

BILAGA 1
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 40 mg aflibercept*.

En förfylld spruta innehåller en extraherbar volym på minst 0,09 ml, motsvarande minst 3,6 mg aflibercept. Denna mängd räcker till en enkeldos på 0,05 ml innehållande 2 mg aflibercept till vuxna patienter eller en enkeldos på 0,01 ml innehållande 0,4 mg aflibercept till prematura spädbarn.

*Fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av human VEGF (vaskulär endotel tillväxtfaktor)-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1 och som framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,3 mg polysorbat 20 (E 432).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar, färglös till ljusgul, isoosmotisk lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eylea är avsett för vuxna för behandling av

- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av diabetiska makulaödem (DME) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se avsnitt 5.1).

Eylea är avsett för prematura spädbarn för behandling av

- prematur retinopati (ROP) i zon I (stadium 1+, 2+, 3 eller 3+), zon II (stadium 2+ eller 3+) eller AP ROP (aggressiv posterior ROP).

4.2 Dosering och administreringsätt

Eylea är endast avsett för intravitreal injektion.

Eylea får bara administreras av en kvalificerad läkare med erfarenhet av administrering av intravitreal injektioner.

Dosering

Våt AMD

Den rekommenderade dosen Eylea är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Behandling med Eylea påbörjas med en injektion per månad, tre doser i rad. Behandlingsintervallet utökas därefter till två månader.

Baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat kan behandlingsintervallet kvarstå på två månader eller förlängas ytterligare med hjälp av en "treat-and-extend"-modell varvid injektionsintervallen förlängs med 2 eller 4 veckor i taget för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiskt resultat. Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämras ska behandlingsintervallet förkortas i motsvarande grad.

Det finns inga krav på kontroller mellan injektionerna. Baserat på läkarens bedömning kan de planerade kontrollbesöken vara fler än antalet planerade injektionstillfällen. Behandlingsintervall på mer än fyra månader eller mindre än 4 veckor mellan injektionerna har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Makulaödem sekundärt till RVO (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)

Den rekommenderade dosen Eylea är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Efter den första injektionen ska behandlingen ges en gång per månad. Intervallet mellan två doser bör inte vara kortare än en månad.

Om synskärpa och anatomiska resultat visar att patienten inte svarar på fortsatt behandling bör behandling med Eylea avbrytas.

Behandlingen ges fortlöpande en gång i månaden tills maximal synskärpa har uppnåtts och/eller det inte finns några tecken på sjukdomsaktivitet. Tre eller flera på varandra följande månatliga injektioner kan behövas.

Behandlingen kan fortsätta enligt behandlingsmodellen "treat-and-extend", d.v.s. gradvis förlängda behandlingsintervall för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiskt utfall. Det finns dock inte tillräckligt med data för att kunna dra slutsatser om längden på dessa intervaller. Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämras ska behandlingsintervallet förkortas.

Kontroll- och behandlingsschemat ska bestämmas av behandlande läkare baserat på patientens individuella respons.

Kontroller avseende sjukdomsaktivitet kan omfatta klinisk undersökning, funktionstestning eller bilddiagnostik (t.ex. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Diabetiska makulaödem

Den rekommenderade dosen Eylea är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Behandling med Eylea påbörjas med en injektion per månad fem doser i rad, följt av en injektion varannan månad.

Baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat, kan behandlingsintervallet bibehållas vid 2 månader eller individualiseras, t.ex. med en "treat-and-extend"-modell, varvid behandlingsintervallerna vanligen utökas med 2 veckor i taget för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiska resultat. Det finns begränsat med data för behandlingsintervall på längre än 4 månader. Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämras, ska behandlingsintervallet förkortas. Behandlingsintervall på mindre än 4 veckor mellan injektionerna har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Hur ofta kontrollbesöken ska ske ska beslutas av behandlande läkare.

Om synskärpa och anatomiska resultat visar att patienten inte gynnas av fortsatt behandling bör behandling med Eylea avbrytas.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Den rekommenderade dosen Eylea är en intravitreal engångsinjektion av 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Upprepade doser kan administreras om synskärpa och/eller anatomiska undersökningar visar att sjukdomen kvarstår. Recidiv bör behandlas som nya manifestationer av sjukdomen.

Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.

Intervall mellan två doser bör inte vara kortare än en månad.

