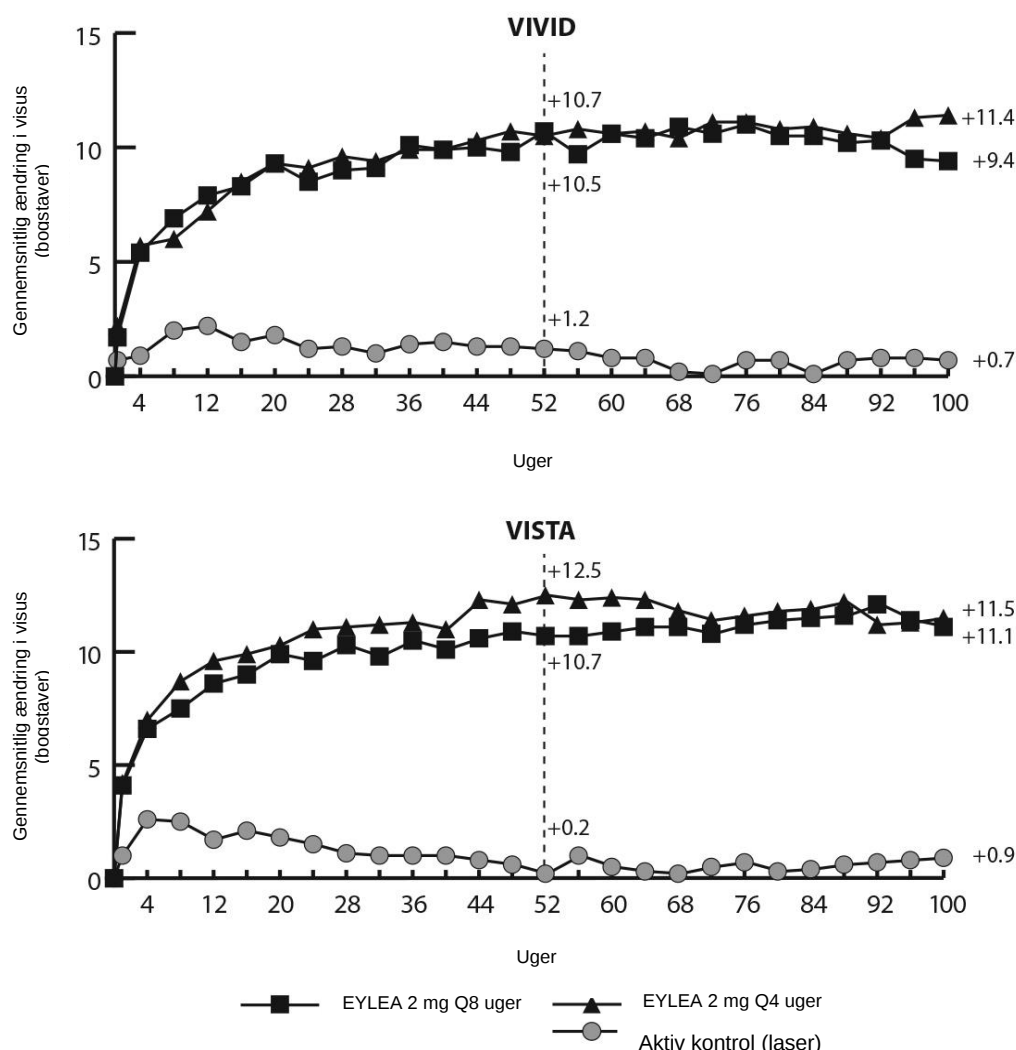
Detaljerede resultater fra analysen af VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne vises i nedenstående tabel 5 og figur 4.

Tabel 5: Resultater for virkning ved uge 52 og uge 100 (fuldt analysesæt med LOCF) i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne

Resultat for virkning	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 uger			100 uger			52 uger			100 uger		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontrol (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontrol (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontrol (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontrol (laser) (N = 154)
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt ved ETDRS ^E -bogstavsscore fra <i>baseline</i>	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Forskel i LS gennemsnitlig _{B,C,E} (97,5 % CI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Andel af patienter med en forbedring på ≥15 bogstaver fra <i>baseline</i>	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justeret forskel ^{D,C,E} (97,5 % CI) p-værdi	24,2 % (13,5; 34,9)	23,3 % (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 Efter påbegyndelse af behandlingen med 5 månedlige injektioner
- B LS-gennemsnit og CI baseret på en ANCOVA-model med *baseline* BCVA-måling som en kovariat, og en faktor for behandlingsgruppe. Desuden var region (Europa/Australien vs. Japan) blevet inkluderet som faktor for VIVID^{DME}, og tidligere MI og/eller CVA som en faktor for VISTA^{DME}.
- C Forskel er Eylea-gruppen minus aktiv kontrolgruppe (laser)
- D Forskel med konfidensinterval (CI) og statistisk test beregnes via Mantel-Haenszels vægtningskema, justeret for region (Europa/Australien vs. Japan) for VIVID^{DME}, og tidligere MI eller CVA for VISTA^{DME}
- E BCVA: Bedste korrigerede visus (*Best Corrected Visual Acuity*)
 ETDRS: Diabetisk retinopatistudie med tidlig behandling (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)
 LOCF: Sidste observation ført fremad (*Last Observation Carried Forward*)
 LS: Gennemsnit beregnet fra mindste kvadraters metode (*Least Square Means*) afledt fra ANCOVA
 CI: Konfidensinterval

Figur 4: Gennemsnitlig ændring af BCVA målt ved ETDRS-bogstavsscoreing fra *baseline* til uge 100 i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne



Virkningen af behandlingen i de evaluerbare subgrupper (f.eks. alder, køn, race, *baseline* HbA1c-niveau, *baseline* visus, tidligere anti-VEGF-behandling) i hvert studie og i den kombinerede analyse var generelt i overensstemmelse med resultaterne i de samlede populationer.

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studierne havde hhv. 36 (9 %) og 197 (43 %) af patienterne fået tidligere anti-VEGF-behandling, med en 3-måneders udvaskningsperiode eller længere. Virkningen af behandlingen i subgruppen af patienter, der tidligere havde fået behandling med en VEGF-hæmmer, var sammenlignelig med den observerede virkning hos patienter, som var naive med hensyn til VEGF-hæmmer.

Patienter med bilateral sygdom var egnede til at få anti-VEGF-behandling i det andet øje, hvis øjenlægen bedømte det nødvendigt. I VISTA^{DME}-studiet fik 217 (70,7 %) af Eylea-patienterne bilaterale Eylea-injektioner indtil uge 100. I VIVID^{DME}-studiet fik 97 (35,8 %) af Eylea-patienterne en anden anti-VEGF-behandling i det andet øje.

Et sammenlignende studie (DRCR.net Protocol T) anvendte et fleksibelt doseringsregimen, hvor kriterierne for genbehandling var nøje baseret på OCT og ændring i visus. I aflibercept-behandlingsgruppen (n = 224) ved uge 52 havde dette behandlingsregimen som resultat, at patienterne fik gennemsnitligt 9,2 injektioner, hvilket svarer til antallet af administrerede doser i Eylea-2Q8-

gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}, mens den samlede virkning af aflibercept-behandlingsgruppen i Protocol T var sammenlignelig med Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. Der sås en gennemsnitlig bedring på 13,3 bogstaver, hvor 42 % af patienterne fik en bedring af synet på mindst 15 bogstaver fra *baseline* i Protocol T. Bivirkningsprofilen viste, at den overordnede forekomst af okulære og ikke-okulære bivirkninger (herunder ATEer) var sammenlignelig imellem alle behandlingsgrupper i de enkelte studier og mellem studierne.

VIOLET, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret 100 ugers multicenterstudie hos patienter med DME, sammenlignede tre forskellige doseringsregimer med Eylea 2 mg til behandling af DME efter mindst et års behandling med faste intervaller, hvor behandlingen blev påbegyndt med 5 på hinanden følgende månedlige doser, efterfulgt af dosering hver 2. måned. Studiet evaluerede non-inferioritet af Eylea 2 mg doseret i henhold til *treat-and-extend*-regimet (2T&E, hvor injektionsintervallerne blev holdt på mindst 8 uger og gradvist forlænget baseret på kliniske og anatomiske resultater), og Eylea 2 mg doseret efter behov (2PRN, hvor patienterne blev observeret hver 4. uge, og injiceret efter behov, baseret på kliniske og anatomiske resultater), sammenlignet med Eylea 2 mg doseret hver 8. uge (2Q8) i det andet og tredje behandlingsår.

Det primære virkningsendepunkt (ændring i BCVA fra *baseline* til uge 52) var $0,5 \pm 6,7$ bogstaver i 2T&E-gruppen, og $1,7 \pm 6,8$ bogstaver i 2PRN-gruppen, sammenlignet med $0,4 \pm 6,7$ bogstaver i 2Q8-gruppen, og opnåede statistisk non-inferioritet ($p < 0,0001$ for begge sammenligninger, NI-margin 4 bogstaver). Ændringerne i BCVA fra *baseline* til uge 100 var i overensstemmelse med resultaterne ved uge 52: $-0,1 \pm 9,1$ bogstaver i 2T&E-gruppen, og $1,8 \pm 9,0$ bogstaver i 2PRN-gruppen, sammenlignet med $0,1 \pm 7,2$ bogstaver i 2Q8-gruppen. Det gennemsnitlige antal injektioner over 100 uger var 12,3, 10,0 og 11,5 for hhv. 2Q8fix, 2T&E og 2PRN.

Okulære og systemiske sikkerhedsprofiler i alle 3 behandlingsgrupper svarede til dem, der blev observeret i de pivotale studier VIVID og VISTA.

I 2T&E-gruppen blev forøgelse og formindskelse af injektionsintervallet bestemt af investigatoren. Forøgelse på 2 uger blev anbefalet i studiet.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Eyleas sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltmaskeret, sham-kontrolleret multicenterstudie med behandlingsnaive, asiatiske patienter med myopisk CNV. I alt 121 patienter blev behandlet og evalueret for virkning (90 med Eylea). Patienter var fra 27 til 83 år gamle med en gennemsnitsalder på 58 år. I det myopiske CNV-studie var ca. 36 % (33/91) af de patienter, der var randomiseret til behandling med Eylea, 65 år eller ældre, og ca. 10 % (9/91) var 75 år eller ældre.

Patienterne blev fordelt tilfældigt i forholdet 3:1 til at få enten 2 mg Eylea intravitrealt eller sham-injektioner administreret én gang ved studiestart og yderligere injektioner månedligt i tilfælde af vedvarende sygdom eller sygdomstilbagefald indtil uge 24, hvor det primære endepunkt blev vurderet. Ved uge 24 kunne patienter, der først var randomiseret til sham, få deres første dosis Eylea. Derefter var patienterne i begge grupper fortsat berettigede til yderligere injektioner i tilfælde af vedvarende sygdom eller sygdomstilbagefald.

Forskellen mellem behandlingsgrupperne var statistisk signifikant til fordel for Eylea med hensyn til det primære endepunkt (ændring i BCVA) og bekræftende sekundære virkningsendepunkt (andel patienter, der havde en forbedring på 15 bogstaver i BCVA) ved uge 24, sammenlignet med *baseline*. Forskellene for begge endepunkter blev opretholdt til og med uge 48.

Detaljerede resultater fra analysen af MYRROR-studier vises i tabel 6 og figur 5 nedenfor.

Tabel 6: Resultater for virkning ved uge 24 (primær analyse) og uge 48 i MYRROR-studiet (fuldt analysesæt med LOCF^{A)})

Resultater for virkning	MYRROR			
	24 uger		48 uger	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Sham/ Eylea 2 mg (N = 31)
Gennemsnitlig ændring i BCVA ^{B)} målt ved ETDRS-bogstavsscore fra <i>baseline</i> (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Forskel i LS-gennemsnit ^{C,D,E)} (95 % CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Andel af patienter med en forbedring på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i>	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vægtet forskel ^{D,F)} (95 % CI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
SD: Standardafvigelse

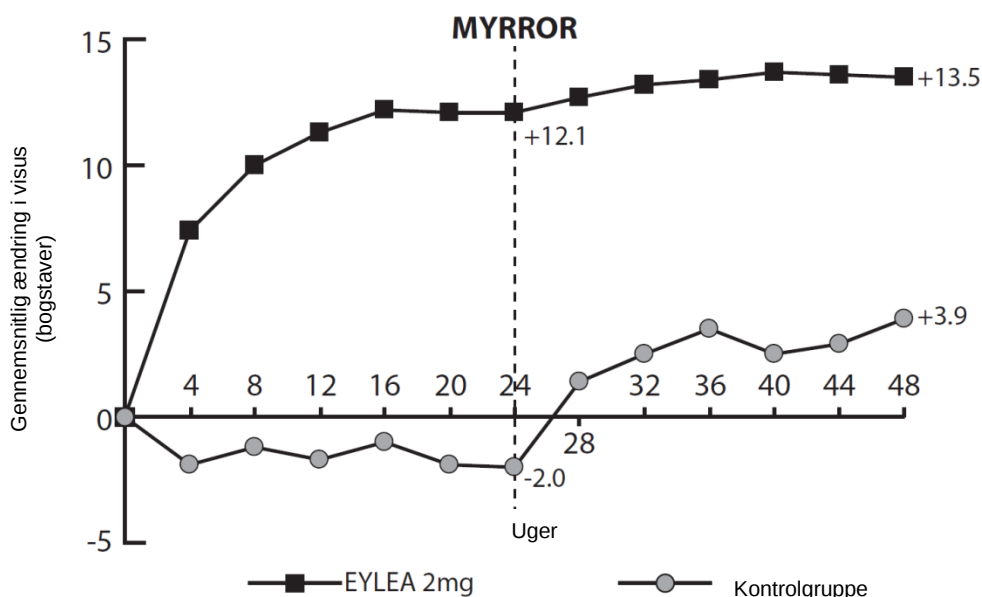
C) LS-gennemsnit: Gennemsnit afledt fra ANCOVA-modellen ved mindste kvadraters metode

D) CI: Konfidensinterval

E) Forskel i LS-gennemsnit og 95 % CI baseret på en ANCOVA-model med behandlingsgruppe og land (landetildelinger) som faste virkninger og BCVA ved *baseline* som kovariant.

F) Forskel og 95 % CI beregnes med Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justeret for land (landetildelinger)

Figur 5: Den gennemsnitlige ændring af synsskarphed fra *baseline* til uge 48 pr. behandlingsgruppe for MYRROR-studiet (fuldt analysesæt, LOCF)



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Eylea i alle undergrupper af den pædiatriske population med våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopiske CNV-populationer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Eylea administreres direkte i glaslegemet med henblik på at give lokal virkning i øjet.

Absorption/fordeling

Aflibercept absorberes langsomt fra øjet i det systemiske kredsløb efter intravitreal administration og observeres hovedsageligt i det systemiske kredsløb som et inaktivt, stabilt kompleks med VEGF. Kun ”frit aflibercept” er dog i stand til at binde endogen VEGF.

I et farmakokinetisk substudie med 6 patienter med neovaskulær våd AMD med hyppig prøvetagning var maksimale plasmakoncentrationer af frit aflibercept (systemisk C_{max}) lave med en middelværdi på ca. 0,02 mikrogram/ml (område 0 til 0,054) inden for 1 til 3 dage efter en 2 mg intravitreal injektion og kunne ikke påvises to uger efter indgiften hos de fleste patienter. Aflibercept akkumulerer ikke i plasmaet, når det administreres intravitrealt hver 4. uge.

Middelværdien for den maksimale plasmakoncentration af frit aflibercept er ca. 50 til 500 gange under den koncentration af aflibercept, som er nødvendig for at hæmme den biologiske aktivitet af systemisk VEGF med 50 % i dyremodeller, hvor ændringer i blodtryk blev observeret efter cirkulerende niveauer af frit aflibercept nåede ca. 10 mikrogram/ml og vendte tilbage til *baseline*, når niveauerne faldt under ca. 1 mikrogram/ml. Det vurderes, at efter intravitreal administration af 2 mg til patienter, er middelværdien for den maksimale plasmakoncentration af frit aflibercept mere end 100 gange lavere end den koncentration af aflibercept, som er nødvendigt til halv-maksimalt at binde systemisk VEGF (2,91 mikrogram/ml) i et studie med raske frivillige. Systemisk farmakodynamiske virkninger som f.eks. ændringer i blodtrykket er derfor usandsynlig.

I farmakokinetiske substudier hos patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var middel- C_{max} af frit aflibercept i plasma den samme, med værdier fra 0,03 til 0,05 mikrogram/ml, og de individuelle værdier var ikke over 0,14 mikrogram/ml. Plasmakoncentrationen af frit aflibercept faldt derefter til værdier under eller nær den nedre kvantificeringsgrænse, sædvanligvis inden for en uge; ikke-detekterbare koncentrationer blev nået inden næste administration 4 uger senere hos alle patienter.

Elimination

Da Eylea er et proteinbaseret terapeutisk middel, er der ikke udført metabolismestudier.

Frit aflibercept binder VEGF, så der dannes et stabilt, inert kompleks. På samme måde som andre store proteiner forventes det, at både frit og bundet aflibercept elimineres gennem proteolytisk katabolisme.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier med Eylea hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetisk analyse af patienter i VIEW2-studiet, hvor 40 % af patienterne havde nedsat nyrefunktion (24 % i mild grad, 15 % i moderat grad og 1 % i svær grad) viste ingen forskelle med hensyn til plasmakoncentrationer af det aktive stof efter intravitreal administration hver 4. eller 8. uge.

Lignende resultater blev set hos patienter med CRVO i GALILEO-studiet, og hos patienter med DME i VIVID^{DME}-studiet, og hos patienter med myopisk CNV i MYRROR-studiet.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Virkninger i non-kliniske studier om toksicitet efter gentagne doser blev kun observeret ved systemiske eksponeringer, der anses for at være væsentlig over den maksimale humane eksponering efter intravitreal administration ved den tilsligtede kliniske dosis, hvilket tyder på ringe relevans for klinisk anvendelse.

Erosioner og ulcerationer af det respiratoriske epitel i concha nasalis hos aber behandlet med aflibercept intravitreal blev observeret ved systemiske eksponeringer, som er væsentlig over den maksimale humane eksponering. Den systemiske eksponering baseret på $C_{\max}$ og AUC for frit aflibercept var hhv. ca. 200- og 700-gange højere ved sammenligning med tilsvarende værdier observeret hos mennesker efter en intravitreal dosis på 2 mg. Ved niveauet for No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) på 0,5 mg/øje hos aber var den systemiske eksponering hhv. 42- og 56-gange højere baseret på $C_{\max}$ og AUC.

Der er ikke udført studier om aflibercepts mutagene eller karcinogene potentiale.

Der blev påvist en virkning af aflibercept på intrauterin udvikling i embryo-føtale udviklingsstudier hos drægtige kaniner, der fik intravenøs (3 til 60 mg/kg) samt subkutan (0,1 til 1 mg/kg) administration. Det materielle NOAEL var ved en dosis på hhv. 3 mg/kg eller 1 mg/kg. Der blev ikke identificeret noget NOAEL for udvikling. Ved en dosis på 0,1 mg/kg var de systemiske eksponeringer baseret på $C_{\max}$ og kumulativ AUC for frit aflibercept hhv. ca. 17- og 10-gange højere ved sammenligning med tilsvarende værdier observeret hos mennesker efter en intravitreal dosis på 2 mg.

Virkning på den mandlige og kvindelige fertilitet blev vurderet som del af et 6-måneders studie hos aber med intravenøs administration af aflibercept ved doser på mellem 3 og 30 mg/kg. Fraværende eller uregelmæssig menses associeret med ændringer i niveauerne af kvindelige kønshormoner og ændringer i sædmorfologi og bevægelighed blev observeret ved alle dosisniveauer. Baseret på $C_{\max}$ og AUC for frit aflibercept observeret ved den intravenøse dosis på 3 mg/kg var de systemiske eksponeringer hhv. ca. 4.900- og 1.500-gange højere end eksponeringen observeret hos mennesker efter en intravitreal dosis på 2 mg. Alle ændringer var reversible.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polysorbat 20 (E 432)
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (til pH-justering)
Dinatriumhydrogenphosphatseptahydrat (til pH-justering)
Natriumchlorid
Saccharose
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Det uåbnede hætteglas kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer. Fortsæt under aseptiske forhold efter åbning af hætteglasset.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Opløsning i et hætteglas (type I-glas) med en prop (elastomergummi) og en 18 G filterkanyle. Hvert hætteglas indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 0,1 ml. Pakningsstørrelse 1 stk hætteglas + 1 stk filterkanyle.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglasset er kun til engangsbrug og kun til ét øje.

Hætteglasset indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml). Den overskydende mængde skal bortskaffes før indgiften.

Før injektion skal injektionsvæsken inspiceres visuelt for fremmedlegemer, misfarvning eller enhver forandring i det fysiske udseende. Produktet bortskaffes, hvis en af disse observeres.

Filterkanyle:

Optrækskanyle med stump spids og filter, ikke til injektion i huden.

Optrækskanyle med stump spids og filter må ikke autoklaveres.

Filterkanylen er pyrogenfri. Filterkanylen må ikke anvendes, hvis den enkelte pakning er beskadiget.

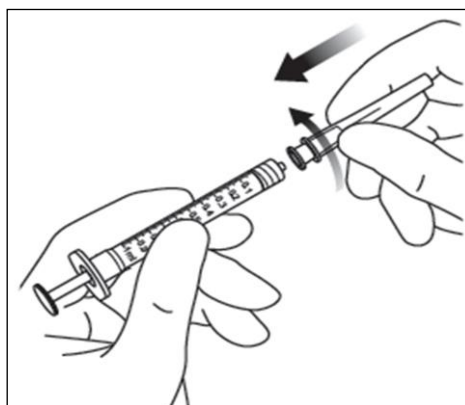
Optrækskanyle med stump spids og filter skal bortskaffes i en beholder godkendt til skarpe genstande.

Forsigtig: Genbrug af filterkanylen kan føre til infektion eller andre sygdomme/skader.

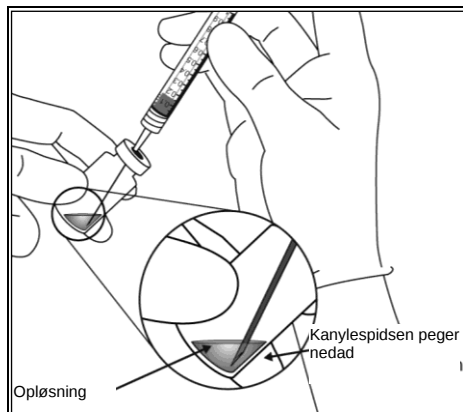
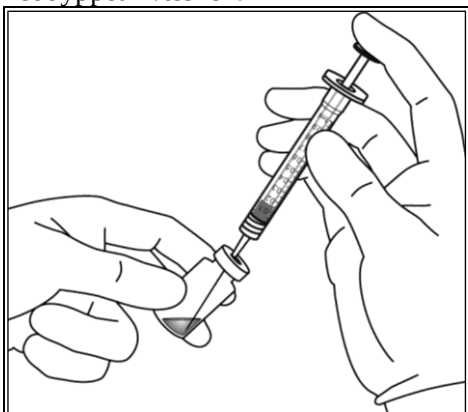
Anvend en 30 G x ½"-kanyle til den intravitreale injektion.

Brugsanvisning til hætteglas:

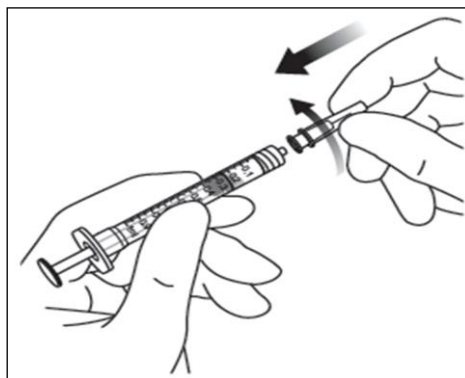
1. Plasticlåget fjernes, og den ydre del af hætteglassets gummiprop desinficeres.
2. Den 18 G, 5-mikron filterkanyle, som leveres i æsken med 1 ml steril Luer-lock-injektionssprøjte, sættes på.
3. Pres filternålen ned midt i hætteglassets gummiprop, indtil kanylen er stukket helt ned i hætteglasset og spidsen berører bunden af hætteglasset.



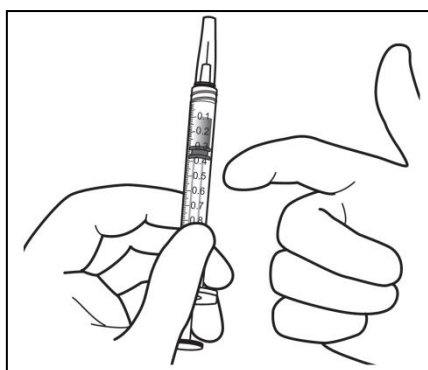
4. Med en aseptisk teknik trækkes hele indholdet af hætteglasset med Eylea ind i injektionssprøjten, mens hætteglasset holdes lodret og en smule på skrå, så alt indholdet trækkes op. For at undgå, at der kommer luft med, skal du sikre dig, at nålens skråspids er neddyppet i væsken. Fortsæt med at holde hætteglasset vippet mens væsken trækkes op, samtidig med at du holder filternålens skråspids neddyppet i væsken.



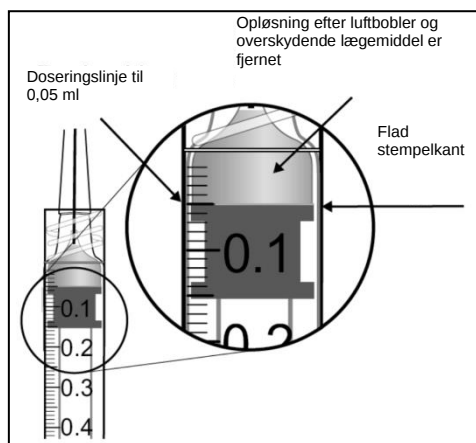
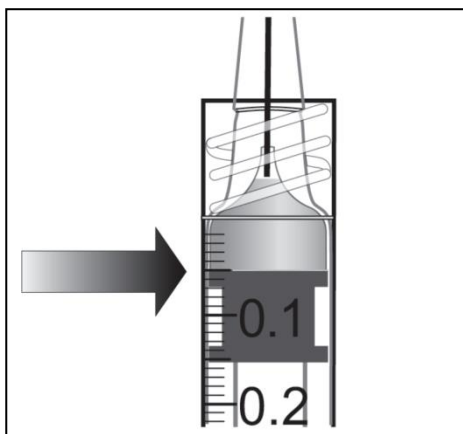
5. Sørg for, at stempelstangen er trukket tilstrækkeligt tilbage, når hætteglasset tømmes, for at tømme filterkanylen helt.
6. Fjern filterkanylen og bortskaf den på korrekt vis. Bemærk: Filterkanylen må ikke bruges til intravitreal injektion.
7. Med en aseptisk teknik drejes 30 G x ½"-kanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektionssprøjten.



8. Kontroller, om det er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad.



9. Fjern alle bobler og sprøjt overskydende lægemiddel ud ved langsomt at trykke stemplet ned, så den flade kant af stemplet er på linje med 0,05 ml-markeringen på injektionssprøjten.



10. Hætteglasset er kun til engangsbrug. Ekstraktion af flere doser fra ét hætteglas kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/797/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2012

Dato for seneste fornyelse: 13. juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning.

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 114,3 mg aflibercept*.

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 30,1 mg aflibercept i 0,263 ml opløsning. Dette giver en anvendelig mængde til at administrere en enkelt dosis på 0,07 ml, der indeholder 8 mg aflibercept.

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 21 mg aflibercept i 0,184 ml opløsning. Dette giver en anvendelig mængde til at administrere en enkelt dosis på 0,07 ml, der indeholder 8 mg aflibercept.

* Aflibercept er et fusionsprotein, der består af dele af human VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor) receptorer 1 og 2 ekstracellulære domæner, som er fusioneret med Fc-delen af human IgG1 og fremstilles i K1-ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant dna-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 0,3 mg polysorbat 20 (E 432).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar til svagt uigennemsigtig, farveløs til bleggul og isoosmotisk opløsning, pH 5,8.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eylea er indiceret hos voksne til behandling af

- neovaskulær (våd) aldersrelateret makulær degeneration (nAMD) (se pkt. 5.1)
- nedsat syn på grund af diabetisk makulaødem (DME) (se pkt. 5.1)
- nedsat syn på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion, centralveneokklusion eller hemiretinal veneokklusion) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Eylea må kun administreres af en øjenlæge med erfaring i administration af intravitreale injektioner.

Dosering

nAMD og DME

Den anbefalede dosis er 8 mg aflibercept svarende til 0,07 ml opløsning. Doseringen er den samme for nAMD- og DME-indikationerne. En dosis på 8 mg kræver brug af Eylea 114,3 mg/ml.

For patienter, der påbegynder behandlingen, administreres Eylea med 1 injektion om måneden i 3 på hinanden følgende doser. Injektionsintervallerne kan derefter forlænges op til hver 4. måned, baseret på lægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske resultater. Derefter kan behandlingsintervallerne forlænges yderligere op til 6 måneder, f.eks. med et *treat and extend* doseringsregime, samtidig med at der opretholdes stabile visuelle og/eller anatomiske resultater (se pkt. 5.1).

