ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eiyzey 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Aflibercept*.

Jede Fertigspritze enthält 6,6 mg Aflibercept in 0,165 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.

*Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 1 und 2 und dem Fc-Fragment des humanen IgG1, hergestellt in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ DG44 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml Injektionslösung enthält 0,3 mg Polysorbat 20 (E 432).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eiyzey wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung
- der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eiyzey ist nur als intravitreale Injektion anzuwenden.

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

Dosierung

Feuchte AMD
Die empfohlene Dosis für Eiyzey beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

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

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

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

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

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)
Die empfohlene Dosis für Eiyzey beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

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

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

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

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

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

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

Diabetisches Makulaödem
Die empfohlene Dosis für Eiyzey beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

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

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

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

Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.

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

Myope choroidale Neovaskularisation
Die empfohlene Dosis für Eiyzey beträgt 2 mg Aflibercept als einmalige Injektion, entsprechend 0,05 ml.

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

Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.

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

Spezielle Patientengruppen

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

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml Injektionslösung). Das entnehmbare Volumen der Spritze ist die Menge, die aus der Spritze entnommen werden kann und nicht vollständig genutzt werden darf. Jede Eiyzey-Fertigspritze enthält ein Volumen von 0,165 ml, das nicht vollständig genutzt werden darf. **Die überschüssige Menge muss vor der Injektion der empfohlenen Dosis verworfen werden** (siehe Abschnitt 6.6).

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

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

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.

Zur Handhabung des Arzneimittels vor Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

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

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

- Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Aflibercept wurde nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Falls beide Augen gleichzeitig behandelt werden, kann die systemische Exposition und damit das Risiko systemischer unerwünschter Ereignisse erhöht sein.
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Arzneimitteln Bisher liegen keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Behandlung von Aflibercept mit anderen antiVEGF Arzneimitteln (systemisch oder okular) vor.
- Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Aflibercept-Therapie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.
- Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.
- Im Falle eines Einrisses der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.
- In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:
  - bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
  - bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten Läsion ausmacht.
- Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.
- Aflibercept sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 4.6).

- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- Es gibt begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit ischämischem ZVV und VAV. Bei Patienten mit den klinischen Anzeichen eines irreversiblen, ischämischen Visusverlustes ist die Behandlung nicht empfohlen.

Personengruppen mit begrenzten Daten
Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Personen mit einem aufgrund eines Typ I-Diabetes verursachten DMÖ oder bei Diabetikern mit einem HbA1c über 12 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie.
Aflibercept wurde nicht untersucht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder bei Patienten, die gleichzeitig andere Augenerkrankungen wie eine Netzhautablösung oder ein Makulaloch hatten. Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Aflibercept bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte das Fehlen dieser Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.

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

Information über sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält
- weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.
- 0,003 mg Polysorbat 20 in jeder 0,01 ml Dosis oder 0,015 mg Polysorbat 20 in jeder 0,05 ml Dosis, entsprechend 0,3 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Fragen Sie den Patienten, ob bei diesem in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft
Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von aflibercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Embryo- und Fetotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auch wenn die systemische Exposition nach einer okularen Anwendung sehr gering ist, sollte Aflibercept während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den acht Phase III-Studien stellten insgesamt 3.102 Patienten die Sicherheitspopulation dar. Von diesen erhielten 2.501 Patienten die empfohlene Dosis von 2 mg.

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und der Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet:
Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1.000). nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit***
Augenerkrankungen	Sehr häufig	Verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehautblutung, Augenschmerzen

Augenerkrankungen	Sehr häufig	verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehautblutung, Augenschmerzen
	Häufig	Einriss des retinalen Pigmentepithels*, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautdegeneration, Glaskörperblutung, Katarakt, kortikale Katarakt, Kernkatarakt, subkapsuläre Katarakt, Hornhauterosion, Hornhautabrasion, Anstieg des Augeninnendrucks, verschwommenes Sehen, Glaskörpertrübungen, Glaskörperabhebung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, erhöhter Tränenfluss, Augenlidödem, Blutung an der Injektionsstelle, Keratitis punctata, Bindehauthyperämie, okulare Hyperämie
	Gelegentlich	Endophthalmitis**, Netzhautablösung, Netzhauteinriss, Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, Linsentrübungen, Hornhautepitheldefekt, Reizung an der Injektionsstelle, abnorme Empfindung im Auge, Reizung des Augenlids, Schwebeteilchen in der Vorderkammer, Hornhautödem
	Selten	Erblindung, traumatische Katarakt, Vitritis, Hypopyon, retinale Vaskulitis
	Nicht bekannt	Skleritis****, retinale okklusive Vaskulitis****

* Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit einer feuchten AMD einhergehen. Nur in Studien zu feuchter AMD beobachtet.
** kulturpositive und kulturnegative Endophthalmitis
*** Aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung Berichte von Überempfindlichkeit einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria und in Einzelfällen schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.
**** Aus Berichten nach Markteinführung

Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen
Die Phase-III-Studien zur feuchten AMD zeigten eine erhöhte Inzidenz von Bindehautblutungen bei Patienten, die antithrombotische Arzneimittel erhielten. Diese erhöhte Inzidenz war zwischen den Patienten, die mit Ranibizumab und Aflibercept behandelt wurden, vergleichbar.

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

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

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

<u>Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen</u>

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Bei einer Überdosierung mit einem größeren Injektionsvolumen als üblich kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Daher sollte im Fall einer Überdosierung der Augeninnendruck überwacht werden und, falls dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 6.6).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Eiyzey ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

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

Aflibercept wird in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ DG44 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Bei mit Aflibercept behandelten Patienten (initial drei Injektionen im monatlichen Abstand, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate) verringerte sich die zentrale Netzhautdicke [CRT] schon kurz

nach Behandlungsbeginn und die mittlere CNV-Läsionsgröße verringerte sich, was sich mit den Ergebnissen von 0,5 mg Ranibizumab monatlich deckt.

In der VIEW1-Studie wurde bei beiden Studiengruppen eine mittlere Abnahme der CRT mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (OCT) gemessen (in Woche 52: -130 Mikrometer bei 2 mg Aflibercept alle zwei Monate bzw. -129 Mikrometer bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich). Bei beiden Studiengruppen der VIEW2-Studie wurden in Woche 52 ebenfalls eine mittlere Abnahme der CRT mit Hilfe der OCT gemessen (-149 Mikrometer bei 2 mg Aflibercept alle zwei Monate bzw. -139 Mikrometer bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich). Die Reduktion der CNV-Größe und die Abnahme der CRT wurden im zweiten Jahr der Studien weitgehend beibehalten.

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

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

Makulaödem infolge eines ZVV und eines VAV
Beim ZVV und VAV tritt eine Ischämie der Netzhaut auf, welche zur Freisetzung von VEGF führt, dies wiederum bedingt eine Destabilisierung der tight junctions und fördert die Proliferation von Endothelzellen. Eine Hochregulierung von VEGF ist mit dem Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke, erhöhter vaskulärer Permeabilität, einem retinalen Ödem und Neovaskularisation assoziiert.

In Patienten, die mit 6 aufeinander folgenden monatlichen Injektionen von 2 mg Aflibercept behandelt wurden, wurde eine beständige, schnelle und deutliche morphologische Verbesserung (ermittelt durch Verbesserung der mittleren CRT) beobachtet. In Woche 24 war die Reduktion der CRT statistisch der jeweiligen Kontrollgruppe in allen drei Studien überlegen (COPERNICUS bei ZVV: -457 vs. -145 Mikrometer; GALILEO bei ZVV: -449 vs. -169 Mikrometer; VIBRANT bei VAV: -280 vs. -128 Mikrometer).
Die Abnahme der CRT im Vergleich zum Ausgangswert wurde bis zum Ende jeder Studie (Woche 100 in COPERNICUS, Woche 76 in GALILEO und Woche 52 in VIBRANT) aufrechterhalten.

Diabetisches Makulaödem
Das diabetische Makulaödem entsteht infolge einer diabetischen Retinopathie und zeichnet sich durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität und Schädigung der Netzhautkapillaren aus, was zu einem Verlust der Sehschärfe führen kann.

Mit Aflibercept behandelte Patienten, die in der Mehrzahl als Typ II-Diabetiker eingestuft wurden, wurde ein schnelles und deutliches Ansprechen der Netzhautmorphologie (CRT, DRSS-Auswertung) beobachtet.

In den Studien VIVID^{DME} und VISTA^{DME} wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten statistisch signifikant größere mittlere Abnahmen der CRT vom Ausgangswert beobachtet als bei Patienten der Laserkontrolle. Diese betrugen in Woche 52 -192,4 bzw. -183,1 Mikrometer in den Aflibercept 2Q8Gruppen und -66,2 bzw. -73,3 Mikrometer in den Kontrollgruppen. Die Abnahmen der Netzhautdicke wurden in Woche 100 mit -195,8 bzw. -191,1 Mikrometer in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und -85,7 bzw. -83,9 Mikrometer in den Kontrollgruppen aufrechterhalten.
Als Indikator für den Effekt auf die zugrundeliegende diabetische Retinopathie wurde eine Verbesserung um ≥ 2 Stufen im DRSS in VIVID^{DME} und VISTA^{DME} in vorspezifizierter Art und Weise ausgewertet. Der Wert auf der DRSS-Skala konnte bei 73,7 % der Patienten in VIVID^{DME} und 98,3 % der Patienten in VISTA^{DME} eingestuft werden. In Woche 52 verzeichneten 27,7 % bzw. 29,1 % in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und 7,5 % bzw. 14,3 % in den Kontrollgruppen eine Verbesserung um ≥ 2 Stufen im DRSS. In Woche 100 waren die entsprechenden Anteile 32,6 % bzw. 37,1 % in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und 8,2 % bzw. 15,6 % in den Kontrollgruppen.

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

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

Bei mit Aflibercept behandelten Patienten der MYRROR Studie (initial eine Injektion, zusätzliche Injektionen bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten) nahm die CRT schon kurz nach Behandlungsbeginn ab. Dieser Effekt zeigte sich in Woche 24 zugunsten von Aflibercept (-79 Mikrometer in der Aflibercept-Gruppe und -4 Mikrometer in der Kontrollgruppe). Bis Woche 48 konnte der Effekt von Aflibercept aufrechterhalten werden. Zusätzlich verringerte sich die mittlere CNV Läsionsgröße.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Feuchte AMD
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit feuchter AMD (VIEW1 und VIEW2) untersucht, wobei insgesamt 2.412 Patienten behandelt und der Wirksamkeit entsprechend ausgewertet wurden (1.817 bei Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 99 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 76 Jahren. In diesen klinischen Studien waren ungefähr 89 % (1.616/1.817) der Patienten, die in eine der Aflibercept-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, 65 Jahre oder älter und ungefähr 63 % (1.139/1.817) waren 75 Jahre oder älter. In jeder Studie wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1:1 Verhältnis einem von 4 Dosierungsschemata zugeordnet:

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

Im zweiten Studienjahr wurde bei den Patienten weiter die bei Studienbeginn randomisiert zugeteilte

Dosis angewendet, allerdings basierend auf einem veränderten Dosierungsschema unter Berücksichtigung der funktionellen und morphologischen Wiederbehandlungskriterien und ein durch ein Protokoll definiertes maximales Dosierungsintervall von 12 Wochen.

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

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

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

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

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

Wirksamkeitsendpunkt	**Aflibercept 2Q8** [E)] (2 mg Aflibercept alle 8 Wochen, nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen) **(N = 595)**	
	Woche 52	Woche 96	Woche 52	Woche 96
Mittlere Anzahl an Injektionen seit Studienstart	7,6	11,2	12,3	16,5
Mittlere Anzahl an Injektionen (von Woche 52 bis 96)		4,2		4,7
Anteil der Patienten mit einem Verlust von < 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (PPS [A)])	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 % [B)]	91,60 %
Differenz [C)] (95 % KI) [D)]	0,9 % (-1,7; 3,5) [F)]	0,8 % (-2,3; 3,8) [F)]		
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS [A)] Buchstabenergebnisse im Vergleich zum Ausgangswert	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenz entsprechend LS [A)] Änderung des Mittelwertes (ETDRS-Buchstaben) [C)] (95 % KI) [D)]	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		

Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Differenz [C)] (95 % KI) [D)]	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte berechnet aus ANCOVA
PPS: Per Protokoll Set

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

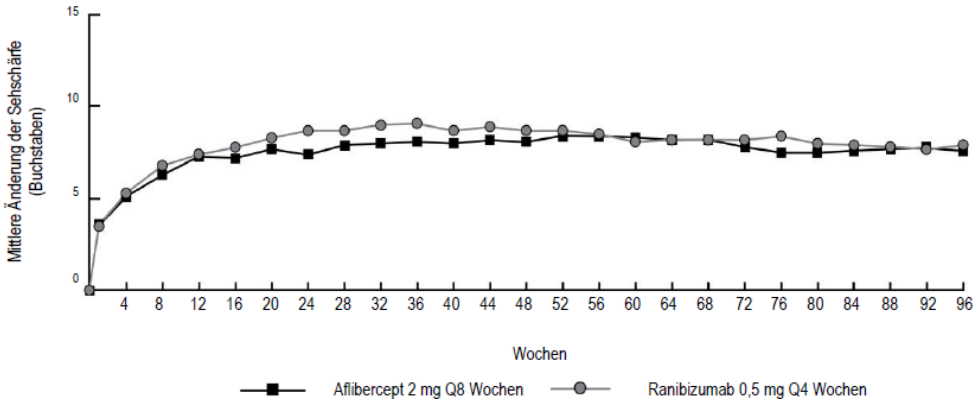
C) Die Differenz ist der Wert aus der Aflibercept-Gruppe minus dem Wert aus der Ranibizumab-Gruppe. Ein positiver Wert favorisiert Aflibercept.

D) Konfidenzintervall (KI) approximativ mit der Normalverteilung berechnet

E) Nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand

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

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



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

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

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

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei allen auswertbaren Untergruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangswert Sehschärfe, Läsionstyp, Läsionsgröße) jeder Studie und der Gesamtanalyse stimmten mit den Ergebnissen aus der Gesamtpopulation überein.

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

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

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

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

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

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

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

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

Makulaödem infolge eines ZVV
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studien bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV (COPERNICUS und GALILEO) untersucht, wobei insgesamt 358 Patienten behandelt und hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet wurden (217 bei Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 22 bis 89 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren. In den ZVV-Studien waren ungefähr 52 % (112/217) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 18 % (38/217) waren 75 Jahre alt oder älter. In beiden Studien wurden die Patienten in einem 3:2 Verhältnis entweder einer Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen (2Q4) oder der Kontrollgruppe mit Scheininjektionen alle 4 Wochen randomisiert zugeordnet. Beide Studienarme erhielten je 6 Injektionen.

Nach 6 aufeinander folgenden monatlichen Injektionen erhielten Patienten eine Behandlung nur, wenn sie die vorspezifizierten Wiederbehandlungskriterien erfüllten, ausgenommen Patienten der Kontrollgruppe in der GALILEO-Studie, die bis Woche 52 weiterhin Scheininjektionen erhielten (Kontrolle zur Kontrolle). Von diesem Zeitpunkt an wurden alle Patienten behandelt, wenn die vorspezifizierten Kriterien erfüllt waren.