Prematur retinopati (ROP)

Rekommenderad dos av Eylea är en intravitreal engångsinjektion av 0,4 mg aflibercept motsvarande 0,01 ml.

Behandling av ROP inleds med en engångsinjektion per öga och kan ges bilateralt samma dag. Totalt kan upp till två injektioner per öga administreras inom sex månader efter att behandlingen har inletts om det finns tecken på sjukdomsaktivitet. Behandlingsintervallet mellan de 2 doserna injicerade i samma öga ska vara minst 4 veckor.

Speciella populationer

Nedsatt lever- och/eller njurfunktion

Inga specifika studier hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion har utförts med Eylea.

Tillgängliga data tyder inte på något behov av dosjustering av Eylea hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen särskild hänsyn krävs. Det finns begränsad erfarenhet hos patienter med DME som är äldre än 75 år.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Eylea hos barn och ungdomar under 18 år för andra indikationer än ROP har inte fastställts (se avsnitt 4.4). Det finns ingen relevant användning av Eylea för en pediatrisk population för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV.

Administreringssätt

Intravitreal injektioner måste utföras i enlighet med medicinska standarder och tillämpliga riktlinjer av en kvalificerad läkare med erfarenhet av administrering av intravitreal injektioner. I allmänhet måste man försäkra sig om adekvat bedövning och aseptiska förhållanden, inklusive lokal bredspektrummikrobicid (t.ex. applicering av povidonjodid på periokulär hud, ögonlock och okulär yta). Kirurgisk handdesinfektion, sterila handskar, en steril duk och ett sterilt ögonlocksspekulum (eller motsvarande) rekommenderas.

Omedelbart efter den intravitreal injektionen ska patienten kontrolleras för ökning av det intraokulära trycket. Lämplig metod kan bestå av en kontroll av perfusion av synnerven eller tonometri. Vid behov ska steril utrustning för paracentes finnas tillgänglig.

Efter intravitreal injektion ska vuxna patienter instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit (t.ex. ögonsmärta, ögonrodnad, fotofobi, dimsyn).

Patienter med ROP ska observeras av hälso- och sjukvårdspersonal för tecken som tyder på endoftalmit (t.ex. rodnad/irritation i ögat, okulär avskondring, svullet ögonlock, fotofobi).

Föräldrar och vårdgivare ska också instrueras att observera och omedelbart rapportera alla tecken som tyder på endoftalmit.

Varje förfylld spruta får bara användas för behandling av ett öga. Administrering av multipla doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion.

Vuxna

Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml injektionsvätska). Hela den extraherbara volymen i sprutan, d.v.s. den mängd som kan tömmas från sprutan, ska inte användas. För Eylea förfylld spruta är den extraherbara volymen minst 0,09 ml. **Överskottsvolymen måste tömmas ut före injektion av den rekommenderade dosen** (se avsnitt 6.6).

Injicering av hela mängden vätska i den förfyllda sprutan kan resultera i överdosering. För att avlägsna luftbubblor ur sprutan och samtidigt tömma sprutan på överflödigt läkemedel, tryck långsamt ned kolven så att **basen på kolvens välvda del (inte toppen på den välvda delen) kommer i nivå med doseringslinjen på sprutan** (vilket motsvarar 0,05 ml, d.v.s. 2 mg aflibercept) (se avsnitt 4.9 och 6.6).

Injektionsnålen bör föras in 3,5-4,0 mm posteriort om limbus in i glaskroppsrummet samtidigt som man undviker den horisontella meridianen och riktar nålen mot ögonglobens centrum. Injektionsmängden på 0,05 ml injiceras därefter. Ett annat skleralt område bör användas vid efterföljande injektioner.

Efter injektion ska all oanvänd produkt kasseras.

Pediatriisk population

Vid behandling av prematura spädbarn ska den pediatriiska doseringshjälpmedlet PICLEO användas i kombination med den förfyllda sprutan för administrering av en enkeldos på 0,4 mg aflibercept (motsvarande 0,01 ml injektionsvätska, lösning) (se avsnitt 6.6).

Injektionsnålen ska föras in i ögat 1,0 till 2,0 mm från limbus med nålen pekande mot synnerven.

Efter injektion ska all oanvänd produkt kasseras.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen aflibercept eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv eller misstänkt okulär eller periokulär infektion.