For patienter, der tidligere er blevet behandlet med Eylea 40 mg/ml eller andre anti-VEGF-lægemidler og skifter til Eylea 114,3 mg/ml, kan behandlingsregimet afvige fra det, der anvendes til behandlingsnaive patienter. Behandlingsintervallerne skal bestemmes ud fra visuelle og/eller anatomiske resultater (se pkt. 5.1).

- Hos patienter med stabile visuelle og anatomiske resultater kan tidligere behandlingsintervaller fastholdes eller forlænges efter den første injektion af Eylea 114,3 mg/ml, f.eks. med et *treat and extend* doseringsregime.
- Hos patienter med suboptimale visuelle og/eller anatomiske resultater kan behandling med Eylea 114,3 mg/ml begynde med 1 injektion om måneden i op til 3 på hinanden følgende doser efterfulgt af justering af injektionsintervallerne, f.eks. med et *treat and extend* doseringsregime.

Hvis de visuelle og/eller anatomiske resultater forværres, bør behandlingsintervallet forkortes i henhold hertil, baseret på lægens skøn. Intervallet mellem 2 injektioner må ikke være kortere end 1 måned.

Hvis de visuelle og/eller anatomiske resultater indikerer, at patienten ikke drager fordel af at fortsætte behandlingen, bør Eylea 114,3 mg/ml seponeres.

Eylea i månedlige doser på 8 mg er ikke undersøgt ved mere end 3 på hinanden følgende doser i PULSAR (nAMD)- og PHOTON (DME)-studierne. Tilgængelige data støtter administration af flere end 3 på hinanden følgende månedlige doser for visse patienter. Aktuelt er der imidlertid begrænsede data. Hyppigheden af overvågningsbesøgene skal baseres på patientens status og lægens skøn. For hændelser, hvor behandling bør seponeres, se pkt. 4.4.

RVO

Den anbefalede dosis er 8 mg aflibercept svarende til 0,07 ml opløsning. En dosis på 8 mg kræver brug af Eylea 114,3 mg/ml.

For patienter, der påbegynder behandlingen, administreres Eylea med 1 injektion om måneden i 3 på hinanden følgende doser. Injektionsintervallerne kan derefter forlænges, baseret på lægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske resultater (se pkt. 5.1).

For patienter, der tidligere er blevet behandlet med Eylea 40 mg/ml eller andre anti-VEGF-lægemidler og skifter til Eylea 114,3 mg/ml, kan behandlingsregimet afvige fra det, der anvendes til behandlingsnaive patienter. Behandlingsintervallerne skal bestemmes ud fra visuelle og/eller anatomiske resultater (se pkt. 5.1).

- Hos patienter med stabile visuelle og anatomiske resultater kan tidligere behandlingsintervaller fastholdes eller forlænges efter den første injektion af Eylea 114,3 mg/ml, f.eks. med et *treat and extend* doseringsregime.
- Hos patienter med suboptimale visuelle og/eller anatomiske resultater kan behandling med Eylea 114,3 mg/ml begynde med 1 injektion om måneden i op til 3 på hinanden følgende doser efterfulgt af justering af injektionsintervallerne, f.eks. med et *treat and extend* doseringsregime.

Hvis de visuelle og/eller anatomiske resultater forværres, bør behandlingsintervallet forkortes i henhold hertil, baseret på lægens skøn (se pkt. 5.1). Intervallet mellem 2 injektioner må ikke være mindre end 1 måned.

Hvis de visuelle og/eller anatomiske resultater indikerer, at patienten ikke drager fordel af at fortsætte behandlingen, bør Eylea 114,3 mg/ml seponeres.

Hyppigheden af overvågningsbesøgene skal baseres på patientens status og lægens skøn. For hændelser, hvor behandling bør seponeres, se pkt. 4.4.

Særlige populationer

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført specifikke studier hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. De foreliggende data antyder ikke et behov for en dosisregulering med Eylea hos disse patienter (se pkt. 5.2).

Ældre

De foreliggende data tyder ikke på, at der er behov for dosisjustering med Eylea hos disse patienter.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning ved Eylea 114,3 mg/ml hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende Eylea 114,3 mg/ml hos den pædiatriske population til indikationerne nAMD, DME og RVO.

Administration

Eylea er kun til intravitreal injektion.

Intravitreale injektioner skal udføres i overensstemmelse med medicinske standarder og gældende retningslinjer af en øjenlæge med erfaring i administration af intravitreale injektioner. Generelt skal tilstrækkelig anæstesi og aseptik sikres, herunder topisk bredspektret mikrobicid (f.eks. povidon-jod påført den periokulære hud, øjenlåget og øjets overflade). Kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, en steril afdækning og et sterilt øjenlågsspekel (eller tilsvarende) anbefales.

Injektionskanylen indføres 3,5 til 4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum, idet den horisontale meridian undgås, og kanylens spids rettes mod øjeæblets centrum. Herefter indsprøjtes injektionsvolumenet på 0,07 ml. Stedet på sklera skal roteres ved efterfølgende injektioner.

Patienterne skal overvåges for stigning i det intraokulære tryk umiddelbart efter den intravitreale injektion. Passende overvågning kan bestå af kontrol af perfusion af synsnervehovedet eller tonometri. Om nødvendigt bør sterilt udstyr til paracentese være disponibelt.

Efter intravitreal injektion skal patienterne instrueres i øjeblikkeligt at rapportere eventuelle symptomer på endophthalmitis (f.eks. øjensmerte, rødme i øjet, fotofobi, sløret syn).

Hvert hætteglas eller fyldt injektionssprøjte skal kun anvendes til behandling af et enkelt øje. Bortskaf ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf efter injektionen i henhold til lokale retningslinjer.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Okulær eller periokulær infektion.
- Aktiv svær intraokulær inflammation.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Intravitreale injektionsrelaterede reaktioner

Intravitreale injektioner, herunder injektioner med Eylea, har været forbundet med endoftalmitis, intraokulær inflammation, nethindeløsning, rift i nethinden og traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Der skal altid anvendes korrekte aseptiske injektionsteknikker ved administration af Eylea. Patienterne skal instrueres i straks at indberette symptomer, der tyder på endoftalmitis eller nogen af de ovennævnte hændelser, og de skal håndteres korrekt.

Stigninger i intraokulært tryk

Forbigående stigninger i intraokulært tryk er set inden for 60 minutter efter intravitreal injektion, herunder injektioner med Eylea (se pkt. 4.8). Både det intraokulære tryk og perfusionen i synsnervehovedet skal derfor overvåges og behandles på hensigtsmæssig vis. Der er behov for særlig forsigtighed hos patienter med ukontrolleret glaukom (Eylea må ikke injiceres, hvis det intraokulære tryk er ≥ 30 mmHg).

Immunogenicitet

Eftersom aflibercept er et terapeutisk protein, er der en potentiel risiko for immunogenicitet (se pkt. 5.1). Patienterne bør informeres om, at de skal rapportere ethvert tegn eller symptom på intraokulær inflammation, dvs. smerte, fotofobi eller røde øjne, som kan være et klinisk tegn på overfølsomhed.

Systemisk virkning

Systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hændelser, er set efter intravitreal injektion med VEGF-hæmmere, og der er en teoretisk risiko for, at disse kan have forbindelse med VEGF-hæmning (se pkt. 4.8).

Der er begrænsede data for sikkerhed ved behandling af patienter med nAMD, DME og RVO som har haft slagtilfælde, transitoriske iskæmiske anfald eller myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder. Der bør udvises forsigtighed, når sådanne patienter bliver behandlet.

Bilateral behandling

Sikkerhed og virkning af bilateral behandling med Eylea 114,3 mg/ml pr. øje er ikke undersøgt (se pkt. 5.1). Hvis behandling foretages i begge øjne samtidigt, kan dette føre til øget systemisk eksponering, hvilket kunne øge risikoen for systemiske bivirkninger.

Samtidig anvendelse af andre anti-VEGF-lægemidler

Der er begrænsede tilgængelige data om samtidig anvendelse af Eylea og andre anti-VEGF-lægemidler (systemiske eller okulære).

Seponering af behandlingen

Behandling bør seponeres i tilfælde af

- et fald i bedst korrigeret visus (BCVA) af ≥ 30 bogstaver sammenlignet med den sidste bestemmelse af synsstyrken
- rhegmatoget nethindeløsning eller huller i makula, stadie 3 eller 4
- retinal rift

- en subretinal blødning, som omfatter fovea, eller hvis blødningens størrelse er ≥ 50 % af det samlede læsionsområde
- udført eller planlagt intraokulær kirurgi inden for de seneste eller næste 28 dage.

Rift i det retinale pigmentepitel

Risikofaktorer forbundet med udviklingen af en rift i det retinale pigmentepitel efter anti-VEGF-behandling for nAMD inkluderer en stor og/eller høj løsning af det retinale pigmentepitel. Når behandlingen med aflibercept indledes, bør der udvises forsigtighed hos patienter med disse risikofaktorer for rifter i det retinale pigmentepitel.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv svangerskabsforebyggelse under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste intravitreale injektion med Eylea 114,3 mg/ml (se pkt. 4.6).

Populationer med begrænsede data

Der er kun begrænset erfaring med Eylea-behandling hos diabetespatienter med et HbA1c-niveau over 12 % eller med proliferativ diabetisk retinopati.

Eylea er ikke blevet undersøgt hos patienter med aktive, systemiske infektioner, eller hos patienter med andre øjensygdomme, såsom nethindeløsning eller huller i makula. Der er heller ingen erfaring med Eylea-behandling hos diabetespatienter med ukontrolleret hypertension. Denne mangel på information bør overvejes af den øjenlæge, der behandler sådanne patienter.

Oplysninger om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 0,021 mg polysorbat 20 pr. 0,07 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste intravitreale injektion med Eylea 114,3 mg/ml.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata for mennesker. Resultater fra dyreforsøg med høj systemisk eksponering indikerer, at aflibercept kan nedsætte fertiliteten hos hanner og hunner (se pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data for anvendelse af aflibercept til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Baseret på meget begrænsede data fra mennesker, kan aflibercept udskilles i human mælk i små mængder. Aflibercept er et stort proteinmolekyle, og mængden af lægemiddel, som spædbarnet absorberer forventes at være minimalt. Virkningen af aflibercept på nyfødte/spædbørn som bliver ammet er ukendt.

For en sikkerheds skyld anbefales amning ikke samtidig med anvendelse af Eylea 114,3 mg/ml.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

En injektion med Eylea påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af mulig midlertidig synsforstyrrelse enten i forbindelse med injektionen eller øjenundersøgelsen. Patienten bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før synsfunktionen er genvundet i tilstrækkelig grad.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Alvorlige bivirkninger var katarakt (7,1 %), forhøjet intraokulært tryk (3,8 %), retinal blødning (2,8 %), corpus vitreum blødning (1,1 %), subkapsulær katarakt (0,6 %), rift i retina (0,5 %), nukleær katarakt (0,4 %) og nethindeløsning (0,4 %).

De hyppigst observerede bivirkninger hos de patienter, der blev behandlet med Eylea 114,3 mg/ml, var katarakt (7,1 %), nedsat visus (4,3 %), konjunktivalblødning (4,0 %), forhøjet intraokulært tryk (3,8%), løsning af glaslegemet (3,5 %), glaslegemeflydere (3,2 %) og retinalblødning (2,8 %).

Sikkerhedsprofilen observeret i de 4 kliniske studier var sammenlignelig hos patienter behandlet med Eylea 114,3 mg/ml (N=1 808) og Eylea 40 mg/ml (N=857) for patienter med nAMD, DME og RVO.

Bivirkninger i skemaform

Sikkerhedspopulationen bestod af ialt 1 808 patienter behandlet med Eylea 114,3 mg/ml i op til 96 uger i 4 kliniske fase II/III-studier (CANDELA, PULSAR, PHOTON, QUASAR).

Sikkerhedsdataene beskrevet herunder inkluderer alle bivirkninger med en rimelig mulighed for årsagssammenhæng med injektionsproceduren eller lægemidlet.

Bivirkninger er anført efter systemorganklasse og frekvens med anvendelse af følgende konvention: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver gruppering af hyppighed er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1: Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen, og blev indberettet hos patienter med nAMD, DME eller RVO behandlet med Eylea 114,3 mg/ml i fase II/III-studier eller i forbindelse med overvågning efter markedsføringen.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed*
Øjne	Almindelig	Katarakt, Forhøjet intraokulært tryk, Glaslegemeflydere, Løsning af glaslegemet, Corpus vitreum blødning, Retinalblødning, Nedsat visus, Øjensmerter, Konjunktival-blødning, Keratitis punctata, Cornea abrasion
	Ikke almindelig	Nethindeløsning, Rift i retina, Rift i det retinale pigmentepitel, Løsning af det retinale pigmentepitel, Uveitis, Iritis, Iridocyklitis, Vitritis, Kortikal katarakt, Nukleær katarakt, Subkapsulær katarakt, Corneaerosion, Sløret syn, Smerte på injektionsstedet, Følelse af fremmedlegeme i øjet, Øget tåredannelse, Blødning på injektionsstedet, Konjunktival hyperæmi, Linseuklarheder, Øjenlågsødem, Okulær hyperæmi, Irritation på injektionsstedet, Retinal degeneration, Cornea ødem
	Sjælden	Blindhed, Endoftalmitis, Øjenlågsirritation
	Ikke kendt	Skleritis**

* Rapporter om overfølsomhed omfattede udslæt, pruritus, urticaria.

** Fra erfaring efter markedsføring.

Følgende bivirkninger med Eylea 40 mg/ml anses også forventelige med Eylea 114,3 mg/ml: unormal fornemmelse i øjet, corneaepteldefekt, lysvej i forreste kammer, traumatisk katarakt, hypopyon, alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Præparatklasserelaterede bivirkninger

Arterielle tromboemboliske hændelser (ATE'er) er bivirkninger, der potentielt er forbundet med systemisk VEGF-inhibition. Der er en teoretisk risiko for ATE'er, herunder apopleksi og myokardieinfarkt, efter intravitreal anvendelse af VEGF-hæmmere. I kliniske studier med aflibercept sås der en lav forekomst af ATE'er hos patienter med nAMD, DME og RVO. Inden for alle indikationer sås der ikke nogen væsentlig forskel mellem de grupper, der blev behandlet med Eylea 114,3 mg/ml og sammenligningsgrupperne behandlet med Eylea 40 mg/ml.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med øget injektionsvolumen kan øge det intraokulære tryk. Det intraokulære tryk bør derfor overvåges i tilfælde af overdosering og passende behandling bør iværksættes, hvis det skønnes nødvendigt af den behandlende øjenlæge (se pkt. 4.4 og 6.6).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske midler/Antineovaskularisationsmidler, ATC-kode: S01LA05

Aflibercept er et rekombinant fusionsprotein, der består af dele af human VEGF-receptor 1 og 2 ekstracellulære domæner fusioneret til Fc-delen af human IgG1.

Aflibercept fremstilles i K1-ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vækstfaktor-A (VEGF-A) og placenta vækstfaktor (PlGF) er medlemmer af VEGF-familien af angiogene faktorer, der kan virke som potente mitogene, kemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF virker via to receptor-tyrosinkinaser, VEGFR-1 og VEGFR-2, der findes på endotelcellernes overflade. PlGF binder kun til VEGFR-1, som også findes på leukocytters overflade. For stor aktivering af disse receptorer af VEGF-A kan resultere i patologisk neovaskularisation og øget vaskulær permeabilitet. PlGF kan virke uafhængigt for at aktivere VEGFR-1, så et inflammatorisk respons i retina fremmes, og vides også at øge patologiske stadier, såsom nAMD, diabetisk retinopati (DR), DME og retinal veneokklusion (RVO).

Farmakodynamisk virkning

Aflibercept virker som en opløselig decoy-receptor, der binder VEGF-A og PlGF med højere affinitet end deres naturlige receptorer, og kan derved hæmme bindingen og aktiveringen af disse beslægtede VEGF-receptorer.

I dyreforsøg kan aflibercept forhindre patologisk neovaskularisering og vaskulær lækage i en række forskellige modeller af okulær sygdom.

nAMD

nAMD karakteriseres af patologisk koroidal neovaskularisation (CNV). Udsivning af blod og væske fra en CNV kan forårsage ødem i retina og/eller sub-/intra-retinal blødning, hvilket resulterer i tab af synsstyrke.

Den farmakodynamiske virkning af aflibercept 114,3 mg/ml administreret hver 12. (8Q12) og hver 16. (8Q16) uge er beskrevet i forhold til aflibercept 40 mg/ml administreret hver 8. uge (2Q8) for indikationen nAMD. Disse virkninger er vist som ændringen i CNV-størrelse fra *baseline* til uge 12, ændringen i det totale læsionsareal fra *baseline* til uge 48, 60 og 96 og ændringen fra *baseline* i central nethindetykkelse (CRT).

I den poolede gruppe af patienter, der blev behandlet med 8Q12 eller 8Q16, var reduktionerne i CNV-størrelse (LS-gennemsnit, baseret på en blandet model for gentagne målinger [*mixed model for repeated measurements*, MMRM]) ved uge 12 $-1,63 \text{ mm}^2$ sammenlignet med $-1,17 \text{ mm}^2$ for patienter behandlet med 2Q8.

Den farmakodynamiske virkning blev generelt opretholdt til og med uge 156.

Tabel 2: Farmakodynamisk parameter (fuldstændigt analysesæt) i PULSAR-studiet

Resultater for virkning	Uge	Eylea 8Q12 (n = 335)	Eylea 8Q16 (n = 338)	Eylea 2Q8 (n = 336)
Ændring i total læsionsareal fra <i>baseline</i> [mm²]				
LS-gennemsnit ^A	12	-0,55		-0,30
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS-gennemsnit (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS-gennemsnit (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
LS-gennemsnit (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A LS-gennemsnit, CI og p-værdi baseret på en MMRM med måling ved *baseline* som kovariat, behandlingsgruppe som faktor, besøgs- og stratificeringsvariabler anvendt til randomisering (geografisk region, kategorisk *baseline* BCVA) som fikserede faktorer samt termer for interaktionen mellem måling ved *baseline* og besøg og for interaktionen mellem behandling og besøg.

^B Absolut forskel er hhv. Eylea 8Q12- eller 8Q16-grupperne minus 2Q8-grupperne.

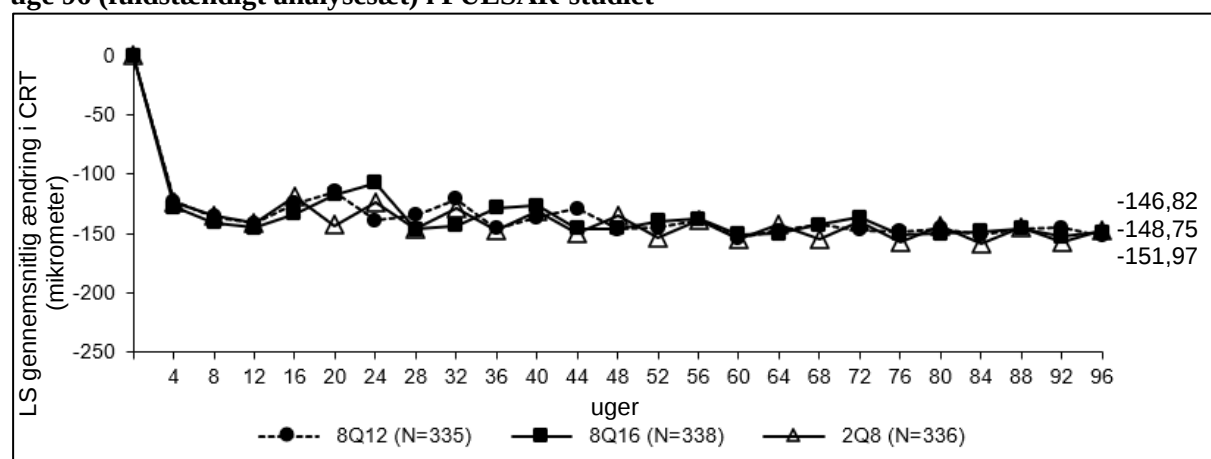
CI: Konfidensinterval

LS: Least square (mindste kvadrater)

SD: Standardafvigelse

SE: Standarderror

Figur 1: LS gennemsnitlig ændring i central retinal tykkelse (CRT) fra *baseline* til og med uge 96 (fuldstændigt analysesæt) i PULSAR-studiet



DME

Diabetisk makulaødem er karakteriseret ved øget vaskulær permeabilitet og beskadigelse af kapillærerne i nethinden, hvilket kan føre til nedsat visus.

Den farmakodynamiske virkning af aflibercept 114,3 mg/ml administreret hver 12. (8Q12) og hver 16. (8Q16) uge er beskrevet i forhold til aflibercept 40 mg/ml administreret hver 8. uge (2Q8) for indikationen DME. Disse virkninger er vist som ændringen i lækageområdet fra *baseline* til uge 48, 60 og 96.

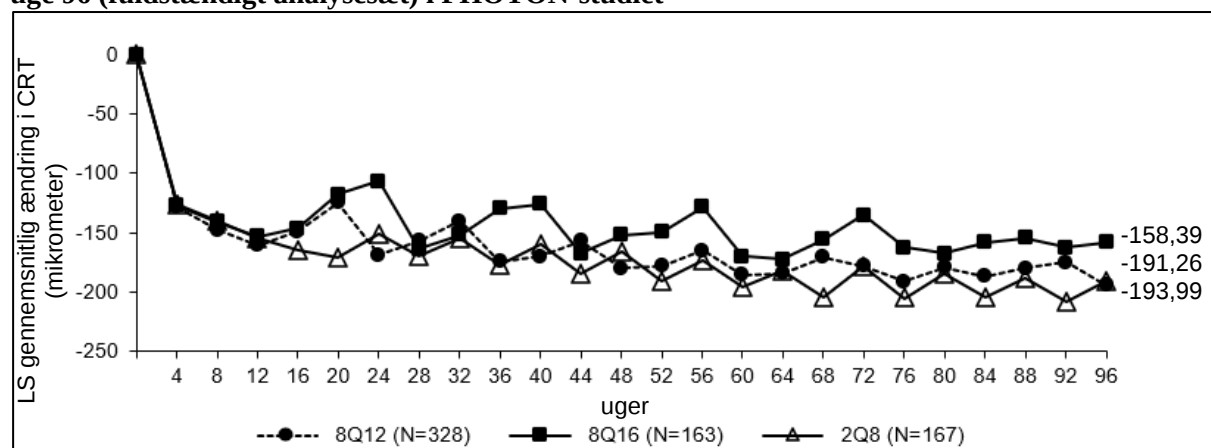
Den farmakodynamiske virkning blev generelt opretholdt til og med uge 156.

Tabel 3: Farmakodynamisk parameter (fuldstændigt analysesæt) i PHOTON-studiet

Resultater for virkning	Uge	Eylea 8Q12 (n = 328)	Eylea 8Q16 (n = 163)	Eylea 2Q8 (n = 167)
Ændring i lækageområde^A fra baseline [mm²]				
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	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 Baseret på fluorescein-angiografimåling

SD: Standardafvigelse

Figur 2: LS gennemsnitlig ændring i central retinal tykkelse (CRT) fra baseline til og med uge 96 (fuldstændigt analysesæt) i PHOTON-studiet

Immunogenicitet

Efter dosering med Eylea 114,3 mg/ml i op til 96 uger blev der påvist behandlingsrelaterede antistoffer mod Eylea 114,3 mg/ml hos 2,5% til 4,4% af de patienter, der blev behandlet mod DME og nAMD. Der blev ikke observeret evidens for antilægemedelantistoffers påvirkning af farmakokinetik, virkning eller sikkerhed.

RVO

Ved RVO optræder retinal iskæmi som signalerer frigivelse af VEGF hvilket igen destabiliserer de tætte cellebindinger og fremmer endothelcelleproliferation. Opregulering af VEGF er forbundet med nedbrydning af blod-retina barrieren og denne øgede vaskulære permeabilitet fører til retinalt ødem, stimulering af endothelcellevækst og neovaskularisation.

Tabel 4: Farmakodynamisk parameter (fuldstændigt analysesæt) i QUASAR-studiet

Resultater for virkning	Uge	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Ændring i CRT fra baseline [mikrometer]			
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	36	-365,9 (239,9)	-397,3 (257,7)
LS-gennemsnit (SE) ^A		-370,9 (3,1)	-370,8 (3,9)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-0,1 (-10,0; 9,8)	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	64	-355,5 (239,5)	-373,0 (252,1)
LS-gennemsnit (SE) ^A		-361,1 (4,3)	-353,7 (5,2)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-7,4 (-20,7; 5,9)	

^A LS-gennemsnit, CI og p-værdi med en MMRM med måling af CRT ved *baseline* som kovariat, behandlingsgruppe som faktor, besøgs- og stratificeringsvariabler anvendt til randomisering (geografisk region, kategorisk *baseline* BCVA- og RVO-type) som fikserede faktorer samt termer for interaktionen mellem CRT ved *baseline* og besøg og for interaktionen mellem behandling og besøg.

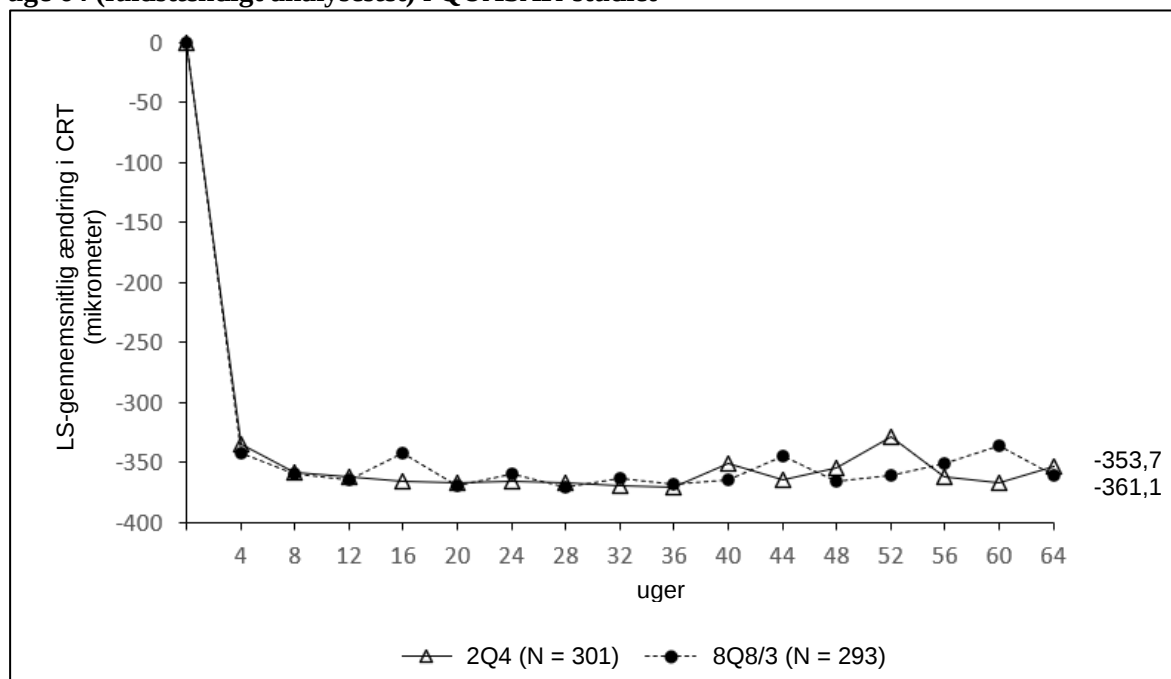
^B Absolut forskel er Eylea 8Q8/3-gruppen minus 2Q4-gruppen.

CI: Konfidensinterval

CRT: Central retinal tykkelse

LS: Least square (mindste kvadrater)
SD: Standardafvigelse
SE: Standarderror

Figur 3: LS-gennemsnitlig ændring i central retinal tykkelse (CRT) fra baseline til og med uge 64 (fuldstændigt analysesæt) i QUASAR-studiet



Klinisk virkning og sikkerhed

nAMD

Studieformål

Sikkerhed og virkning af Eylea 114,3 mg/ml blev vurderet i et randomiseret, dobbeltmaskeret, aktivt kontrolleret multicenterstudie (PULSAR) hos patienter med behandlingsnaiv nAMD.

Det primære formål var at bestemme, om behandling med Eylea 114,3 mg/ml med intervaller på 12 (8Q12) eller 16 uger (8Q16) var non-inferiore i forhold til bedst korregeret synsstyrke (BCVA) - ændring sammenlignet med Eylea 40 mg/ml hver 8. uge hos patienter med nAMD.

De sekundære formål var at bestemme effekten af Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml på anatomiske og andre visuelle effektmål og at evaluere sikkerheden, immunogeniciteten og farmakokinetikken af aflibercept.

Det primære virkningsendepunkt var ændringen fra *baseline* i BCVA målt med ETDRS bogstavscore (*early treatment diabetic retinopathy study*) til uge 48.

De vigtigste sekundære endepunkter var ændringen i BCVA fra *baseline* til uge 60 og andelen af patienter uden intraretinal væske (*intraretinal fluid*, IRF) og uden subretinal væske (*subretinal fluid*, SRF) i den centrale del af fovea ved uge 16.

Yderligere sekundære endepunkter var andelen af patienter, der opnåede forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra *baseline* til uge 48, andelen af patienter, der opnåede en ETDRS-bogstavscore på mindst 69 (ca. 20/40 Snellen-ækvivalent) ved uge 48 og ændringen fra *baseline* i National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) total score til uge 48, blandt andre.