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

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

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

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

Wirksamkeitsendpunkt	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 Wochen		**52 Wochen**		**100 Wochen**		**24 Wochen**		**52 Wochen**		**76 Wochen**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	**Kontrolle (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg (N = 114)**	**Kontrolle E) (N = 73)**	**Aflibercept F) 2 mg (N = 114)**	**Kontrolle E,F) (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Kontrolle (N = 68)**	**Aflibercept 2 mg (N = 103)**	**Kontrolle (N = 68)**	**Aflibercept G) 2 mg (N = 103)**	**Kontrolle G) (N = 68)**
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Gewichtete Differenz A, B, E) (95 % KI) p-Wert	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3, 42,6) p = 0,0004	
Mittlere Veränderung der BCVA[C)], ermittelt durch Anzahl ETDRS[C)] Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Differenz im mittleren LSA, C, D, E) (95 % KI) p-Wert	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) p = 0,0070	

A) Differenz ist Aflibercept 2 mg Q4 minus Kontrolle

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

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
SD: Standardabweichung
LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte abgeleitet aus ANCOVA

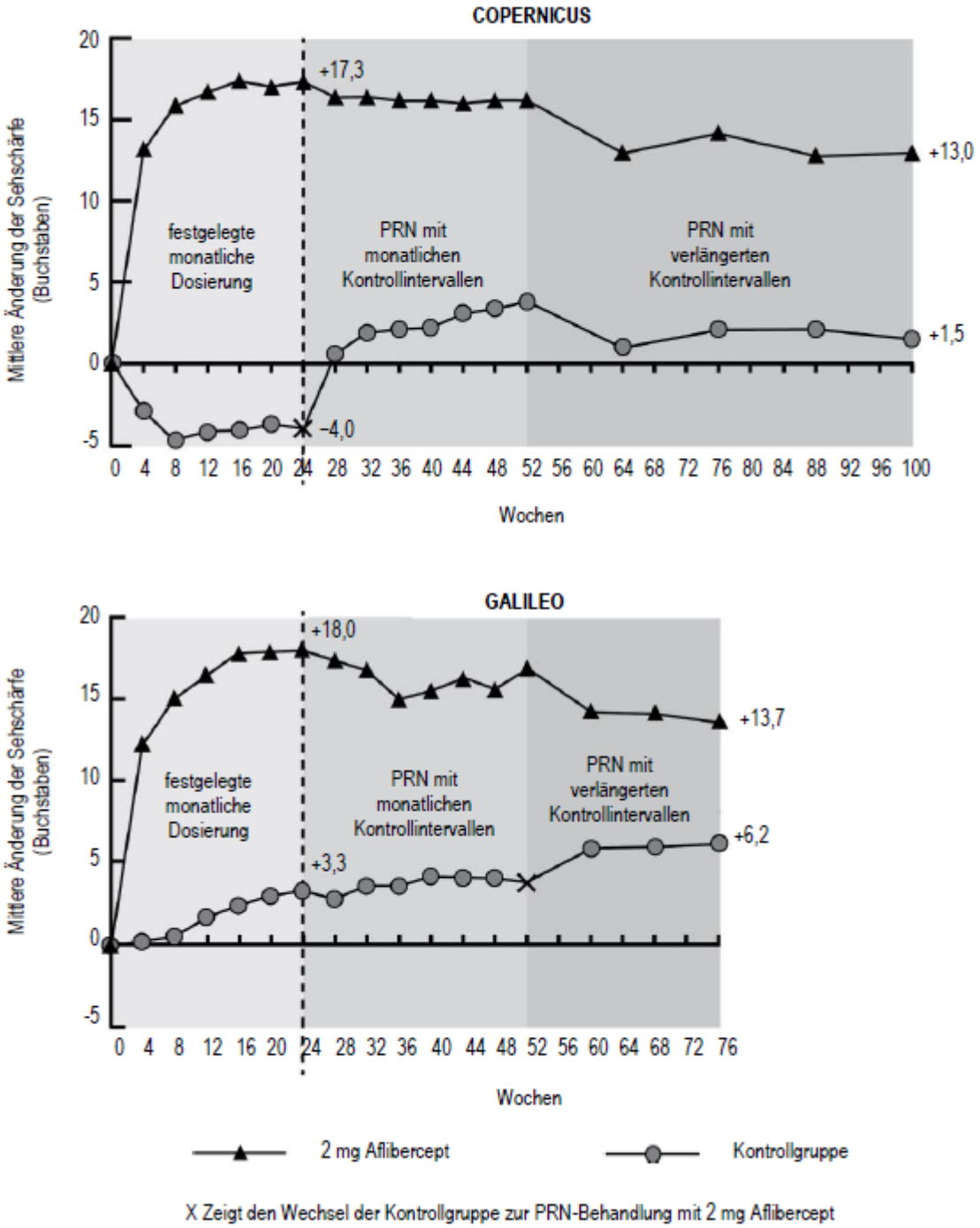
D) LS Kleinstquadrat-Mittelwert und Konfidenzintervall (KI) basierend auf einem ANCOVA Model mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Region (Amerika vs. Rest der Welt für COPERNICUS und Europa vs. Asien/Pazifik für GALILEO) und Kategorien BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200)

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

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

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

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



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

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

der Scheinbehandlungsgruppe aufrechterhalten. Ab Woche 24 konnten Patienten der Scheinbehandlungsgruppe eine Behandlung mit Aflibercept erhalten.

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

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

Makulaödem infolge eines VAV
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit Makulaödem infolge eines VAV, inklusive hemisphärischer VAV (VIBRANT), untersucht. Insgesamt wurden 181 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (91 mit Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 42 bis 94 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren. In der VAV-Studie waren ungefähr 58 % (53/91) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 23 % (21/91) waren 75 Jahre alt oder älter. In der Studie wurden die Patienten in einem 1:1 Verhältnis randomisiert, entweder zu 2 mg Aflibercept angewendet alle 8 Wochen nach 6 initialen monatlichen Injektionen oder zu Laserkoagulation am Ausgangspunkt (Laserkontrollgruppe) zugeordnet. Patienten der Laserkontrollgruppe konnten zusätzliche Laserkoagulationen (sogenannte "Bedarfs-Laser-Behandlung") ab Woche 12 erhalten, wobei das kürzeste Intervall 12 Wochen war. Basierend auf vorspezifizierten Kriterien war es möglich, Patienten der Lasergruppe ab Woche 24 eine Bedarfsbehandlung mit 2 mg Aflibercept zukommen zu lassen. Diese wurde alle 4 Wochen für 3 Monate, nachfolgend alle 8 Wochen angewendet.

In der VIBRANT Studie war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Anteil Patienten, bei denen sich die BCVA in Woche 24 um mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verbessert hat. Dabei war die Aflibercept-Gruppe der Laserkontrollgruppe für den primären Endpunkt überlegen.

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

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

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

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

Wirksamkeitsendpunkt	**VIBRANT**	
	24 Wochen	**52 Wochen**

	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)[D)]**	**aktive Kontrolle (Laser)/Aflibercept 2 mg[E)] (N = 90)**
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Gewichtete Differenz[A,B)] (%) (95 % KI) p-Wert	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Differenz im mittleren LS[A,C)] (95 % KI) p-Wert	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035[F)]	

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

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

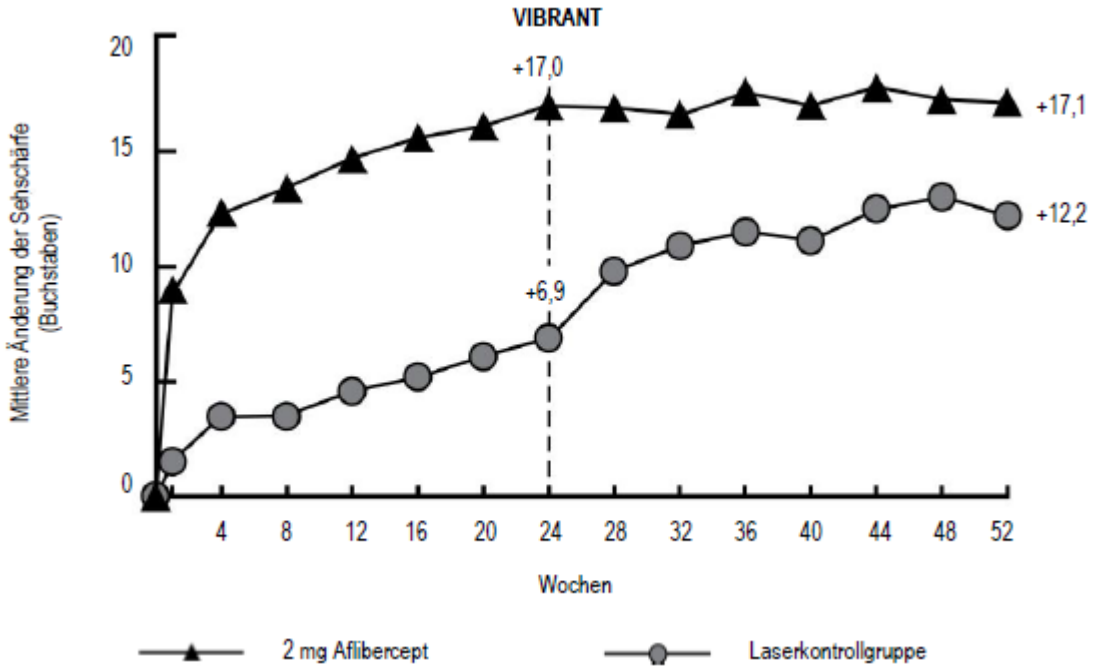
C) LS Mittelwertdifferenz und 95% KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Behandlungsgruppe, Kategorie BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200) und Region (Nord-Amerika gegenüber Japan) als feste Effekte und Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate

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

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

F) nominaler p-Wert

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



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

Diabetisches Makulaödem
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurden in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit DMÖ (VIVID^{DME} und VISTA^{DME}) untersucht. Insgesamt wurden 862 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar, darunter 576 mit Aflibercept. Das Alter der Patienten reichte von 23 bis 87 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren. In den DMÖ-Studien waren ungefähr 47 % (268/576) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 9 % (52/576) waren 75 Jahre alt oder älter. Bei der Mehrheit der Patienten beider Studien lag ein Typ II-Diabetes vor.

In beiden Studien wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1 Verhältnis einem von 3 Dosierungsschemata zugeordnet:
1) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 8 Wochen, nach initial 5 Injektionen im monatlichen Abstand (Aflibercept 2Q8);
2) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen (Aflibercept 2Q4); und
3) Laserkoagulation der Makula (aktive Kontrollgruppe).

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

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

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

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

Wirksamkeitsendpunkt	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 Wochen			100 Wochen			52 Wochen			100 Wochen		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 A (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 154)**
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS [E] Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Differenz im mittleren LS [B,C,E] (97,5 % KI)	9,1 (6,4, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
adjustierte Differenz [D,C,E] (97,5 % KI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0, 29,9)	26,1 % (14,8, 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6, 30,6)	25,8 % (15,1, 36,6)	

A Nach initial 5 Injektionen im monatlichen Abstand

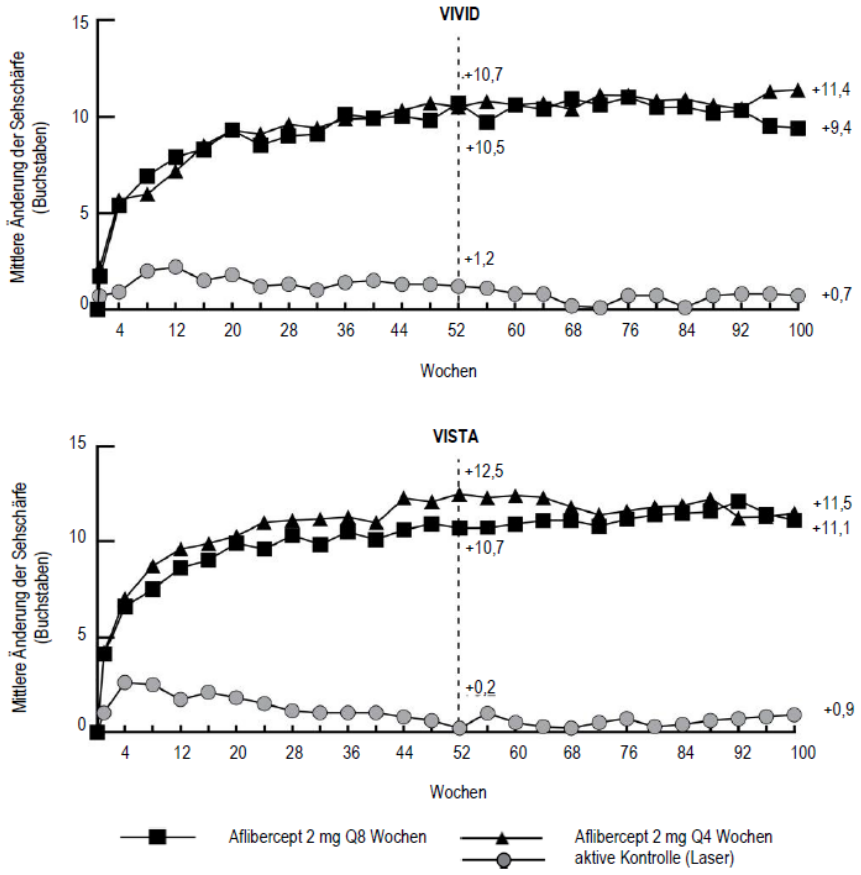
B mittlerer LS und KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate und einem Faktor für Behandlungsgruppe. Zusätzlich wurden Regionen (Europa/Australien gegenüber Japan) als Faktoren für VIVID[DME] und MI und/oder CVA in der Anamnese als Faktoren für VISTA[DME] eingeschlossen

[C] Differenz ist Aflibercept-Gruppe minus aktive Kontroll-Gruppe (Laser)

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

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

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



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

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

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

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

Nebenwirkungen (inklusive ATEs) in allen Behandlungsgruppen in jeder der Studien und zwischen den Studien vergleichbar war.

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

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

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

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

Myope choroidale Neovaskularisation
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studie bei therapienaiven, asiatischen Patienten mit mCNV untersucht. Insgesamt waren 121 behandelte Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (90 mit Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 27 bis 83 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 58 Jahren. In der Studie zur mCNV waren ungefähr 36 % (33/91) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 10 % (9/91) waren 75 Jahre alt oder älter.

Die Patienten wurden in einem 3:1 Verhältnis randomisiert und entweder zu 2 mg Aflibercept intravitreal oder zu Scheininjektion, einmalig zu Studienbeginn angewendet, zugeordnet. Weitere monatliche Injektionen konnten, bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten, bis Woche 24 (Zeitpunkt der Überprüfung des primären Endpunktes) angewendet werden. Ab Woche 24 konnten Patienten, die zu Studienbeginn der Gruppe mit Scheininjektion zugeordnet wurden, die erste Aflibercept-Injektion erhalten. Danach konnten Patienten beider Gruppen, bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten, weitere Injektionen erhalten.