Aktiv allvarlig intraokulär inflammation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Intravitreal injektionsrelaterade reaktioner

Intravitreal injektioner, inklusive injektioner med Eylea, har förknippats med endoftalmit, intraokulär inflammation, regmatogen näthinneavlossning, näthinneruptur och iatrogen traumatisk katarakt (se avsnitt 4.8). Korrekta aseptiska injektionstekniker måste alltid användas vid administrering av Eylea. Dessutom ska patienterna övervakas veckan efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling om en infektion uppstår.

Vuxna patienter ska instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit eller någon av ovanstående händelser.

Patienter med ROP ska observeras av hälso- och sjukvårdspersonal för tecken som tyder på endoftalmit (t.ex. rodnad/irritation i ögat, okulär avskondring, svullet ögonlock, fotofobi).

Föräldrar och vårdgivare ska också instrueras att observera och omedelbart rapportera alla tecken som tyder på endoftalmit.

Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml för vuxna patienter). Överskottsvolymen måste tömmas ut före administrering (se avsnitt 4.2 och 6.6).

Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 0,4 mg (motsvarande 0,01 ml) för prematura spädbarn (se avsnitt 6.6). Den förfyllda sprutan måste användas i kombination med den pediatrika doseringshjälpmedlet PICLEO för att undvika att en större volym än den rekommenderade injiceras, vilket kan leda till ökat intraokulärt tryck (se avsnitt 4.9 och 6.6).

Ökat intraokulärt tryck har setts inom 60 minuter efter en intravitreal injektion, t.ex. med Eylea (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet krävs hos patienter med dåligt kontrollerat glaukom (injicera inte Eylea när det intraokulära trycket är ≥ 30 mmHg). I samtliga fall måste således både det intraokulära trycket och perfusion av synnerven kontrolleras och behandlas på lämpligt sätt.

Immunogenitet

Eftersom detta är ett terapeutiskt protein, finns potential för immunogenitet med Eylea (se avsnitt 4.8). Patienter bör instrueras att rapportera alla tecken eller symtom som tyder på intraokulär inflammation, t.ex. ögonsmärta, fotofobi eller rodnad i ögat som kan vara kliniska tecken på överkänslighet.

Systemisk effekt

Systemiska biverkningar som t ex icke okulära blödningar och arteriella tromboemboliska händelser har rapporterats till följd av intravitreal användning av VEGF-hämmare, och det finns en teoretisk risk att dessa kan ha samband med VEGF-hämning. Det finns begränsade data om säkerhet vid behandling av patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV med en anamnes på stroke eller transitorisk ischemisk attack eller myokardinfarkt de senaste 6 månaderna. Försiktighet ska iakttas vid behandling av sådana patienter.

Övrigt

I likhet med andra intravitreal anti-VEGF-behandlingar för AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV gäller också följande:

- Säkerheten och effekten för Eylea administrerat i båda ögonen samtidigt har inte studerats systematiskt (se avsnitt 5.1). Om bilateral behandling utförs samtidigt kan det leda till en ökad systemisk exponering, vilket skulle kunna öka risken för systemiska biverkningar.
- Samtidig användning av annat anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-läkemedel: Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av Eylea med andra anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-läkemedel (systemiska eller okulära).
- Riskfaktorer som förknippas med utveckling av en ruptur på det retinala pigmentepitelet efter anti-VEGF-behandling för våt AMD, innefattar en uttalad och/eller hög avlossning av retinala pigmentepitelet. När behandling med Eylea sätts in, ska försiktighet iakttas hos patienter med riskfaktorer för ruptur på det retinala pigmentepitelet.
- Behandling ska inte ges till patienter med regmatogen näthinneavlossning eller makulahål i stadium 3 eller 4.
- Om retinal ruptur uppstår, ska behandlingen avbrytas till dess att rupturen har åtgärdats.
- Dosen ska inte ges och behandlingen ska inte återupptas före nästa planerade injektion om något av följande inträffar:
 - en försämring av synskärpan med bästa korrektion (BCVA) med ≥ 30 bokstäver jämfört med den senaste bedömningen av synskärpan
 - en subretinal blödning som innefattar foveas centrum, eller om blödningens storlek är ≥ 50 % av det totala lesionsområdet
- Dosen ska inte ges 28 dagar före eller 28 dagar efter en utförd eller planerad intraokulär kirurgi.
- Eylea ska inte ges till gravida kvinnor om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för fostret (se avsnitt 4.6).
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista intravitreal injektionen av aflibercept (se avsnitt 4.6).