I PULSAR-studiet blev i alt 1 009 patienter behandlet. Patienterne blev randomiseret til 1 af 3 parallelle behandlingsgrupper i forholdet 1:1:1:

1. Eylea 114,3 mg/ml administreret hver 12. uge (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administreret hver 16. uge (8Q16)

3. Eylea 40 mg/ml administreret hver 8. uge (2Q8)

Alle patienter fik initialt 3 injektioner med den tildelte dosis med 4 ugers intervaller.

I henhold til studieprotokollen skulle intervallet for 8Q12- og 8Q16-gruppen forkortes, hvis begge følgende kriterier var opfyldt:

1. > 5 bogstaver mistet i BCVA fra uge 12, og
2. > 25 mikrometer stigning i CRT fra uge 12 eller ny foveal blødning eller nye tegn på foveal neovaskularisering.

Uanset om patientintervallerne blev opretholdt eller forkortet i år 1, var alle patienter i 8Q12- og 8Q16-grupperne ifølge studieprotokollen kvalificerede til intervalforlængelse (i intervaller på 4 uger), med start i uge 52, hvis følgende kriterier var opfyldt:

1. < 5 bogstaver mistet i BCVA fra uge 12, og
2. ingen væske i det centrale felt af fovea på optisk kohærenstomografi (OCT) og
3. ingen debut af foveal blødning eller foveal neovaskularisering.

Hos patienter, som ikke opfyldte kriterierne for afkortning eller forlængelse af intervallet, blev doseringsintervallet opretholdt. Minimumsintervallet mellem injektionerne var 8 uger i alle grupper. Patienter med bilateral sygdom var egnede til at få Eylea 40 mg/ml behandling eller et andet anti-VEGF-lægemiddel i deres andet øje.

Patientkarakteristika ved baseline

Patienternes alder varierede fra 50 til 96 år med et gennemsnit på 74,5 år.

Ca. 92 % (309/335) og 87 % (295/338) af de patienter, der blev randomiseret til henholdsvis 8Q12- og 8Q16-gruppen, var 65 år eller ældre, og ca. 51 % (172/335) og 51 % (171/338) var 75 år eller ældre.

Resultater

Patienter i 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-grupperne, som gennemførte studiet til uge 48, fik henholdsvis 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) og 7,0 (6,9) injektioner, medianværdi (gennemsnit).

Ved uge 48 opretholdt 79,4 % af patienterne i 8Q12-gruppen et Q12-interval, mens 76,6 % af patienterne i 8Q16-gruppen opretholdt et Q16-interval. Patienter i 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-grupperne, som gennemførte studiet til uge 60, fik henholdsvis 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) og 9,0 (8,8) injektioner, medianværdi (gennemsnit).

Ved uge 60 fik 43,1% af patienterne i 8Q12-gruppen forlænget deres behandlingsinterval til 16 uger, og 38,5 % af patienterne i 8Q16-gruppen fik forlænget deres behandlingsinterval til 20 uger.

Patienter i 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-grupperne, som gennemførte studiet til uge 96, fik henholdsvis 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) og 13,0 (12,8) injektioner, medianværdi (gennemsnit).

Ved uge 96 havde 71,0 % af patienterne i de poolede 8Q12- og 8Q16-grupper opnået behandlingsintervaller på ≥ 16 uger, 46,8 % af patienterne havde opnået behandlingsintervaller på ≥ 20 uger, og 27,8 % af patienterne havde opnået behandlingsintervaller på 24 uger og samtidig opretholdt visuelle og anatomiske resultater.

Behandling med 8Q12 og 8Q16 viste sig at være non-inferior og klinisk ækvivalent med behandling med 2Q8 med hensyn til det primære virkningsendepunkt 'gennemsnitlig ændring i BCVA ved uge 48' og det centrale sekundære virkningsendepunkt 'gennemsnitlig ændring i BCVA ved uge 60'. Virkningen af behandlingen med Eylea 114,3 mg/ml med hensyn til gennemsnitlig ændring i BCVA blev opretholdt til og med uge 96.

Desuden viste behandling med Eylea (poolede 8Q12- og 8Q16-grupper) sig at være bedre end behandling med 2Q8 med hensyn til det centrale sekundære virkningsendepunkt 'andel af patienter uden intraretinal væske (IRF) og uden subretinal væske (SRF) i det centrale felt af fovea ved uge 16' (se tabel 5).

Tabel 5: Virkningsresultater fra PULSAR-studiet

Virkningsresultater	Uge	Eylea 8Q12 (n = 335)	Eylea 8Q16 (n = 338)	Eylea 2Q8 (n = 336)
Ændring i BCVA fra baseline målt ved ETDRS-bogstavscore ^D				

Virkningsresultater	Uge	Eylea 8Q12 (n = 335)	Eylea 8Q16 (n = 338)	Eylea 2Q8 (n = 336)
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS-gennemsnit (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-værdi (etsidet noninferioritetstest med en margen på 4 bogstaver) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS-gennemsnit (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-værdi (etsidet noninferioritetstest med en margen på 4 bogstaver) ^{A,B}		0,0002	< 0,0001	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
LS-gennemsnit (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Patienter uden IRF og uden SRF i det centrale felt af fovea ^D				
Andel (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		11,7 % (5,3 %; 18,2 %)		
p-værdi (etsidet superioritet-test) ^{B, C}		0,0002		
Andel (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		11,7 % (4,5 %; 18,9 %)	7,5 % (0,1 %; 14,8 %)	
Andel (LOCF)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Andel (LOCF)	96	69,6 %	63,6 %	66,5 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		3,0 % (-4,1 %; 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 %; 4,2 %)	
Patienter, der opnåede en ETDRS-bogstavscore på mindst 69 (ca. 20/40 Snellen-ækvivalent) ^D				
Andel (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		-0,2 % (-6,6 %; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %; 4,0 %)	
Andel (LOCF)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	
Andel (LOCF)	96	53,3 %	53,1 %	56,7 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		-2,7 % (-9,4 %; 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 %; 4,2 %)	
Patienter, der fik en synsforbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra baseline ^D				
Andel (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		-1,7 % (-7,8 %; 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %; 5,1 %)	
Andel (LOCF)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		0,1 % (-6,2 %; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %; 5,5 %)	
Andel (LOCF)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		-2,4 % (-8,4 %; 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 %; 4,1 %)	

Virkningsresultater	Uge	Eylea 8Q12 (n = 335)	Eylea 8Q16 (n = 338)	Eylea 2Q8 (n = 336)
Sidste tilsigtede behandlingsintervaller				
Patienter ved behandlingsinterval $\geq$ Q12 ^E				
Andel (poolede 8Q12- og 8Q16-grupper)	96	87,8 %		ikke relevant
Andel		86,6 %	89,0 %	ikke relevant
Patienter ved behandlingsinterval $\geq$ Q16 ^E				
Andel (poolede 8Q12- og 8Q16-grupper)	96	71,0 %		ikke relevant
Andel		63,6 %	78,4 %	ikke relevant
Patienter ved behandlingsinterval $\geq$ Q20 ^E				
Andel (poolede 8Q12- og 8Q16-grupper)	96	46,8 %		ikke relevant
Andel		40,5 %	53,1 %	ikke relevant
Patienter ved behandlingsinterval Q24 ^E				
Andel (poolede 8Q12- og 8Q16-grupper)	96	27,8 %		ikke relevant
Andel		24,7 %	30,8 %	ikke relevant

A LS-gennemsnit, CI og p-værdi baseret på en MMRM med bedst korregeret synsskarphedsmåling (*best corrected visual acuity*, BCVA) ved *baseline* som kovariat, behandlingsgruppe som faktor, besøgs- og stratificeringsvariabler anvendt til randomisering (geografisk region, kategorisk *baseline* BCVA) som fikserede faktorer samt termer for interaktionen mellem BCVA ved *baseline* og besøg og for interaktionen mellem behandling og besøg.

B Absolut forskel er hhv. Eylea 8Q12- eller 8Q16-grupperne minus 2Q8-grupperne.

C Mantel-Haenszel vægtet behandlingsforskel med stratificeringsvariabler anvendt til randomisering (geografisk region, kategorisk *baseline*-BCVA) og CI beregnet ved hjælp af normal approksimation.

D Fuldstændigt analysesæt CI: Konfidensinterval

E Sikkerhedsanalysesæt: Patienter, der anses for at have gennemført for det respektive tidspunkt

CI: Konfidensinterval

LOCF: Sidste observation, der videreføres (*last observation carried forward*)

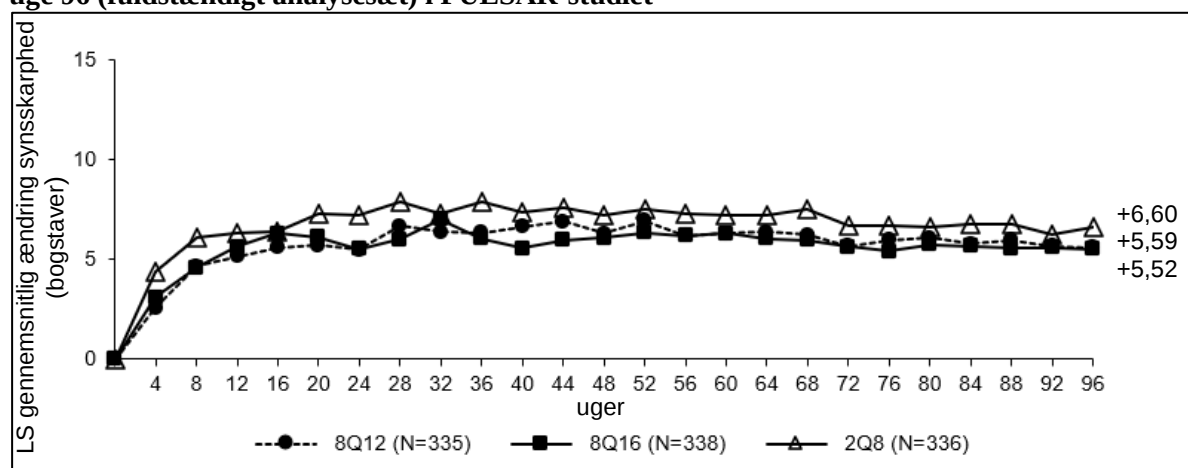
LS: Least square (mindste kvadrater)

SD: Standardafvigelse

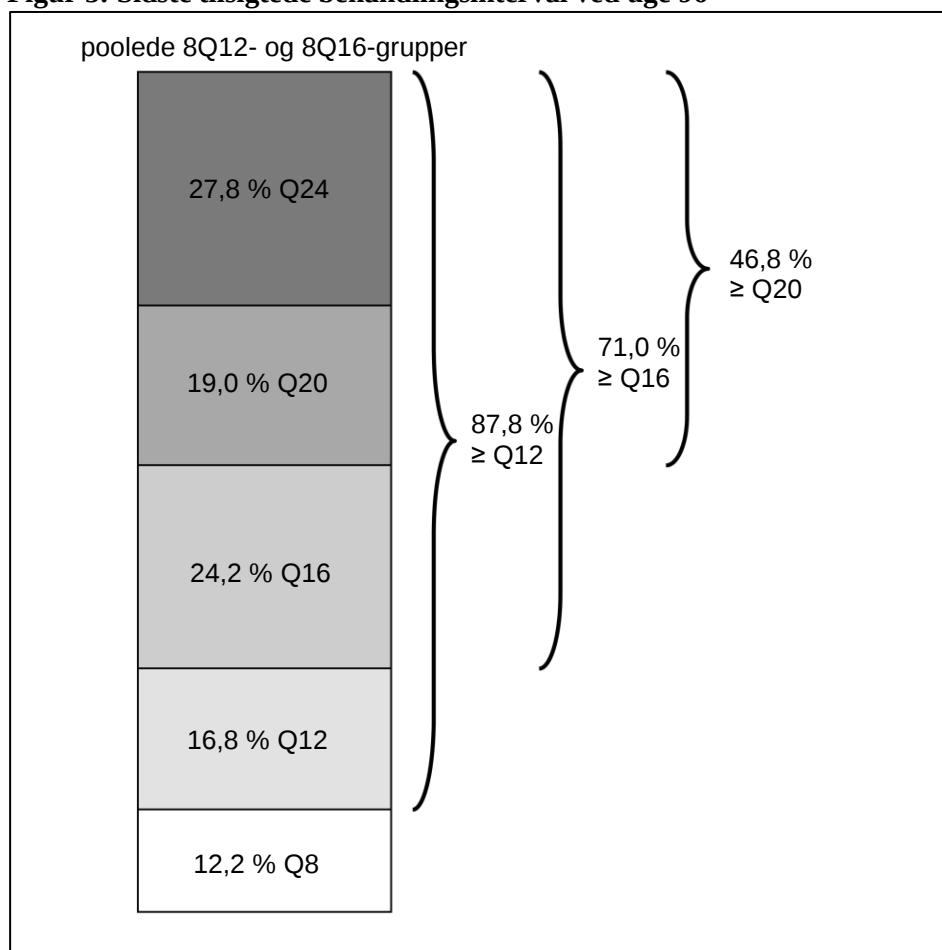
SE: Standarderror

Behandlingsintervaller blev analyseret med en forhåndsspecificeret eksploratorisk metode.

Figur 4: LS gennemsnitlig ændring i BCVA målt i ETDRS-bogstavsscore fra *baseline* til og med uge 96 (fuldstændigt analysesæt) i PULSAR-studiet



Figur 5: Sidste tilsigtede behandlingsinterval ved uge 96



Aflibercept viste ved alle doser (8Q12, 8Q16, 2Q8) en signifikant stigning fra *baseline* i det præspecificerede sekundære virkningsendepunkt National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25).

Der blev ikke fundet klinisk betydningsfulde forskelle mellem 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-grupperne i ændringer i NEI VFQ-25 total score ved uge 48 og uge 96 fra *baseline*.

Virkningsresultater i evaluerbare undergrupper for alder, køn, geografisk region, etnicitet, race, *baseline*-BCVA og læsionstype var i overensstemmelse med resultaterne i den samlede population. Virkningen blev generelt opretholdt til og med uge 96.

Resultater - PULSAR-forlængelsesfasen

Ved afslutningen af studiets primære fase ved uge 96 kunne patienterne indgå i den 60 uger lange åbne forlængelsesfase. 417 patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 8Q12 og 8Q16, fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml med opretholdelse af deres seneste intervaller. 208 patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 2Q8 i begyndelsen af studiet, blev skiftet til Eylea 114,3 mg/ml med 12 ugers intervaller. Behandlingsintervallerne kunne justeres yderligere baseret på lægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske resultater.

Hos de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 8Q12 og 8Q16, blev virkningen af behandlingen med Eylea 114,3 mg/ml generelt opretholdt gennem 3 år (uge 156). Ændringen i LS-gennemsnit fra *baseline* i de poolede 8Q12- og 8Q16-grupper i BCVA var +3,41 bogstaver og i CRT -148,05 mikrometer ved uge 156.

Hos de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 2Q8, var virkningen af behandlingen med Eylea 114,3 mg/ml tilsvarende. Ændringen i LS-gennemsnit fra *baseline* i BCVA var +4,58 bogstaver og i CRT -145,21 mikrometer ved uge 156.

Patienter i 8Q12- og 8Q16-grupperne, som gennemførte uge 156, fik en medianværdi (gennemsnit) på henholdsvis 13,0 (13,5) og 11,0 (12,2) injektioner.

Patienter, der skiftede til Eylea 114,3 mg/ml og gennemførte uge 156, fik en total medianværdi (gennemsnit) på 18,0 (17,7) injektioner, hvoraf 5,0 (4,9) injektioner blev administreret efter skiftet til Eylea 114,3 mg/ml inden for de 60 uger af studiets forlængelsesfase.

Den samlede sikkerhedsprofil i forlængelsesfasen svarede til den, der blev observeret i den primære fase.

Tabel 6: Virkningsresultater fra PULSAR-forlængelsesfasen ved uge 156

Virkningsresultater	8Q12 fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml (N = 185)	8Q16 fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml (N = 190)	2Q8 skiftede til Eylea 114,3 mg/ml (N = 208)
Ændring i BCVA fra <i>baseline</i> (LS-gennemsnit)	+3,57 bogstaver	+3,23 bogstaver	+4,58 bogstaver
Ændring i CRT fra <i>baseline</i> (LS-gennemsnit)	-148,42 mikrometer	-147,54 mikrometer	-145,21 mikrometer
Sidste tilsigtede behandlingsinterval^A			
≥ 12 uger	76,2 %	78,4 %	78,5 %
≥ 16 uger	53,5 %	62,1 %	42,5 %
≥ 20 uger	37,8 %	42,6 %	16,1 %
24 uger	23,8 %	24,2 %	ikke relevant ^B

^A baseret på patienter, der gennemførte uge 156

^B Ikke relevant for patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 2Q8 på grund af studiedesign/studiets varighed

DME

Studieformål

Sikkerhed og virkning af Eylea 114,3 mg/ml blev vurderet i et randomiseret, dobbeltmaskeret, aktiv kontrolleret multicenterstudie (PHOTON) hos patienter med DME.

Det primære formål var at bestemme, om behandling med Eylea 114,3 mg/ml med intervaller på 12 (8Q12) eller 16 uger (8Q16) var non-inferiort i forhold til ændring i BCVA sammenlignet med Eylea 40 mg/ml hver 8. uge.

De sekundære formål var at bestemme virkningen af Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml på anatomiske og andre visuelle effektmål og at evaluere sikkerheden, immunogeniciteten og farmakokinetikken af aflibercept.

Det primære virkningsendepunkt var ændringen fra *baseline* i BCVA målt med ETDRS bogstavscore (*early treatment diabetic retinopathy study*) ved uge 48.

Et vigtigt sekundært endepunkt var ændringen i BCVA fra *baseline* til uge 60.

Yderligere sekundære endepunkter var andelen af patienter, der fik en synsforbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra *baseline* til uge 48, andelen af patienter, der opnåede en ETDRS-bogstavscore på mindst 69 (ca. 20/40 Snellen-ækvivalent) ved uge 48 og ændringen fra *baseline* i National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) total score til uge 48, blandt andre.

I PHOTON-studiet blev i alt 658 patienter behandlet. Patienterne blev randomiseret til 1 af 3 parallelle behandlingsgrupper i forholdet 2:1:1:

1. Eylea 114,3 mg/ml administreret hver 12. uge (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administreret hver 16. uge (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administreret hver 8. uge (2Q8)

Patienter, der skiftede fra andre anti-VEGF-lægemidler til Eylea 114,3 mg/ml, fik den sidste injektion i den tidligere behandling mindst 12 uger før påbegyndelse af behandlingen med Eylea 114,3 mg/ml.

Alle patienter i 8Q12- og 8Q16-gruppen fik initialt 3injektioner, og alle patienter i 2Q8-gruppen fik initialt 5 injektioner med 4 ugers interval.

I henhold til studieprotokollen skulle intervallet for 8Q12- og 8Q16-gruppen forkortes, hvis begge af følgende kriterier var opfyldt:

1. > 10 bogstaver mistet i BCVA fra uge 12 i forbindelse med vedvarende eller forværret DME, og
2. > 50 mikrometer stigning i CRT fra uge 12.

Uanset om patientintervallerne blev opretholdt eller forkortet i år 1, var alle patienter i 8Q12- og 8Q16-grupperne ifølge studieprotokollen kvalificerede til intervalforlængelse (i intervaller på 4 uger), med start i uge 52, hvis følgende kriterier var opfyldt:

1. < 5 bogstaver mistet i BCVA fra uge 12, og
2. CRT < 300 mikrometer på SD-OCT (eller < 320 mikrometer, hvis målt inklusive RPE).

Hos patienter, som ikke opfyldte kriterierne for afkortning eller forlængelse af intervallet, blev doseringsintervallet opretholdt. Minimumsintervallet mellem injektionerne var 8 uger i alle grupper. Patienter med bilateral sygdom var egnede til at få Eylea 40 mg/ml behandling i deres andet øje.

Patientkarakteristika ved baseline

Patienternes alder varierede fra 24 til 90 år med et gennemsnit på 62,3 år.

Ca. 44 % (143/328) og 44 % (71/163) af de patienter, der blev randomiseret til henholdsvis 8Q12- og 8Q16-gruppen, var 65 år eller ældre, og ca. 11 % (36/328) og 14 % (14/163) var 75 år eller ældre.

Andelen af patienter, der tidligere var blevet behandlet for DME, var ligelig fordelt imellem behandlingsgrupperne (43,6 % i 8Q12-, 43,6 % i 8Q16-, 44,3 % i 2Q8-gruppen).

Resultater

Patienter i 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-grupperne, som gennemførte studiet til uge 48, fik henholdsvis 6,0 (6,0); 5,0 (5,0) og 8,0 (7,9) injektioner, medianværdi (gennemsnit).

Ved uge 48 opretholdt 91,0 % af patienterne i 8Q12-gruppen et Q12-interval mens 89,1 % af patienterne i 8Q16-gruppen opretholdt et Q16-interval.

Patienter i 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-grupperne, som gennemførte uge 60, fik henholdsvis 7,0 (7,0); 6,0 (6,0) og 10,0 (9,8) injektioner, medianværdi (gennemsnit). Ved uge 60 fik 42,6 % af patienterne i 8Q12-gruppen forlænget deres behandlingsinterval til 16 uger, og 34,2 % af patienterne i 8Q16-gruppen fik forlænget deres behandlingsinterval til 20 uger.

Patienter i 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-grupperne, som gennemførte studiet til uge 96, fik henholdsvis 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) og 14,0 (13,8) injektioner, medianværdi (gennemsnit).

Ved uge 96 havde 72,4 % af patienterne i de poolede 8Q12- og 8Q16-grupper opnået behandlingsintervaller på ≥ 16 uger, 44,3 % af patienterne havde opnået behandlingsintervaller på ≥ 20 uger, og 26,8 % af patienterne havde opnået behandlingsintervaller på 24 uger og samtidig opretholdt visuelle og anatomiske resultater.

Behandling med Eylea (både 8Q12- og 8Q16-grupperne) viste sig at være non-inferior og klinisk ækvivalent med behandling med 2Q8 med hensyn til det primære virkningsendepunkt 'gennemsnitlig ændring i BCVA til uge 48' og det centrale sekundære virkningsendepunkt 'gennemsnitlig ændring i BCVA ved uge 60'. Virkningen af behandlingen med Eylea 114,3 mg/ml med hensyn til gennemsnitlig ændring i BCVA blev opretholdt til og med uge 96.

Tabel 7: Virkningsresultater fra PHOTON-studiet

Virkningsresultater	Uge	Eylea 8Q12 (n = 328)	Eylea 8Q16 (n = 163)	Eylea 2Q8 (n = 167)
Ændring i BCVA fra baseline målt ved ETDRS-bogstavscore ^D				
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS-gennemsnit (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-værdi (etsidet non-inferioritetstest med en margin på 4 bogstaver) ^{A,B}		< 0,0001	0,0031	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS-gennemsnit (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)

Virkningsresultater	Uge	Eylea 8Q12 (n = 328)	Eylea 8Q16 (n = 163)	Eylea 2Q8 (n = 167)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-værdi (etsidet non-inferioritetstest med en margen på 4 bogstaver) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
LS-gennemsnit (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{A,B}		0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Patienter, der opnår en ETDRS-bogstavscore på mindst 69 (ca. 20/40 Snellen-ækvivalent) ^D				
Andel (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		2,45 % (-6,47 %; 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 %; 9,82 %)	
Andel (LOCF)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		4,34 % (-4,72 %; 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %; 12,17 %)	
Andel (LOCF)	96	66,9 %	61,3 %	63,0 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		4,01 % (-4,99 %; 13,01 %)	-1,51 % (-11,91 %; 8,89 %)	
Patienter, der fik en synsforbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra baseline ^D				
Andel (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		-4,64 % (-12,30 %; 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %; 1,17 %)	
Andel (LOCF)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		-5,01 % (-13,04 %; 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %; -2,29 %)	
Andel (LOCF)	96	24,5 %	19,6 %	26,1 %
Justeret forskel i forhold (95 % CI) ^{B,C}		-1,88 % (-10,03 %; 6,28 %)	-7,07 % (-15,94 %; 1,80 %)	
Sidste tilsigtede behandlingsintervaller				
Patienter ved behandlingsinterval ≥ Q12 ^E				
Andel (poolede 8Q12- og 8Q16-grupper)	96	92,9 %		ikke relevant
Andel		91,8 %	95,0 %	ikke relevant
Patienter ved behandlingsinterval ≥ Q16 ^E				
Andel (poolede 8Q12- og 8Q16-grupper)	96	72,4 %		ikke relevant
Andel		64,1 %	87,8 %	ikke relevant
Patienter ved behandlingsinterval ≥ Q20 ^E				
Andel (poolede 8Q12- og 8Q16-grupper)	96	44,3 %		ikke relevant
Andel		43,0 %	46,8 %	ikke relevant
Patienter ved behandlingsinterval Q24 ^E				
Andel (poolede 8Q12- og 8Q16-grupper)	96	26,8 %		ikke relevant
Andel		23,8 %	32,4 %	ikke relevant

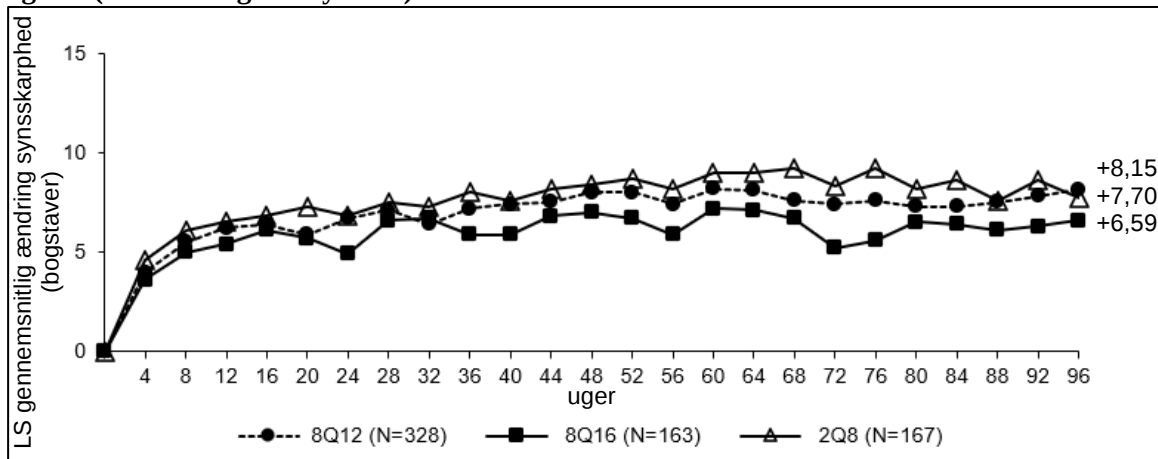
^A LS-gennemsnit, CI og p-værdi baseret på en MMRM med bedst korrigeret synsskarphedsmåling (*best corrected visual acuity*, BCVA) ved *baseline* som kovariat, behandlingsgruppe som faktor, besøgs- og stratificeringsvariabler anvendt til randomisering (geografisk region, kategorisk *baseline* BCVA) som fikserede faktorer samt termer for interaktionen mellem BCVA ved *baseline* og besøg og for interaktionen mellem behandling og besøg.

^B Absolut forskel er hhv. Eylea 8Q12- eller 8Q16-grupperne minus 2Q8-grupperne.

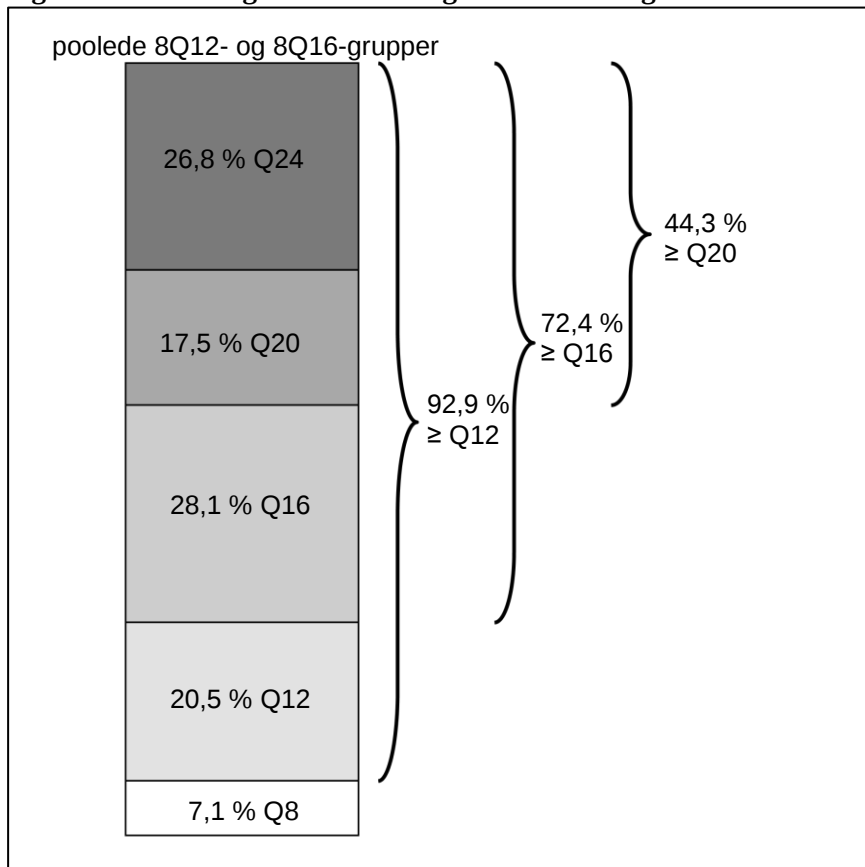
- C Mantel-Haenszel vægtet behandlingsforskel med stratificeringsvariabler anvendt til randomisering (geografisk region, kategorisk *baseline*-BCVA) og CI beregnet ved hjælp af normal approksimation.
- D Fuldstændigt analysesæt
- E Sikkerhedsanalysesæt: Patienter, der anses for at have gennemført for det respektive tidspunkt
- CI: Konfidensinterval
- LOCF: Sidste observation, der videreføres (*last observation carried forward*)
- LS: Least square (minste kvadrater)
- SD: Standardafvigelse
- SE: Standarderror

Behandlingsintervaller blev analyseret med en forhåndsspecificeret eksploratorisk metode.