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

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

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

Wirksamkeitsendpunkt	**MYRROR**			
	24 Wochen		**48 Wochen**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Scheininjektion (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Scheininjektion/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Mittlere Veränderung der BCVA[B)], erhoben mittels ETDRS Sehtafeln im Vergleich zum Ausgangswert (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Differenz im mittleren LS [C, D, E)] (95 % KI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
gewichtete Differenz [D, F)] (95 % KI)	29,2 % (14,4, 44,0)		21,0 % (1,9, 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study SD: Standardabweichung

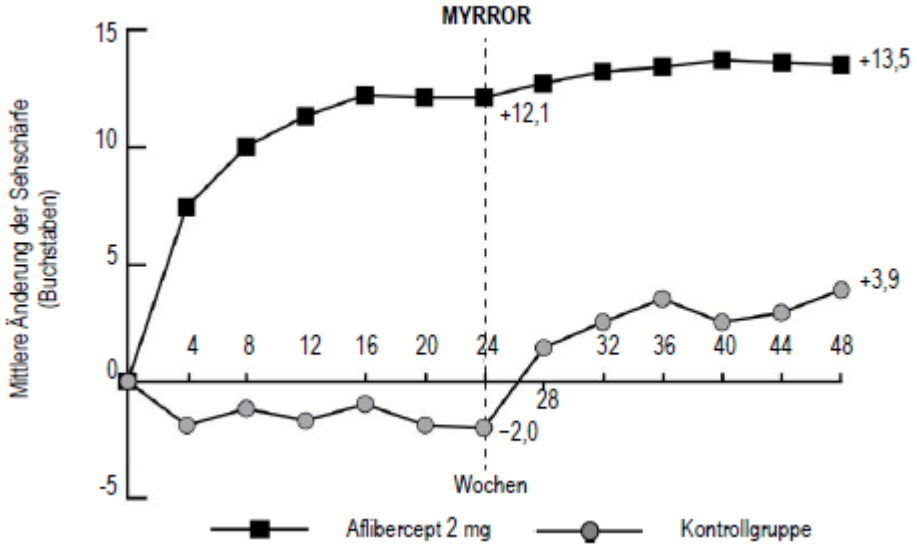
C) LS: Kleinstquadrat-Mittelwert abgeleitet aus ANCOVA

D) KI: Konfidenzintervall

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

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

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



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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Die mittlere maximale Plasmakonzentration von freiem Aflibercept liegt ungefähr 50- bis 500-mal unter der Aflibercept-Konzentration, die zur Hemmung der biologischen Aktivität des systemischen VEGF um 50 % in Tiermodellen nötig ist. In diesen wurden nach Erreichen systemischer Spiegel von freiem Aflibercept von ungefähr 10 Mikrogramm/ml Änderungen des Blutdrucks beobachtet, die sich normalisierten, wenn die Spiegel unter ungefähr 1 Mikrogramm/ml fielen. Es wird angenommen, dass nach einer intravitrealen Anwendung von 2 mg die mittlere maximale Plasmakonzentration von freiem Aflibercept bei Patienten mehr als 100-mal geringer ist als die Konzentration von Aflibercept, die nötig war, um systemisches VEGF (2,91 Mikrogramm/ml) in einer Studie mit gesunden Probanden halbmaximal zu binden. Daher sind systemische pharmakodynamische Wirkungen wie Änderungen des Blutdrucks unwahrscheinlich.

In den pharmakokinetischen Sub-Studien bei Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ oder mCNV war die mittlere C_{max} von freiem Aflibercept im Plasma vergleichbar mit Werten im Bereich von 0,03 bis

0,05 Mikrogramm/ml und individuelle Werte überschritten nicht 0,14 Mikrogramm/ml. Im Allgemeinen sanken danach die Plasmakonzentrationen von freiem Aflibercept innerhalb einer Woche auf Werte unterhalb oder nah an den unteren Bereichen der Bestimmungsgrenze. Nicht nachweisbare Konzentrationen wurden bei allen Patienten vor der nächsten Anwendung nach 4 Wochen erreicht.

Elimination
Da Aflibercept ein protein-basiertes Therapeutikum ist, wurden keine Studien zur Verstoffwechselung durchgeführt.

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

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien mit Aflibercept bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Erosionen und Geschwürbildungen des respiratorischen Flimmerepithels der Nasenmuscheln wurden bei Affen beobachtet, die intravitreal mit Aflibercept behandelt wurden und einer systemischen Exposition ausgesetzt waren, die weit über der maximalen humanen Exposition lag. Beim No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) von 0,5 mg/Auge war die systemische Exposition für freies Aflibercept, basierend auf C_{max} und AUC, bei Affen um das 42- bzw. 56-Fache erhöht im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die bei Patienten beobachtet wurden.

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Eisessig (100 %)
Sucrose
Natriumchlorid
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Fertigspritze (Füllvolumen 165 Mikroliter Lösung) mit langem Luer-Lock für eine Einzeldosis von 1 ml, aus Cyclo-Olefinpolymer (COP)-Harz und mit Schutzkappe aus Chlorbutylgummi. Die Spritze ist mit einem Kolben aus Chlorbutylgummi mit Beschichtung aus quervernetztem Silikon verschlossen.

Jeder Umkarton enthält eine Fertigspritze mit nominalem Füllvolumen von 165 Mikroliter Lösung zur intravitrealen Injektion.

Packungsgröße: 1 Fertigspritze.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

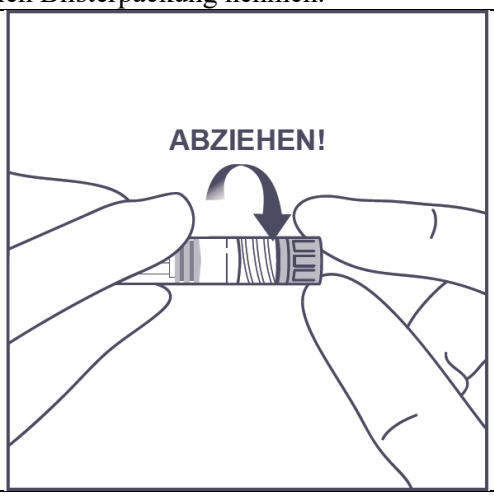
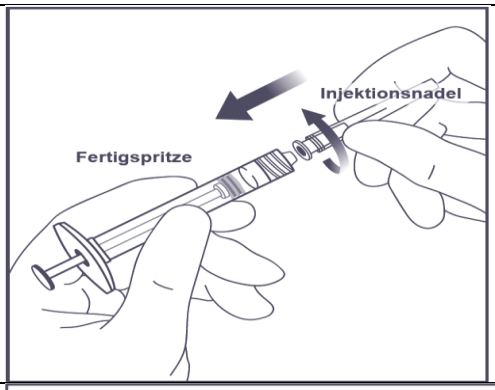
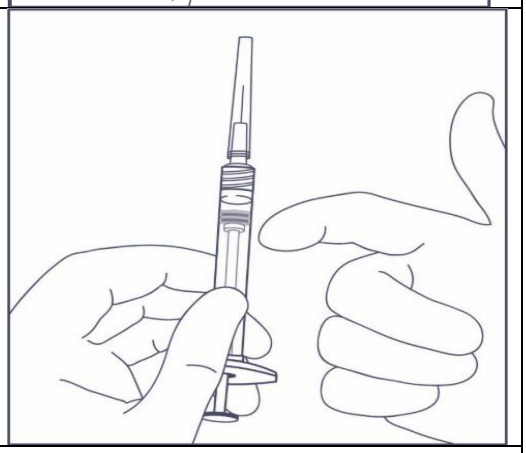
Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 m)

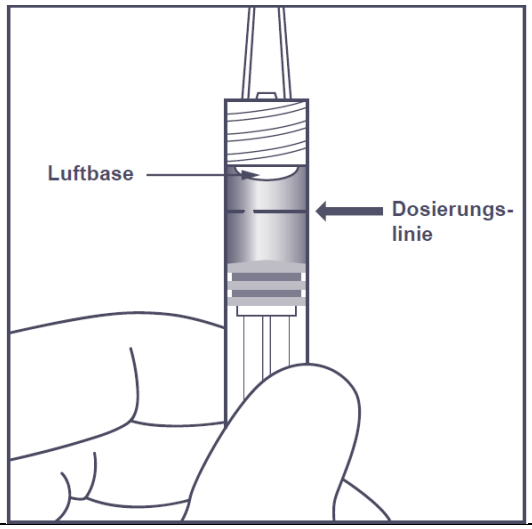
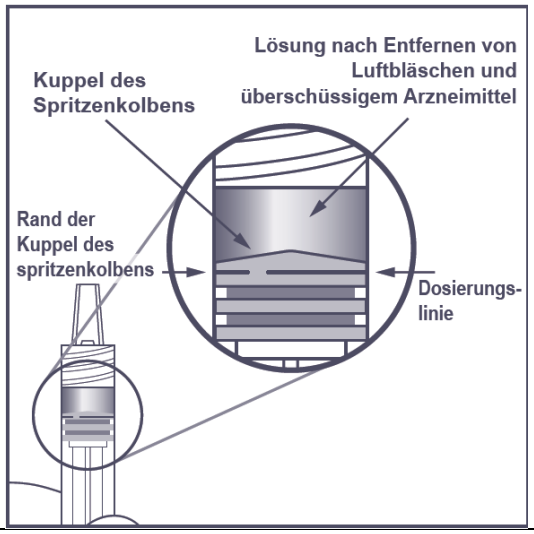
Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung oder jegliche Veränderung der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

Für die intravitreale Injektion ist eine 30 G x $^{1}/_{2}$ Zoll Injektionsnadel zu verwenden.

Anweisungen zur Anwendung der Fertigspritze:

<u>Anwendung bei Erwachsenen</u>
Bei der Vorbereitung der Fertigspritze zur Anwendung sind alle folgenden Schritte zu befolgen.

1.	Erst vor der Anwendung von Eiyzey den Umkarton öffnen und die sterile Blisterpackung entnehmen. Die Blisterpackung vorsichtig öffnen, so dass der Inhalt weiterhin steril bleibt. Die Spritze bis zum weiteren Gebrauch in der sterilen Ablage liegen lassen.	
2.	Unter sterilen Bedingungen die Spritze aus der sterilen Blisterpackung nehmen.	
3.	Um die Kappe der Spritze zu entfernen, mit einer Hand die Spritze halten, während Daumen und Zeigefinger der anderen Hand die Kappe der Spritze festhalten. Hinweis: Die Kappe der Spritze muss abgezogen werden (nicht abbrechen).	
4.	Um die Sterilität des Arzneimittels nicht zu gefährden, darf der Spritzenkolben nicht herausgezogen werden.	
5.	Unter sterilen Bedingungen die Injektionsnadel fest auf die Spitze des Luer-Lock-Adapters stecken	
6.	Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.	
7.	Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden. Um alle Bläschen und **überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die Grundfläche des kuppelförmigen Kolbens (nicht die Spitze der**	

	Kuppel) auf derselben Höhe ist wie die Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 0,05 ml, d.h. 2 mg Aflibercept). **Hinweis:** Diese genaue Positionierung des Kolbens ist sehr wichtig, da eine fehlerhafte Positionierung des Kolbens zur Anwendung einer höheren oder geringeren als der empfohlenen Dosis führen kann.  
8.	Injektion unter vorsichtigem Drücken des Kolbens und mit konstantem Druck. Es darf kein zusätzlicher Druck ausgeübt werden, sobald der Kolben den Boden der Spritze erreicht hat. **Eine sichtbare Restlösung in der Spritze darf nicht angewendet werden.**
9.	Fertigspritze nur für einmaligen Gebrauch. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Fertigspritze kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1963/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.08.2025

10. STAND DER INFORMATION

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eiyzey 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Aflibercept*.

Jede Durchstechflasche enthält 11,12 mg Aflibercept in 0,278 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.

*Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 1 und 2 und dem Fc-Fragment des humanen IgG1, hergestellt in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ DG44 mit Hilfe rekombinanter DNATechnologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder ml Injektionslösung enthält 0,3 mg Polysorbat 20 (E 432).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eiyzey wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung
- der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ) (siehe Abschnitt 5.1),
- einer Visusbeeinträchtigung aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eiyzey ist nur als intravitreale Injektion anzuwenden.

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

Dosierung

Feuchte AMD
Die empfohlene Dosis für Eiyzey beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

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

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

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

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

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)
Die empfohlene Dosis für Eiyzey beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

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

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

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

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

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

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

Diabetisches Makulaödem
Die empfohlene Dosis für Eiyzey beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 0,05 ml.

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

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

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

Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.

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

Myope choroidale Neovaskularisation
Die empfohlene Dosis für Eiyzey beträgt 2 mg Aflibercept als einmalige Injektion, entsprechend 0,05 ml.

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

Das Kontrollintervall sollte durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden.

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

Spezielle Patientengruppen

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

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

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

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

Art der Anwendung

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

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

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

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

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

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml Injektionslösung). Das entnehmbare Volumen der Durchstechflasche ist die Menge, die aus der Durchstechflasche entnommen werden kann und nicht vollständig genutzt werden darf. Jede Eiyzey-Durchstechflasche enthält ein Volumen von 0,278 ml, das nicht vollständig genutzt werden darf. **Die überschüssige Menge muss vor der Injektion der empfohlenen Dosis verworfen werden** (siehe Abschnitt 6.6).

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

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.

Zur Handhabung des Arzneimittels vor Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml). Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden (siehe Abschnitt 4.2 und 6.6). Ein Ansteigen des Augeninnendrucks wurde innerhalb von 60 Minuten nach intravitrealen Injektionen, einschließlich derer mit Aflibercept, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Besondere Vorsicht

ist bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Glaukom geboten (Eiyzey darf nicht injiziert werden, solange der Augeninnendruck bei ≥ 30 mmHg liegt). In allen Fällen müssen daher sowohl der Augeninnendruck als auch die Perfusion des Sehnervenkopfes überwacht und bei Bedarf angemessen behandelt werden.

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

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

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

- Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Aflibercept wurde nicht systematisch untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Falls beide Augen gleichzeitig behandelt werden, kann die systemische Exposition und damit das Risiko systemischer unerwünschter Ereignisse erhöht sein.
- Gleichzeitige Behandlung mit anderen anti-VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) Arzneimitteln Bisher liegen keine Erfahrungen zur gleichzeitigen Behandlung von Aflibercept mit anderen antiVEGF Arzneimitteln (systemisch oder okular) vor.
- Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Aflibercept-Therapie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.
- Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.
- Im Falle eines Einrisses der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.
- In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:
  - bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
  - bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten Läsion ausmacht.
- Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.
- Aflibercept sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus (siehe Abschnitt 4.6).
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach der letzten intravitrealen Injektion von Aflibercept eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden (siehe Abschnitt 4.6).
- Es gibt begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von Patienten mit ischämischem ZVV und VAV. Bei Patienten mit den klinischen Anzeichen eines irreversiblen, ischämischen Visusverlustes ist die Behandlung nicht empfohlen.

Personengruppen mit begrenzten Daten
Es gibt nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Personen mit einem aufgrund eines Typ I-Diabetes verursachten DMÖ oder bei Diabetikern mit einem HbA1c über 12 % oder mit proliferativer diabetischer Retinopathie. Aflibercept wurde nicht untersucht bei Patienten mit aktiven systemischen Infektionen oder bei Patienten, die gleichzeitig andere Augenerkrankungen wie eine Netzhautablösung oder ein Makulaloch hatten.
Es gibt ebenfalls keine Erfahrungen bei der Behandlung mit Aflibercept bei Diabetikern mit nicht eingestelltem Bluthochdruck. Der Arzt sollte das Fehlen dieser Informationen bei der Behandlung entsprechender Patienten berücksichtigen.

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

Information über sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält
- weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".
- 0,003 mg Polysorbat 20 in jeder 0,01 ml Dosis oder 0,015 mg Polysorbat 20 in jeder 0,05 ml Dosis, entsprechend 0,3 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Fragen Sie den Patienten, ob bei diesem in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft
Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Aflibercept bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Embryo- und Fetotoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auch wenn die systemische Exposition nach einer okularen Anwendung sehr gering ist, sollte Aflibercept während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für den Fetus.

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

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In den acht Phase III-Studien stellten insgesamt 3.102 Patienten die Sicherheitspopulation dar. Von diesen erhielten 2.501 Patienten die empfohlene Dosis von 2 mg.