- Erfarenheten av behandling av patienter med ischemisk CRVO och BRVO är begränsad. Behandling rekommenderas inte till patienter med kliniska tecken på irreversibel ischemisk förlust av synförmågan.

Pediatrisk population

Varningarna och försiktighetsåtgärderna för vuxna gäller även för prematura spädbarn med ROP. Den långsiktiga säkerhetsprofilen för prematura spädbarn har inte fastställts.

Populationer med begränsade data

Det finns endast begränsad erfarenhet av att behandla typ I-diabetespatienter med DME eller diabetespatienter som har ett HbA1c över 12 % eller med proliferativ diabetesretinopati.

Eylea har inte studerats på patienter med aktiva systemiska infektioner eller patienter med samtidiga ögonsjukdomar som t.ex. näthinneavlossning eller makulahål. Det finns inte heller någon erfarenhet av behandling med Eylea hos diabetespatienter med okontrollerad hypertoni. Denna brist på information bör beaktas av läkaren vid behandling av sådana patienter.

Det finns ingen erfarenhet av Eylea som behandling för myopisk CNV hos icke-asiatiska patienter, hos patienter som tidigare har genomgått behandling för myopisk CNV eller hos patienter med extrafoveala lesioner.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller

- mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s är näst intill ”natriumfritt”
- 0,003 mg polysorbat 20 per 0,01 ml dos eller 0,015 mg polysorbat 20 per 0,05 ml dos, motsvarande 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Adjunktiv användning av fotodynamisk behandling (PDT) med verteporfin och Eylea har inte studerats, därför har en säkerhetsprofil inte kunnat fastställas.

Pediatrisk population

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista intravitreal injektionen av aflibercept (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av aflibercept hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat embryofetal toxicitet (se avsnitt 5.3).

Även om den systemiska exponeringen efter okulär administrering är mycket låg, ska Eylea inte användas under graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Baserat på mycket begränsade humana data kan aflibercept utsöndras i bröstmjolk i låga nivåer.

Aflibercept är en stor proteinmolekyl och mängden läkemedel som absorberas av spädbarn förväntas vara minimal. Effekterna av aflibercept på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte amning under användning av Eylea.

Fertilitet

Resultat från djurstudier med hög systematisk exponering indikerar att aflibercept kan ha en negativ effekt på manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Sådana effekter förväntas inte efter okulär administrering med mycket låg systemisk exponering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Injektion med Eylea har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av möjliga tillfälliga synstörningar som kan kopplas antingen till injektionen eller till ögonundersökningen i samband med injektionen. Patienten ska inte köra bil eller använda maskiner förrän synen är tillfredsställande återställd.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 3 102 patienter utgjorde säkerhetspopulationen i åtta fas III-studier. Av dessa behandlades 2 501 patienter med den rekommenderade dosen 2 mg.

Allvarliga okulära biverkningar i studieögat i samband med injektionsproceduren har förekommit vid färre än 1 av 1 900 intravitreal injektioner med Eylea. Dessa inkluderade blindhet, endoftalmit, näthinneavlossning, traumatisk katarakt, katarakt, glaskroppsblödning, glaskroppsavlossning och ökat intraokulärt tryck (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna (hos minst 5 % av patienterna behandlade med Eylea) var konjunktival blödning (25 %), retinal blödning (11%), nedsatt synskärpa (11 %), ögonsmärta (10 %), katarakt (8 %), ökat intraokulärt tryck (8 %), glaskroppsavlossning (7 %) och fläckar i synfältet (7 %).

Tabell med biverkningar

De säkerhetsdata som beskrivs nedan omfattar alla biverkningar från åtta fas III-studier för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV med en rimlig möjlighet för orsakssamband med injektionsproceduren eller med läkemedlet.

Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Alla behandlingsuppkomna läkemedelsbiverkningar rapporterade hos patienter i fas III-studier (sammanslagna data från fas III-studierna för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV) eller efter marknadsintroduktionen

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet***
Ögon	Mycket vanliga	Nedsatt synskärpa, retinal blödning, konjunktival blödning, ögonsmärta
	Vanliga	Ruptur på retinalt pigmentepitel*, avlossning av retinalt pigmentepitel, näthinne degenereration, blödning i glaskroppen, katarakt, kortikalkatarakt, nukleär katarakt, subkapsulär katarakt, korneal erosion, skrubbsår på hornhinna, ökat intraokulärt tryck, dimsyn, fläckar i synfältet, glaskroppsavlossning, smärta vid injektionsstället, känsla av främmande kropp i ögat, ökat tårflöde, ögonlocksödem, blödning vid injektionsstället, punktuell keratit, konjunktival hyperemi, okulär hyperemi
	Mindre vanliga	Endoftalmit**, näthinneavlossning, näthinneruptur, irit, uveit, iridocyklit, linsgrumling, korneal epiteldefekt, irritation på injektionsstället, onormal känsla i ögat, ögonlocksirritation, ljusväg i främre kammaren, hornhinneödem
	Sällsynta	Blindhet, traumatisk katarakt, vitrit, hypopyon
	Ingen känd frekvens	Sklerit****

* Tillstånd som förknippas med våt AMD. Endast observerade i studier av våt AMD.

** Odlingspositiv och odlingsnegativ endoftalmit.

*** Efter marknadsintroduktionen har överkänslighet inklusive utslag, klåda, urtikaria samt enstaka fall av allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner rapporterats.

**** Från rapportering efter marknadsintroduktionen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I våt AMD fas III studier rapporterades ökad incidens av konjunktival blödning hos patienter som fick antitrombotiska preparat. Den ökade incidensen var likartad hos patienter som behandlades med ranibizumab och Eylea.

Arteriella tromboemboliska händelser (ATEs) är biverkningar som eventuellt har ett samband med systemisk VEGF-hämning. Det finns en teoretisk risk för ATEs, inklusive stroke och hjärtinfarkt, efter intravitreal användning av VEGF-hämmare.

Ett lågt incidenstal för ATEs observerades i de kliniska prövningarna med Eylea hos patienter med AMD, DME, RVO, myopiskt CNV och ROP. Inga märkbara skillnader sågs mellan grupperna som behandlades med aflibercept och jämförelsegrupperna, oavsett indikation.

Som för alla terapeutiska proteiner finns det en potentiell risk för immunogenitet med Eylea.

Pediatrik population

Säkerheten för Eylea för behandling av ROP utvärderades i en 6 månader lång fas III-studie som inkluderade 75 prematura spädbarn behandlade med aflibercept 0,4 mg vid studiestart. Den långsiktiga säkerhetsprofilen för prematura spädbarn har inte fastställts.

De biverkningar som rapporterades hos fler än en patient behandlade med aflibercept 0,4 mg var näthinneavlossning, retinal blödning, konjunktivalblödning, blödning vid injektionsstället, ökat intraokulärt tryck och ögonlocksödem.

De biverkningar som har fastställts för vuxenindikationer anses även gälla prematura spädbarn med ROP, även om inte alla dessa observerades i fas III-studien.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier har doser av upp till 4 mg med en månads intervall använts och i enstaka fall har överdosering med 8 mg förekommit.

Överdoser med ökad injektionsvolym kan öka det intraokulära trycket. Vid en överdosering ska därför det intraokulära trycket kontrolleras, och om behandlande läkare anser det nödvändigt ska adekvat behandling sättas in (se avsnitt 6.6).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska preparat/antineovaskulariseringspreparat
ATC-kod: S01LA05

Aflibercept är ett rekombinant fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av humana VEGF-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1.

Aflibercept framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept fungerar som en löslig, falsk receptor som binder VEGF-A och PlGF med högre affinitet än deras naturliga receptorer, och som därmed kan hämma bindningen och aktiveringen av dessa besläktade VEGF-receptorer.

Verkningsmekanism

Vaskulär endotel tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (PlGF) tillhör VEGF-familjen av angiogena faktorer som kan verka som potenta mitogena, kemotaktiska och vaskulära permeabilitetsfaktorer för endotelceller. VEGF verkar via två tyrosinkinasreceptorer: VEGFR-1 och VEGFR-2, som finns på endotelcellernas yta. PlGF binder bara till VEGFR-1, som också finns på leukocyternas yta. Kraftig aktivering av dessa receptorer av VEGF-A kan leda till patologisk neovaskularisering och omfattande vaskulär permeabilitet. PlGF kan samverka med VEGF-A i dessa processer, och är också känt för att främja leukocytinfiltration och vaskulär inflammation.