Figur 6: LS gennemsnitlig ændring i BCVA målt i ETDRS-bogstavsscore fra *baseline* til og med uge 96 (fuldstændigt analysesæt) i PHOTON-studiet



Figur 7: Sidste tilsigtede behandlingsinterval ved uge 96



Eylea viste ved alle doser (8Q12, 8Q16, 2Q8) en signifikant stigning fra *baseline* i det præspecificerede sekundære virkningsendepunkt National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25).

Der blev ikke fundet klinisk betydningsfulde forskelle mellem 8Q12-, 8Q16- og 2Q8-grupperne i ændringer i NEI VFQ-25 total score ved uge 48 og uge 96 fra *baseline*.

Virkningsresultater i evaluerbare undergrupper for alder, køn, geografisk region, etnicitet, race, *baseline*-BCVA og *baseline*-CRT og tidligere DME-behandling var i overensstemmelse med resultaterne i den samlede population.

Virkningen blev generelt opretholdt til og med uge 96.

Behandlingsvirkningen i undergruppen af tidligere behandlede patienter svarede til den, der sås hos patienter, som var behandlingsnaive.

Resultater - PHOTON-forlængelsesfasen

Ved afslutningen af studiets primære fase ved uge 96 kunne patienterne indgå i den 60 uger lange åbne forlængelsesfase. 195 patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 8Q12 og 8Q16, fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml med opretholdelse af deres seneste intervaller. 70 patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 2Q8 i begyndelsen af studiet, blev skiftet til Eylea 114,3 mg/ml med 12 ugers intervaller. Behandlingsintervallerne kunne justeres yderligere baseret på lægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske resultater.

Hos de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 8Q12 og 8Q16, blev virkningen af behandlingen med Eylea 114,3 mg/ml generelt opretholdt gennem 3 år (uge 156). Ændringen i LS-gennemsnit fra *baseline* i de poolede 8Q12- og 8Q16-grupper i BCVA var +7,2 bogstaver og i CRT -192,4 mikrometer ved uge 156.

Hos de patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 2Q8, var virkningen af behandlingen med Eylea 114,3 mg/ml tilsvarende. Ændringen i LS-gennemsnit fra *baseline* i BCVA var +6,5 bogstaver og i CRT -197,4 mikrometer ved uge 156.

Patienter i 8Q12- og 8Q16-grupperne, som gennemførte uge 156, fik en medianværdi (gennemsnit) på henholdsvis 13,0 (13,2) og 11,0 (11,4) injektioner.

Patienter, der skiftede til Eylea 114,3 mg/ml og gennemførte uge 156, fik en total medianværdi (gennemsnit) på 19,0 (18,6) injektioner, hvoraf 5,0 (4,8) injektioner blev administreret efter skiftet til Eylea 114,3 mg/ml inden for de 60 uger af studiets forlængelsesfase.

Den samlede sikkerhedsprofil i forlængelsesfasen svarede til den, der blev observeret i den primære fase.

Tabel 8: Virkningsresultater fra PHOTON-forlængelsesfasen ved uge 156

Virkningsresultater	8Q12 fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml (N = 103)	8Q16 fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml (N = 49)	2Q8 skiftede til Eylea 114,3 mg/ml (N = 70)
Ændring i BCVA fra <i>baseline</i> (LS-gennemsnit)	+6,8 bogstaver	+8,1 bogstaver	+6,5 bogstaver
Ændring i CRT fra <i>baseline</i> (LS-gennemsnit)	-190,3 mikrometer	-198,1 mikrometer	-197,4 mikrometer
Sidste tilsigtede behandlingsinterval ^A			
≥ 12 uger	85,4 %	91,8 %	82,8 %
≥ 16 uger	62,1 %	81,6 %	50,0 %
≥ 20 uger	40,8 %	63,3 %	19,0 %
24 uger	20,4 %	42,9 %	ikke relevant ^B

^A baseret på patienter, der gennemførte uge 156

^B Ikke relevant for patienter, der oprindeligt blev randomiseret til 2Q8 på grund af studiedesign/studiets varighed

RVO

Studieformål

Eylea 114,3 mg/ml sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltmaskeret, aktivt kontrolleret multicenterstudie (QUASAR) hos patienter med behandlingsnaivt makulaødem sekundært til RVO.

Det primære formål var at bestemme, om behandling med Eylea 114,3 mg/ml med intervaller på 8 uger (8Q8) var non-inferior i forhold til bedst korrigeret synsstyrke (BCVA)-ændring sammenlignet med Eylea 40 mg/ml hver 4. uge (2Q4).

De sekundære formål inkluderede at bestemme, om behandling med 8Q8 krævede færre injektioner sammenlignet med 2Q4, at bestemme effekten af Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml på anatomiske og andre visuelle effektmål og at evaluere sikkerheden og farmakokinetikken af aflibercept.

Det primære endepunkt var ændringen fra *baseline* i BCVA målt med ETDRS-bogstavsscore (*early treatment diabetic retinopathy study*) ved uge 36.

Det vigtigste sekundære endepunkt var antallet af aktive injektioner fra *baseline* til uge 64.

Yderligere sekundære endepunkter var antallet af aktive injektioner fra *baseline* til uge 36, andelen af patienter, der opnåede forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra *baseline* til uge 36, andelen af patienter, der opnåede en ETDRS-bogstavsscore på mindst 69 (ca. 20/40 Snellen-ækvivalent) ved uge 36 og ændringen fra *baseline* i National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) total score til uge 36, blandt andre.

I QUASAR-studiet blev i alt 892 patienter behandlet. Patienterne blev randomiseret til 1 af 3 parallelle behandlingsgrupper i forholdet 1:1:1:

1. Eylea 114,3 mg/ml administreret hver 8. uge efter 3 indledende injektioner med 4 ugers intervaller (8Q8/3)
2. Eylea 114,3 mg/ml administreret hver 8. uge efter 5 indledende injektioner med 4 ugers intervaller (8Q8/5)
3. Eylea 40 mg/ml administreret hver 4. uge (2Q4)

Fra uge 16 (8Q8/3), uge 24 (8Q8/5) og uge 40 (2Q4, hvis tidligere forlænget til Q8) var patienterne kvalificerede til at få deres doseringsinterval forkortet med 4 uge, hvis begge de følgende kriterier var opfyldt ved et doseringsbesøg:

1. > 5 bogstaver mistet i BCVA fra referencebesøget, og
2. > 50 mikrometer stigning i CRT fra referencebesøget.

Forlængelse af intervallet var tilladt startende fra uge 32 (2Q4 og 8Q8/3) eller uge 40 (8Q8/5) i intervaller på 4 uger, hvis begge følgende kriterier var opfyldt ved et doseringsbesøg:

1. < 5 bogstaver mistet i BCVA fra referencebesøget, og
2. CRT < 320 mikrometer på SD-OCT (eller < 300 mikrometer, hvis målt eksklusive RPE).

Referencebesøg var ved uge 12 for 8Q8/3 og uge 20 for 8Q8/5 og 2Q4.

Hos patienter, som ikke opfyldte kriterierne for afkortning eller forlængelse af intervallet, blev doseringsintervallet opretholdt. Minimumsintervallet mellem injektionerne var 4 uger i alle grupper.

Patienter med bilateral sygdom var egnede til at få Eylea 40 mg/ml behandling eller et andet anti-VEGF-lægemiddel i deres andet øje.

Patientkarakteristika ved baseline

Patienternes alder varierede fra 23 til 95 år med et gennemsnit på 65,9 år.

Ca. 57 % (168/293) og 57 % (170/298) af de patienter, der blev randomiseret til henholdsvis

8Q8/3- og 8Q8/5-gruppen, var 65 år eller ældre, og ca. 26 % (76/293) og 25 % (74/298) var 75 år eller ældre.

425 (48 %) af de inkluderede patienter havde CRVO/HRVO og 467 (52 %) havde BRVO. Andelen af patienter pr. undertype var sammenlignelig på tværs af behandlingsgrupperne.

Resultater

Behandling med Eylea 114,3 mg/ml viste sig at være non-inferior og klinisk ækvivalent med behandling med 2Q4 med hensyn til det primære endepunkt 'ændring fra *baseline* i BCVA målt med ETDRS-bogstavsscore ved uge 36'.

Desuden viste behandlingen med Eylea 114,3 mg/ml sig at være bedre end behandling med 2Q4 med hensyn til det vigtigste sekundære virkningsendepunkt 'antallet af aktive injektioner fra *baseline* til uge 64'. Eylea 8Q8/3-gruppen havde behov for 3,2 færre injektioner end 2Q4-gruppen.

Ved uge 36 havde 93,9 % af patienterne i 8Q8/3-gruppen opnået behandlingsintervaller på ≥ 8 uger, og samtidigt opretholdt visuelle og anatomiske resultater.

Ved uge 64 havde 56,1 % af patienterne i 8Q8/3-gruppen opnået behandlingsintervaller på 16 uger, og samtidigt opretholdt visuelle og anatomiske resultater.

Ved uge 64 havde 40,5 % af patienterne i 8Q8/3-gruppen opnået behandlingsintervaller på 20 uger, og samtidigt opretholdt visuelle og anatomiske resultater.

Tabel 9: Virkningsresultater fra QUASAR-studiet

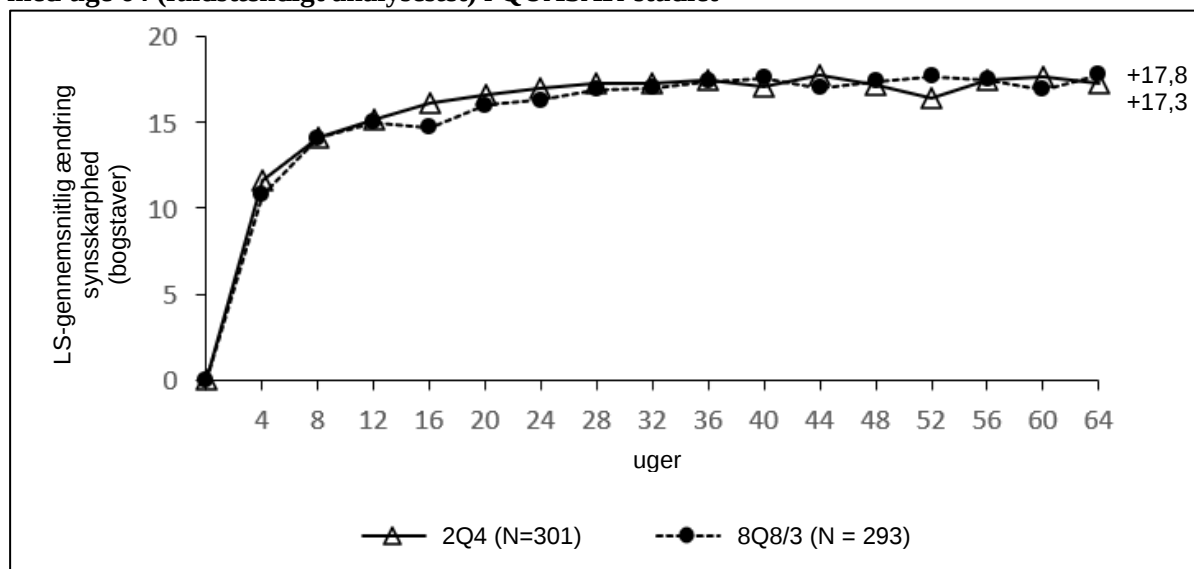
Virkningsresultater	Uge	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Ændring i BCVA fra baseline målt ved ETDRS-bogstavsscore ^A			
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	36	17,0 (11,8)	17,8 (13,1)
LS-gennemsnit (SE) ^B		17,4 (0,7)	17,5 (0,7)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{B, C}		-0,1 (-2,0; 1,9)	
p-værdi (etsidet noninferioritetstest med en margen på 4 bogstaver ^{B, C})		< 0,0001	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	64	17,3 (12,7)	17,4 (14,6)
LS-gennemsnit (SE) ^B		17,8 (0,7)	17,3 (0,8)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{B, C}		0,5 (-1,6; 2,7)	
CRVO/HRVO ^D			
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	36	16,5 (12,7)	16,2 (14,7)
LS-gennemsnit (SE) ^B		16,6 (1,1)	15,9 (1,2)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{B, C}		0,6 (-2,6; 3,9)	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	64	16,5 (13,8)	14,8 (16,8)
LS-gennemsnit (SE) ^B		17,2 (1,2)	15,2 (1,3)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{B, C}		2,0 (-1,5; 5,6)	
BRVO ^D			
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	36	17,4 (10,9)	19,4 (11,0)
LS-gennemsnit (SE) ^B		18,3 (0,8)	19,0 (0,8)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{B, C}		-0,8 (-2,9; 1,4)	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret	64	18,1 (11,8)	20,1 (11,4)
LS-gennemsnit (SE) ^B		18,4 (0,9)	19,6 (0,8)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{B, C}		-1,1 (-3,5; 1,2)	

Virkningsresultater	Uge	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Patienter, der opnåede en ETDRS-bogstavsscore på mindst 69 (ca. 20/40 Snellen-ækvivalent) ^A			
Andel (OC)	36	72,7 %	67,8 %
	64	70,4 %	70,2 %
Patienter, der fik en synsforbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra <i>baseline</i> ^A			
Andel (OC)	36	58,8 %	59,8 %
	64	61,7 %	60,4 %
Patienter, der fik en synsforringelse på mindst 15 bogstaver i BCVA fra <i>baseline</i> ^A			
Andel (OC)	36	1,2 %	1,5 %
	64	1,2 %	2,4 %
Patienter uden IRF og uden SRF i det centrale felt af fovea ^A			
Andel (OC)	36	81,2 %	83,7 %
	64	76,3 %	66,0 %
Antal aktive injektioner			
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret ^E	36	6,1 (0,6)	8,8 (0,8)
LS-gennemsnit (SE) ^F		6,1 (0,0)	8,8 (0,0)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{F, C}		-2,7 (-2,8; -2,6)	
Aritmetisk gennemsnit (SD), observeret ^E	64	8,4 (1,2)	11,7 (1,6)
LS-gennemsnit (SE) ^F		8,5 (0,1)	11,7 (0,1)
Forskel i LS-gennemsnit (95 % CI) ^{F, C}		-3,2 (-3,5; -3,0)	
p-værdi (tosidet superioritet-test) ^{G, C}		< 0,0001	
Opretholdelse af behandlingsintervaller			
Patienter, der opretholdes med behandlingsinterval ≥ Q8 ^E			
Andel	36	88,5 %	ikke relevant
	64	88,1 %	70,0 % ^H
Sidste gennemførte behandlingsintervaller			
Patienter ved behandlingsinterval Q4 ^E			
Andel	64	4,8 %	13,0 %
Patienter ved behandlingsinterval ≥ Q8 ^E			
Andel	64	95,2 %	87,0 %
Patienter ved behandlingsinterval ≥ Q12 ^E			
Andel	64	81,4 %	67,8 %
Patienter ved behandlingsinterval Q16 ^E			
Andel	64	56,1 %	ikke relevant
Sidste tilsigtede behandlingsintervaller			
Patienter ved behandlingsinterval ≥ Q8 ^E			
Andel	36	93,9 %	75,6 %
	64	95,9 %	92,2 %
Patienter ved behandlingsinterval Q12 ^E			
Andel	36	69,1 %	ikke relevant
	64	21,9 %	27,8 %
Patienter ved behandlingsinterval ≥ Q12 ^E			
Andel	64	86,2 %	77,8 %
Patienter ved behandlingsinterval ≥ Q16 ^E			
Andel	64	64,3 %	50,0 %
Patienter ved behandlingsinterval Q20 ^E			
Andel	64	40,5 %	ikke relevant

^A Fuldstændigt analysesæt

- B LS-gennemsnit, CI og p-værdi baseret på en MMRM med bedst korregeret synsskarphedsmåling (*best corrected visual acuity*, BCVA) ved *baseline* som kovariat, behandlingsgruppe som faktor, besøgs- og stratificeringsvariabler anvendt til randomisering (geografisk region, kategorisk *baseline* BCVA- og RVO-type) som fikserede faktorer samt termer for interaktionen mellem BCVA ved *baseline* og besøg og for interaktionen mellem behandling og besøg.
- C Absolut forskel er Eylea 8Q8/3-gruppen minus 2Q4-gruppen.
- D Antallet af patienter med CRVO/HRVO var 134 og 152 i hhv. 8Q8/3- og 2Q4-behandlingsgrupperne. Antallet af patienter med BRVO var 159 og 149 i hhv. 8Q8/3- og 2Q4-behandlingsgrupperne.
- E Sikkerhedsanalysesæt: Patienter, der anses for at have gennemført for det respektive tidspunkt
- F LS-gennemsnit og CI baseret på en multipel imputationsprocedure ved anvendelse af en lineær regressionsmodel justeret for *baseline* BCVA, *baseline* central underfelttykkelse (*central subfield thickness*, CST) og de stratificeringsvariabler, der bruges til randomisering (geografisk region, kategorisk *baseline* BCVA og RVO-type) på hvert imputeret datasæt og kombination af resultater ved hjælp af Rubins regel.
- G p-værdi baseret på en multipel imputationsprocedure, der anvender en ikke-parametrisk ranganalyse af kovarians justeret for *baseline* BCVA, *baseline* CST og de stratificeringsvariabler, der anvendes til randomisering (geografisk region, kategorisk *baseline* BCVA og RVO-type) på hvert imputeret datasæt og kombinationen af resultater ved hjælp af Rubins regel.
- H Patienter i 2Q4-behandlingsgruppen, som forlængede ved uge 32 og blev opretholdt ved $\geq$ Q8 til og med uge 64.
- CI: Konfidensinterval
- ETDRS: *early treatment diabetic retinopathy study*
- OC: observerede tilfælde, data efter forekomsten af en samtidig hændelse ekskluderet i overensstemmelse med den primære estimand-strategi
- LS: *Least square* (mindste kvadrater)
- MMRM: *mixed model for repeated measurements*
- SD: Standardafvigelse
- SE: Standarderror

Figur 8: LS-gennemsnitlig ændring i BCVA målt fra ETDRS-bogstavsscore fra *baseline* til og med uge 64 (fuldstændigt analysesæt) i QUASAR-studiet



Eylea viste ved alle doser (8Q8/3, 2Q4) en signifikant stigning fra *baseline* i det præspecificerede sekundære virkningsendepunkt *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25). Størrelsesordenen af disse ændringer var på linje med hvad der blev set i offentliggjorte studier, hvilket afspejles af forbedringer i synsrelateret livskvalitet.

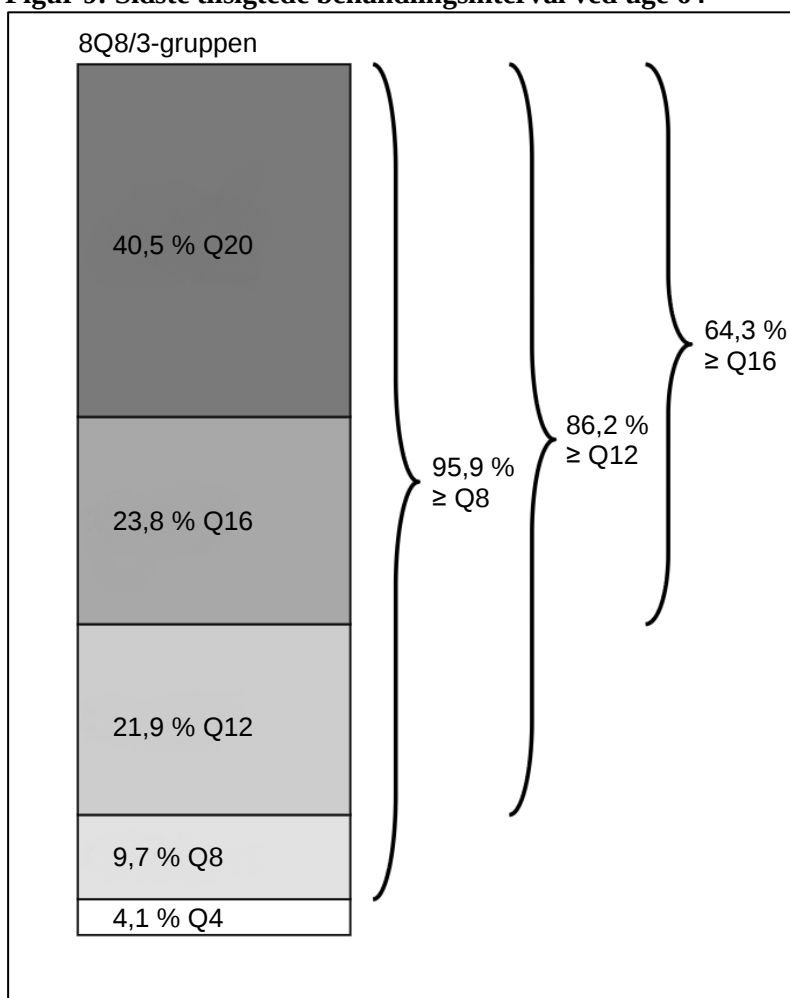
Der blev ikke fundet klinisk betydningsfulde forskelle mellem 8Q8/3- og 2Q4-grupperne i ændringer i NEI VFQ-25 total score ved uge 36 og uge 64 fra *baseline*.

Virkningsresultater i præspecificerede evaluerbare undergrupper for RVO-undertyper, alder, køn, geografisk region, etnicitet, race, *baseline* BCVA og *baseline* CRT var i overensstemmelse med resultaterne i den samlede population.

Virkningen blev generelt opretholdt til og med uge 64.

For det præspecificerede sekundære endepunkt 'deltagere kun doseret 8Q8 til og med uge 36 i Eylea 114,3 mg/ml 8Q8-gruppen' blev 88,5 % af patienterne i 8Q8/3-gruppen opretholdt på deres oprindelige behandlingsinterval ved randomisering på 8 uger, samtidig med at de visuelle og anatomiske resultater blev opretholdt.

Figur 9: Sidste tilsigtede behandlingsinterval ved uge 64



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med aflibercept i alle undergrupper af den pædiatriske population med nAMD, DME og RVO (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption/fordeling

Aflibercept absorberes langsomt fra øjet i det systemiske kredsløb efter intravitreal administration og observeres hovedsageligt i det systemiske kredsløb som et inaktivt, stabilt kompleks med VEGF. Kun ”frit aflibercept” er dog i stand til at binde endogen VEGF.

Efter unilateral intravitreal administration af 8 mg aflibercept var den gennemsnitlige (SD) $C_{\max}$ for frit aflibercept i plasma 0,25 (0,21) mg/l, og mediantiden til maksimal koncentration i plasma var 1 dage i den kombinerede nAMD- og DME-population. Akkumuleringen af frit aflibercept i plasma efter 3 indledende månedlige doser var minimal. Efterfølgende blev der ikke observeret nogen yderligere akkumulering. Disse data understøttes også af farmakokinetiske populationsanalyser.

Disse farmakokinetiske resultater var i overensstemmelse med data fra patienter med RVO.

Elimination

Aflibercept er et proteinbaseret terapeutisk middel, og der er ikke udført metabolismestudier.

Aflibercept forventes at blive elimineret gennem både målmedieret disposition via binding til frit endogent VEGF og metabolisme via proteolyse. Mediantiden til de sidste kvantificerbare koncentrationer af frit aflibercept i plasma for 8 mg administreret intravitrealt var 3 uger.

Nedsat nyre- eller leverfunktion

Der er ikke udført specielle studier med Eylea 114,3 mg/ml hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Den systemiske eksponering for aflibercept hos patienter med let til svært nedsat nyrefunktion svarede til eksponeringen hos patienter med normal nyrefunktion. Begrænsede data hos patienter med let nedsat leverfunktion tyder ikke på nogen indflydelse på den systemiske eksponering for aflibercept sammenlignet med patienter med normal leverfunktion.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Erosioner og ulcerationer af det respiratoriske epitel i concha nasalis hos aber behandlet med aflibercept intravitrealt blev observeret ved systemiske eksponeringer, som er væsentlig over den maksimale humane eksponering. Den systemiske eksponering for frit aflibercept var ca. 26- og 33-gange højere baseret på $C_{\max}$ og AUC ved sammenligning med tilsvarende værdier hos voksne patienter efter en intravitreal dosis på 8 mg. Ved niveauet for No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) på 0,5 mg/øje hos aber var den systemiske eksponering hhv. 3,2- og 3,8-gange højere baseret på $C_{\max}$ og AUC ved sammenligning med tilsvarende værdier hos voksne patienter.

Der er ikke udført studier om aflibercepts mutagene eller karcinogene potentiale.

Der blev påvist en virkning af aflibercept på intrauterin udvikling i embryo-føtale udviklingsstudier hos drægtige kaniner, der fik intravenøs (3 til 60 mg/kg) samt subkutan (0,1 til 1 mg/kg) administration. Det maternelle NOAEL var ved en dosis på hhv. 3 mg/kg eller 1 mg/kg. Der blev ikke identificeret noget NOAEL for udvikling. Ved en dosis på 0,1 mg/kg var den systemiske eksponering for frit aflibercept hhv. ca. 1,0- og 1,0-gange, baseret på $C_{\max}$ og kumulativ AUC ved sammenligning med tilsvarende værdier hos voksne patienter efter en intravitreal dosis på 8 mg.

Virkning på den mandlige og kvindelige fertilitet blev vurderet som en del af et 6-måneders studie hos aber med intravenøs administration af aflibercept ved doser på mellem 3 og 30 mg/kg. Fraværende eller uregelmæssig menses associeret med ændringer i niveauerne af kvindelige kønshormoner og ændringer i sædmorfologi og bevægelighed blev observeret ved alle dosisniveauer. Baseret på $C_{\max}$ og

AUC for frit aflibercept observeret ved den intravenøse dosis på 3 mg/kg var de systemiske eksponeringer hhv. ca. 377- og 104-gange højere end den eksponering hos mennesker efter en intravitreal dosis på 8 mg. Alle ændringer var reversible.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Saccharose
Argininhydrochlorid
Histidinhydrochloridmonohydrat
Histidin
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Før brug kan det uåbnede hætteglas opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i blisteren og i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Før brug kan den uåbnede blister opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Hætteglas (type I-glas) med en grå gummiprop (chlorbutyl) forseglet med et aluminiumslåg med et hvidt låg og en 18 G, 5-mikrometer filterkanyle.

Hvert hætteglas indeholder 0,263 ml opløsning.

Pakningsstørrelse 1 stk hætteglas og 1 stk filterkanyle.

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

Fyldt injektionssprøjte (type I-glas) med en grå stempelprop (elastomergummi), en hvid Luer-lock-adapter med en grå spidshætte (elastomergummi) og et blå OcuClick doseringssystem (PC/ABS-plast).

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,184 ml opløsning.

Pakningsstørrelse 1 fyldt injektionssprøjte.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning

Hætteglasset er kun til engangsbrug og kun til et øje. Udtrækning af flere doser fra et hætteglas kan øge risikoen for forurening og efterfølgende infektion.

Må ikke bruges, hvis pakningen eller dets komponenter er udløbet, beskadiget eller er blevet manipuleret med.

Kontroller etiketten på hætteglasset for at sikre, at du har den styrke af Eylea, som du har til hensigt at bruge. Det er nødvendigt at bruge Eylea 114,3 mg/ml hætteglas til dosen på 8 mg.

18 G, 5-mikrometer filterkanyler:

Optrækskanyler med stump spids og filter, ikke til injektion i huden.

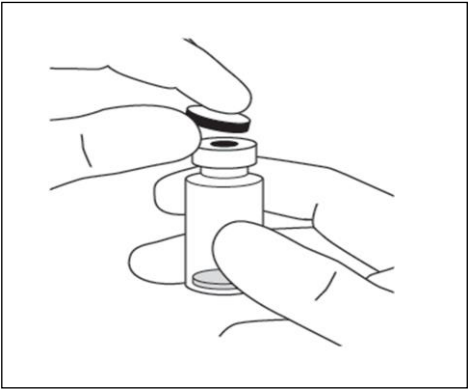
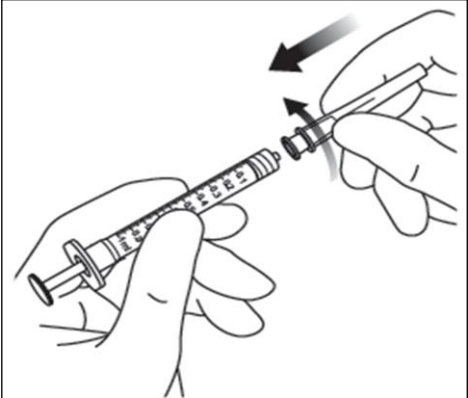
Optrækskanyler med stump spids og filter må ikke autoklaveres.