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

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und der Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet:
Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Systemorgan-klasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit***
Augen-erkrankungen	Sehr häufig	Verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehautblutung, Augenschmerzen
Augen-erkrankungen	Sehr häufig	Verminderte Sehschärfe, Einblutung in die Retina, Bindehautblutung, Augenschmerzen
	Häufig	Einriss des retinalen Pigmentepithels*, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhautdegeneration, Glaskörperblutung, Katarakt, kortikale Katarakt, Kernkatarakt, subkapsuläre Katarakt, Hornhauterosion, Hornhautabrasion, Anstieg des Augeninnendrucks,

		verschwommenes Sehen, Glaskörpertrübungen, Glaskörperabhebung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, erhöhter Tränenfluss, Augenlidödem, Blutung an der Injektionsstelle, Keratitis punctata, Bindehauthyperämie, okulare Hyperämie
	Gelegentlich	Endophthalmitis**, Netzhautablösung, Netzhauteinriss, Iritis, uveitis, Iridocyclitis, Linsentrübungen, Hornhautepitheldefekt, Reizung an der Injektionsstelle, abnorme Empfindung im Auge, Reizung des Augenlids, Schwebeteilchen in der Vorderkammer, Hornhautödem
	Selten	Erblindung, traumatische Katarakt, Vitritis, Hypopyon, retinale Vaskulitis
	Nicht bekannt	Skleritis****, retinale okklusive Vaskulitis****

* Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit einer feuchten AMD einhergehen. Nur in Studien zu feuchter AMD beobachtet.
** kulturpositive und kulturnegative Endophthalmitis
*** Aus Beobachtungen der Anwendung nach Markteinführung Berichte von Überempfindlichkeit einschließlich Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria und in Einzelfällen schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.
**** Aus Berichten nach Markteinführung

Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen
Die Phase-III-Studien zur feuchten AMD zeigten eine erhöhte Inzidenz von Bindehautblutungen bei Patienten, die antithrombotische Arzneimittel erhielten. Diese erhöhte Inzidenz war zwischen den Patienten, die mit Ranibizumab und Aflibercept behandelt wurden, vergleichbar.

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

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

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Aflibercept e in Potential für Immunreaktionen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Bei einer Überdosierung mit einem größeren Injektionsvolumen als üblich kann es zu einem Anstieg des Augeninnendrucks kommen. Daher sollte im Fall einer Überdosierung der Augeninnendruck

überwacht werden und, falls dies vom behandelnden Arzt als notwendig erachtet wird, sollten geeignete Maßnahmen eingeleitet werden (siehe Abschnitt 6.6).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Eiyzey ist ein biologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

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

Aflibercept wird in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ DG44 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

In der VIEW1-Studie wurde bei beiden Studiengruppen eine mittlere Abnahme der CRT mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (OCT) gemessen (in Woche 52: -130 Mikrometer bei 2 mg Aflibercept alle zwei Monate bzw. -129 Mikrometer bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich). Bei beiden Studiengruppen der VIEW2-Studie wurden in Woche 52 ebenfalls eine mittlere Abnahme der CRT mit Hilfe der OCT gemessen (-149 Mikrometer bei 2 mg Aflibercept alle zwei Monate bzw. -139 Mikrometer bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich). Die Reduktion der CNV-Größe und die Abnahme der CRT wurden im zweiten Jahr der Studien weitgehend beibehalten.

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

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

Makulaödem infolge eines ZVV und eines VAV
Beim ZVV und VAV tritt eine Ischämie der Netzhaut auf, welche zur Freisetzung von VEGF führt, dies wiederum bedingt eine Destabilisierung der tight junctions und fördert die Proliferation von Endothelzellen. Eine Hochregulierung von VEGF ist mit dem Zusammenbruch der Blut-Netzhaut-Schranke, erhöhter vaskulärer Permeabilität, einem retinalen Ödem und Neovaskularisation assoziiert.

In Patienten, die mit 6 aufeinander folgenden monatlichen Injektionen von 2 mg Aflibercept behandelt wurden, wurde eine beständige, schnelle und deutliche morphologische Verbesserung (ermittelt durch Verbesserung der mittleren CRT) beobachtet. In Woche 24 war die Reduktion der CRT statistisch der jeweiligen Kontrollgruppe in allen drei Studien überlegen (COPERNICUS bei ZVV: -457 vs. -145 Mikrometer; GALILEO bei ZVV: -449 vs. -169 Mikrometer; VIBRANT bei VAV: -280 vs. -128 Mikrometer).
Die Abnahme der CRT im Vergleich zum Ausgangswert wurde bis zum Ende jeder Studie (Woche 100 in COPERNICUS, Woche 76 in GALILEO und Woche 52 in VIBRANT) aufrechterhalten.

Diabetisches Makulaödem
Das diabetische Makulaödem entsteht infolge einer diabetischen Retinopathie und zeichnet sich durch eine erhöhte Gefäßpermeabilität und Schädigung der Netzhautkapillaren aus, was zu einem Verlust der Sehschärfe führen kann.

Mit Aflibercept behandelte Patienten, die in der Mehrzahl als Typ II-Diabetiker eingestuft wurden, wurde ein schnelles und deutliches Ansprechen der Netzhautmorphologie (CRT, DRSS-Auswertung) beobachtet.

In den Studien VIVID^{DME} und VISTA^{DME} wurden bei mit Aflibercept behandelten Patienten statistisch signifikant größere mittlere Abnahmen der CRT vom Ausgangswert beobachtet als bei Patienten der Laserkontrolle. Diese betrugen in Woche 52 -192,4 bzw. -183,1 Mikrometer in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und -66,2 bzw. -73,3 Mikrometer in den Kontrollgruppen. Die Abnahmen der Netzhautdicke wurden in Woche 100 mit -195,8 bzw. -191,1 Mikrometer in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und -85,7 bzw. -83,9 Mikrometer in den Kontrollgruppen aufrechterhalten.
Als Indikator für den Effekt auf die zugrundeliegende diabetische Retinopathie wurde eine Verbesserung um ≥ 2 Stufen im DRSS in VIVID^{DME} und VISTA^{DME} in vorspezifizierter Art und Weise ausgewertet. Der Wert auf der DRSS-Skala konnte bei 73,7 % der Patienten in VIVID^{DME} und 98,3 % der Patienten in VISTA^{DME} eingestuft werden. In Woche 52 verzeichneten 27,7 % bzw. 29,1 % in den Aflibercept 2Q8-Gruppen und 7,5 % bzw. 14,3 % in den Kontrollgruppen eine Verbesserung um ≥ 2

Stufen im DRSS. In Woche 100 waren die entsprechenden Anteile 32,6 % bzw. 37,1 % in den Aflibercept2Q8-Gruppen und 8,2 % bzw. 15,6 % in den Kontrollgruppen.

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

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

Bei mit Aflibercept behandelten Patienten der MYRROR Studie (initial eine Injektion, zusätzliche Injektionen bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten) nahm die CRT schon kurz nach Behandlungsbeginn ab. Dieser Effekt zeigte sich in Woche 24 zugunsten von Aflibercept (-79 Mikrometer in der Aflibercept-Gruppe und -4 Mikrometer in der Kontrollgruppe). Bis Woche 48 konnte der Effekt von Aflibercept aufrechterhalten werden. Zusätzlich verringerte sich die mittlere CNV Läsionsgröße.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Feuchte AMD
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit feuchter AMD (VIEW1 und VIEW2) untersucht, wobei insgesamt 2.412 Patienten behandelt und der Wirksamkeit entsprechend ausgewertet wurden (1.817 bei Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 99 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 76 Jahren. In diesen klinischen Studien waren ungefähr 89 % (1.616/1.817) der Patienten, die in eine der Aflibercept-Behandlungsgruppen randomisiert wurden, 65 Jahre oder älter und ungefähr 63 % (1.139/1.817) waren 75 Jahre oder älter. In jeder Studie wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1:1 Verhältnis einem von 4 Dosierungsschemata zugeordnet:

1) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 8 Wochen, nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand (Aflibercept2Q8);
2) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen (Aflibercept2Q4);
3) Anwendung von 0,5 mg Aflibercept alle 4 Wochen (Aflibercept 0,5Q4); und
4) Anwendung von 0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen (Ranibizumab 0,5Q4).

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

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

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

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

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

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

Wirksamkeitsendpunkt	**Aflibercept2Q8** [E)] (2 mg Afliberceptalle 8 Wochen, nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen) **(N = 595)**	
	Woche 52	Woche 96	Woche 52	Woche 96
Mittlere Anzahl an Injektionen seit Studienstart	7,6	11,2	12,3	16,5
Mittlere Anzahl an Injektionen (von Woche 52 bis 96)		4,2		4,7
Anteil der Patienten mit einem Verlust von < 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (PPS [A)])	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 % [B)]	91,60 %
Differenz [C)] (95 % KI) [D)]	0,9 % (-1,7; 3,5) [F)]	0,8 % (-2,3; 3,8) [F)]		
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS [A)] Buchstabenergebnisse im Vergleich zum Ausgangswert	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenz entsprechend LS [A)] Änderung des Mittelwertes (ETDRS-Buchstaben) [C)] (95 % KI) [D)]	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Differenz [C)] (95 % KI) [D)]	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

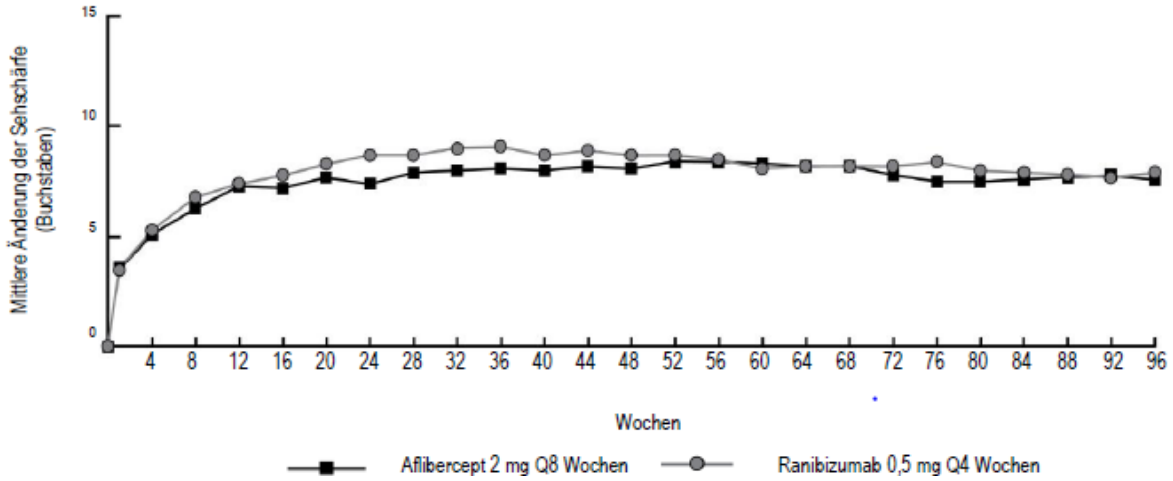
A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte berechnet aus ANCOVA
PPS: Per Protokoll Set

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

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

D) Konfidenzintervall (KI) approximativ mit der Normalverteilung berechnet
E) Nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand
F) Ein Konfidenzintervall, das komplett oberhalb -10 % liegt, weist auf eine Nicht-Unterlegenheit von Aflibercept bezüglich Ranibizumab hin

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



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

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

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

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei allen auswertbaren Untergruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Rasse, Ausgangswert Sehschärfe, Läsionstyp, Läsionsgröße) jeder Studie und der Gesamtanalyse stimmten mit den Ergebnissen aus der Gesamtpopulation überein.

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

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

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die mittlere Veränderung der BCVA in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert. Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren der Anteil der Patienten,

die ≥ 15 Buchstaben nicht verloren haben, und der Anteil der Patienten, die mindestens 15 Buchstaben der BCVA im Vergleich zum Ausgangswert bis zur Woche 52 gewonnen haben.

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

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

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

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

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

Makulaödem infolge eines ZVV
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studien bei Patienten mit Makulaödem infolge eines ZVV (COPERNICUS und GALILEO) untersucht, wobei insgesamt 358 Patienten behandelt und hinsichtlich der Wirksamkeit ausgewertet wurden (217 bei Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 22 bis 89 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 64 Jahren. In den ZVV-Studien waren ungefähr 52 % (112/217) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 18 % (38/217) waren 75 Jahre alt oder älter. In beiden Studien wurden die Patienten in einem 3:2 Verhältnis entweder einer Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen (2Q4) oder der Kontrollgruppe mit Scheininjektionen alle 4 Wochen randomisiert zugeordnet. Beide Studienarme erhielten je 6 Injektionen.

Nach 6 aufeinander folgenden monatlichen Injektionen erhielten Patienten eine Behandlung nur, wenn sie die vorspezifizierten Wiederbehandlungskriterien erfüllten, ausgenommen Patienten der Kontrollgruppe in der GALILEO-Studie, die bis Woche 52 weiterhin Scheininjektionen erhielten (Kontrolle zur Kontrolle). Von diesem Zeitpunkt an wurden alle Patienten behandelt, wenn die vorspezifizierten Kriterien erfüllt waren.

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

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

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

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

Wirksamkeitsendpunkt	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 Wochen		**52 Wochen**		**100 Wochen**		**24 Wochen**		**52 Wochen**		**76 Wochen**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	**Kontrolle (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg (N = 114)**	**Kontrolle E) (N = 73)**	**Aflibercept F) 2 mg (N = 114)**	**Kontrolle E,F) (N = 73)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Kontrolle (N = 68)**	Aflibercept **2 mg (N = 103)**	**Kontrolle (N = 68)**	Aflibercept**G) 2 mg (N = 103)**	**Kontrolle G) (N = 68)**
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	56%	12%	55%	30%	49,1%	23,3%	60%	22%	60%	32%	57,3%	29,4%
Gewichtete Differenz A, B, E) (95 % KI) p-Wert	44,8 % (33,0, 56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8, 40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1, 40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4, 52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0, 42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3, 42,6) p = 0,0004	
Mittlere Veränderung der BCVA[C)], ermittelt durch Anzahl ETDRS[C)] Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Differenz im mittleren LSA, C, D, E) (95 % KI) p-Wert	21,7 (17,4, 26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7, 17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7, 17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8, 18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2, 18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1, 13,1) p = 0,0070	

A) Differenz ist Aflibercept 2 mg Q4 minus Kontrolle

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

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
SD: Standardabweichung
LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte abgeleitet aus ANCOVA