Farmakodynamisk effekt

Våt AMD

Våt AMD kännetecknas av patologisk koroidal neovaskularisering (CNV). Läckage av blod och vätska från CNV kan leda till näthinneförtjockning eller näthinneödem och/eller sub-/intraretinal blödning, som leder till nedsatt synskärpa.

Hos patienter behandlade med Eylea (en injektion per månad tre månader i rad, följt av en injektion varannan månad), minskade central retinal tjocklek [CRT] strax efter att behandlingen satts in, och den genomsnittliga CNV-lesionsstorleken minskade, i enlighet med de resultat som sågs med ranibizumab 0,5 mg varje månad.

I VIEW1-studien påvisades genomsnittlig minskning av CRT mätt med optisk koherenstomografi (OCT) (-130 respektive -129 mikrometer vecka 52 för gruppen som fick Eylea 2 mg varannan månad respektive gruppen som fick ranibizumab 0,5 mg varje månad). Den genomsnittliga minskningen av CRT på OCT påvisades också i vecka 52 av VIEW2-studien (-149 respektive -139 mikrometer i gruppen som fick Eylea 2 mg varannan månad respektive ranibizumab 0,5 mg varje månad). Minskningen av CNV-storlek och minskningen av CRT kvarstod i allmänhet under studiens andra år.

ALTAIR-studien genomfördes på japanska patienter med tidigare obehandlad våt AMD och påvisade liknande resultat som VIEW-studierna. I ALTAIR-studien gavs 3 initiala månatliga injektioner Eylea 2 mg följt av en injektion efter ytterligare två månader, och fortsatte därefter med en "treat-and-extend"-modell med varierande behandlingsintervaller (2- eller 4-veckorsjusteringar) upp till maximalt 16 veckors intervall, enligt på förhand specificerade kriterier. Vecka 52 syntes en genomsnittlig minskning av central retinal tjocklek (CRT) mätt med OCT på -134,4 och -126,1 mikrometer i 2- respektive 4-veckorsgruppen. Andelen patienter utan vätska vid OCT vecka 52 var 68,3 % och 69,1 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen. Reduktionen i CRT bibehölls överlag i bägge behandlingsgrupper under det andra året av ALTAIR-studien.

ARIES-studien utformades för att undersöka non-inferiority av Eylea 2 mg med "treat-and-extend"-dosering initierad direkt efter administrering av 3 initiala månatliga injektioner och en ytterligare injektion efter 2 månader jämfört med "treat-and-extend"-dosering initierad efter ett års behandling. För patienter som krävde dosering oftare än var 8:e vecka (Q8) minst en gång under studien, förblev CRT högre, men den genomsnittliga minskningen av CRT från studiestart till vecka 104 var -160,4 mikrometer, liknande för de patienter som behandlades var 8:e vecka (Q8) eller med mindre frekventa intervaller.

Makulaödem sekundärt till CRVO och BRVO

Vid CRVO och BRVO inträffar retinal ischemi som signalerar frisättningen av VEGF, som i sin tur destabiliserar de täta förbindelserna och främjar endotelcellsproliferation. Uppreglering av VEGF förknippas med nedbrytningen av blod-retinabariären, ökad vaskulär permeabilitet, retinalt ödem och neovaskulariseringskomplikationer.

Hos patienter behandlade med Eylea 2 mg sex månader i följd sågs ett stabilt, snabbt och robust morfologiskt svar (som uppmättes gällande förbättring av genomsnittlig CRT). Vecka 24 var reduktionen av CRT statistiskt överlägsen jämfört med kontrollgruppen i alla tre studierna (COPERNICUS, CRVO: -457 vs. -145 mikrometer; GALILEO, CRVO: -449 vs. -169 mikrometer; VIBRANT, BRVO: -280 vs. -128 mikrometer).

Minskningen i CRT från studiestart kvarstod till slutet av varje studie, d.v.s. till vecka 100 för COPERNICUS, vecka 76 för GALILEO, och vecka 52 för VIBRANT.

Diabetiska makulaödem

Diabetiska makulaödem är en konsekvens av diabetisk retinopati och kännetecknas av ökad vasopermeabilitet och skada på retinala kapillärer som kan leda till nedsatt synskärpa.

Hos patienter behandlade med Eylea, av vilka huvuddelen klassificerades som Typ II-diabetiker, observerades ett snabbt och robust svar på morfologi (CRT och Diabetic Retinopathy Severity Score (DRSS)).

I studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} var den genomsnittliga minskningen av CRT från studiestart till vecka 52 statistiskt sett betydligt större hos patienter som behandlades med Eylea jämfört med laserkontrollgrupperna, och var -192,4 och -183,1 mikrometer för 2Q8 Eylea-grupperna respektive -66,2 och -73,3 mikrometer för kontrollgrupperna. Vecka 100 bibehölls minskningen med -195,8 och -191,1 mikrometer för 2Q8 Eylea-grupperna och med -85,7 och -83,9 mikrometer för kontrollgrupperna i studierna VIVID^{DME} respektive VISTA^{DME}.

En ≥ 2 -stegsförbättring av DRSS uppskattades enligt förspecificerade kriterier i VIVID^{DME} och VISTA^{DME}. DRSS-resultatet var graderbart hos 73,7 % av patienterna i VIVID^{DME} och 98,3 % av patienterna i VISTA^{DME}. Vecka 52 upplevde 27,7 % och 29,1 % i Eylea 2Q8-grupperna och 7,5 %

och 14,3 % i kontrollgrupperna en ≥ 2 -stegsförbättring i DRSS. Vecka 100 var respektive procentandel 32,6 % och 37,1 % i Eylea 2Q8-grupperna och 8,2 % och 15,6 % i kontrollgrupperna.

VIOLET-studien jämförde tre olika doseringsregimer med Eylea 2 mg för behandling av DME efter minst ett års behandling med fasta intervaller, där behandlingen inleddes med 5 månatliga doser följt av dosering varannan månad. Vid vecka 52 och vecka 100 av studien, dvs andra och tredje behandlingsåret, var de genomsnittliga förändringarna i CRT kliniskt jämförbara vid "treat-and-extend" (2T&E), efter behov (*pro re nata*, 2PRN) respektive 2Q8-dosering, -2,1, 2,2 och -18,8 mikrometer vid vecka 52 och 2,3, -13,9 och -15,5 mikrometer vid vecka 100.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) är en vanlig orsak till synnedsättning hos vuxna med patologisk myopi. Det utvecklas som en sårläkningsmekanism som en följd av rupturer i Bruchs membran och utgör den största synhotande händelsen vid patologisk myopi.

Hos patienter behandlade med Eylea i MYRROR-studien (en injektion given vid behandlingsstart, följt av ytterligare injektioner i händelse av kvarstående eller recidiverande sjukdom) minskade CRT strax efter behandlingsstart till fördel för Eylea vecka 24 (-79 mikrometer för gruppen som behandlades med Eylea 2 mg och -4 mikrometer i kontrollgruppen), vilket kvarstod till och med vecka 48. Dessutom minskade den genomsnittliga CNV-lesionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Våt AMD

Säkerheten och effekten för Eylea bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, aktivt kontrollerade multicenterstudier på patienter med våt AMD (VIEW1 och VIEW2) där totalt 2 412 patienter (1 817 med Eylea) behandlades och utvärderades för effekt. Patienterna var mellan 49 och 99 år med en genomsnittsalder på 76 år. I dessa kliniska studier var ca 89 % (1 616/1 817) av patienterna som randomiserats till behandling med Eylea 65 år eller äldre och ca 63 % (1 139/1 817) var 75 år eller äldre. I varje studie indelades patienterna slumpmässigt i kvoten 1:1:1:1 till 1 av 4 doseringsregimer:

- 1) Eylea 2 mg administrerat var 8:e vecka efter 3 initiala månadsdoser (Eylea 2Q8)
- 2) Eylea 2 mg administrerat var 4:e vecka (Eylea 2Q4)
- 3) Eylea 0,5 mg administrerat var 4:e vecka (Eylea 0,5Q4)
- 4) ranibizumab 0,5 mg administrerat var 4:e vecka (ranibizumab 0,5Q4).

Under studiernas andra år fick patienterna fortsatt samma initialt randomiserade dos, men med ett doseringsschema som modifierats efter bedömning av synskärpa och anatomiska resultat med ett protokolldefinierat maximalt doseringsintervall på 12 veckor.

I båda studierna var det primära resultatmåttet den andel patienter i "Per Protocol Set" som bibehöll synskärpan, d.v.s. som förlorade färre än 15 bokstäver i synskärpa vecka 52 jämfört med studiestart.