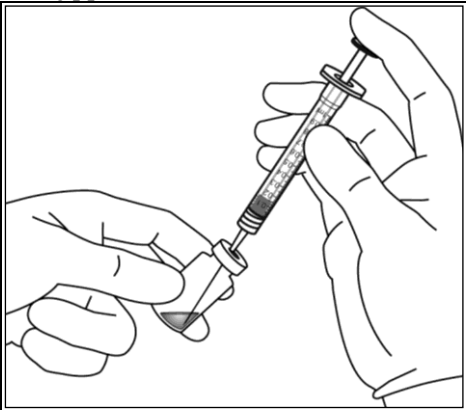
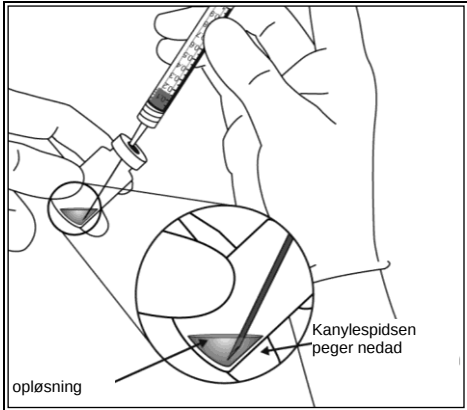
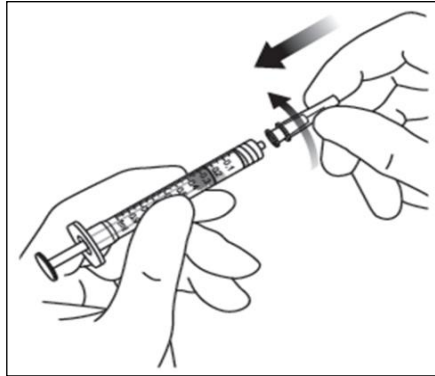
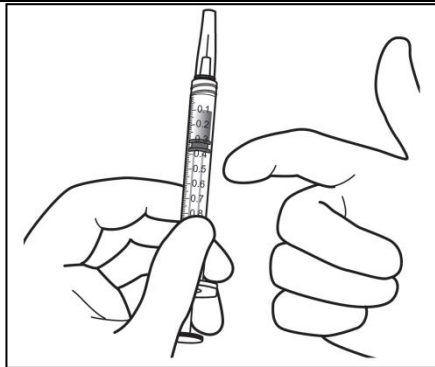
Filterkanylen er pyrogenfri. Filterkanylen må ikke anvendes, hvis den enkelte pakning er beskadiget.

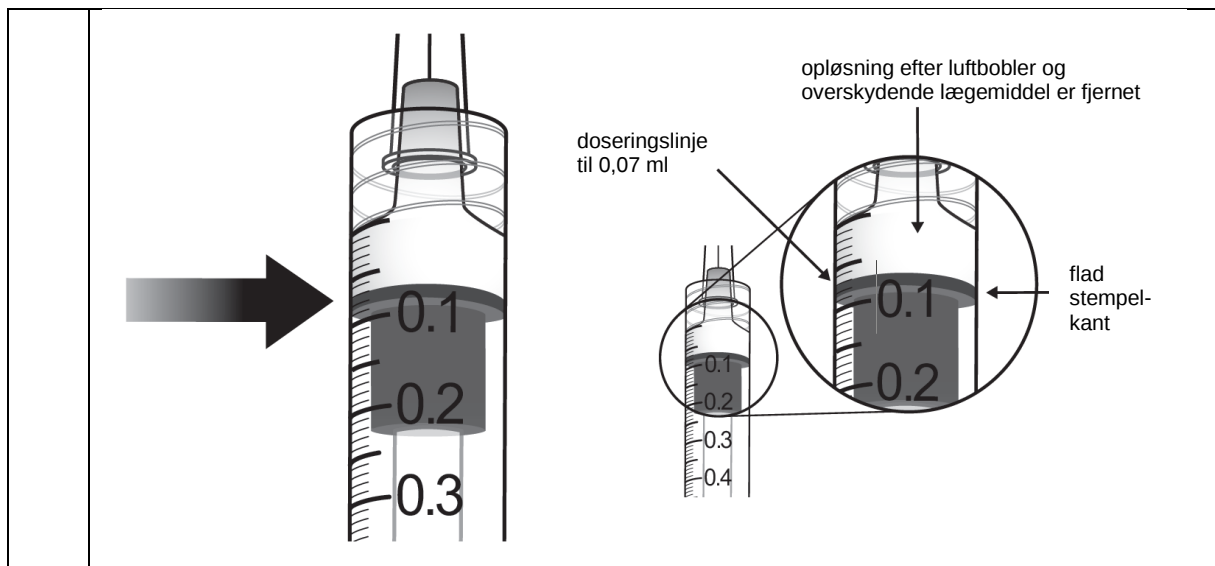
Optrækskanyler med stump spids og filter skal bortskaffes i en beholder godkendt til skarpe genstande.

Forsigtig: Genbrug af filterkanylen kan føre til infektion eller andre sygdomme/skader.

Den intravitreale injektion skal udføres med en 30 G × ½"-kanyler (medfølger ikke). Anvendelse af en mindre kanylestørrelse (højere gauge) end den anbefalede injektionskanyler på 30 G × ½" kan medføre øget injektionsmodstand.

1.	Inden administration inspiceres injektionsvæsken, opløsningen, visuelt. Hætteglasset må ikke bruges, hvis der er synlige partikler, uklarheder eller misfarvning.	
2.	Plastiklåget fjernes, og den ydre del af hætteglassets gummiprop desinficeres.	
3.	Brug en aseptisk teknik til at udføre trin 3-10. Den filterkanyler, som leveres i æsken sættes på en 1 ml steril Luer-lock-injektionssprøjte.	

4.	Pres filternålen ned midt i hætteglassets gummiprop, indtil kanylen er stukket helt ned i hætteglasset og spidsen berører bunden af hætteglasset.
5.	Træk hele indholdet af hætteglasset med Eylea ind i injektionssprøjten, mens hætteglasset holdes lodret og en smule på skrå, så alt indholdet trækkes op. For at undgå, at der kommer luft med, skal du sikre dig, at nålens skråspids er neddyppet i væsken. Fortsæt med at holde hætteglasset vippet mens væsken trækkes op, samtidig med at du holder filternålens skråspids neddyppet i væsken.  
6.	Sørg for, at stempelstangen er trukket tilstrækkeligt tilbage, når hætteglasset tømmes, for at tømme filterkanylen helt. Efter injektion skal alt ubrugt præparat bortskaffes.
7.	Fjern filterkanylen og bortskaf den på korrekt vis. Bemærk: Filterkanylen må ikke bruges til den intravitreale injektion.
8.	Drej 30 G × ½"-kanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektionssprøjten. 
9.	Kontroller, om det er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad. 
10.	For at fjerne alle bobler og overskydende lægemiddel trykkes stemplet langsomt ned, så den flade kant af stemplet er på linje med 0,07 ml -markeringen på injektionssprøjten.



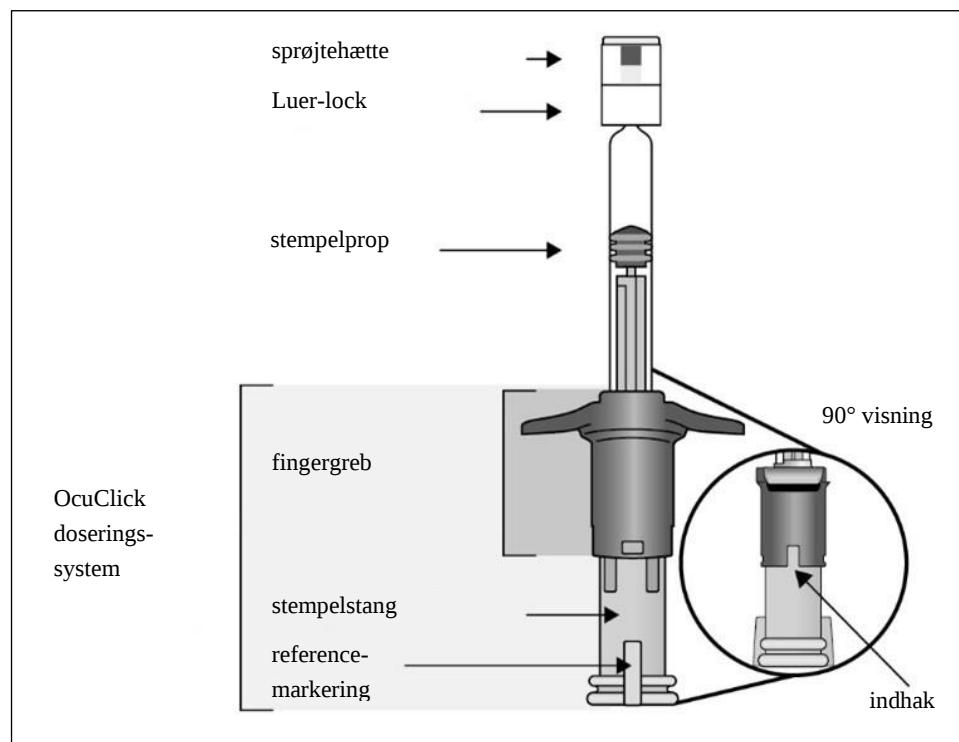
Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

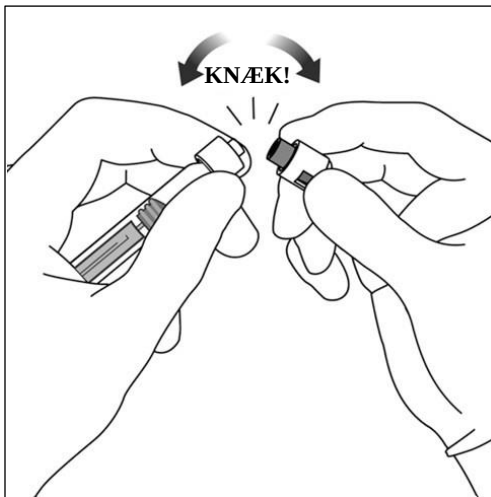
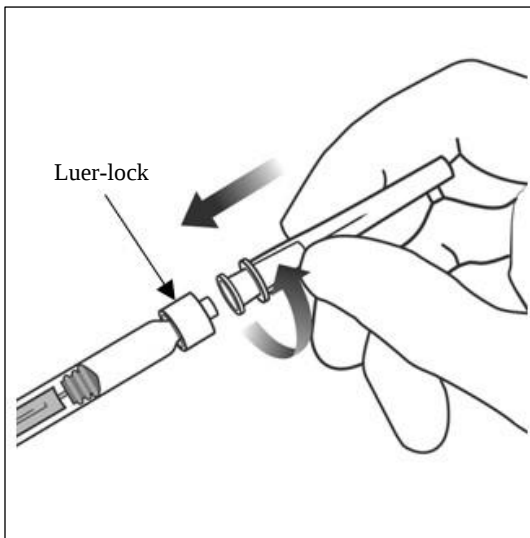
Den fyldte injektionssprøjte med OcuClick doseringssystem er kun til engangsbrug og kun til behandling af et øje. Udtrækning af flere doser fra en enkelt fyldt injektionssprøjte med OcuClick doseringssystem kan øge risikoen for forurening og efterfølgende infektion.

Må ikke bruges, hvis pakningen eller dens komponenter er udløbet, beskadiget eller er blevet manipuleret med. Kontroller etiketten på den fyldte injektionssprøjte med OcuClick doseringssystem for at sikre, at du har den styrke af Eylea, som du har til hensigt at bruge. Det er nødvendigt at bruge den fyldte injektionssprøjte med Eylea 114,3 mg/ml til dosen på 8 mg.

Den intravitreale injektion skal udføres med en 30 G $\times$ $\frac{1}{2}$ "-injektionskanyle (medfølger ikke). Anvendelse af en mindre kanylestørrelse (højere gauge) end den anbefalede injektionskanyle på 30 G $\times$ $\frac{1}{2}$ " kan medføre øget injektionsmodstand.

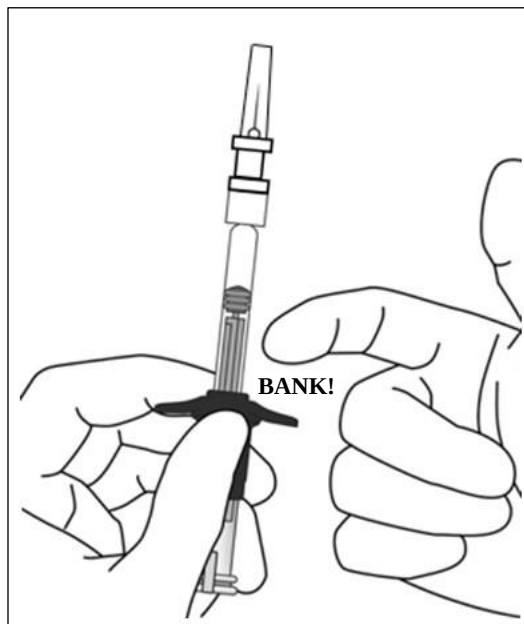
Beskrivelse af fyldt injektionssprøjte med integreret OcuClick doseringssystem



1.	Forberedelse Når du er klar til at administrere Eylea 114,3 mg/ml, åbner du æsken, og du tager den steriliserede blister ud. Træk forsigtigt for at åbne blisteren, så indholdet forbliver sterilt. Opbevar injektionssprøjten på den sterile bakke, indtil du er klar til at sætte injektionskanylen på. Anvend en aseptisk teknik til at udføre trin 2-9.
2.	Tag sprøjten ud Tag sprøjten ud af den steriliserede blister.
3.	Inspicer sprøjten og injektionsvæsken, opløsningen Den fyldte injektionssprøjte må ikke bruges, hvis - der er synlige partikler, uklarhed eller misfarvning - nogle dele af den fyldte injektionssprøjte med OcuClick doseringssystem er beskadigede eller løse - sprøjtehætten er taget af Luer-locken.
4.	Knæk sprøjtehætten af For at knække sprøjtehætten af (den må ikke drejes af) skal du holde sprøjten i den ene hånd og sprøjtehætten mellem tommel- og pegefinger på den anden hånd. Bemærk: Stempelstangen må ikke trækkes tilbage. 
5.	Sæt kanylen på Drej 30 G × ½"-injektionskanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektionssprøjten. 

6. Fjern luftbobler

Kontroller, om der er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad.

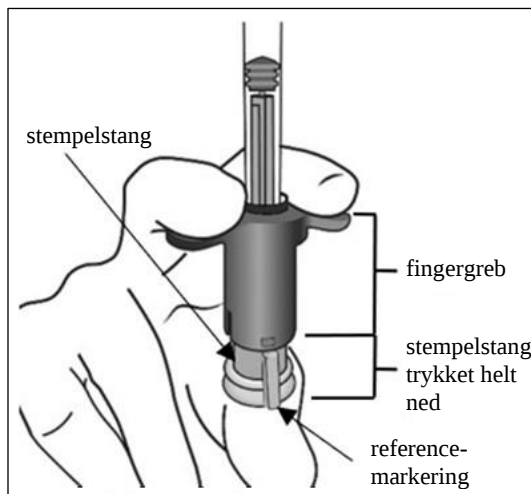
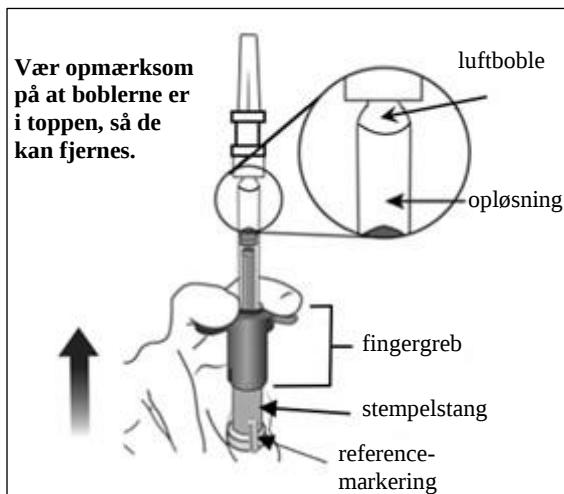


7. Fjern luft og overskydende volumen under priming

Sprøjten har ikke en dosislinje, fordi den er designet til at indstille dosis mekanisk, som forklaret i nedenstående trin.

Priming og indstilling af dosis skal udføres ved at gå igennem de følgende trin.

Alle luftbobler og overskydende lægemiddel fjernes ved at trykke stempelstangen langsomt ned (figur nedenfor til venstre), indtil den stopper, dvs. når referencemarkeringen på stempelstangen støder på fingergrebet (figur nedenfor til højre).



8.	Indstil dosis Drej enden af stempelstangen 90 grader med uret eller mod uret, indtil stempelstangens referencemarkering flugter med indhaket. Du hører muligvis et 'klik'. Bemærk: Nu er udstyret klar til at dosere. Du må ikke trykke stempelstangen ned, før indføring i øjet.	
9.	Administrer injektionen Indfør kanylen svarende til det okulære injektionssted. Injicer opløsningen ved at skubbe stempelstangen ind, indtil den stopper, dvs. indtil referencemarkeringen er helt inde i indhaket. Tryk ikke yderligere, når referencemarkeringen er inde i indhaket. Det er normalt at se en lille mængde restopløsning tilbage i sprøjten.	
10.	Den fyldte injektionssprøjte er kun til administration af en enkeltdosis og til engangsbrug. Efter injektion bortskaffes den brugte sprøjte i en kanyleboks.	

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning

EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. november 2012

Dato for seneste fornyelse: 13. juli 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
 FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

eller

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at lægemiddelovervågningssystemet præsenteret i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen er på plads og fungerer inden og mens lægemidlet er på markedet.

• **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har invilet i at udlevere EU uddannelsesmateriale for Eylea. Før lancering og gennem produktets livscyklus vil indehaveren af markedsføringstilladelsen i hvert medlemsland aftale det endelige uddannelsesmateriale med den nationale kompetente myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, efter diskussion og aftale med den relevante nationale myndighed i hvert medlemsland, hvor Eylea bliver markedsført, at oftalmologiske afdelinger, hvor Eylea forventes at blive brugt, får en opdateret lægeinformationspakke, der indeholder følgende:

- Information til lægen
- Video om intravitreal injektionsprocedure
- Piktogram over intravitreal injektionsprocedure
- Informationspakke til patienten (kun til den voksne population)

Informationen i uddannelsesmateriale til lægen indeholder følgende nøgleelementer:

- Teknik for den intravitreale injektion, herunder brug af en 30 G kanyler, og injektionsvinkel
- Hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug
- Nødvendigheden af at fjerne overskydende volumen i injektionssprøjten, før Eylea injiceres, for at undgå overdosering (kun hos den voksne population)
- Patientovervågning efter den intravitreale injektion, herunder overvågning af synsskarphed og stigning i det intraokulære tryk efter injektion
- Vigtige tegn og symptomer på bivirkninger relateret til intravitreal injektion herunder endoftalmitis, intraokulær inflammation, forhøjet intraokulært tryk, ruptur på retinalt pigmentepitel og katarakt
- Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende effektiv prævention, og gravide kvinder bør ikke få Eylea (kun hos den voksne population).

De følgende elementer er specifikke for indikationen ROP (præmaturitets-retinopati):

- Brug af det pædiatriske doseringsudstyr er obligatorisk
- Behov for korrekt priming af det pædiatriske doseringsudstyr før injektion
- Det pædiatriske doseringsudstyr er kun til engangsbrug

Patientinformationspakken vedrørende uddannelsesmateriale til den voksne population indeholder en patientinformationsvejledning og dennes lyd-version. Patientinformationsvejledningen indeholder følgende nøgleelementer:

- Indlægsseddel
- Hvem bør behandles med Eylea
- Forberedelse til Eylea-behandling
- Hvad sker der efter behandlingen med Eylea

- Vigtige tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger herunder endoftalmitis, intraokulær inflammation, forhøjet intraokulært tryk, ruptur på retinalt pigmentepitel og katarakt
- Hvornår skal man omgående søge hjælp hos den behandlende øjenlæge
- Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende effektiv prævention, og gravide kvinder bør ikke få Eylea.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton****Fylt injektionssprøjte****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i en fylt injektionssprøjte
aflibercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 fylt injektionssprøjte indeholder 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml opløsning (40 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: E 432, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, natriumchlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 fylt injektionssprøjte indeholder 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml opløsning (40 mg/ml).
Giver 1 enkelt dosis på 2 mg/0,05 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravitreal anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Den sterile blisterpakning må kun åbnes i et rent administrationsrum.
Overskydende volumen sprøjtes ud før injektion.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/797/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Skan her for at se hjemmesiden med lokal information: <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-koden med link til indlægssedlen er inkluderet.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING PÅ BLISTER**Fyldt injektionssprøjte****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning
aflibercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml opløsning (40 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml opløsning (40 mg/ml).
Giver 1 enkeltdosis på 2 mg/0,05 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravitreal anvendelse.
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
Den sterile blisterpakning må kun åbnes i et rent administrationsrum.
Overskydende volumen sprøjtes ud før injektion.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/797/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**Etiket****Fyldt injektionssprøjte****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske

aflibercept

Intravitreal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Ekstraherbart volumen på 0,09 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton****Hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i et hætteglas
aflibercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas indeholder 4 mg aflibercept i 0,1 ml opløsning (40 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: E 432, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat,
dinatriumhydrogenphosphatheptahydrat, natriumchlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder 4 mg aflibercept i 0,1 ml opløsning (40 mg/ml).

18 G filterkanyler

Giver 1 enkeltdosis på 2 mg/0,05 ml.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravitreal anvendelse.

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

Overskydende volumen sprøjtes ud før injektion.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/797/002

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Skan her for at se hjemmesiden med lokal information: <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.
QR-koden med link til indlægssedlen er inkluderet.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget for krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
ETIKET
Hætteglas

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske
aflibercept
Intravitreal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Ekstraherbart volumen på 0,1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE - HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning
aflibercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 hætteglas indeholder 30,1 mg aflibercept i 0,263 ml opløsning (114,3 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: saccharose, argininhydrochlorid, histidinhydrochloridmonohydrat, histidin, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder 30,1 mg aflibercept i 0,263 ml opløsning (114,3 mg/ml)

18 G filterkanyler

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravitreal anvendelse

Kun til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

30,1 mg/0,263 ml

Enkeltdosis: 8 mg/0,07 ml

Overskydende volumen sprøjtes ud før injektion.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/12/797/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Skan her for at se hjemmesiden med lokal information: <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.
QR-koden med link til indlægssedlen er inkluderet.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET - HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske
aflibercept
Intravitreal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

30,1 mg/0,263 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE – FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
aflibercept

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

1 fyldt injektionssprøjte indeholder 21 mg aflibercept i 0,184 ml opløsning (114,3 mg/ml)

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: saccharose, argininhydrochlorid, histidinhydrochloridmonohydrat, histidin, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
1 fyldt injektionssprøjte med OcuClick doseringssystem

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravitreal anvendelse
Kun til engangsbrug.
Læs indlægssedlen inden brug.
21 mg/0,184 ml
Enkeltdosis: 8 mg/0,07 ml
Overskydende volumen sprøjtes ud før injektion.
Læs hele brugsanvisningen for at administrere den korrekte dosis.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab. Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/12/797/004

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

Skan her for at se hjemmesiden med lokal information: <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.
QR-koden med link til indlægssedlen er inkluderet.

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
AFTRÆKKELIG ETIKET PÅSAT ÆSKENS INDRE LÅG - FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Eylea 114,3 mg/ml

2. UDLØBSDATO

EXP

3. BATCHNUMMER

Lot

MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTERFOLIE – FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
aflibercept

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

21 mg/0,184 ml

Enkeltdosis: 8 mg/0,07 ml

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET – FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske
aflibercept
Intravitreal anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

21 mg/0,184 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til den voksne patient

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte aflibercept

VOKSNE

Se informationen til forældre/værger til for tidligt fødte spædbørn på den anden side af denne indlægsseddel [relevant for 1 sprog].

Se informationen til forældre/værger til for tidligt fødte spædbørn længere nede på siden [relevant for 2 eller flere sprog].

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Eylea
3. Sådan vil du få Eylea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Eylea er en opløsning, der indsprøjtes i øjet for at behandle øjensygdomme hos voksne, som kaldes

- neovaskulær (våd) aldersrelateret makulær degeneration hos voksne (våd AMD),
- nedsat syn på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion (grenveneokklusion (BRVO) eller centralveneokklusion (CRVO)),
- nedsat syn på grund af diabetisk makulaødem (DME),
- nedsat syn på grund af myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV).

Aflibercept, det aktive stof i Eylea, blokerer for aktiviteten af en gruppe faktorer, der kaldes vaskulær endotelial vækstfaktor A (VEGF-A) og placenta-vækstfaktor (PIGF).

Hos patienter med våd AMD og myopisk CNV er disse vækstfaktorer involveret i den unormale dannelse af nye blodkar i øjet, hvis der er overskud af dem. Disse nye blodkar kan medføre, at der lækkes bestanddele fra blodet ind i øjet, og dette kan evt. beskadige det væv i øjet, der gør dig i stand til at se.

Hos patienter med CRVO sker der en blokering i det største blodkar, som transporterer blod væk fra nethinden. VEGF-niveauerne stiger som en reaktion på dette og forårsager udsivning af væske i nethinden, hvilket medfører hævelse af makula (den del af nethinden, der er ansvarlig for, at vi kan opfatte fine detaljer). Dette kaldes et makulaødem. Når makula er hævet på grund af væske, bliver det centrale syn sløret.

Hos patienter med BRVO er en eller flere grene af det store blodkar, der transporterer blod væk fra nethinden, blokeret. VEGF-niveauerne stiger som en reaktion på dette og forårsager en udsivning af væske i nethinden, hvilket fører til makulaødem.

Diabetisk makulaødem er en hævelse af nethinden, der forekommer hos patienter med sukkersyge på grund af, at blodkarrene i den gule plet (makula) lækker væske. Makula er den del af nethinden, der er ansvarlig for det skarpe syn. Når makula hæver på grund af væske, bliver det centrale syn sløret.

Eylea har vist sig at stoppe væksten af nye unormale blodkar i øjet, der ofte lækker væske eller bløder. Eylea kan hjælpe med at stabilisere og i mange tilfælde forbedre det synstab, der er relateret til våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Eylea

Du vil ikke få Eylea

- hvis du er **allergisk** over for aflibercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eylea (angivet i punkt 6).
- hvis du har en aktiv eller formodet infektion i eller rundt om øjet (okulær eller periokulær infektion).
- hvis du har en alvorlig øjenbetændelse (indikeret ved smerter eller rødmen).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Eylea

- Hvis du har grøn stær.
- Hvis du tidligere har set blinkende lys eller "flyvende fluer", og hvis de "flyvende fluer" pludselig øger i antal eller bliver større.
- Hvis du er blevet opereret, eller der planlægges operation i dit øje i de sidste eller næste fire uger.
- Hvis du har en alvorlig form for CRVO eller BRVO (iskæmisk CRVO eller BRVO), anbefales behandling med Eylea ikke.

Desuden er det vigtigt for dig at vide, at

- Eyleas sikkerhed og virkning ved administration i begge øjne samtidigt ikke er blevet undersøgt, og kan, hvis det anvendes på denne måde, øge risikoen for bivirkninger.
- Injektioner med Eylea kan medføre et øget tryk i øjet (intraokulært tryk) hos nogle patienter inden for 60 minutter efter injektionen. Dette vil blive kontrolleret efter hver injektion.
- Hvis du får betændelse eller inflammation (betændelseslignende tilstand) inden i øjet (endoftalmitis), eller du får andre komplikationer, kan du få øjensmerter, øget ubehag, forværring af øjenrødme, sløret eller nedsat syn og øget lysfølsomhed. Det er vigtigt, at få alle symptomer diagnosticeret og behandlet hurtigst muligt.
- Din øjenlæge vil undersøge, om du har andre risikofaktorer, der kan øge risikoen for rifter i eller løsning af et af lagene bagest i øjet (løsning af eller rift i nethinden eller nethinde-pigment-epitelet). I disse tilfælde skal Eylea gives med forsigtighed.
- Eylea bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn
- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste injektion af Eylea.

Brug af VEGF-hæmmere, stoffer, der ligner det stof, der findes i Eylea, i kroppen (systemisk brug), er muligvis forbundet med risiko for blodpropper (arterielle tromboemboliske bivirkninger), hvilket kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde. Der er en teoretisk risiko for sådanne hændelser, efter at Eylea er blevet indsprøjtet i øjet. Der er begrænsede data for sikkerhed ved behandling af patienter med CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV med tidligere slagtilfælde eller mini-slagtilfælde (transitorisk

iskæmisk anfald) eller hjerteanfald inden for de sidste 6 måneder. Hvis noget af dette gælder for dig, vil du med stor forsigtighed blive behandlet med Eylea.

Der er kun begrænset erfaring ved behandling af

- patienter med DME, der skyldes type I-sukkersyge.
- sukkersygepatienter med meget højt gennemsnitligt blodsukker (HbA1c over 12 %).
- sukkersygepatienter med en øjensygdom forårsaget af sukkersyge, der kaldes proliferativ diabetisk retinopati.