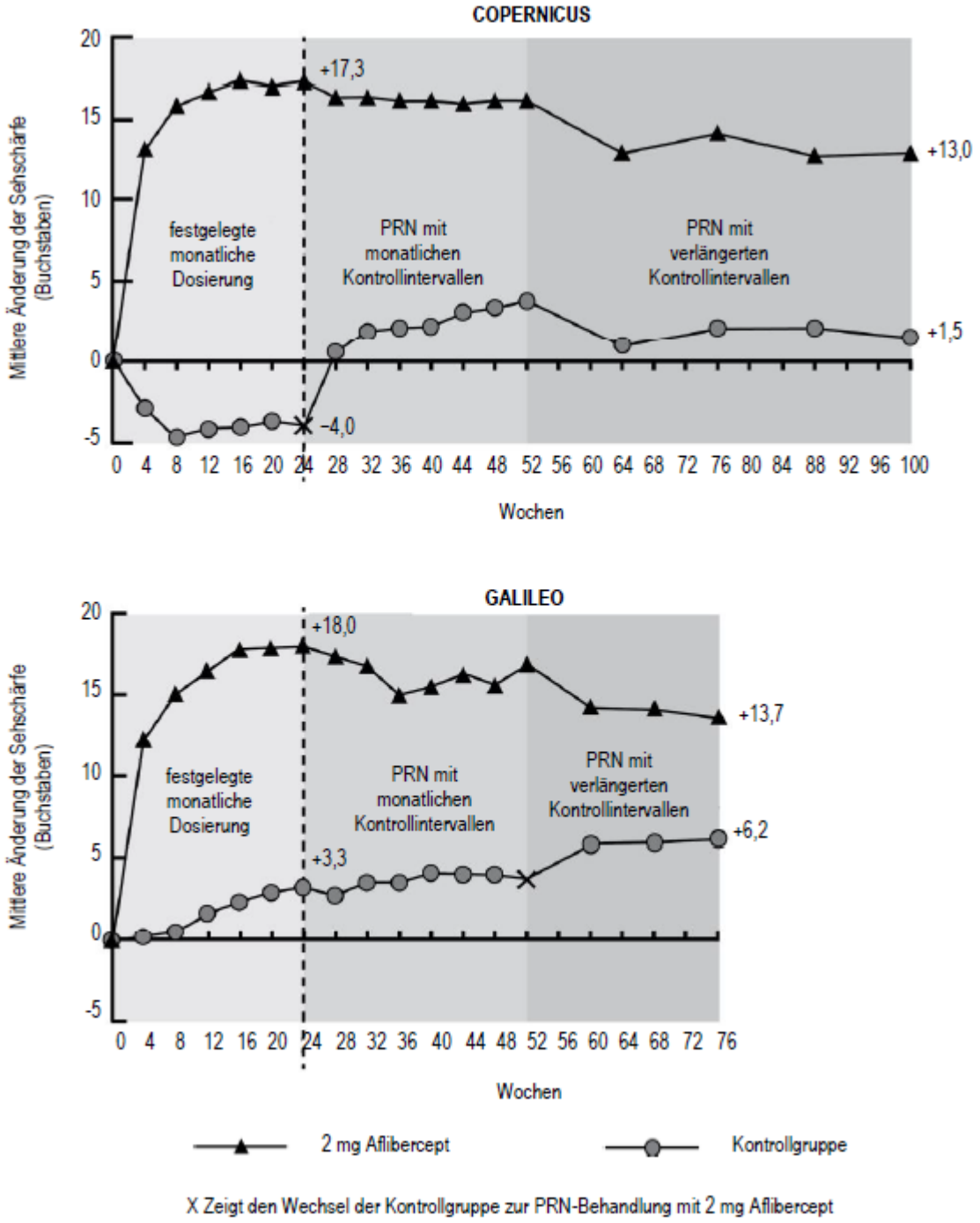
D) LS Kleinstquadrat-Mittelwert und Konfidenzintervall (KI) basierend auf einem ANCOVA Model mit den Faktoren Behandlungsgruppe, Region (Amerika vs. Rest der Welt für COPERNICUS und Europa vs. Asien/Pazifik für GALILEO) und Kategorien BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200)

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

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

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

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



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

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

der Scheinbehandlungsgruppe aufrechterhalten. Ab Woche 24 konnten Patienten der Scheinbehandlungsgruppe eine Behandlung mit Aflibercept erhalten.

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

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

Makulaödem infolge eines VAV
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurde in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studie bei Patienten mit Makulaödem infolge eines VAV, inklusive hemisphärischer VAV (VIBRANT), untersucht. Insgesamt wurden 181 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (91 mit Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 42 bis 94 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 65 Jahren. In der VAV-Studie waren ungefähr 58 % (53/91) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 23 % (21/91) waren 75 Jahre alt oder älter. In der Studie wurden die Patienten in einem 1:1 Verhältnis randomisiert, entweder zu 2 mg Aflibercept angewendet alle 8 Wochen nach 6 initialen monatlichen Injektionen oder zu Laserkoagulation am Ausgangspunkt (Laserkontrollgruppe) zugeordnet. Patienten der Laserkontrollgruppe konnten zusätzliche Laserkoagulationen (sogenannte "Bedarfs-Laser-Behandlung") ab Woche 12 erhalten, wobei das kürzeste Intervall 12 Wochen war. Basierend auf vorspezifizierten Kriterien war es möglich, Patienten der Lasergruppe ab Woche 24 eine Bedarfsbehandlung mit 2 mg Aflibercept zukommen zu lassen. Diese wurde alle 4 Wochen für 3 Monate, nachfolgend alle 8 Wochen angewendet.

In der VIBRANT Studie war der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Anteil Patienten, bei denen sich die BCVA in Woche 24 um mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verbessert hat. Dabei war die Aflibercept-Gruppe der Laserkontrollgruppe für den primären Endpunkt überlegen.

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

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

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

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

Wirksamkeitsendpunkt	**VIBRANT**			
	24 Wochen		**52 Wochen**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)[D)]**	**aktive Kontrolle (Laser)/ Aflibercept 2 mg[E] (N = 90)**
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Gewichtete Differenz [A,B)] (%) (95 % KI) p-Wert	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Differenz im mittleren LS [A,C] (95 % KI) p-Wert	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035[F)]	

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

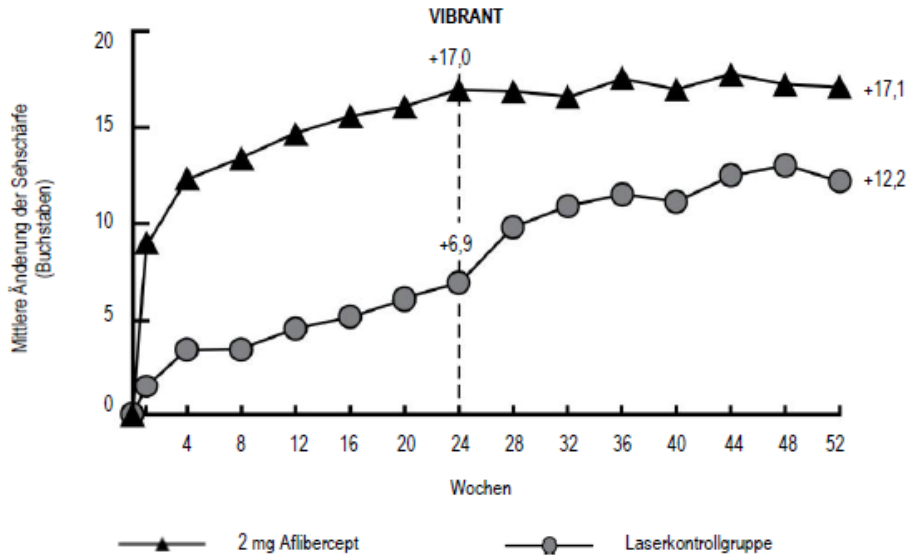
B) Differenz und 95% KI sind mittels Mantel-Hänszel Gewichtung berechnet, adjustiert für Regionen (Nord-Amerika gegenüber Japan) und Kategorie BCVA Ausgangswert (> 20/200 und ≤ 20/200)

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

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

E) Beginnend ab Woche 24 konnten Patienten der Lasergruppe eine Bedarfsbehandlung mit Aflibercept erhalten, sofern Sie mindestens ein vorspezifiziertes Kriterium erfüllten. Insgesamt erhielten 67 Patienten dieser Gruppe die Aflibercept Bedarfsbehandlung. Das kontinuierliche Regime für eine Bedarfsbehandlung mit Aflibercept war dreimal Aflibercept 2 mg alle 4 Wochen, gefolgt von Injektionen alle 8 Wochen F) nominaler p-Wert

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



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

Diabetisches Makulaödem
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurden in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit DMÖ (VIVID^{DME} und VISTA^{DME}) untersucht. Insgesamt wurden 862 Patienten behandelt und waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar, darunter 576 mit Aflibercept. Das Alter der Patienten reichte von 23 bis 87 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 63 Jahren. In den DMÖ-Studien waren ungefähr 47 % (268/576) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 9 % (52/576) waren 75 Jahre alt oder älter. Bei der Mehrheit der Patienten beider Studien lag ein Typ II-Diabetes vor.

In beiden Studien wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1 Verhältnis einem von 3 Dosierungsschemata zugeordnet:
1) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 8 Wochen, nach initial 5 Injektionen im monatlichen Abstand (Aflibercept 2Q8);
2) Anwendung von 2 mg Aflibercept alle 4 Wochen (Aflibercept 2Q4); und
3) Laserkoagulation der Makula (aktive Kontrollgruppe).

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

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

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

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

Wirksamkeitsendpunkt	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 Wochen			100 Wochen			52 Wochen			100 Wochen		
	Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 135)	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 A (N = 135)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 132)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 154)**	**Aflibercept 2 mg Q8 [A] (N = 151)**	**Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)**	**aktive Kontrolle (Laser) (N = 154)**
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch Anzahl ETDRS [E] Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Differenz im mittleren LS [B,C,E] (97,5 % KI)	9,1 (6,4, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
adjustierte Differenz [D,C,E] (97,5 % KI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0, 29,9)	26,1 % (14,8, 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6, 30,6)	25,8 % (15,1, 36,6)	

[A] Nach initial 5 Injektionen im monatlichen Abstand

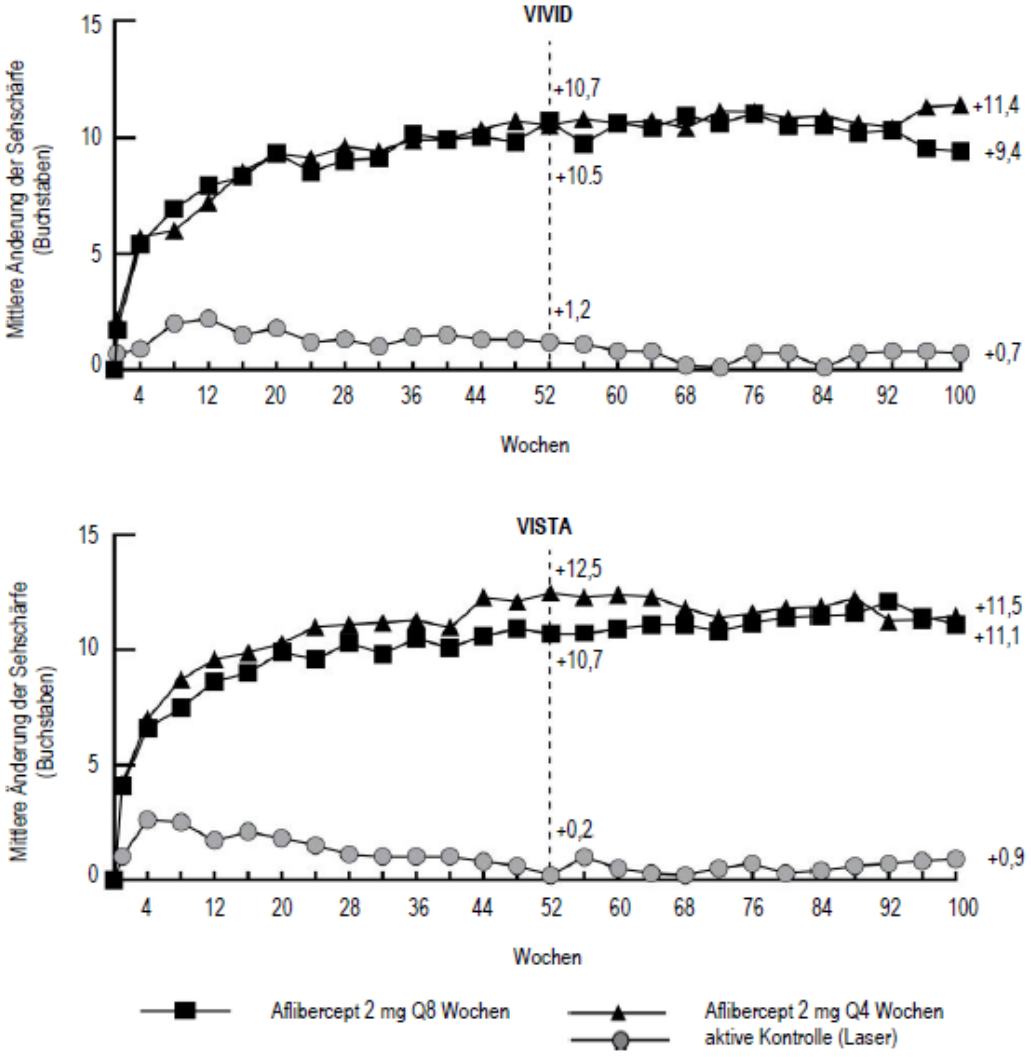
[B] mittlerer LS und KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate und einem Faktor für Behandlungsgruppe. Zusätzlich wurden Regionen (Europa/Australien gegenüber Japan) als Faktoren für VIVID^{DME} und MI und/oder CVA in der Anamnese als Faktoren für VISTA^{DME} eingeschlossen.

[C] Differenz ist Aflibercept-Gruppe minus aktive Kontroll-Gruppe (Laser)

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

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

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



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

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

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

Eine unabhängige vergleichende Studie (DRCR.net Protocol T) wertete ein flexibles Dosierschema aus, das auf strikten OCT- und Visus Wiederbehandlungs-Kriterien beruht. In der Aflibercept Behandlungsgruppe (n = 224) erhielten Patienten mit diesem Behandlungsschema bis Woche 52 durchschnittlich 9,2 Injektionen, was der Anzahl der Injektionen in der Aflibercept 2Q8-Gruppe von

VIVID^{DME} und VISTA^{DME} ähnlich ist. Dabei war die Gesamtwirksamkeit der Aflibercept-Behandlungsgruppe von Protocol T mit der Aflibercept 2Q8-Gruppe von VIVID^{DME} und VISTA^{DME} vergleichbar. In Protocol T wurde ein mittlerer Visusgewinn von 13,3 Buchstaben beobachtet, wobei 42 % der Patienten mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert gewannen. Ergebnisse zur Sicherheit zeigten, dass die Gesamtinzidenz der okularen und nichtokularen Nebenwirkungen (inklusive ATEs) in allen Behandlungsgruppen in jeder der Studien und zwischen den Studien vergleichbar war.

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

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

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

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

Myope choroidale Neovaskularisation
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aflibercept wurden in einer randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, Scheininjektions-kontrollierten Studie bei therapienaiven, asiatischen Patienten mit mCNV untersucht. Insgesamt waren 121 behandelte Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (90 mit Aflibercept). Das Alter der Patienten reichte von 27 bis 83 Jahren, mit einem durchschnittlichen Alter von 58 Jahren. In der Studie zur mCNV waren ungefähr 36 % (33/91) der Patienten, die in die Aflibercept-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre alt oder älter und ungefähr 10 % (9/91) waren 75 Jahre alt oder älter.

Die Patienten wurden in einem 3:1 Verhältnis randomisiert und entweder zu 2 mg Aflibercept intravitreal oder zu Scheininjektion, einmalig zu Studienbeginn angewendet, zugeordnet. Weitere monatliche Injektionen konnten, bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten, bis Woche 24 (Zeitpunkt der Überprüfung des primären Endpunktes) angewendet werden. Ab Woche 24 konnten Patienten, die zu Studienbeginn der Gruppe mit Scheininjektion zugeordnet wurden, die erste Aflibercept-Injektion erhalten. Danach konnten Patienten beider Gruppen, bei anhaltender Erkrankung oder Wiederauftreten, weitere Injektionen erhalten.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant zugunsten von Aflibercept für den primären Endpunkt (Veränderung der BCVA) und den konfirmatorischen sekundären Wirksamkeitsendpunkt (Anteil Patienten, deren BCVA sich um 15 Buchstaben

verbesserte) in Woche 24 im Vergleich zum Ausgangswert. Die Unterschiede für beide Endpunkte wurden bis Woche 48 aufrechterhalten.