Der er ingen erfaring ved behandling af

- patienter med akutte infektioner.
- patienter med andre øjensygdomme, såsom løsning af nethinden eller et hul i makula.
- sukkersygepatienter med ukontrolleret højt blodtryk.
- ikke-asiatiske patienter med myopisk CNV.
- patienter, der tidligere er blevet behandlet for myopisk CNV.
- patienter med skader uden for den centrale del af makula (ekstrafoveale læsioner) for myopisk CNV.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, kan øjenlægen overveje behandling med Eylea på trods af den manglende erfaring.

Børn og unge

Anvendelsen af Eylea til børn og unge under 18 år for andre indikationer end præmaturitets-retinopati (ROP) er ikke blevet undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Eylea

Fortæl altid øjenlægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet og amning

- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste injektion af Eylea.
- Der er ingen erfaring med at bruge Eylea til gravide kvinder. Eylea bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn. Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du diskutere dette med din øjenlæge inden behandlingen med Eylea.
- Små mængder af Eylea kan udskilles i modermælk. Virkningen på ammede nyfødte/spædbørn som bliver ammet er ukendt. Eylea bør ikke anvendes undersømtidig med amning. Hvis du er en kvinde, der ammer, skal du diskutere dette med lægen inden behandlingen med Eylea.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter din injektion med Eylea kan du opleve nogle midlertidige synsforstyrrelser. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, så længe disse synsforstyrrelser varer ved.

Eylea indeholder

- mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.
- 0,015 mg polysorbat 20 pr. 0,05 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan vil du få Eylea

En øjenlæge med erfaring i at give øjeninjektioner vil indsprøjte Eylea i dit øje under aseptiske (rene og sterile) forhold.

Den anbefalede dosis er 2 mg aflibercept (0,05 ml).
Eylea gives som en injektion i øjet (intravitreal injektion).

Før injektionen vil din øjenlæge anvende et desinficerende øjenbad, så dit øje bliver rensset grundigt, for at forebygge en infektion. Din øjenlæge vil også give dig et lokalbedøvende middel for at reducere eller forhindre smerter, som du kan opleve under injektionen.

Våd AMD

Patienter med våd AMD vil blive behandlet med én injektion om måneden i tre på hinanden følgende måneder, efterfulgt af én injektion efter yderligere to måneder.

Din øjenlæge vil beslutte om behandlingsintervallet mellem injektionerne skal forblive på to måneder eller gradvist forlænges med 2- eller 4-ugers tillægsperioder, hvis din tilstand er stabil. Hvis din tilstand forværres, kan intervallet mellem injektionerne forkortes.

Medmindre der opstår problemer, eller du får anden besked af din øjenlæge, er det ikke nødvendigt, at du bliver undersøgt af øjenlægen mellem injektionerne.

Makulaødem sekundært til RVO (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)

Din øjenlæge vil fastlægge en behandlingsplan, der passer til dig. Din behandling starter med en række månedlige Eylea-injektioner.

Afstanden mellem to injektioner bør ikke være kortere end én måned.

Øjenlægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Eylea, hvis du ikke har nogen gevinst af fortsat behandling.

Behandlingen vil fortsætte med en injektion én gang om måneden, indtil din tilstand er stabil. Det kan være nødvendigt at give 3 eller flere injektioner.

Øjenlægen overvåger, hvordan du reagerer på behandlingen. For at bevare en stabil tilstand kan øjenlægen fortsætte behandlingen ved gradvist at øge tiden mellem injektionerne. Hvis din tilstand begynder at blive forværret, når intervallet mellem behandlinger øges, vil øjenlægen afkorte intervallet derefter.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, fastlægger din øjenlæge en plan for efterfølgende undersøgelser og behandlinger.

Diabetisk makulaødem (DME)

Patienter med DME vil blive behandlet med én injektion om måneden i de første fem på hinanden følgende måneder, efterfulgt af én injektion hver anden måned.

Behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller justeres efter behov baseret på øjenlægens undersøgelse. Din øjenlæge vil bestemme forløbet af de opfølgende undersøgelser.

Øjenlægen kan vælge at stoppe med behandlingen med Eylea, hvis det viser sig, at du ikke har gevinst af fortsat behandling.

Myopisk CNV

Patienter med myopisk CNV vil blive behandlet med en enkelt injektion. Du vil kun få flere injektioner, hvis de undersøgelser, din øjenlæge foretager, viser, at din sygdom ikke er blevet bedre.

Intervallet mellem to injektioner bør ikke være kortere end én måned.

Hvis din sygdom forsvinder og igen vender tilbage, kan din øjenlæge genstarte behandlingen.

Din øjenlæge vil fastlægge en plan for opfølgende undersøgelser.

En detaljeret brugsanvisning kan ses sidst i indlægssedlen under ”Sådan forberedes og administreres Eylea til voksne”.

Hvis en dosis af Eylea springes over

Aftal et nyt besøg for undersøgelse og injektion.

Hvis du holder op med Eylea-behandlingen

Kontakt øjenlægen, før du holder op med behandlingen.

Spørg øjenlægen, hvis der er noget, du er i tvivl om, om anvendelsen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan muligvis forekomme **allergiske reaktioner** (overfølsomhed). **Disse kan være alvorlige og kræve, at du kontakter lægen øjeblikkeligt.**

I forbindelse med injektion af Eylea kan der på grund af injektionsproceduren optræde nogle bivirkninger, der påvirker øjnene. Nogle af disse kan være **alvorlige**, herunder **blindhed, en alvorlig infektion eller betændelse i øjet** (endoftalmitis), **løsning af nethinden eller rift eller blødning i nethinden** (det lysfølsomme lag bag i øjet (nethindeløsning eller rift i nethinden)), **uklarhed i linsen** (katarakt), **blødning i øjet** (blødning i glaslegemet), **løsning af den geléagtige substans i øjet fra nethinden** (glaslegemeløsning) og **stigning i trykket i øjet**, se punkt 2. Disse alvorlige bivirkninger, der påvirker øjnene, forekom ved færre end 1 ud af 1.900 injektioner i kliniske studier.

Hvis du oplever pludseligt nedsat syn eller øget smerte og rødme i øjet efter din injektion, **skal du kontakte lægen øjeblikkeligt.**

Liste over bivirkninger

Følgende er en liste over de bivirkninger, der er indberettet som værende muligvis relaterede til injektionsproceduren eller medicinen. Bliv ikke bekymret; det er ikke sikkert, at du får nogen af disse bivirkninger. Tal altid med din læge, hvis du har mistanke om eventuelle bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

- forringet syn
- blødning bagerst i øjet (retinalblødning)
- blodskudt øje på grund af blødning fra de små blodkar i øjets ydre lag (konjunktivalblødning)
- øjensmerter

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- løsning af eller rift i et af lagene bag i øjet, hvilket giver lysglimt, der bevæger sig som flyvende fluer og nogle gange udvikler sig til synstab (løsning eller rift i det retinale-pigment-epitel*/nethindeløsning/rift)
 - * Rift i det retinale-pigment-epitel er forbundet med våd AMD; kun observeret hos patienter med våd AMD.
- nedbrydning af nethinden (medfører synsforstyrrelser)
- blødning i øjet (blødning i glaslegemet)
- visse former for uklarhed af linsen (katarakt)
- beskadigelse af øjeæblets yderste lag (hornhinden)
- stigning af trykket inden i øjet

- små pletter i synsfeltet ("flyvende fluer")
- løsning af den geléagtige substans inde i øjet fra nethinden (glaslegemeløsning, hvilket medfører lysglimt/og eller flyvende fluer)
- en følelse af at have noget i øjet
- øget tåredannelse
- hævelse af øjenlåget
- blødning på injektionsstedet
- rødt øje

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- allergiske reaktioner (overfølsomhed)**
 - o ** Der blev set allergiske reaktioner såsom udslæt, kløe (pruritus), nældefeber (urticaria) og få tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner).
- alvorlig inflammation (betændelseslignende reaktion) eller betændelse inden i øjet (endoftalmatitis)
- betændelse i regnbuehinden eller andre dele af øjet (iritis, uveitis, iridocyklitis, reaktion i forreste kammer)
- unormal fornemmelse i øjet
- irritation af øjenlåget
- hævelse af øjeæblets yderste lag (hornhinden)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- blindhed
- uklarhed i linsen på grund af en skade (traumatisk katarakt)
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i den geléagtige substans inden i øjet
- pus i øjet

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- betændelse i den hvide del af øjet forbundet med rødme og smerte (skleritis)

I kliniske studier var der en øget forekomst af blødning fra de små blodkar i de ydre lag af øjet (konjunktival blødning) hos patienter med våd AMD, der fik blodfortyndende medicin. Den øgede forekomst var sammenlignelig mellem patienter behandlet med ranibizuman og Eylea.

Brug af VEGF-hæmmere, stoffer, der ligner det stof, der findes i Eylea, i kroppen (systemisk brug) er muligvis forbundet med risiko for blodpropper, der blokerer blodkar (arterielle trombotiske bivirkninger), hvilket kan medføre hjerteslag eller slagtilfælde. Der er en teoretisk risiko for sådanne hændelser efter injektion af Eylea i øjet.

Som med alle proteiner, der anvendes i behandlingsøjemed, er der en mulighed for en immunreaktion (dannelse af antistoffer) ved anvendelse af Eylea.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen [via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

- Den uåbnede blister kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.
- Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eylea indeholder:

- Aktivt stof: aflibercept. En fyldt injektionssprøjte indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 0,09 ml svarende til mindst 3,6 mg aflibercept. En fyldt injektionssprøjte giver en dosis på 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 20 (E 432), natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (til justering af pH), dinatriumhydrogenphosphatseptahydrat (til justering af pH), natriumchlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker.

Se 'Eylea indeholder' i punkt 2 for flere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

Eylea er en injektionsvæske, opløsning (injektion) i en fyldt injektionssprøjte. Opløsningen er farveløs til let gul.

Pakningsstørrelse 1 stk. fyldt injektionssprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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: +31-23-799 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Skan her for at se hjemmesiden med lokal information: <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-koden med link til indlægssedlen er inkluderet.

<-----

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Sådan forberedes og administreres Eylea til voksne

Den fyldte injektionssprøjte må kun anvendes **til behandling af et enkelt øje**.

Det sterile fyldte blisterkort med injektionssprøjte må ikke åbnes uden for det rene rum, hvor administrationen finder sted.

Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml). Det overskydende volumen skal kasseres inden administration.

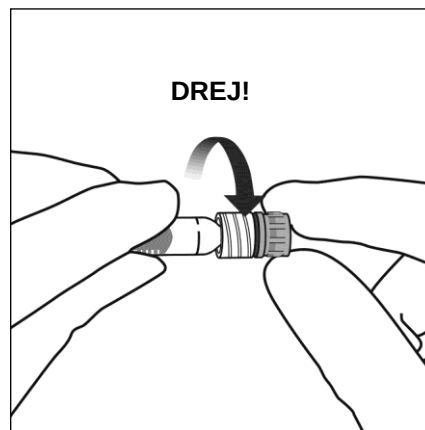
Før injektion skal injektionsvæsken inspiceres visuelt for fremmedlegemer, misfarvning eller enhver forandring i det fysiske udseende. Produktet bortskaffes, hvis en af disse observeres.

Den uåbnede blister kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer. Efter at blisteren er åbnet, fortsættes proceduren under aseptiske betingelser.

Der skal bruges en 30 G x ½"-kanyle til intravitreal injektion.

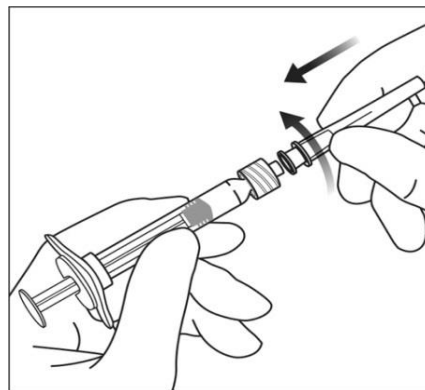
Brugsanvisning til fyldt injektionssprøjte:

1. Når du er klar til at administrere Eylea, åbner du æsken, og fjerner den steriliserede blister. Blisteren åbnes forsigtigt, så indholdet forbliver sterilt. Opbevar injektionssprøjten på den sterile bakke, indtil du er klar til at samle den.
2. Injektionssprøjten fjernes fra den steriliserede blister ved at bruge en aseptisk teknik.
3. Hold injektionssprøjten i én hånd for at fjerne låget på injektionssprøjten, mens den anden hånd bruges til at gribe fat i låget på injektionssprøjten med tommel- og pegefinger. Bemærk: Du skal dreje låget på injektionssprøjten af (må ikke brækkes).

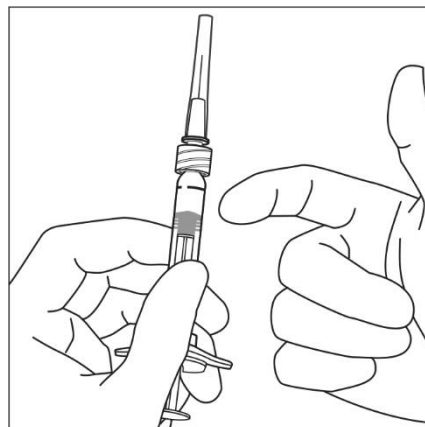


4. For at bibeholde produktets sterilitet må stemplet ikke trækkes tilbage.

5. Med en aseptisk teknik drejes kanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektionssprøjten.

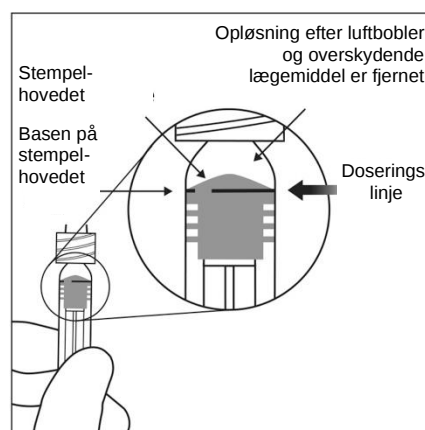
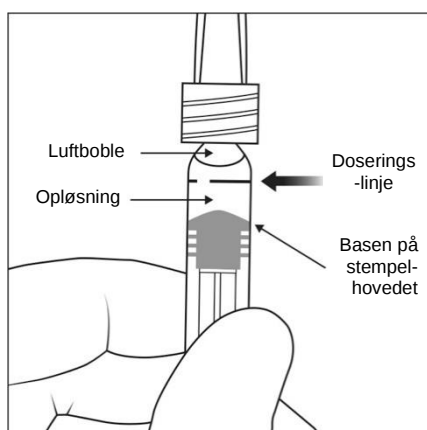


6. Kontroller, om det er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad.



7. Fjern alle bobler og **sprøjt overskydende lægemiddel ud ved langsomt at trykke stemplet ned, så basen på stempelhovedet (ikke spidsen af stempelhovedet) er på linje med doseringslinjen på injektionssprøjten** (svarer til 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept).

Bemærk: Denne præcise placering af stemplet er meget vigtig, da en ukorrekt placering af stemplet kan føre til injektion af mere eller mindre opløsning end den anbefalede dosis.



8. Injicér samtidig med at stemplet forsigtigt presses ned og med konstant tryk. Pres ikke yderligere, når stemplet rammer bunden af injektionssprøjten. **Benyt ikke den resterende opløsning, som kan ses i injektionssprøjten.**
9. Den fyldte injektionssprøjte er kun til engangsbrug. Ekstraktion af flere doser fra én fyldt injektionssprøjte kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til forældre/værger for for tidligt fødte spædbørn

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i en fyldt injektionssprøjte aflibercept

FOR TIDLIGT FØDTE SPÆDBØRN

Se informationen til voksne på den anden side af denne indlægsseddel [relevant for 1 sprog].

Se informationen til voksne øverst på siden [relevant for 2 eller flere sprog].

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden spædbarnet begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg spædbarnets læge, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt spædbarnets læge, hvis du bemærker symptomer på bivirkninger, herunder mulige symptomer og bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før spædbarnet begynder at få Eylea
3. Sådan får spædbarnet Eylea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Eylea er en opløsning, der sprøjtes ind i øjet. Eylea tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antineovaskulariseringsstoffer. Det indeholder det aktive stof, der kaldes aflibercept.

Eylea anvendes til for tidligt fødte spædbørn til at behandle en øjensygdom, der kaldes præmaturitets-retinopati (ROP). Spædbørn med ROP har unormal vækst af nye blodkar bagest i øjet (nethinden) induceret af vaskulær endotelial vækstfaktor (VEGF). Dette kan forårsage synsnedsættelse og i svære tilfælde permanent blindhed.

Aflibercept, det aktive stof i Eylea, blokerer for aktiviteten af en gruppe faktorer, der kaldes vaskulær endotelial vækstfaktor A (VEGF-A) og placentar-vækstfaktor (PIGF).

Eylea har vist sig at stoppe væksten af nye unormale blodkar i øjet, der ofte lækker væske eller bløder. Eylea kan hjælpe med at stabilisere og i mange tilfælde forbedre det synstab, der er relateret til ROP.

2. Det skal du vide, før spædbarnet begynder at få Eylea

Spædbarnet vil ikke få Eylea hvis han eller hun

- er **allergisk** over for aflibercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eylea (angivet i punkt 6).
- har en aktiv eller formodet infektion i eller rundt om øjet (okulær eller periokulær infektion).
- har alvorlig øjenbetændelse (indikeret ved smerter eller rødmen).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt spædbarnets læge, før spædbarnet får Eylea

- Hvis spædbarnet er blevet opereret indenfor de sidste 4 uger, eller der planlægges operation i spædbarnets øje indenfor de næste fire uger.

Desuden er det vigtigt for dig at vide, at

- Injektioner med Eylea kan medføre et øget tryk i øjet (intraokulært tryk) hos nogle patienter inden for 60 minutter efter injektionen. Dette vil blive kontrolleret af spædbarnets læge efter hver injektion.
- Hvis spædbarnet udvikler betændelse eller inflammation (betændelseslignende tilstand) inde i øjet (endofthalmitis), eller spædbarnet får andre komplikationer, kan spædbarnet få **rødme/irritation i øjet, øjenflåd, hævede øjenlåg og øget lysfølsomhed**. Det er vigtigt, at få alle symptomer diagnosticeret og behandlet hurtigst muligt.
Fortæl straks spædbarnets læge, hvis spædbarnet udvikler de beskrevne tegn eller symptomer.
- Spædbarnets læge vil undersøge, om spædbarnet har andre risikofaktorer, der kan øge risikoen for en rift eller løsning af et af lagene bagest i øjet (løsning af eller rift i nethinden). I disse tilfælde skal Eylea gives med forsigtighed.

Brug af VEGF-hæmmere i kroppen (systemisk brug), stoffer der ligner det stof der findes i Eylea, er muligvis forbundet med risiko for blodpropper (arterielle tromboemboliske bivirkninger), hvilket kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde. Der er en teoretisk risiko for sådanne hændelser, efter at Eylea er blevet indsprøjtet i øjet.

Der er ingen erfaring ved behandling af

- patienter med akutte infektioner.
- patienter med andre øjensygdomme, såsom løsning af nethinden eller et hul i makula.

Hvis noget af det ovenstående gælder for spædbarnet, kan spædbarnets læge overveje behandling med Eylea på trods af den manglende erfaring.

Brug af anden medicin sammen med Eylea

Fortæl altid spædbarnets læge, hvis spædbarnet får anden medicin, for nylig har fået anden medicin eller planlægger at få anden medicin.

Eylea indeholder

- mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.
- 0,003 mg polysorbat 20 pr. 0,01 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis dit barn har nogen kendte allergier.

3. Sådan får spædbarnet Eylea

En øjenlæge med erfaring i at give øjeninjektioner vil sprøjte Eylea ind i spædbarnets øje under aseptiske (rene og sterile) forhold.

Den anbefalede dosis er 0,4 mg aflibercept (0,01 ml).

Eylea gives som en injektion i spædbarnets øje (intravitreal injektion).

Før injektionen vil spædbarnets læge anvende et desinficerende middel, så spædbarnets øje bliver rensed grundigt, for at forebygge en infektion. Spædbarnets læge vil også give spædbarnet et lokalbedøvende middel for at reducere eller forhindre smerter, som spædbarnet kan opleve under injektionen.

Behandlingen startes med en enkelt injektion pr. øje, og kan gives i det andet øje den samme dag. Spædbarnets læge vil overvåge tilstanden af spædbarnets øje/øjne. Afhængigt af hvordan spædbarnet reagerer på behandlingen, vil spædbarnets læge beslutte, om og hvornår yderligere behandling er

nødvendig. Behandlingsintervallet mellem de 2 doser injiceret i det samme øje skal være mindst 4 uger.

En detaljeret brugsanvisning kan ses sidst i indlægssedlen under ”Sådan forberedes og administreres Eylea til for tidligt fødte spædbørn”.

Hvis spædbarnet holder op med at få Eylea

Hvis du overvejer at stoppe spædbarnets behandling med Eylea, skal du diskutere det med spædbarnets læge ved dit næste besøg. Spædbarnets læge vil rådgive dig og beslutte hvor længe spædbarnet skal behandles med Eylea.

Spørg spædbarnets læge, hvis der er noget, du er i tvivl om vedrørende anvendelsen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Bivirkninger rapporteret hos mere end ét for tidligt født spædbarn var

- **løsning af laget bag i øjet** (nethindeløsning)
- **blødning bag i øjet** (nethindeblødning)
- **blodskudt øje** på grund af blødning fra små blodkar i øjets ydre lag (konjunktivalblødning)
- **blødning på injektionsstedet**
- **stigning af trykket i øjet**
- **hævelse af øjenlåget** (øjenlågsødem)

Yderligere bivirkninger, der er blevet observeret med Eylea **hos voksne** er anført nedenfor. Disse bivirkninger kan også forekomme hos for tidligt fødte spædbørn

- **allergiske reaktioner** (overfølsomhed).

Disse kan være alvorlige og kræve, at du kontakter spædbarnets læge øjeblikkeligt.

Bivirkninger, der påvirker øjnene på grund af injektionsproceduren kan være **alvorlige**, herunder

- **blindhed**
- en alvorlig **infektion eller betændelse i øjet** (endofthalmitis)
- **løsning af nethinden, rift eller blødning i nethinden** (det lysfølsomme lag bag i øjet (nethindeløsning eller rift i nethinden)
- **uklarhed i linsen** (katarakt)
- **blødning i øjet** (blødning i glaslegemet)
- **løsning af den geléagtige struktur i øjet fra nethinden** (glaslegemeløsning)
- **stigning i trykket i øjet** (øget intraokulært tryk), se punkt 2

Disse alvorlige bivirkninger, der påvirker øjnene, forekom ved færre end 1 ud af 1.900 injektioner i kliniske studier hos voksne.

Det er vigtigt at identificere og behandle alvorlige bivirkninger, såsom infektion inden i øjet eller nethindeløsning så hurtigt som muligt.

Fortæl det straks til spædbarnets læge, hvis du bemærker symptomer i spædbarnets øje efter injektion, såsom

- **rødme/irritation**
- **øjenflåd**
- **hævede øjenlåg**
- **øget lysfølsomhed**

Andre bivirkninger observeret hos voksne er beskrevet nedenfor.

Liste over bivirkninger

Følgende er en liste over de bivirkninger, der er indberettet som værende muligvis relaterede til injektionsproceduren eller medicinen. Bliv ikke bekymret; det er ikke sikkert, at spædbarnet får nogen af disse bivirkninger. Tal altid med spædbarnets læge, hvis du har mistanke om eventuelle bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

- forringet syn
- blødning bagerst i øjet (nethindeblødning)
- blodskudt øje på grund af blødning fra de små blodkar i øjets ydre lag (konjunktivalblødning)
- øjensmerter

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- løsning af eller rift i et af lagene bag i øjet, hvilket giver lysglimt, der bevæger sig som flyvende fluer og nogle gange udvikler sig til synstab (løsning eller rift i det retinale pigment-epitel* eller nethindeløsning/rift)
 - o * Rift i nethinde-pigment-epitelet vides at være forbundet med våd AMD; kun observeret hos patienter med våd AMD.
- funktionstab af nethinden (medfører synsforstyrrelser)
- blødning i øjet (blødning i glaslegemet)
- flere former for uklarhed af linsen (katarakt)
- beskadigelse af øjeæblets yderste lag (hornhinden)
- stigning af trykket inden i øjet
- små pletter i synsfeltet ("flyvende fluer")
- løsning af den geléagtige struktur inde i øjet fra nethinden (glaslegemeløsning, hvilket medfører lysglimt/og eller flyvende fluer)
- fremmedlegemefornemmelse (en følelse af at have noget i øjet)
- øget tåredannelse
- hævelse af øjenlåget
- blødning på injektionsstedet
- rødt øje

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- allergiske reaktioner (overfølsomhed)**
 - o ** Der blev set allergiske reaktioner såsom udslæt, kløe (pruritus), nældefeber (urticaria) og få tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner).
- alvorlig inflammation (betændelseslignende reaktion) eller betændelse inden i øjet (endoftalmatitis)
- betændelse i regnbuehinden eller andre dele af øjet (iritis, uveitis, iridocyklitis, reaktion i forreste kammer)
- unormal fornemmelse i øjet
- irritation af øjenlåget
- hævelse af øjeæblets yderste lag (hornhinden)

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- blindhed
- uklarhed i linsen på grund af en skade (traumatisk katarakt)
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i den geléagtige struktur inden i øjet
- pus i øjet

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- betændelse i den hvide del af øjet forbundet med rødme og smerte (skleritis)

Brug af VEGF-hæmmere i kroppen (systemisk brug), stoffer der ligner det stof der findes i Eylea, er muligvis forbundet med risiko for blodpropper, der blokerer blodkar (arterielle trombotiske bivirkninger), hvilket kan medføre hjerteslag eller slagtilfælde. Der er en teoretisk risiko for sådanne hændelser efter injektion af Eylea i øjet.

Som med alle proteiner, der anvendes i behandlingsøjemed, er der en mulighed for en immunreaktion (dannelse af antistoffer) ved anvendelse af Eylea.

Hvis du har spørgsmål om bivirkninger, bedes du spørge spædbarnets læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du observerer bivirkninger, bør du tale med spædbarnets læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen **via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Den uåbnede blister kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.
- Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eylea indeholder:

- Aktivt stof: aflibercept. En fyldt injektionssprøjte indeholder et ekstrarerbart volumen på mindst 0,09 ml svarende til mindst 3,6 mg aflibercept. En fyldt injektionssprøjte giver en enkelt dosis på 0,4 mg aflibercept i 0,01 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 20 (E 432), natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (til justering af pH), dinatriumhydrogenphosphat heptahydrat (til justering af pH), natriumchlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker.

Se 'Eylea indeholder' i punkt 2 for flere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

Eylea er en injektionsvæske, opløsning (injektion) i en fyldt injektionssprøjte. Opløsningen er farveløs til let gul.

Pakningsstørrelse 1 stk. fyldt injektionssprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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: +31-23-799 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Skan her for at se hjemmesiden med lokal information: <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-koden med link til indlægssedlen er inkluderet.

<-----

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Sådan forberedes og administreres Eylea til for tidligt fødte spædbørn

Den fyldte injektionssprøjte må kun anvendes **til behandling af et enkelt øje**. Optrækning af flere doser fra én fyldt injektionssprøjte kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion.

Det sterile fyldte blisterkort med injektionssprøjte må ikke åbnes uden for det rene rum, hvor administrationen finder sted. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Den fyldte injektionssprøjte indeholder mere end den anbefalede dosis på 0,4 mg aflibercept (svarende til 0,01 ml). Til behandling af for tidligt fødte spædbørn skal PICLEO pædiatrisk doseringsudstyr i kombination med den fyldte sprøjte anvendes til administration af en enkeltdosis på 0,4 mg aflibercept (svarende til 0,01 ml). Se følgende punkt ”**Brugsanvisning til fyldt injektionssprøjte**”.

Før injektion skal injektionsvæsken inspiceres visuelt for fremmedlegemer, misfarvning eller enhver forandring i det fysiske udseende. Produktet bortskaffes, hvis en af disse observeres.

Den uåbnede blister kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer. Efter at blisteren er åbnet, fortsættes proceduren under aseptiske betingelser. Der skal bruges en 30 G x ½”-kanyle til intravitreal injektion.

Brugsanvisning til fyldt injektionssprøjte:

For at forberede den fyldte injektionssprøjte til administration til for tidligt fødte spædbørn skal trin 1 og 2 nedenfor følges, og brugsanvisningen, der medfølger i pakningen med PICLEO pædiatrisk doseringsudstyr skal også følges.

1. Når du er klar til at administrere Eylea, åbner du æsken og fjerner den steriliserede blister. Blisteren åbnes forsigtigt, så indholdet forbliver sterilt. Opbevar injektionssprøjten på den sterile bakke, indtil du er klar til at samle den.
2. Injektionssprøjten fjernes fra den steriliserede blister med aseptisk teknik.

Indlægsseddel: Information til patienten

Eylea 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i et hætteglas aflibercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Eylea
3. Sådan vil du få Eylea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Eylea er en opløsning, der indsprøjtes i øjet for at behandle øjensygdomme hos voksne, som kaldes

- neovaskulær (våd) aldersrelateret makulær degeneration hos voksne (våd AMD),
- nedsat syn på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion (grenveneokklusion (BRVO) eller centralveneokklusion (CRVO)),
- nedsat syn på grund af diabetisk makulaødem (DME),
- nedsat syn på grund af myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV).