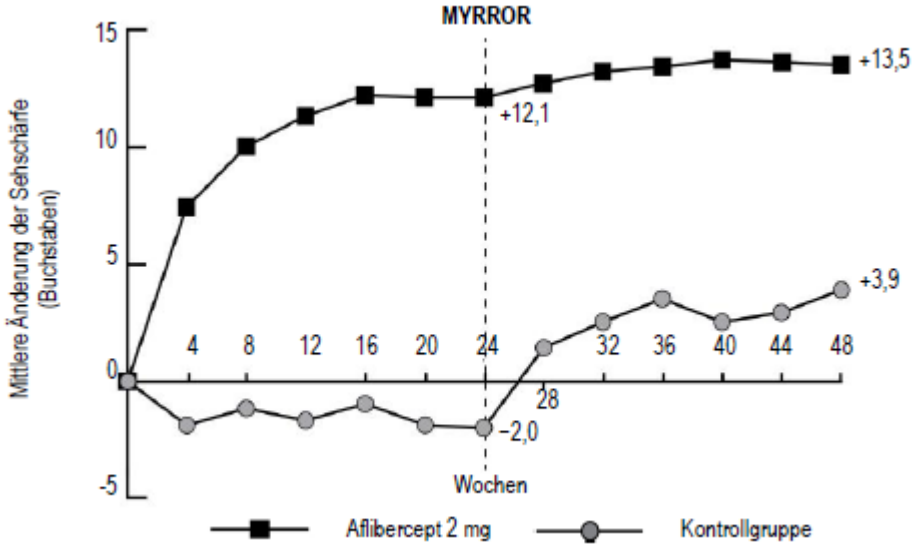
Ausführliche Ergebnisse der Analyse der MYRROR Studie sind in nachfolgender Tabelle 6 und Abbildung 5 zu finden.

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

Wirksamkeitsendpunkt	**MYRROR**			
	24 Wochen		**48 Wochen**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Scheininjektion (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Scheininjektion/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Mittlere Veränderung der BCVA[B)], erhoben mittels ETDRS Sehtafeln im Vergleich zum Ausgangswert (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Differenz im mittleren LS [C, D, E)] (95 % KI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Anteil Patienten mit einem Gewinn von ≥ 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
gewichtete Differenz [D, F)] (95 % KI)	29,2 % (14,4, 44,0)		21,0 % (1,9, 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward
B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study SD: Standardabweichung
C) LS: Kleinstquadrat-Mittelwert abgeleitet aus ANCOVA
D) KI: Konfidenzintervall
E) LS Kleinstquadrat-Mittelwert und 95% KI basierend auf einem ANCOVA Model mit Behandlungsgruppe und Länder (Länderbezeichnungen) als feste Effekte und Ausgangswert BCVA Messung als Kovariate
F) Differenz und 95% KI sind mittels Cochran-Mantel-Hänszel (CMH) Test berechnet, adjustiert für Länder (Länderbezeichnungen)

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



Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

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

Die mittlere maximale Plasmakonzentration von freiem Aflibercept liegt ungefähr 50- bis 500-mal unter der Aflibercept-Konzentration, die zur Hemmung der biologischen Aktivität des systemischen VEGF um 50 % in Tiermodellen nötig ist. In diesen wurden nach Erreichen systemischer Spiegel von freiem Aflibercept von ungefähr 10 Mikrogramm/ml Änderungen des Blutdrucks beobachtet, die sich normalisierten, wenn die Spiegel unter ungefähr 1 Mikrogramm/ml fielen. Es wird angenommen, dass nach einer intravitrealen Anwendung von 2 mg die mittlere maximale Plasmakonzentration von freiem Aflibercept bei Patienten mehr als 100-mal geringer ist als die Konzentration von Aflibercept, die nötig war, um systemisches VEGF (2,91 Mikrogramm/ml) in einer Studie mit gesunden Probanden halbmaximal zu binden. Daher sind systemische pharmakodynamische Wirkungen wie Änderungen des Blutdrucks unwahrscheinlich.

In den pharmakokinetischen Sub-Studien bei Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ oder mCNV war die mittlere C_{max} von freiem Aflibercept im Plasma vergleichbar mit Werten im Bereich von 0,03 bis 0,05

Mikrogramm/ml und individuelle Werte überschritten nicht 0,14 Mikrogramm/ml. Im Allgemeinen sanken danach die Plasmakonzentrationen von freiem Aflibercept innerhalb einer Woche auf Werte unterhalb oder nah an den unteren Bereichen der Bestimmungsgrenze. Nicht nachweisbare Konzentrationen wurden bei allen Patienten vor der nächsten Anwendung nach 4 Wochen erreicht.

Elimination
Da Aflibercept ein protein-basierendes Therapeutikum ist, wurden keine Studien zur Verstoffwechselung durchgeführt.

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

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine speziellen Studien mit Aflibercept bei Patienten mi Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Erosionen und Geschwürbildungen des respiratorischen Flimmerepithels der Nasenmuscheln wurden bei Affen beobachtet, die intravitreal mit Aflibercept behandelt wurden und einer systemischen Exposition ausgesetzt waren, die weit über der maximalen humanen Exposition lag. Die systemische Exposition, die auf C_{max} und AUC des freien Aflibercept basiert, war im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die beim Menschen nach einer intravitreal Anwendung Dosis von 2 mg beobachtet wurden, ungefähr 200- bzw. 700-mal höher. Beim No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) von 0,5 mg/Auge war die systemische Exposition, basierend auf C_{max} und AUC, bei Affen um das 42- bzw. 56-Fache erhöht.

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

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

Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität wurden im Rahmen einer 6-monatigen Studie bei Affen, die Aflibercept intravenös in Dosen von 3 bis 30 mg/kg Anwendung bekamen, untersucht. Bei allen Dosierungen wurden ausbleibende oder unregelmäßig auftretende Regelblutungen, die aufgrund der Änderungen der Spiegel weiblicher Fortpflanzungshormone auftraten, und Veränderungen der Morphologie und Motilität der Spermien beobachtet. Basierend auf C_{max} und AUC des freien Aflibercept bei 3 mg/kg intravenös Anwendung Dosis waren die systemischen Expositionen

ungefähr um das 4.900- bzw. 1.500-Fache höher als beim Menschen nach einer intravitreal Anwendung Dosis von 2 mg. Alle Änderungen waren reversibel.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumacetat-Trihydrat
Eisessig (100 %)
Sucrose
Natriumchlorid
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).
Nicht einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche (Typ I Glas) mit nominalem Füllvolumen von 278 Mikroliter Lösung zur intravitrealen Injektion mit einem Stopfen (aus elastischem Gummi), einer Aluminiumschutzkappe und einer 18 G-Filternadel. Jede Durchstechflasche enthält eine ausreichende Menge, um eine Einzeldosis von 50 Mikrolitern, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.

Packungsgröße: 1 Durchstechflasche + 1 Filternadel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch in einem Auge.

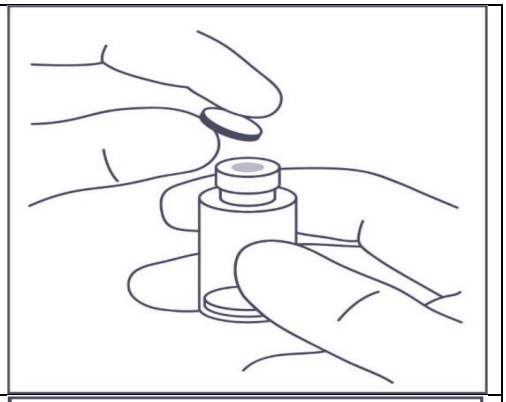
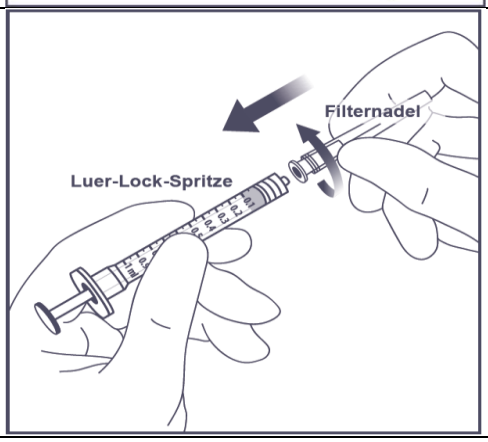
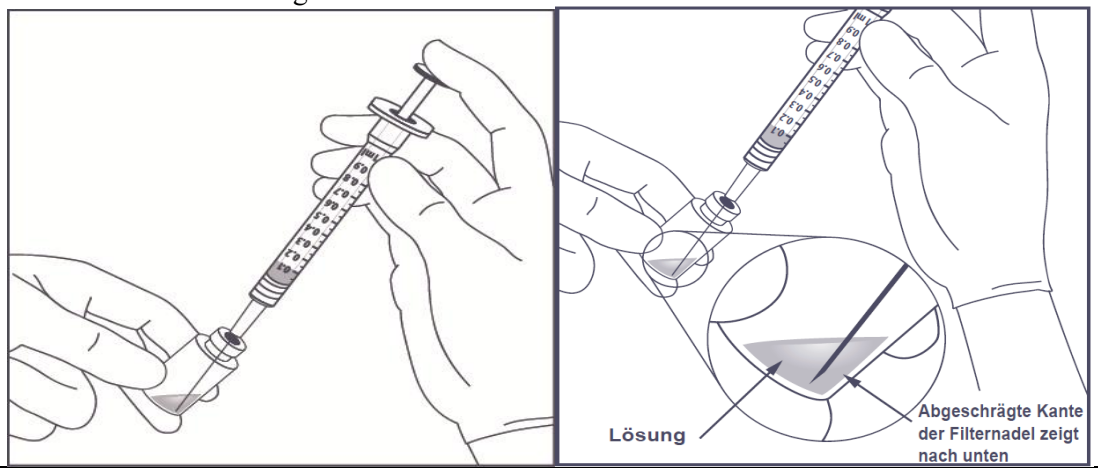
Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml). Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden.

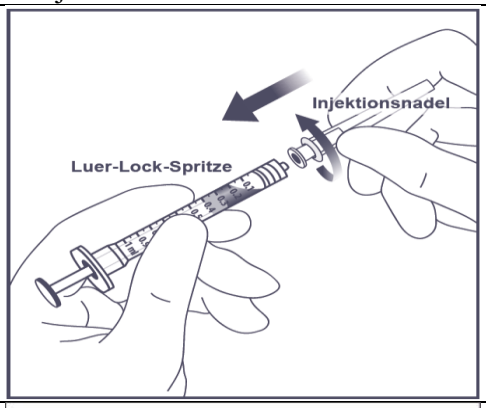
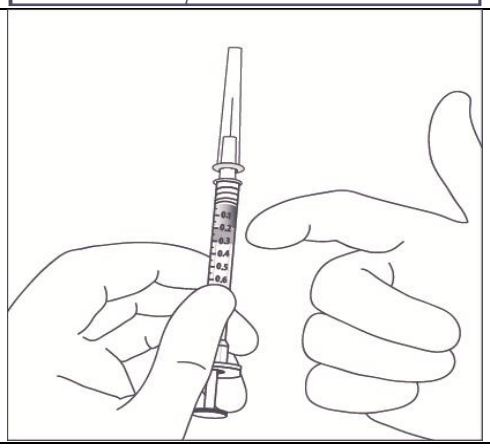
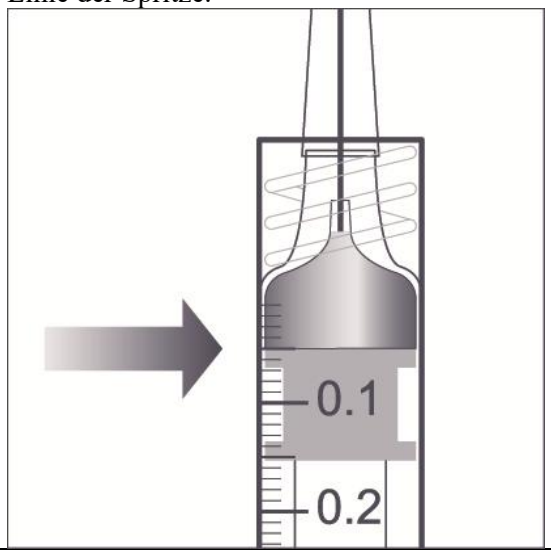
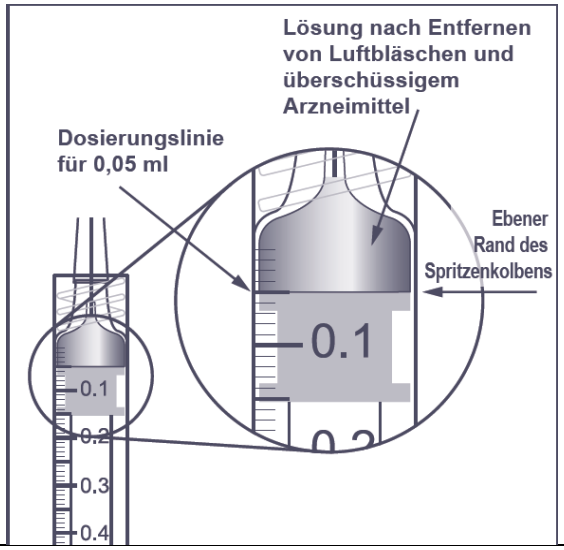
Die Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung oder jegliche Veränderung der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

<u>Filternadel:</u>
Stumpfe Filter (Füll)-Nadel, nicht zur Injektion in die Haut.

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

Für die intravitreale Injektion ist eine 30 G x $^{1}/_{2}$ Zoll Injektionsnadel zu verwenden.

1.	Die Kunststoffkappe entfernen und den Gummistopfen der Durchstechflasche von außen desinfizieren.	
2.	Die 18 G, 5 Mikrometer-Filternadel, die dem Umkarton beiliegt, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-ml-Spritze befestigen.	
3.	Die Filternadel durch die Mitte des Durchstechflaschen-Stopfens stechen, bis die Nadel vollständig in die Durchstechflasche eingeführt ist und die Spitze den Boden oder die Unterkante der Durchstechflasche berührt.	
4.	Unter sterilen Bedingungen den gesamten Inhalt der Eiyzey-Durchstechflasche in die Spritze aufnehmen, indem die Durchstechflasche aufrecht in einer leicht geneigten Position gehalten wird, um das vollständige Entleeren zu erleichtern. Um das Aufziehen von Luft zu verhindern, sollte darauf geachtet werden, dass die abgeschrägte Kante der Filternadel in die Lösung eintaucht. Um dies auch während der Entnahme zu gewährleisten, ist die Durchstechflasche schräg zu halten. 	
5.	Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit auch die Filternadel vollständig entleert wird.	

6.	Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen. Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.	
7.	Unter sterilen Bedingungen eine 30 G x ½ Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spitze der Spritze aufschrauben.	
8.	Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.	
9.	Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam so weit eindrücken, bis der ebene Rand des Kolbens auf derselben Höhe ist wie die 0,05 ml-Linie der Spritze.  	
10.	Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.	

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

Polen

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1963/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.08.2025

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Mycenax Biotech Inc.
1F, No.6, and 1,2,3,5F., No.8, and 2F., No.10.
Kedung 3rd Road
Jhunan Township
Miaoli County 35053
Taiwan (R.O.C.)

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès
Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Spanien

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des NutzenRisiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

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

Pharmakovigilanz-System

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

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

- Informationsmaterial für den Arzt
- Video zur Durchführung intravitrealer Injektionen
- Piktogramm zur Durchführung intravitrealer Injektionen
- Informationspakete für Patienten

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

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

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

- Packungsbeilage
- Wer mit Eiyzey behandelt werden sollte
- Wie man sich auf die Behandlung mit Eiyzey vorbereitet
- Was sind die Schritte nach der Behandlung mit Eiyzey
- Wichtige Anzeichen und Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Endophthalmitis, intraokularer Entzündung, erhöhtem Augeninnendruck, Einriss des retinalen Pigmentepithels und Katarakt
- Wann der Arzt umgehend kontaktiert werden muss

- Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter müssen eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und Schwangere sollten Eiyzey nicht anwenden

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON
FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eiyzey 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Aflibercept

2. WIRKSTOFF

1 Fertigspritze enthält 6,6 mg Aflibercept in 0,165 ml Lösung (40 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Eisessig (100 %), Sucrose, Natriumchlorid, Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze enthält 6,6 mg Aflibercept in 0,165 ml Lösung (40 mg/ml).
Einzeldosis von 2 mg/0,05 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die ungeöffnete Blisterpackung darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1963/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER FOLIE DER BLISTERPACKUNG

BLISTERPACKUNG DER FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eiyzey 40 mg/ml Injektionslösung
Aflibercept

2. WIRKSTOFF

1 Fertigspritze enthält 6,6 mg Aflibercept in 0,165 ml Lösung (40 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Fertigspritze enthält 6,6 mg Aflibercept in 0,165 ml Lösung (40 mg/ml).
Einzeldosis von 2 mg/0,05 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

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

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1963/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT
FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Eiyzey 40 mg/ml Injektion
Aflibercept
Intravitreal

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,165 ml

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON
DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eiyzey 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Aflibercept

2. WIRKSTOFF

1 Durchstechflasche enthält 11,12 mg Aflibercept in 0,278 ml Lösung (40 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumacetat-Trihydrat, Eisessig (100 %), Sucrose, Natriumchlorid, Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Durchstechflasche enthält 11,12 mg Aflibercept in 0,278 ml Lösung (40 mg/ml).

18 G-Filternadel

Einzeldosis von 2 mg/0,05 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravitreal
Nur für den einmaligen Gebrauch.
Packungsbeilage beachten.
Überschüssige Menge vor der Injektion verwerfen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Die ungeöffnete Durchstechflasche darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

{logo}
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1963/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT
DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Eiyzey 40 mg/ml Injektion
Aflibercept
Intravitreal

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

11,12 mg/0,278 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Eiyzey 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze
Aflibercept

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor bei Ihnen dieses Arzneimittel angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Eiyzey und wofür wird es angewendet?

Eiyzey ist eine Lösung, die in das Auge injiziert wird, um folgende Augenerkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln
- neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (feuchte AMD),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).

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

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

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

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

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

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

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

Eiyzey wird bei Ihnen nicht angewendet werden

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Darüber hinaus ist es wichtig, dass Sie folgendes wissen

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

Die systemische Anwendung von VEGF-Hemmern, d. h. Substanzen ähnlich denen in Eiyzey enthaltenen, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen

(arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eiyzey in das Auge. Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ und mCNV, die einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Durchblutungsstörung im Gehirn (transitorische ischämische Attacke) oder einen Herzinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate hatten. Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, wird Eiyzey bei Ihnen mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von
- Patienten mit DMÖ aufgrund eines Typ-I-Diabetes.
- Diabetikern mit sehr hohen mittleren Blutzuckerwerten (HbA1c über 12 %).
- Diabetikern mit einer fortgeschrittenen diabetischen Augenerkrankung, auch proliferative diabetische Retinopathie genannt.

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

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

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen
Bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren wurde die Anwendung von Eiyzey nicht untersucht.

Anwendung von Eiyzey zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nach der Injektion von Eiyzey kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. Solange diese anhalten, fahren Sie kein Auto und bedienen Sie keine Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Eiyzey
Dieses Arzneimittel enthält
- weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.
- 0,015 mg Polysorbat 20 in jeder 0,05 ml Dosis, entsprechend 0,3 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie wird Eiyzey bei Ihnen angewendet?

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

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

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

Feuchte AMD

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

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

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

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)

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

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

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

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

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

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

Diabetisches Makulaödem (DMÖ)

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

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

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

Myope CNV

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

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

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

Ihr Arzt wird den weiteren Therapieplan festlegen.

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

Wenn eine Eiyzey-Dosis nicht gegeben wurde
Vereinbaren Sie einen neuen Termin für eine Untersuchung und die Injektion.

Wenn die Behandlung mit Eiyzey abgebrochen wird
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung beenden.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

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

Liste der berichteten Nebenwirkungen
Es folgt eine Liste der berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise auf den Injektionsvorgang oder das Arzneimittel zurückzuführen sind. Bitte lassen Sie sich nicht beunruhigen, es kann sein, dass Sie keine dieser Nebenwirkungen bekommen. Diskutieren Sie jede vermutete Nebenwirkung mit Ihrem Arzt.
Sehr häufige Nebenwirkungen *(kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):*
- Verschlechterung der Sehkraft
- Blutung im hinteren Augenabschnitt (retinale Blutung)
- blutunterlaufene Augen, verursacht durch Blutungen kleiner Blutgefäße in der Außenschicht des Auges

- Augenschmerzen

Häufige Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):*
- Ablösung oder Einriss einer der Schichten des hinteren Augenbereichs, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" und manchmal auch durch Sehverlust bemerkbar ist (Einriss*/Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Einriss/Ablösung der Netzhaut) * Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit einer feuchten AMD einhergehen. Nur bei Patienten mit feuchter AMD beobachtet.
- Degeneration der Netzhaut (Ursache für gestörtes Sehen)
- Blutung im Auge (Glaskörperblutung)
- bestimmte Formen von Linsentrübung (Katarakt)
- Beschädigung der vorderen Schicht des Augapfels (der Hornhaut)
- Anstieg des Augeninnendrucks
- sich bewegende Punkte im Gesichtsfeld (Trübungen)
- Abhebung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz von der Netzhaut
- (Glaskörperabhebung, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" bemerkbar ist)
- Gefühl, etwas im Auge zu haben
- erhöhte Tränenproduktion
- Anschwellen des Augenlids
- Blutung an der Injektionsstelle
- Augenrötung

Gelegentliche Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):*
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)**

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

Seltene Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):*
- Erblindung
- Trübung der Linse aufgrund einer Verletzung (traumatische Katarakt)
- Entzündung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz
- Eiter im Auge
- Entzündung der Blutgefäße im Augenhintergrund (Retinale Vaskulitis)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- Entzündung des weißen Teils des Auges, verbunden mit Rötung und Schmerzen (Skleritis)
- Verstopfung der Blutgefäße im Augenhintergrund, typischerweise bei Vorliegen einer Entzündung (Retinale okklusive Vaskulitis)

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

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

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

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

5. Wie ist Eiyzey aufzubewahren?

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eiyzey enthält
- Der Wirkstoff ist: Aflibercept. Jede Fertigspritze enthält 6,6 mg Aflibercept in 0,165 ml Lösung. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 0,05 ml, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat, Eisessig (100 %), Sucrose, Polysorbat 20 (E 432), Natriumchlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 2 „Eiyzey enthält“.

Wie Eiyzey aussieht und Inhalt der Packung
Eiyzey ist eine Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Fertigspritze. Die Lösung ist farblos bis blassgelb.

Fertigspritze (Füllvolumen 165 Mikroliter Lösung) mit langem Luer-Lock für eine Einzeldosis von 1 ml, aus Cyclo-Olefinpolymer (COP)-Harz und mit Schutzkappe aus Chlorbutylgummi. Die Spritze ist mit einem Kolben aus Chlorbutylgummi mit Beschichtung aus quervernetztem Silikon verschlossen. Jeder Umkarton enthält eine Fertigspritze mit nominalem Füllvolumen von 165 Mikroliter Lösung zur intravitrealen Injektion.

Packungsgröße: 1 Fertigspritze.

Pharmazeutischer Unternehmer
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polen

Hersteller
KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b

Parc Tecnològic Del Vallès Cerdanyola Del Vallès
Barcelona
08290
Spanien

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

België / Belgique / Belgien
OmniVision GmbH
Tél/Tel: +49 89 840 792 30

България
OmniVision GmbH
Тел.: +49 89 840 792 30

Česká republika
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Danmark
OmniVision GmbH
Tlf.: +49 89 840 792 30

Deutschland
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Eesti
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Ελλάδα
OmniVision GmbH
Τηλ: +49 89 840 792 30

España
OmniVision Farma España S.L.
Tel: +34 93 747 10 29

France
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Hrvatska
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Ireland
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Ísland
OmniVision GmbH
Sími: +49 89 840 792 30

Lietuva
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Luxembourg / Luxemburg
OmniVision GmbH
Tél/Tel: +49 89 840 792 30

Magyarország
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Malta
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Nederland
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Norge
OmniVision GmbH
Tlf: +49 89 840 792 30

Österreich
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Polska
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Portugal
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

România
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Slovenija
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Slovenská republika
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Italia
OmniVision Italia S.r.l.
Tel.: +39 02 308 90 93

Κύπρος
OmniVision GmbH
Τηλ: +49 89 840 792 30

Latvija
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Suomi/Finland
OmniVision GmbH
Puh/Tel: +49 89 840 792 30

Sverige
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wie ist Eiyzey vorzubereiten und Erwachsenen zu verabreichen?

Die Fertigspritze sollte nur **für die Behandlung eines einzigen Auges** verwendet werden.
Die sterile Blisterpackung der Fertigspritze nicht außerhalb des sauberen Behandlungsraums öffnen.

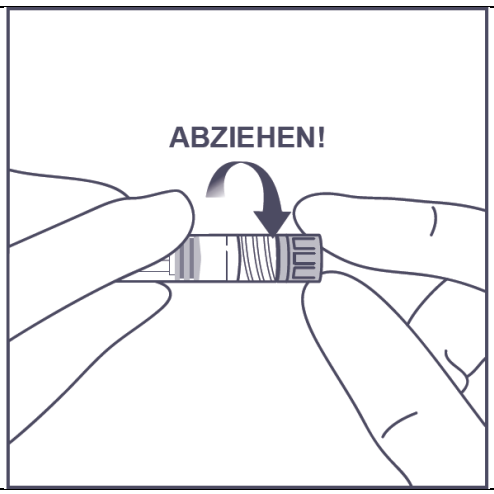
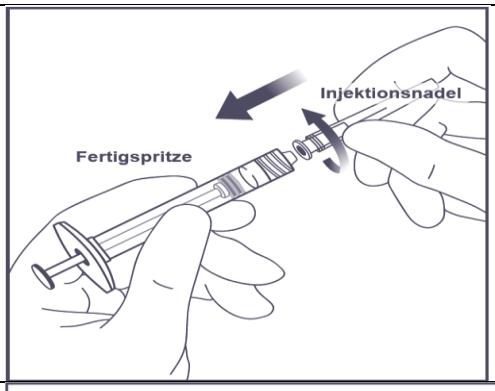
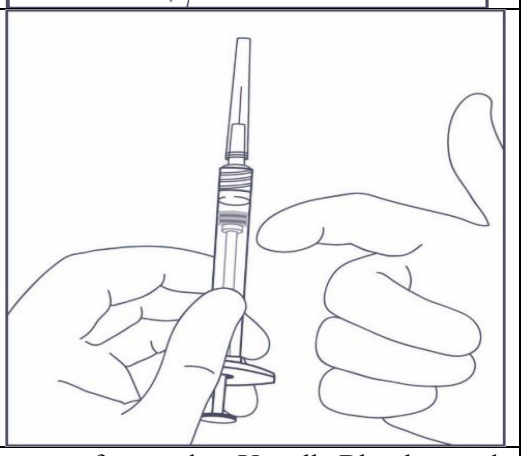
Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml). Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden.

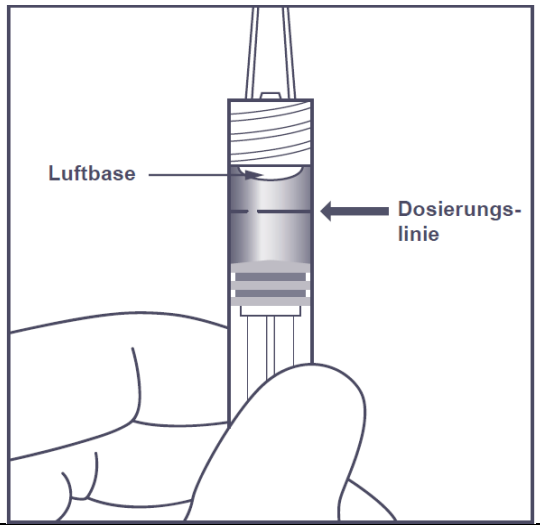
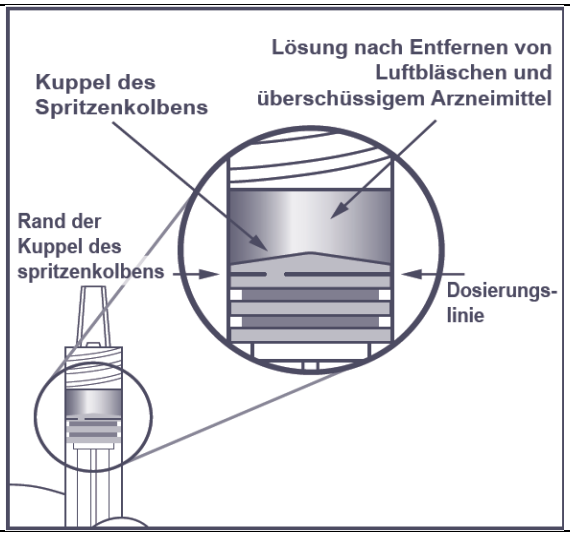
Die Lösung sollte vor Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung oder jegliche Veränderung der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

Die ungeöffnete Blisterpackung darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25 °C aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterpackung muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
Für die intravitreale Injektion sollte eine 30 G x $^{1}/_{2}$ Zoll Injektionsnadel verwendet werden.

Anweisungen zur Anwendung der Fertigspritze:

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

3.	Um die Kappe der Spritze zu entfernen, mit einer Hand die Spritze halten, während Daumen und Zeigefinger der anderen Hand die Kappe der Spritze festhalten. Hinweis: Die Kappe der Spritze muss abgezogen werden (nicht abbrechen).	
4.	Um die Sterilität des Arzneimittels nicht zu gefährden, darf der Spritzenkolben nicht herausgezogen werden.	
5.	Unter sterilen Bedingungen die Injektionsnadel fest auf die Spitze des Luer-Lock-Adapters stecken	
6.	Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.	
7.	Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden. Um alle Bläschen und **überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam so weit eindrücken, bis die Grundfläche des kuppelförmigen Kolbens (nicht die Spitze der Kuppel) auf derselben Höhe ist wie die Dosierungslinie der Spritze** (entsprechend 0,05 ml, d.h. 2 mg Aflibercept). **Hinweis:** Diese genaue Positionierung des Kolbens ist sehr wichtig, da eine fehlerhafte Positionierung des Kolbens zur Anwendung einer höheren oder geringeren als der empfohlenen Dosis führen kann.	

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

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Eiyzey 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche
Aflibercept

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor bei Ihnen dieses Arzneimittel angewendet wird, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Eiyzey und wofür wird es angewendet?

Eiyzey ist eine Lösung, die in das Auge injiziert wird, um folgende Augenerkrankungen bei Erwachsenen zu behandeln
- neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration (feuchte AMD),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines Makulaödems infolge eines retinalen Venenverschlusses (RVV) (Venenastverschluss [VAV] oder Zentralvenenverschluss [ZVV]),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund eines diabetischen Makulaödems (DMÖ),
- beeinträchtigtes Sehvermögen aufgrund einer myopen choroidalen Neovaskularisation (mCNV).

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

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

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

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

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

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

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

Eiyzey wird bei Ihnen nicht angewendet werden

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

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

Darüber hinaus ist es wichtig, dass Sie folgendes wissen:

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

Die systemische Anwendung von VEGF-Hemmern, d. h. Substanzen ähnlich denen in Eiyzey enthaltenen, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen

(arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eiyzey in das Auge. Es gibt begrenzte Daten zur Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit ZVV, VAV, DMÖ und mCNV, die einen Schlaganfall oder eine vorübergehende Durchblutungsstörung im Gehirn (transitorische ischämische Attacke) oder einen Herzinfarkt innerhalb der vergangenen 6 Monate hatten. Wenn einer der genannten Punkte auf Sie zutrifft, wird Eiyzey bei Ihnen mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt nur begrenzte Erfahrung bei der Behandlung von
- Patienten mit DMÖ aufgrund eines Typ-I-Diabetes.
- Diabetikern mit sehr hohen mittleren Blutzuckerwerten (HbA1c über 12 %).
- Diabetikern mit einer fortgeschrittenen diabetischen Augenerkrankung, auch proliferative diabetische Retinopathie genannt.