Aflibercept, det aktive stof i Eylea, blokerer for aktiviteten af en gruppe faktorer, der kaldes vaskulær endotelial vækstfaktor A (VEGF-A) og placenta-vækstfaktor (PIGF).

Hos patienter med våd AMD og myopisk CNV er disse vækstfaktorer involveret i den unormale dannelse af nye blodkar i øjet, hvis der er overskud af dem. Disse nye blodkar kan medføre, at der lækkes bestanddele fra blodet ind i øjet, og dette kan evt. beskadige det væv i øjet, der gør dig i stand til at se.

Hos patienter med CRVO sker der en blokering i det største blodkar, som transporterer blod væk fra nethinden. VEGF-niveauerne stiger som en reaktion på dette og forårsager udsivning af væske i nethinden, hvilket medfører hævelse af makula (den del af nethinden, der er ansvarlig for, at vi kan opfatte fine detaljer). Dette kaldes et makulaødem. Når makula er hævet på grund af væske, bliver det centrale syn sløret.

Hos patienter med BRVO er en eller flere grene af det store blodkar, der transporterer blod væk fra nethinden, blokeret. VEGF-niveauerne stiger som en reaktion på dette og forårsager en udsivning af væske i nethinden, hvilket fører til makulaødem.

Diabetisk makulaødem er en hævelse af nethinden, der forekommer hos patienter med sukkersyge på grund af, at blodkarrene i den gule plet (makula) lækker væske. Makula er den del af nethinden, der er ansvarlig for det skarpe syn. Når makula hæver på grund af væske, bliver det centrale syn sløret.

Eylea har vist sig at stoppe væksten af nye unormale blodkar i øjet, der ofte lækker væske eller bløder. Eylea kan hjælpe med at stabilisere og i mange tilfælde forbedre det synstab, der er relateret til våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Eylea

Du vil ikke få Eylea

- hvis du er allergisk over for aflibercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eylea (angivet i punkt 6).
- hvis du har en aktiv eller formodet infektion i eller rundt om øjet (okulær eller periokulær infektion).
- hvis du har en alvorlig øjenbetændelse (indikeret ved smerter eller rødmen).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du får Eylea:

- Hvis du har grøn stær.
- Hvis du tidligere har set blinkende lys eller ”flyvende fluer”, og hvis de ”flyvende fluer” pludselig øger i antal eller bliver større.
- Hvis du er blevet opereret, eller der planlægges operation i dit øje i de sidste eller næste fire uger.
- Hvis du har en alvorlig form for CRVO eller BRVO (iskæmisk CRVO eller BRVO), anbefales behandling med Eylea ikke.

Desuden er det vigtigt for dig at vide, at:

- Eyleas sikkerhed og virkning ved administration i begge øjne samtidigt ikke er blevet undersøgt, og kan, hvis det anvendes på denne måde, øge risikoen for bivirkninger.
- Injektioner med Eylea kan medføre et øget tryk i øjet (intraokulært tryk) hos nogle patienter inden for 60 minutter efter injektionen. Dette vil blive kontrolleret efter hver injektion.
- Hvis du får betændelse eller inflammation (betændelseslignende tilstand) inden i øjet (endoftalmitis), eller du får andre komplikationer, kan du få øjensmerter, øget ubehag, forværring af øjenrødme, sløret eller nedsat syn og øget lysfølsomhed. Det er vigtigt, at få alle symptomer diagnosticeret og behandlet hurtigst muligt.
- Din øjenlæge vil undersøge, om du har andre risikofaktorer, der kan øge risikoen for rifter i eller løsning af et af lagene bagest i øjet (løsning af eller rift i nethinden eller nethinde-pigment-epitelet). I disse tilfælde skal Eylea gives med forsigtighed.
- Eylea bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn
- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste injektion af Eylea.

Brug af VEGF-hæmmere, stoffer, der ligner det stof, der findes i Eylea, i kroppen (systemisk brug), er muligvis forbundet med risiko for blodpropper (arterielle tromboemboliske bivirkninger), hvilket kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde. Der er en teoretisk risiko for sådanne hændelser, efter at Eylea er blevet indsprøjet i øjet. Der er begrænsede data for sikkerhed ved behandling af patienter med CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV med tidligere slagtilfælde eller mini-slagtilfælde (transitorisk iskæmisk anfald) eller hjerteanfald inden for de sidste 6 måneder. Hvis noget af dette gælder for dig, vil du med stor forsigtighed blive behandlet med Eylea.

Der er kun begrænset erfaring ved behandling af

- patienter med DME, der skyldes type I-sukkersyge.
- sukkersygepatienter med meget højt gennemsnitligt blodsukker (HbA1c over 12 %).
- sukkersygepatienter med en øjensygdom forårsaget af sukkersyge, der kaldes proliferativ diabetisk retinopati.

Der er ingen erfaring ved behandling af

- patienter med akutte infektioner.
- patienter med andre øjensygdomme, såsom løsning af nethinden eller et hul i makula.
- sukkersygepatienter med ukontrolleret højt blodtryk.
- ikke-asiatiske patienter med myopisk CNV.
- patienter, der tidligere er blevet behandlet for myopisk CNV.
- patienter med skader uden for den centrale del af makula (ekstrafoveale læsioner) for myopisk CNV.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, kan øjenlægen overveje behandling med Eylea på trods af den manglende erfaring.

Børn og unge

Anvendelsen af Eylea til børn eller unge under 18 år er ikke blevet undersøgt, da våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV hovedsageligt forekommer hos voksne. Dets brug er derfor ikke relevant til denne aldersgruppe.

Brug af anden medicin sammen med Eylea

Fortæl altid øjenlægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Graviditet og amning

- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste injektion af Eylea.
- Der er ingen erfaring med at bruge Eylea til gravide kvinder. Eylea bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn. Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du diskutere dette med din øjenlæge inden behandlingen med Eylea.
- Små mængder af Eylea kan udskilles i modermælk. Virkningen på ammede nyfødte/spædbørn som bliver ammet er ukendt. Eylea bør ikke anvendes undersamtidig med amning. Hvis du er en kvinde, der ammer, skal du diskutere dette med lægen inden behandlingen med Eylea.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter din injektion med Eylea kan du opleve nogle midlertidige synsforstyrrelser. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, så længe disse synsforstyrrelser varer ved.

Eylea indeholder

- mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.
- 0,015 mg polysorbat 20 pr. 0,05 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan vil du få Eylea

En øjenlæge med erfaring i at give øjeninjektioner vil indsprøjte Eylea i dit øje under aseptiske (rene og sterile) forhold.

Den anbefalede dosis er 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Eylea gives som en injektion i øjet (intravitreal injektion).

Før injektionen vil din øjenlæge anvende et desinficerende øjenbad, så dit øje bliver rensset grundigt, for at forebygge en infektion. Din øjenlæge vil også give dig et lokalbedøvende middel for at reducere eller forhindre smerter, som du kan opleve under injektionen.

Våd AMD

Patienter med våd AMD vil blive behandlet med én injektion om måneden i tre på hinanden følgende måneder, efterfulgt af én injektion efter yderligere to måneder.

Din øjenlæge vil beslutte om behandlingsintervallet mellem injektionerne skal forblive på to måneder eller gradvist forlænges med 2- eller 4-ugers tillægsperioder, hvis din tilstand er stabil. Hvis din tilstand forværres, kan intervallet mellem injektionerne forkortes.

Medmindre der opstår problemer, eller du får anden besked af din øjenlæge, er det ikke nødvendigt, at du bliver undersøgt af øjenlægen mellem injektionerne.

Makulaødem sekundært til RVO (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)

Din øjenlæge vil fastlægge en behandlingsplan, der passer til dig. Din behandling starter med en række månedlige Eylea-injektioner.

Afstanden mellem to injektioner bør ikke være kortere end én måned.

Øjenlægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Eylea, hvis du ikke har nogen gavn af fortsat behandling.

Behandlingen vil fortsætte med en injektion én gang om måneden, indtil din tilstand er stabil. Det kan være nødvendigt at give 3 eller flere injektioner.

Øjenlægen overvåger, hvordan du reagerer på behandlingen. For at bevare en stabil tilstand kan øjenlægen fortsætte behandlingen ved gradvist at øge tiden mellem injektionerne. Hvis din tilstand begynder at blive forværret, når intervallet mellem behandlinger øges, vil øjenlægen afkorte intervallet derefter.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, fastlægger din øjenlæge en plan for efterfølgende undersøgelser og behandlinger.

Diabetisk makulaødem (DME)

Patienter med DME vil blive behandlet med én injektion om måneden i de første fem på hinanden følgende måneder, efterfulgt af én injektion hver anden måned.

Behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller justeres efter behov baseret på øjenlægens undersøgelse. Din øjenlæge vil bestemme forløbet af de opfølgende undersøgelser.

Øjenlægen kan vælge at stoppe med behandlingen med Eylea, hvis det viser sig, at du ikke har gavn af fortsat behandling.

Myopisk CNV

Patienter med myopisk CNV vil blive behandlet med en enkelt injektion. Du vil kun få flere injektioner, hvis de undersøgelser, din øjenlæge foretager, viser, at din sygdom ikke er blevet bedre.

Intervallet mellem to injektioner bør ikke være kortere end én måned.

Hvis din sygdom forsvinder og igen vender tilbage, kan din øjenlæge genstarte behandlingen.

Din øjenlæge vil fastlægge en plan for opfølgende undersøgelser.

Hvis en dosis af Eylea springes over

Aftal et nyt besøg for undersøgelse og injektion.

Hvis du holder op med Eylea-behandlingen

Kontakt øjenlægen, før du holder op med behandlingen.

Spørg øjenlægen, hvis der er noget, du er i tvivl om, om anvendelsen af dette lægemiddel.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan muligvis forekomme **allergiske reaktioner** (overfølsomhed). **Disse kan være alvorlige og kræve, at du kontakter lægen øjeblikkeligt.**

I forbindelse med injektion af Eylea kan der på grund af injektionsproceduren optræde nogle bivirkninger, der påvirker øjnene. Nogle af disse kan være **alvorlige**, herunder **blindhed, en alvorlig infektion eller betændelse i øjet** (endoftalmatitis), **løsning af nethinden eller rift eller blødning i nethinden** (det lysfølsomme lag bag i øjet (nethindeløsning eller rift i nethinden)), **uklarhed i linsen** (katarakt), **blødning i øjet** (blødning i glaslegemet), **løsning af den geléagtige substans i øjet fra nethinden** (glaslegemeløsning) og **stigning i trykket i øjet**, se punkt 2. Disse alvorlige bivirkninger, der påvirker øjnene, forekom ved færre end 1 ud af 1.900 injektioner i kliniske studier.

Hvis du oplever pludseligt nedsat syn eller øget smerte og rødme i øjet efter din injektion, **skal du kontakte lægen øjeblikkeligt.**

Liste over bivirkninger

Følgende er en liste over de bivirkninger, der er indberettet som værende muligvis relaterede til injektionsproceduren eller medicinen. Bliv ikke bekymret; det er ikke sikkert, at du får nogen af disse bivirkninger. Tal altid med din læge, hvis du har mistanke om eventuelle bivirkninger.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

- forringet syn
- blødning bagerst i øjet (retinalblødning)
- blodskudt øje på grund af blødning fra de små blodkar i øjets ydre lag (konjunktivalblødning)
- øjensmerter

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- løsning af eller rift i et af lagene bag i øjet, hvilket giver lysglimt, der bevæger sig som flyvende fluer og noglen gange udvikler sig til synstab (løsning af eller rift* i nethinden eller nethinde-pigment-epitelet)
- nedbrydning af nethinden (medfører synsforstyrrelser)
- blødning i øjet (blødning i glaslegemet)
- visse former for uklarhed af linsen (katarakt)
- beskadigelse af øjeæblets yderste lag (hornhinden)
- stigning af trykket inden i øjet
- små pletter i synsfeltet ("flyvende fluer")
- løsning af den geléagtige substans inde i øjet fra nethinden (glaslegemeløsning, hvilket medfører lysglimt/og eller flyvende fluer)
- en følelse af at have noget i øjet
- øget tåredannelse
- hævelse af øjenlåget
- blødning på injektionsstedet
- rødt øje

* Rift i nethinde-pigment-epitelet vides at være forbundet med våd AMD; kun observeret hos patienter med våd AMD.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- allergiske reaktioner (overfølsomhed)**
- alvorlig inflammation (betændelseslignende reaktion) eller betændelse inden i øjet (endoftalmitis)
- betændelse i regnbuehinden eller andre dele af øjet (iritis, uveitis, iridocyklitis, lysglimt i forreste kammer)
- unormal fornemmelse i øjet
- irritation af øjenlåget
- hævelse af øjeæblets yderste lag (hornhinden)

**Der blev set allergiske reaktioner såsom udslæt, kløe (pruritus), nældefeber (urticaria) og få tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner).

Sjældne bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- blindhed
- uklarhed i linsen på grund af en skade (traumatisk katarakt)
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i den geléagtige substans inden i øjet
- pus i øjet

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- betændelse i den hvide del af øjet forbundet med rødme og smerte (skleritis)

I kliniske studier var der en øget forekomst af blødning fra de små blodkar i de ydre lag af øjet (konjunktival blødning) hos patienter med våd AMD, der fik blodfortyndende medicin. Den øgede forekomst var sammenlignelig mellem patienter behandlet med ranibizuman og Eylea.

Brug af VEGF-hæmmere, stoffer, der ligner det stof, der findes i Eylea, i kroppen (systemisk brug) er muligvis forbundet med risiko for blodpropper, der blokerer blodkar (arterielle trombotiske bivirkninger), hvilket kan medføre hjerteslag eller slagtilfælde. Der er en teoretisk risiko for sådanne hændelser efter injektion af Eylea i øjet.

Som med alle proteiner, der anvendes i behandlingsøjemed, er der en mulighed for en immunreaktion (dannelse af antistoffer) ved anvendelse af Eylea.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Det uåbnede hætteglas kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.
- Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eylea indeholder:

- Aktivt stof: aflibercept. Et hætteglas indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 0,1 ml svarende til mindst 4 mg aflibercept. Et hætteglas giver en dosis på 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 20 (E 432), natriumdihydrogenphosphatmonohydrat (til justering af pH), dinatriumhydrogenphosphatseptahydrat (til justering af pH), natriumchlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker.

Se 'Eylea indeholder' i punkt 2 for flere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

Eylea er en injektionsvæske, opløsning (injektion) i et hætteglas. Opløsningen er farveløs til let gul. Pakningsstørrelse 1 stk hætteglas og 1 stk filterkanyle.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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: +31-23-799 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Skan her for at se hjemmesiden med lokal information: <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.
QR-koden med link til indlægssedlen er inkluderet.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

Hætteglasset må kun anvendes **til behandling af et enkelt øje**.

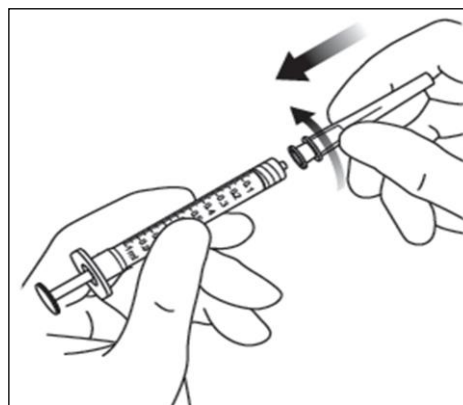
Hætteglasset indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml). Det overskydende volumen skal kasseres inden administration.

Før injektion skal injektionsvæsken inspiceres visuelt for fremmedlegemer, misfarvning eller enhver forandring i det fysiske udseende. Produktet bortskaffes, hvis en af disse observeres.

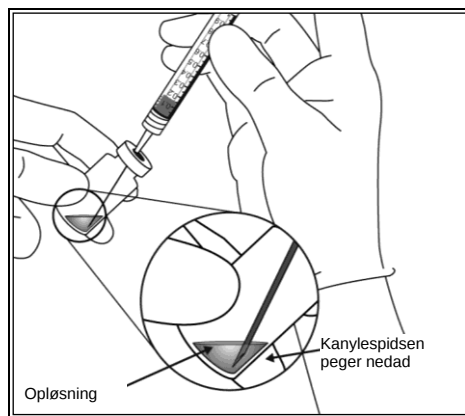
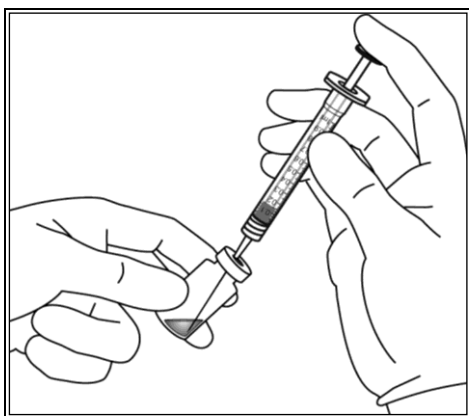
Det uåbnede hætteglas kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer. Efter at hætteglasset er åbnet, fortsættes proceduren under aseptiske betingelser. Der skal bruges en 30 G x 1/2"-kanylen til intravitreal injektion.

Brugsanvisning til hætteglas:

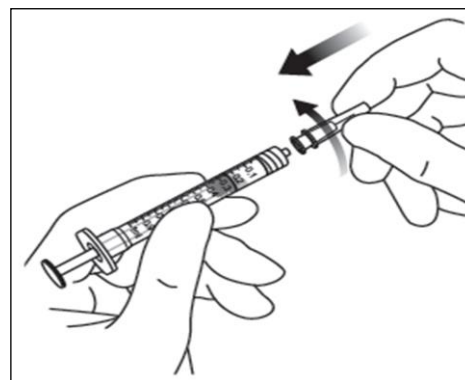
1. Plasticlåget fjernes, og den ydre del af hætteglassets gummiprop desinficeres.
2. Den 18 G, 5-mikron-filterkanylen, som leveres i æsken med 1 ml steril Luer-lock-injektionssprøjte, sættes på.
3. Pres filterkanylen ned midt i hætteglassets gummiprop, indtil kanylen er stukket helt ned i hætteglasset og spidsen berører bunden af hætteglasset.



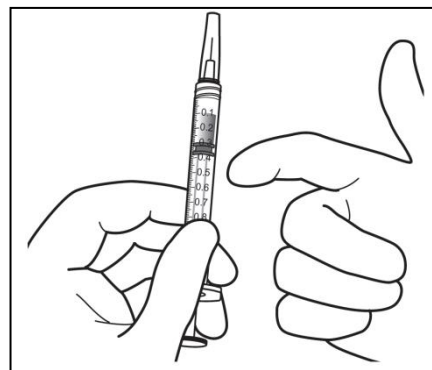
4. Med en aseptisk teknik trækkes hele indholdet af hætteglasset med Eylea ind i injektionssprøjten, mens hætteglasset holdes lodret og en smule på skrå, så alt indholdet trækkes op. For at undgå, at der kommer luft med, skal du sikre dig, at nålens skråspids er neddyppet i væsken. Fortsæt med at holde hætteglasset vippet mens væsken trækkes op, samtidig med at du holder filternålens skråspids neddyppet i væsken.



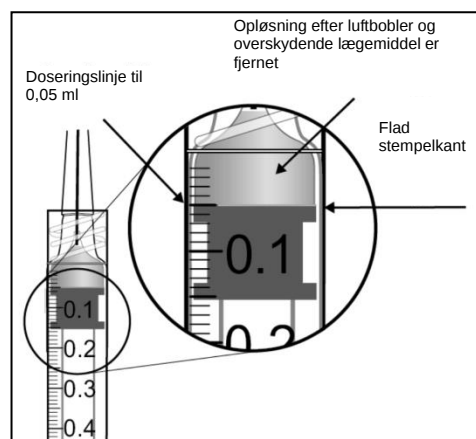
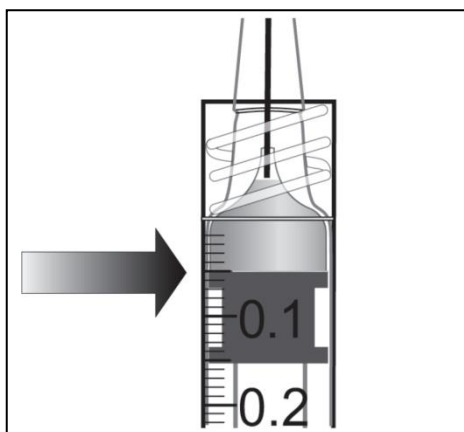
5. Sørg for, at stempelstangen er trukket tilstrækkeligt tilbage, når hætteglasset tømmes, for at tømme filterkanylen helt.
6. Fjern filterkanylen og bortskaf den på korrekt vis. Bemærk: Filterkanylen må ikke bruges til intravitreal injektion.
7. Med en aseptisk teknik drejes 30 G x ½"-kanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektionssprøjten.



8. Kontroller, om det er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad.



9. Fjern alle bobler og sprøjt overskydende lægemiddel ud ved langsomt at trykke stemplet ned, så den flade kant af stemplet er på linje med 0,05 ml-markeringen på injektionssprøjten.



10. Hætteglasset er kun til engangsbrug. Ekstraktion af flere doser fra ét hætteglas kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til patienten

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning aflibercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Eylea
3. Sådan vil du få Eylea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Eylea indeholder det aktive stof aflibercept. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antineovaskulariseringsmidler.

Din læge vil indsprøjte Eylea i dit øje for at behandle øjensygdomme hos voksne, som kaldes:

- våd aldersrelateret makulær degeneration (våd AMD)
- nedsat syn på grund af diabetisk makulaødem (DME)
- nedsat syn på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion, centralveneokklusion eller hemiretinal veneokklusion).

Disse sygdomme rammer makula. Makula er den centrale del af den lysfølsomme membran bagest i øjet. Den er ansvarlig for et skarpt syn.

Våd AMD forårsages når unormale blodkar dannes og vokser under og i makula. De unormale blodkar kan lække væske eller blod ind i øjet. Lækkende blodkar, der medfører hævelse af makula, forårsager DME. Hos patienter med RVO sker der en blokering i et eller flere blodkar, som transporterer blod væk fra nethinden. VEGF-niveauerne stiger som en reaktion på dette og forårsager udsivning af væske i nethinden, hvilket medfører hævelse af makula (den del af nethinden, der er ansvarlig for, at vi kan opfatte fine detaljer). Dette kaldes et makulaødem. Når makula er hævet på grund af væske, bliver det centrale syn sløret.

Disse sygdomme kan påvirke dit syn.

Anvendelse

Eylea stopper vækst af nye unormale blodkar i øjet. Eylea kan hjælpe med at stabilisere og ofte forbedre synet.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Eylea

Du vil ikke få Eylea hvis du

- er allergisk over for aflibercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eylea (angivet i punkt 6)

- har en infektion i eller rundt om øjet
- har smerter eller rødme i øjet (alvorlig øjenbetændelse).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, **før du får Eylea**, hvis du:

- har grøn stær – en øjensygdom forårsaget af højt tryk i øjet
- tidligere har set blinkende lyse eller mørke ”flyvende fluer”, og hvis størrelsen og antallet af dem pludselig øges
- er blevet opereret i dit øje i de sidste 4 uger, eller der planlægges operation i dit øje i de næste 4 uger.

Fortæl det **straks** til lægen, **hvis** du udvikler:

- rødme i øjet
- øjensmerter
- øget ubehag
- sløret eller nedsat syn
- øget lysfølsomhed

Disse kan være symptomer på en inflammation eller infektion, og lægen kan holde op med at give dig Eylea.

Desuden er det vigtigt for dig at vide, at:

- Eyleas sikkerhed og virkning ved administration i begge øjne samtidigt ikke er blevet undersøgt, og sådan anvendelse kan øge risikoen for bivirkninger.
- injektioner med Eylea kan medføre et øget tryk i øjet hos nogle patienter inden for 60 minutter efter injektionen. Dette vil blive kontrolleret efter hver injektion.
- din øjenlæge vil undersøge andre risikofaktorer, der kan øge risikoen for rifter i eller løsning af et af lagene bagest i øjet. I sådanne tilfælde vil din læge give dig Eylea med forsigtighed.
- kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste injektion af Eylea.

Brugen af stoffer, der ligner dem, der findes i Eylea, er muligvis forbundet med risiko for blodpropper, hvilket kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde. Teoretisk kunne dette også finde sted efter at Eylea er blevet indsprøjet i øjet. Hvis du har haft et slagtilfælde eller mini-slagtilfælde eller hjerteanfald inden for de sidste 6 måneder, vil din læge give dig Eylea med forsigtighed.

Børn og unge

Anvendelsen af Eylea til børn eller unge under 18 år er ikke blevet undersøgt, da de indikerede sygdomme hovedsageligt forekommer hos voksne. Dets brug er derfor ikke relevant til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Eylea

Fortæl altid øjenlægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

- Kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste injektion af Eylea.
- Der er begrænset erfaring med at bruge Eylea til gravide kvinder. Kvinder må ikke få Eylea under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn.
- Små mængder af Eylea kan udskilles i modermælk. Virkningen på nyfødte/spædbørn som bliver ammet er ukendt. Eylea bør ikke anvendes samtidig med amning.

Derfor skal du spørge din øjenlæge til råds, før du får lægemidlet, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter injektion af Eylea kan du opleve nogle midlertidige synsproblemer. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, så længe disse synsforstyrrelser varer ved.

Eylea indeholder polysorbat 20

Dette lægemiddel indeholder 0,021 mg polysorbat 20 pr. 0,07 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan vil du få Eylea

Den anbefalede dosis er 8 mg aflibercept pr. injektion.

våd AMD og DME

- Du vil få 1 injektion hver måned i de første 3 måneder.
- Derefter kan du få injektioner op til hver 6. måned. Lægen vil beslutte hyppigheden baseret på dit øjes tilstand.
- Hvis din læge ændrer din behandling til Eylea 114,3 mg/ml, vil din læge beslutte hyppigheden efter den første injektion.

makulaødem sekundært til RVO

- Du vil få 1 injektion hver måned i de første 3 måneder.
- Derefter vil din læge bestemme hyppigheden baseret på dit øjes tilstand.
- Hvis din læge ændrer din behandling til Eylea 114,3 mg/ml, vil din læge beslutte hyppigheden efter den første injektion.

Administration

Din øjenlæge vil indsprøjte Eylea i dit øje (intravitreal injektion).

Før injektionen vil din øjenlæge anvende et desinficerende øjenbad, så dit øje bliver rensset grundigt, for at forebygge en infektion. Din øjenlæge vil give dig øjendråber (lokalbedøvende middel) for at bedøve øjet og reducere eller forhindre smerter fra injektionen.

Hvis du har glemt en dosis af Eylea

Aftal et nyt besøg med øjenlægen snarest muligt.

Før du holder op med Eylea-behandlingen

Tal med øjenlægen, før du holder op med behandlingen. Det kan øge risikoen for synstab og dit syn kan blive værre, hvis du holder op med behandlingen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne af Eylea-injektionen er enten fra selve lægemidlet eller fra injektionsproceduren, og forekommer hyppigst i øjet.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Kontakt straks lægen, hvis du har noget af følgende:

- almindelig bivirkning, som kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede
 - uklarhed af linsen (grå stær/katarakt)
 - forhøjet tryk i øjet
 - blødning bagerst i øjet (retinal blødning)
 - blødning inde i øjet (glaslegemeblødning)
- ikke almindelig bivirkning, som kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede
 - visse former for uklarhed af linsen (grå stær subkapsulær/nukleær)

- løsning af nethinden eller rift eller blødning i nethinden, det lysfølsomme lag bag i øjet, hvilket fører til lysglimt med flydere, der undertiden udvikler sig til synstab (nethindeløsning eller rift i nethinden)

Andre mulige bivirkninger

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- allergiske reaktioner
- pletter, der bevæger sig i dit synsfelt ("flyvende fluer")
- løsning af den geléagtige substans i øjet (glaslegemeløsning)
- nedsat synsskarphed
- øjensmerter
- blødning i øjet (konjunktivalblødning)
- beskadigelse af øjeæblets klare lag foran iris (keratitis punctata, hornhindeabrasion)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- løsning af eller rift i et af lagene bag i øjet, hvilket medfører lysglimt, der bevæger sig som "flyvende fluer" og nogle gange udvikler sig til synstab (rift/løsning i nethinde-pigment-epitelet)
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i iris, i andre dele af øjet eller i den geléagtige substans i øjet (uveitis, iritis, iridocyklitis, vitritis)
- visse former for uklarhed af linsen (kortikal katarakt)
- beskadigelse af øjeæblets yderste lag (hornhindeerosion)
- sløret syn
- øjensmerter på injektionsstedet
- en følelse af at have noget i øjet
- øget tåredannelse
- blødning på injektionsstedet
- rødt øje
- uklarhed i linsen (linseuklarheder)
- hævelse af øjenlåget
- rødme i øjet (okulær hyperæmi)
- irritation på injektionsstedet
- degeneration af den lysfølsomme membran bagest i øjet (retinal degeneration)
- hævelse i det forreste lag af øjet (hornhindeødem)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 behandlede):

- blindhed
- alvorlig inflammation (betændelseslignende reaktion) eller betændelse inden i øjet (endofthalmitis)
- irritation af øjenlåget

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- betændelse i den hvide del af øjet forbundet med rødme og smerte (skleritis)

Udover de ovenfor nævnte bivirkninger kan følgende bivirkninger forekomme:

- unormal fornemmelse i øjet
- beskadigelse af overfladen af den klare del foran i øjet (korneal epiteldefekt)
- betændelse i andre dele af øjet (reaktion i forreste kammer)
- uklarhed i linsen på grund af en skade (traumatisk katarakt)
- pus inde i øjet (hypopyon)
- svære allergiske reaktioner

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at

indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Det uåbnede hætteglas kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.
- Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eylea indeholder:

- Aktivt stof: aflibercept. 1 ml opløsning indeholder 114,3 mg aflibercept. Hvert hætteglas indeholder 0,263 ml. Dette giver en anvendelig mængde til at administrere en enkelt dosis på 0,07 ml, der indeholder 8 mg aflibercept.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, argininhydrochlorid, histidinhydrochloridmonohydrat, histidin, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

Se 'Eylea indeholder polysorbat 20' i punkt 2 for flere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

Eylea er en injektionsvæske, opløsning (injektion). Opløsningen er farveløs til let gul.