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

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

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

Anwendung von Eiyzey zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Nach der Injektion von Eiyzey kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. Solange diese anhalten, fahren Sie kein Auto und bedienen Sie keine Maschinen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Eiyzey
Dieses Arzneimittel enthält
- weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

- 0,015 mg Polysorbat 20 in jeder 0,05 ml Dosis, entsprechend 0,3 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Allergien bekannt sind. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

3. Wie wird Eiyzey bei Ihnen angewendet?

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

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

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

Feuchte AMD

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

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

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

Makulaödem infolge eines RVV (VAV oder ZVV)

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

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

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

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

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

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

Diabetisches Makulaödem (DMÖ)

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

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

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

Myope CNV

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

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

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

Ihr Arzt wird den weiteren Therapieplan festlegen.

Wenn eine Eiyzey-Dosis nicht gegeben wurde
Vereinbaren Sie einen neuen Termin für eine Untersuchung und die Injektion.

Wenn die Behandlung mit Eiyzey abgebrochen wird
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung beenden.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

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

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

Sehr häufige Nebenwirkungen *(kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen):*
- Verschlechterung der Sehkraft
- Blutung im hinteren Augenabschnitt (retinale Blutung)

- blutunterlaufene Augen, verursacht durch Blutungen kleiner Blutgefäße in der Außenschicht des Auges
- Augenschmerzen

Häufige Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):*
- Ablösung oder Einriss einer der Schichten des hinteren Augenbereichs, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" und manchmal auch durch Sehverlust bemerkbar ist (Einriss*/Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Einriss/Ablösung der Netzhaut)
- Degeneration der Netzhaut (Ursache für gestörtes Sehen)
- Blutung im Auge (Glaskörperblutung)
- bestimmte Formen von Linsentrübung (Katarakt)
- Beschädigung der vorderen Schicht des Augapfels (der Hornhaut)
- Anstieg des Augeninnendrucks
- sich bewegende Punkte im Gesichtsfeld (Trübungen)
- Abhebung der im Auge liegenden gelartigen Substanz von der Netzhaut (Glaskörperabhebung, was durch Lichtblitze mit "fliegenden Mücken" bemerkbar ist)
- Gefühl, etwas im Auge zu haben
- erhöhte Tränenproduktion
- Anschwellen des Augenlids
- Blutung an der Injektionsstelle
- Augenrötung

*) Zustände, von denen bekannt ist, dass sie mit einer feuchten AMD einhergehen. Nur bei Patienten mit feuchter AMD beobachtet.

Gelegentliche Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):*
- allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit)**
- schwerwiegende Entzündung oder Infektion im Auge (Endophthalmitis)
- Entzündung der Regenbogenhaut oder anderer Teile des Auges (Iritis, Uveitis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer)
- fremdartiges Gefühl im Auge
- Reizung des Augenlids
- Anschwellen der vorderen Schicht des Augapfels (der Hornhaut)

** Allergische Reaktionen wie Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus), Nesselsucht (Urtikaria) und einzelne Fälle schwerer allergischer (anaphylaktischer/anaphylaktoider) Reaktionen wurden berichtet.

Seltene Nebenwirkungen *(kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):*
- Erblindung
- Trübung der Linse aufgrund einer Verletzung (traumatische Katarakt)
- Entzündung der im Auge befindlichen gelartigen Substanz
- Eiter im Auge
- Entzündung der Blutgefäße im Augenhintergrund (Retinale Vaskulitis)

Nicht bekannt (*Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar*):
- Entzündung des weißen Teils des Auges, verbunden mit Rötung und Schmerzen (Skleritis)
- Verstopfung der Blutgefäße im Augenhintergrund, typischerweise bei Vorliegen einer Entzündung (Retinale okklusive Vaskulitis)

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

Die systemische Anwendung von VEGF-Hemmern, d. h. Substanzen ähnlich denen in Eiyzey enthaltenen, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen (arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall

führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Aflibercept in das Auge.

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

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

5. Wie ist Eiyzey aufzubewahren?

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eiyzey enthält
- Der Wirkstoff ist: Aflibercept. Jeder Umkarton enthält eine Durchstechflasche (Typ I Glas) mit nominalem Füllvolumen von 278 Mikroliter Lösung zur intravitrealen Injektion mit einem Stopfen (aus elastischem Gummi), einer Aluminiumschutzkappe und einer 18 G-Filternadel. Jede Durchstechflasche enthält eine ausreichende Menge, um eine Einzeldosis von 50 Mikrolitern, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumacetat-Trihydrat, Eisessig (100 %), Sucrose, Polysorbat 20 (E 432), Natriumchlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 2 „Eiyzey enthält“.

Wie Eiyzey aussieht und Inhalt der Packung
Eiyzey ist eine Injektionslösung (Injektionszubereitung) in einer Durchstechflasche. Die Lösung ist farblos bis blassgelb.
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche + 1 Filternadel.

Pharmazeutischer Unternehmer
Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polen

Hersteller
KYMOS S.L.
Ronda De Can Fatjó 7b
Parc Tecnològic Del Vallès Cerdanyola Del Vallès
Barcelona

08290
Spanien

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

België / Belgique / Belgien
OmniVision GmbH
Tél/Tel: +49 89 840 792 30

България
OmniVision GmbH
Тел.: +49 89 840 792 30

Česká republika
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Danmark
OmniVision GmbH
Tlf.: +49 89 840 792 30

Deutschland
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Eesti
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Ελλάδα
OmniVision GmbH
Τηλ: +49 89 840 792 30

España
OmniVision Farma España S.L.
Tel: +34 93 747 10 29

France
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Hrvatska
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Ireland
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Ísland
OmniVision GmbH
Sími: +49 89 840 792 30

Italia
OmniVision Italia S.r.l.
Tel.: +39 02 308 90 93

Lietuva
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Luxembourg / Luxemburg
OmniVision GmbH
Tél/Tel: +49 89 840 792 30

Magyarország
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Malta
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Nederland
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Norge
OmniVision GmbH
Tlf: +49 89 840 792 30

Österreich
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Polska
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Portugal
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

România
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Slovenija
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Slovenská republika
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Suomi/Finland
OmniVision GmbH
Puh/Tel: +49 89 840 792 30

Κύπρος
OmniVision GmbH
Τηλ: +49 89 840 792 30

Sverige
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Latvija
OmniVision GmbH
Tel: +49 89 840 792 30

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

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

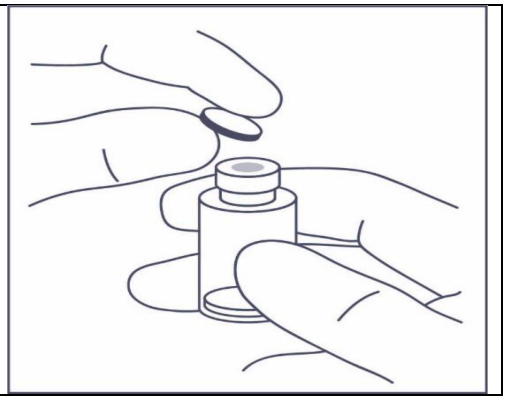
Die Durchstechflasche sollte nur **für die Behandlung eines einzigen Auges** verwendet werden.

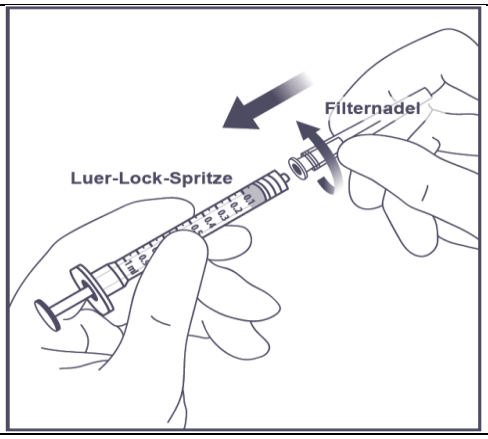
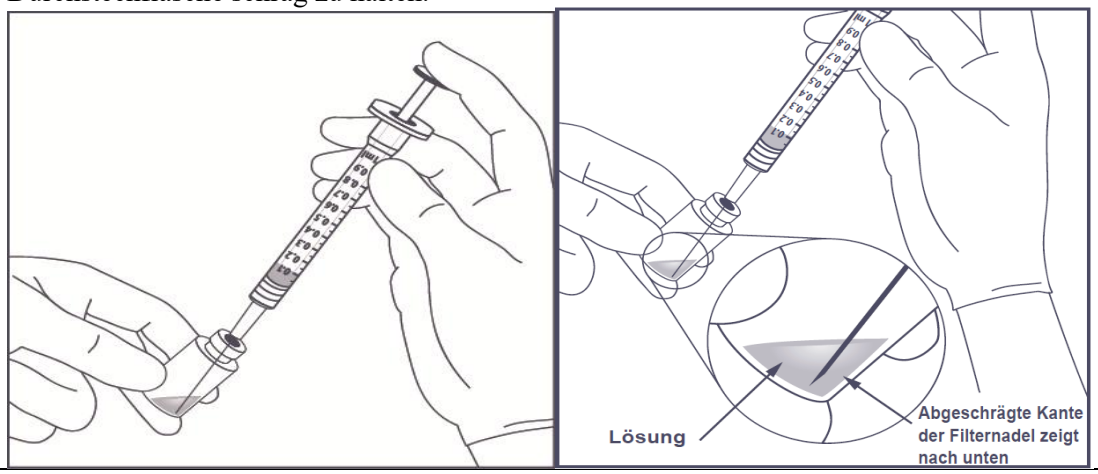
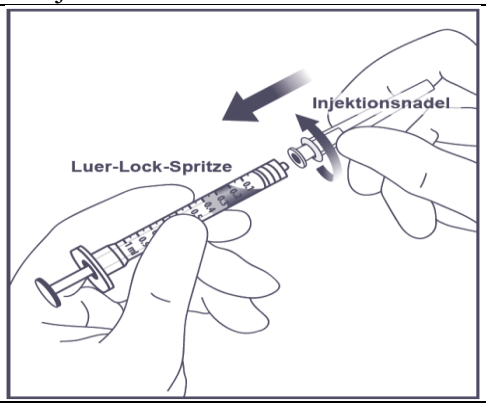
Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg Aflibercept (entsprechend 0,05 ml). Die überschüssige Menge muss vor der Anwendung verworfen werden.

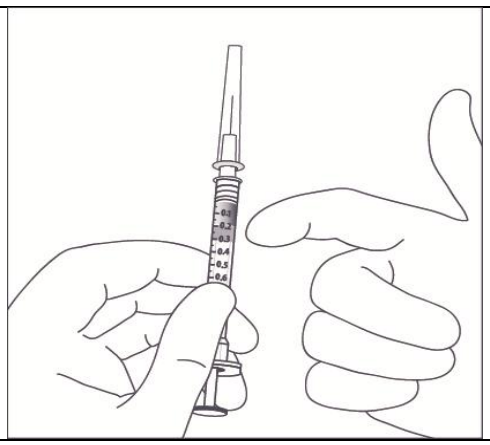
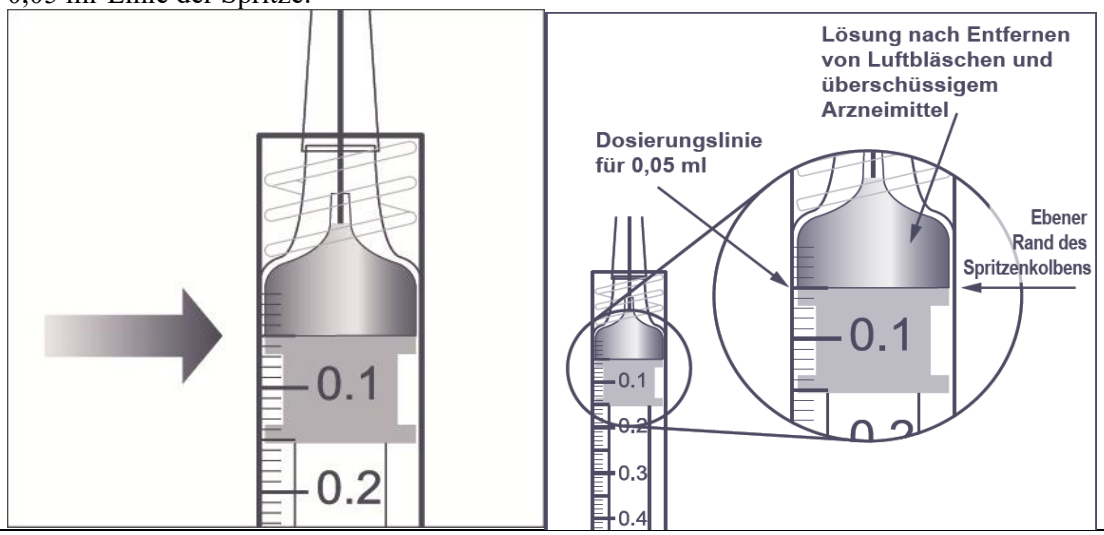
Die Lösung sollte vor Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung oder jegliche Veränderung der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

Die ungeöffnete Durchstechflasche darf außerhalb des Kühlschranks bis zu 24 Stunden unter 25°C aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
Für die intravitreale Injektion sollte eine 30 G x $^{1}/_{2}$ Zoll Injektionsnadel verwendet werden.

Anweisungen zur Anwendung der Durchstechflasche:

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

2.	Die 18 G, 5 Mikrometer-Filternadel, die dem Umkarton beiliegt, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-mlSpritze befestigen.	
3.	Die Filternadel durch die Mitte des Durchstechflaschen-Stopfens stechen, bis die Nadel vollständig in die Durchstechflasche eingeführt ist und die Spitze den Boden oder die Unterkante der Durchstechflasche berührt.	
4.	Unter sterilen Bedingungen den gesamten Inhalt der Eiyzey-Durchstechflasche in die Spritze aufnehmen, indem die Durchstechflasche aufrecht in einer leicht geneigten Position gehalten wird, um das vollständige Entleeren zu erleichtern. Um das Aufziehen von Luft zu verhindern, sollte darauf geachtet werden, dass die abgeschrägte Kante der Filternadel in die Lösung eintaucht. Um dies auch während der Entnahme zu gewährleisten, ist die Durchstechflasche schräg zu halten. 	
5.	Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit auch die Filternadel vollständig entleert wird.	
6.	Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen. Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.	
7.	Unter sterilen Bedingungen eine 30 G x ½ Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spritze der Spritze aufschrauben.	

8.	Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.	
9.	Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam so weit eindrücken, bis der ebene Rand des Kolbens auf derselben Höhe ist wie die 0,05 ml-Linie der Spritze. 	
10.	Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch. Die Entnahme von mehr als einer Dosis aus der Durchstechflasche kann das Risiko einer Kontamination und nachfolgender Infektion erhöhen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.	

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR für Aflibercept (ophthalmologische(s) Anwendungsgebiet(e)) zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der verfügbaren Daten zur retinalen Vaskulitis mit oder ohne Okklusion aus klinischen Studien, der Literatur und Spontanberichten sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält es der PRAC für zumindest wahrscheinlich, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Aflibercept und retinaler Vaskulitis mit oder ohne Okklusion besteht.

Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für Produkte, die Aflibercept (alle Formulierungen) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Aflibercept (ophthalmologische(s) Anwendungsgebiet(e)) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Aflibercept (ophthalmologische(s) Anwendungsgebiet(e)) enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.