Pakningsstørrelse: 1 stk hætteglas + 1 stk filterkanyler.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Skan her for at se hjemmesiden med lokal information: <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.
QR-koden med link til indlægssedlen er inkluderet.

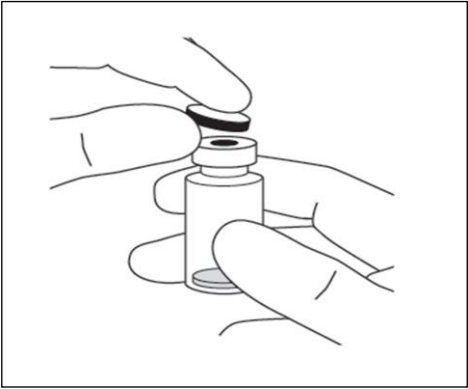
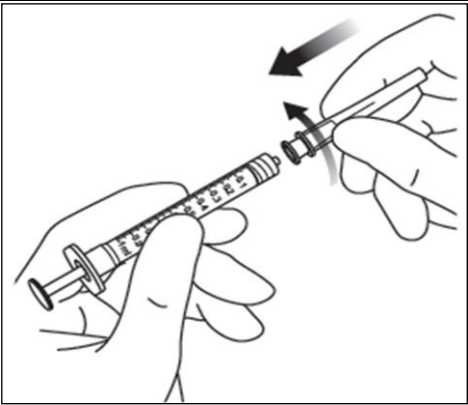
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

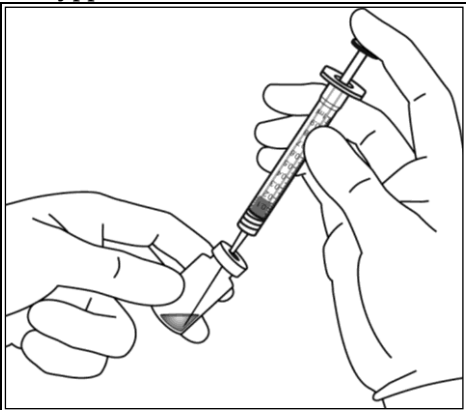
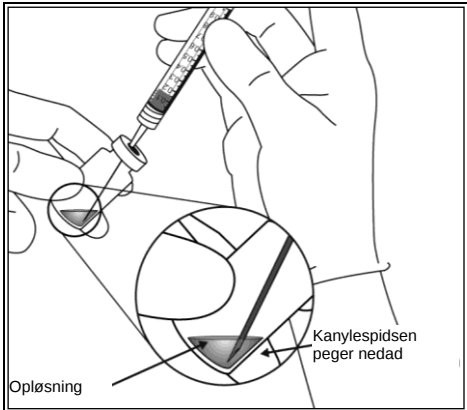
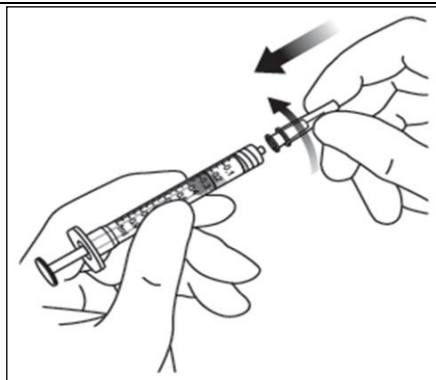
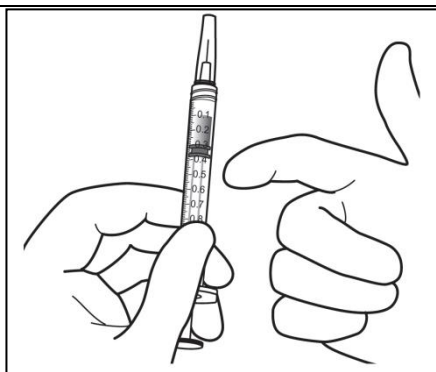
Hætteglasset er kun til engangsbrug og kun til ét øje. Udtrækning af flere doser fra ét hætteglas kan øge risikoen for forurening og efterfølgende infektion.

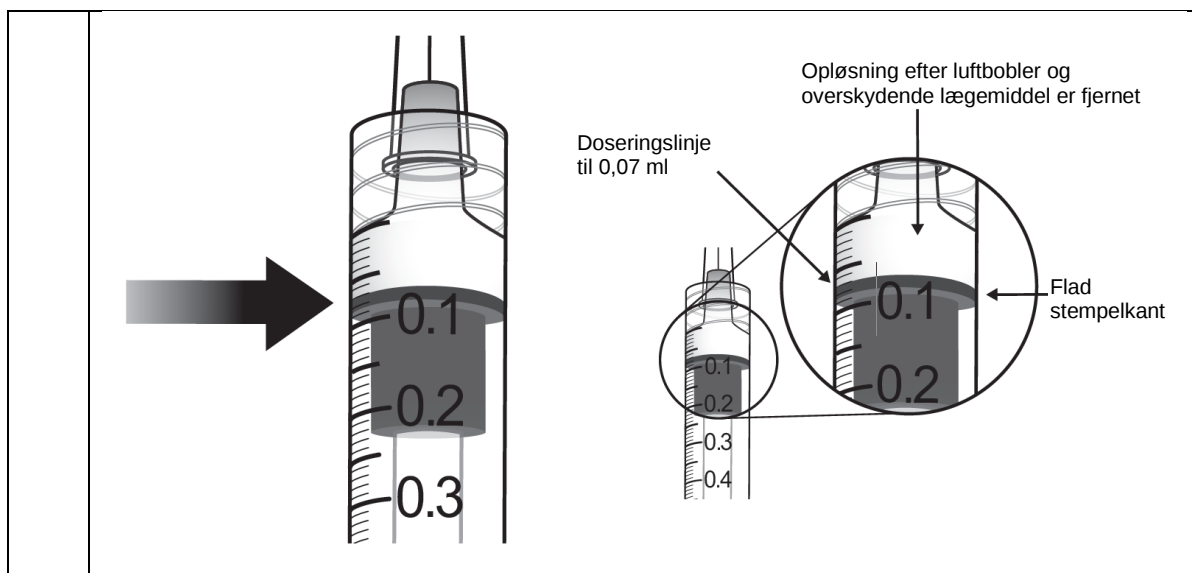
Må ikke bruges, hvis pakningen eller dets komponenter er udløbet, beskadiget eller er blevet manipuleret med.

Kontroller etiketten på hætteglasset for at sikre, at du har den styrke af Eylea, som du har til hensigt at bruge. Det er nødvendigt at bruge Eylea 114,3 mg/ml hætteglas til dosen på 8 mg.

Den intravitreale injektion skal udføres med en 30 G x ½"-kanyle (medfølger ikke). Anvendelse af en mindre kanylestørrelse (højere gauge) end den anbefalede injektionskanyle på 30 G x ½" kan medføre øget injektionsmodstand.

1.	Inden administration inspiceres injektionsvæsken, opløsningen, visuelt. Hætteglasset må ikke bruges, hvis der er synlige partikler, uklarheder eller misfarvning.	
2.	Plastiklåget fjernes, og den ydre del af hætteglassets gummiprop desinficeres.	
3.	Brug en aseptisk teknik til at udføre trin 3-10. Den filterkanyle, som leveres i æsken sættes på en 1 ml steril Luer-lock-injektionssprøjte.	
4.	Pres filternålen ned midt i hætteglassets gummiprop, indtil kanylen er stukket helt ned i hætteglasset og spidsen berører bunden af hætteglasset.	

5.	Træk hele indholdet af hætteglasset med Eylea ind i injektionssprøjten, mens hætteglasset holdes lodret og en smule på skrå, så alt indholdet trækkes op. For at undgå, at der kommer luft med, skal du sikre dig, at nålens skråspids er neddyppet i væsken. Fortsæt med at holde hætteglasset vippet mens væsken trækkes op, samtidig med at du holder filternålens skråspids neddyppet i væsken.   Opløsning
6.	Sørg for, at stempelstangen er trukket tilstrækkeligt tilbage, når hætteglasset tømmes, for at tømme filterkanylen helt. Efter injektion skal alt ubrugt præparat bortskaffes.
7.	Fjern filterkanylen og bortskaf den på korrekt vis. Bemærk: Filterkanylen må ikke bruges til den intravitreale injektion.
8.	Drej 30 G × ½"-kanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektionssprøjten. 
9.	Kontroller, om der er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad. 
10.	For at fjerne alle bobler og overskydende lægemiddel trykkes stemplet langsomt ned, så den flade kant af stemplet er på linje med 0,07 ml-markeringen på injektionssprøjten.



Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Indlægsseddel: Information til patienten

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte aflibercept

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Eylea
3. Sådan vil du få Eylea
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Eylea indeholder det aktive stof aflibercept. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antineovaskulariseringsmidler.

Din læge vil indsprøjte Eylea i dit øje for at behandle øjensygdomme hos voksne, som kaldes:

- våd aldersrelateret makulær degeneration (våd AMD)
- nedsat syn på grund af diabetisk makulaødem (DME)
- nedsat syn på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion, centralveneokklusion eller hemiretinal veneokklusion).

Disse sygdomme rammer makula. Makula er den centrale del af den lysfølsomme membran bagest i øjet. Den er ansvarlig for et skarpt syn.

Våd AMD forårsages når unormale blodkar dannes og vokser under og i makula. De unormale blodkar kan lække væske eller blod ind i øjet. Lækkende blodkar, der medfører hævelse af makula, forårsager DME. Hos patienter med RVO sker der en blokering i et eller flere blodkar, som transporterer blod væk fra nethinden. VEGF-niveauerne stiger som en reaktion på dette og forårsager udsivning af væske i nethinden, hvilket medfører hævelse af makula (den del af nethinden, der er ansvarlig for, at vi kan opfatte fine detaljer). Dette kaldes et makulaødem. Når makula er hævet på grund af væske, bliver det centrale syn sløret.

Disse sygdomme kan påvirke dit syn.

Anvendelse

Eylea stopper vækst af nye unormale blodkar i øjet. Eylea kan hjælpe med at stabilisere og ofte forbedre synet.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Eylea

Du vil ikke få Eylea hvis du

- er allergisk over for aflibercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Eylea (angivet i punkt 6)

- har en infektion i eller rundt om øjet
- har smerter eller rødme i øjet (alvorlig øjenbetændelse).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, **før du får Eylea**, hvis du:

- har grøn stær – en øjensygdom forårsaget af højt tryk i øjet
- tidligere har set blinkende lyse eller mørke ”flyvende fluer”, og hvis størrelsen og antallet af dem pludselig øges
- er blevet opereret i dit øje i de sidste 4 uger, eller der planlægges operation i dit øje i de næste 4 uger.

Fortæl det **straks** til lægen, **hvis** du udvikler:

- rødme i øjet
- øjensmerter
- øget ubehag
- sløret eller nedsat syn
- øget lysfølsomhed

Disse kan være symptomer på en inflammation eller infektion, og lægen kan holde op med at give dig Eylea.

Desuden er det vigtigt for dig at vide, at:

- Eyleas sikkerhed og virkning ved administration i begge øjne samtidigt ikke er blevet undersøgt, og sådan anvendelse kan øge risikoen for bivirkninger.
- injektioner med Eylea kan medføre et øget tryk i øjet hos nogle patienter inden for 60 minutter efter injektionen. Dette vil blive kontrolleret efter hver injektion.
- din øjenlæge vil undersøge andre risikofaktorer, der kan øge risikoen for rifter i eller løsning af et af lagene bagest i øjet. I sådanne tilfælde vil din læge give dig Eylea med forsigtighed.
- kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste injektion af Eylea.

Brugen af stoffer, der ligner dem, der findes i Eylea, er muligvis forbundet med risiko for blodpropper, hvilket kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde. Teoretisk kunne dette også finde sted efter at Eylea er blevet indsprøjet i øjet. Hvis du har haft et slagtilfælde eller mini-slagtilfælde eller hjerteanfald inden for de sidste 6 måneder, vil din læge give dig Eylea med forsigtighed.

Børn og unge

Anvendelsen af Eylea til børn eller unge under 18 år er ikke blevet undersøgt, da de indikerede sygdomme hovedsageligt forekommer hos voksne. Dets brug er derfor ikke relevant til denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Eylea

Fortæl altid øjenlægen, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Graviditet og amning

- Kvinder, som kan blive gravide, skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 4 måneder efter den sidste injektion af Eylea.
- Der er begrænset erfaring med at bruge Eylea til gravide kvinder. Kvinder må ikke få Eylea under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for kvinden opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn.
- Små mængder af Eylea kan udskilles i modermælk. Virkningen på nyfødte/spædbørn som bliver ammet er ukendt. Eylea bør ikke anvendes samtidig med amning.

Derfor skal du spørge din øjenlæge til råds, før du får lægemidlet, hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Efter injektion af Eylea kan du opleve nogle midlertidige synsproblemer. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, så længe disse synsforstyrrelser varer ved.

Eylea indeholder polysorbat 20

Dette lægemiddel indeholder 0,021 mg polysorbat 20 pr. 0,07 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan vil du få Eylea

Den anbefalede dosis er 8 mg aflibercept pr. injektion.

våd AMD og DME

- Du vil få 1 injektion hver måned i de første 3 måneder.
- Derefter kan du få injektioner op til hver 6. måned. Lægen vil beslutte hyppigheden baseret på dit øjes tilstand.
- Hvis din læge ændrer din behandling til Eylea 114,3 mg/ml, vil din læge beslutte hyppigheden efter den første injektion.

makulaødem sekundært til RVO

- Du vil få 1 injektion hver måned i de første 3 måneder.
- Derefter vil din læge bestemme hyppigheden baseret på dit øjes tilstand.
- Hvis din læge ændrer din behandling til Eylea 114,3 mg/ml, vil din læge beslutte hyppigheden efter den første injektion.

Administration

Din øjenlæge vil indsprøjte Eylea i dit øje (intravitreal injektion).

Før injektionen vil din øjenlæge anvende et desinficerende øjenbad, så dit øje bliver rensset grundigt, for at forebygge en infektion. Din øjenlæge vil give dig øjendråber (lokalbedøvende middel) for at bedøve øjet og reducere eller forhindre smerter fra injektionen.

Hvis du har glemt en dosis af Eylea

Aftal et nyt besøg med øjenlægen snarest muligt.

Før du holder op med Eylea-behandlingen

Tal med øjenlægen, før du holder op med behandlingen. Det kan øge risikoen for synstab og dit syn kan blive værre, hvis du holder op med behandlingen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Bivirkningerne af Eylea-injektionen er enten fra selve lægemidlet eller fra injektionsproceduren, og forekommer hyppigst i øjet.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige

Kontakt straks lægen, hvis du har noget af følgende:

- almindelig bivirkning, som kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede
 - uklarhed af linsen (grå stær/katarakt)
 - forhøjet tryk i øjet
 - blødning bagerst i øjet (retinal blødning)
 - blødning inde i øjet (glaslegemeblødning)
- ikke almindelig bivirkning, som kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede
 - visse former for uklarhed af linsen (grå stær subkapsulær/nukleær)

- løsning af nethinden eller rift eller blødning i nethinden, det lysfølsomme lag bag i øjet, hvilket fører til lysglimt med flydere, der undertiden udvikler sig til synstab (nethindeløsning eller rift i nethinden)

Andre mulige bivirkninger

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- allergiske reaktioner
- pletter, der bevæger sig i dit synsfelt ("flyvende fluer")
- løsning af den geléagtige substans i øjet (glaslegemeløsning)
- nedsat synsskarphed
- øjensmerter
- blødning i øjet (konjunktivalblødning)
- beskadigelse af øjeæblets klare lag foran iris (keratitis punctata, hornhindeabrasion)

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- løsning af eller rift i et af lagene bag i øjet, hvilket medfører lysglimt, der bevæger sig som "flyvende fluer" og nogle gange udvikler sig til synstab (rift/løsning i nethinde-pigment-epitelet)
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i iris, i andre dele af øjet eller i den geléagtige substans i øjet (uveitis, iritis, iridocyklitis, vitritis)
- visse former for uklarhed af linsen (kortikal katarakt)
- beskadigelse af øjeæblets yderste lag (hornhindeerosion)
- sløret syn
- øjensmerter på injektionsstedet
- en følelse af at have noget i øjet
- øget tåredannelse
- blødning på injektionsstedet
- rødt øje
- uklarhed i linsen (linseuklarheder)
- hævelse af øjenlåget
- rødme i øjet (okulær hyperæmi)
- irritation på injektionsstedet
- degeneration af den lysfølsomme membran bagest i øjet (retinal degeneration)
- hævelse i det forreste lag af øjet (hornhindeødem)

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1 000 behandlede):

- blindhed
- alvorlig inflammation (betændelseslignende reaktion) eller betændelse inden i øjet (endofthalmitis)
- irritation af øjenlåget

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- betændelse i den hvide del af øjet forbundet med rødme og smerte (skleritis)

Udover de ovenfor nævnte bivirkninger kan følgende bivirkninger forekomme:

- unormal fornemmelse i øjet
- beskadigelse af overfladen af den klare del foran i øjet (korneal epiteldefekt)
- betændelse i andre dele af øjet (reaktion i forreste kammer)
- uklarhed i linsen på grund af en skade (traumatisk katarakt)
- pus inde i øjet (hypopyon)
- svære allergiske reaktioner

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at

indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i blisteren og i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Før brug kan den uåbnede blister opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Eylea indeholder:

- Aktivt stof: aflibercept. 1 ml opløsning indeholder 114,3 mg aflibercept. Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 0,184 ml. Dette giver en anvendelig mængde til at administrere en enkelt dosis på 0,07 ml, der indeholder 8 mg aflibercept.
- Øvrige indholdsstoffer: saccharose, argininhydrochlorid, histidinhydrochloridmonohydrat, histidin, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

Se 'Eylea indeholder polysorbat 20' i punkt 2 for flere oplysninger.

Udseende og pakningsstørrelser

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte er en injektionsvæske, opløsning (injektion). Opløsningen er farveløs til let gul.

Pakningsstørrelse: 1 fyldt injektionssprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Skan her for at se hjemmesiden med lokal information: <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.
QR-koden med link til indlægssedlen er inkluderet.

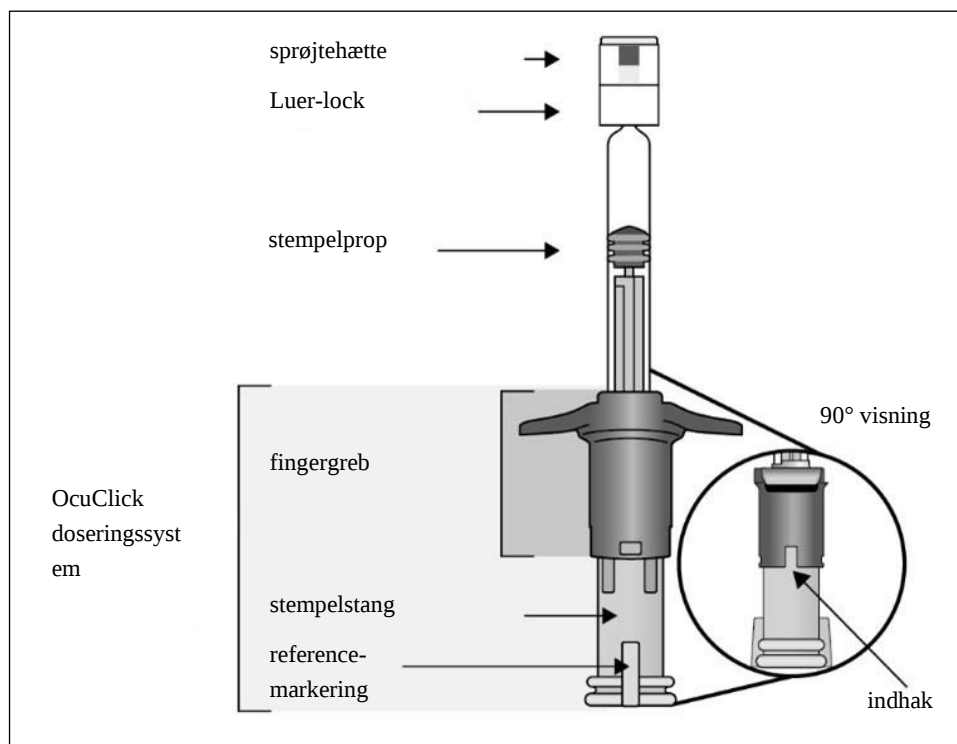
Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Den fyldte injektionssprøjte med OcuClick doseringssystem er kun til engangsbrug og kun til et øje. Udtrækning af flere doser fra en enkelt fyldt injektionssprøjte med OcuClick doseringssystem kan øge risikoen for forurening og efterfølgende infektion.

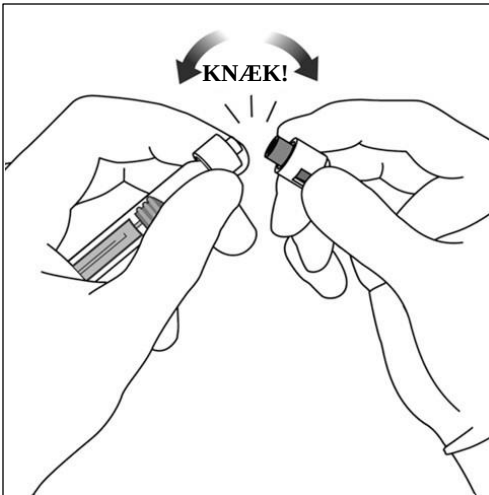
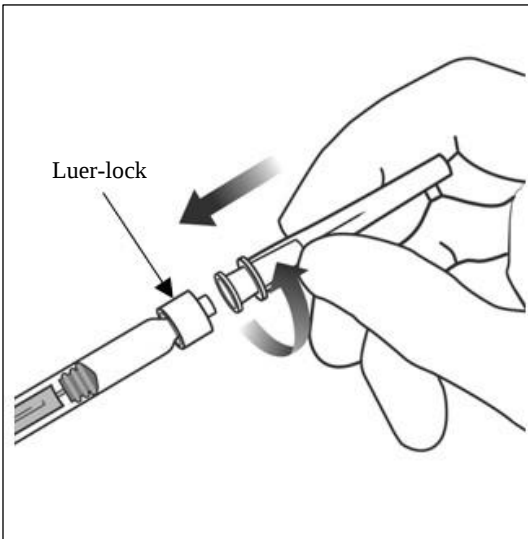
Må ikke bruges, hvis pakningen eller dets komponenter er udløbet, beskadiget eller er blevet manipuleret med. Kontroller etiketten på den fyldte injektionssprøjte med OcuClick doseringssystem for at sikre, at du har den styrke af Eylea, som du har til hensigt at bruge. Det er nødvendigt at bruge den fyldte injektionssprøjte med Eylea 114,3 mg/ml til dosen på 8 mg.

Den intravitreale injektion skal udføres med en 30 G × ½"-injektionskanyle (medfølger ikke). Anvendelse af en mindre kanylestørrelse (højere gauge) end den anbefalede injektionskanyle på 30 G × ½" kan medføre øget injektionsmodstand.

Beskrivelse af fyldt injektionssprøjte med integreret OcuClick doseringssystem

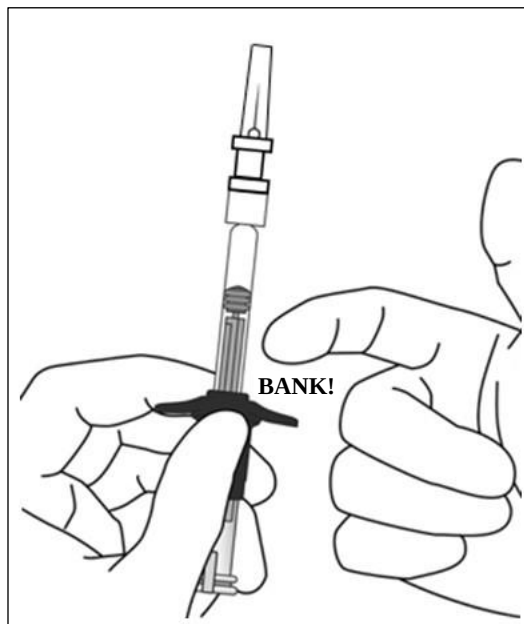


1.	Forberedelse Når du er klar til at administrere Eylea 114,3 mg/ml, åbner du æsken, og du tager den steriliserede blister ud. Træk forsigtigt for at åbne blisteren, så indholdet forbliver sterilt. Opbevar injektionssprøjten på den sterile bakke, indtil du er klar til at sætte injektionskanylen på. Anvend en aseptisk teknik til at udføre trin 2-9.
2.	Tag sprøjten ud Tag sprøjten ud af den steriliserede blister.
3.	Inspicer sprøjten og injektionsvæsken, opløsningen

	Den fyldte injektionssprøjte må ikke bruges, hvis - der er synlige partikler, uklarhed eller misfarvning - nogle dele af den fyldte injektionssprøjte med OcuClick doseringssystem er beskadigede eller løse - sprøjtehætten er taget af Luer-locken.
4.	Knæk sprøjtehætten af For at knække sprøjtehætten af (den må ikke drejes af) skal du holde sprøjten i den ene hånd og sprøjtehætten mellem tommel- og pegefinger på den anden hånd. Bemærk: Stempelstangen må ikke trækkes tilbage. 
5.	Sæt kanylen på Drej 30 G × ½"-injektionskanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektionssprøjten. 

6. Fjern luftbobler

Kontroller, om der er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad.

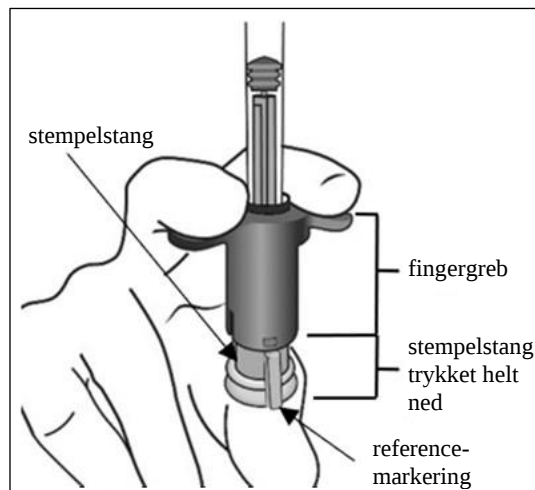
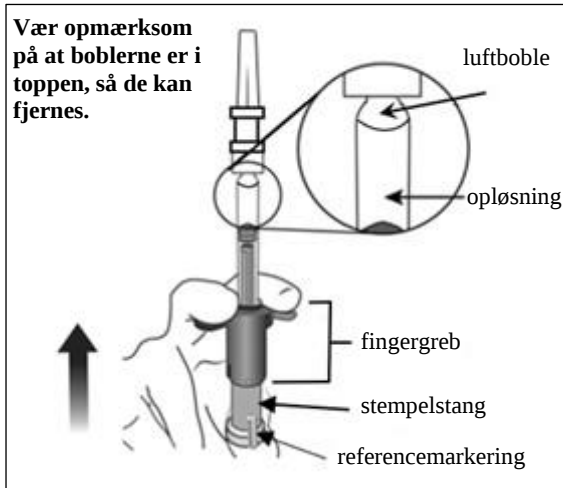


7. Fjern luft og overskydende volumen under priming

Sprøjten har ikke en dosislinje, fordi den er designet til at indstille dosis mekanisk, som forklaret i nedenstående trin.

Priming og indstilling af dosis skal udføres ved at gå igennem de følgende trin.

Alle luftbobler og overskydende lægemiddel fjernes ved at trykke stempelstangen langsomt ned (figur nedenfor til venstre), indtil den stopper, dvs. når referencemarkeringen på stempelstangen støder på fingergrebet (figur nedenfor til højre).



8.	Indstil dosis Drej enden af stempelstangen 90 grader med uret eller mod uret, indtil stempelstangens referencemarkering flugter med indhaket. Du hører muligvis et 'klik'. Bemærk: Nu er udstyret klar til at dosere. Du må ikke trykke stempelstangen ned, før indføring i øjet.	
9.	Administrer injektionen Indfør kanylen svarende til det okulære injektionssted. Injicer opløsningen ved at skubbe stempelstangen ind, indtil den stopper, dvs. indtil referencemarkeringen er helt inde i indhaket. Tryk ikke yderligere, når referencemarkeringen er inde i indhaket. Det er normalt at se en lille mængde restopløsning tilbage i sprøjten.	
10.	Den fyldte injektionssprøjte er kun til administration af en enkeltdosis og til engangsbrug. Efter injektion bortskaffes den brugte sprøjte i en kanyleboks.	

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.