Vecka 52 i VIEW1-studien hade 95,1 % av patienterna i gruppen Eylea 2Q8 bibehållen syn jämfört med 94,4 % av patienterna i ranibizumabgruppen 0,5Q4. Vecka 52 i VIEW2-studien hade 95,6 % av patienterna i gruppen Eylea 2Q8 bibehållen syn jämfört med 94,4 % av patienterna i ranibizumabgruppen 0,5Q4. I båda studierna visade sig Eylea vara non-inferior och kliniskt likvärdig med ranibizumabgruppen 0,5Q4.

Detaljerade resultat från den kombinerade analysen av båda studierna visas i tabell 2 och figur 1 nedan.

Tabell 2: Effektnesultat vecka 52 (primär analys) och vecka 96; kombinerade data från VIEW1- och VIEW2-studierna^{B)}

Effektnesultat	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg var 8:e vecka efter 3 initiala månadsdoser) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg var 4:e vecka) (N = 595)	
	Vecka 52	Vecka 96	Vecka 52	Vecka 96
Genomsnittligt antal injektioner från studiestart	7,6	11,2	12,3	16,5
Genomsnittligt antal injektioner vecka 52-96		4,2		4,7
Andel patienter med < 15 bokstävers förlust från studiestart (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Skillnad ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	0,9 % (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS ^{A)} (bokstäver) från studiestart	8,40	7,62	8,74	7,89
Skillnad i LS mean ^{A)} (ETDRS bokstäver) ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skillnad ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) hämtat från ANCOVA

PPS: Per Protocol Set

^{B)} Samtliga randomiserade patienter (Full Analysis Set, FAS), Sista noterade studiedata (Last Observation Carried Forward, LOCF) för alla analyser förutom andel patienter med bibehållen synskärpa vecka 52 som är PPS

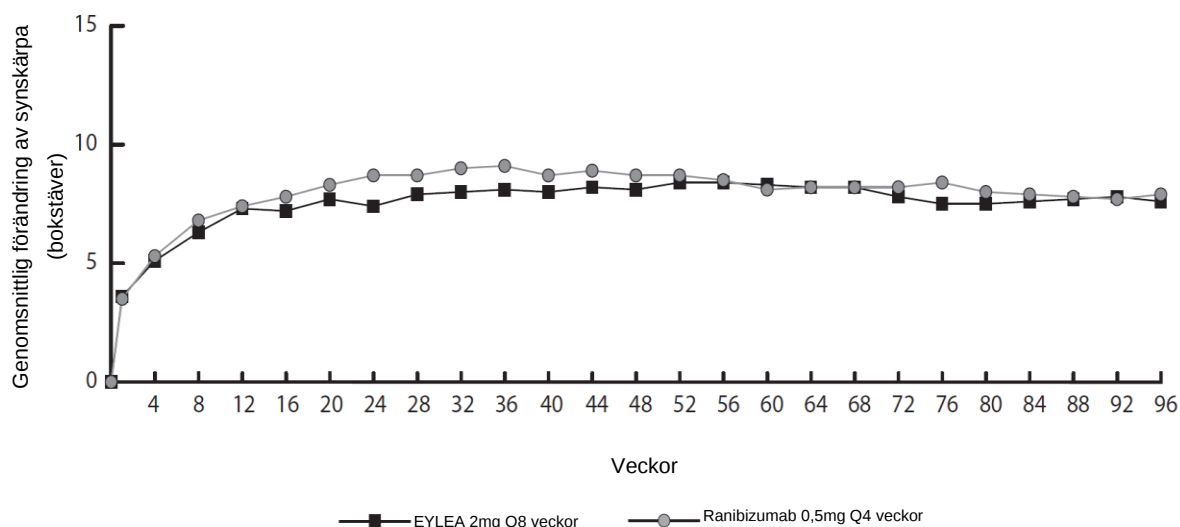
^{C)} Skillnaden är värdet för Eylea-gruppen minus värdet för ranibizumabgruppen. Ett positivt värde talar för Eylea.

^{D)} Konfidensintervall (KI) beräknat med normal approximation

^{E)} Efter behandlingsstart med tre månatliga doser

^{F)} Ett konfidensintervall helt över -10% indikerar en non-inferiority för Eylea jämfört med ranibizumab

Figur 1. Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 96 för kombinerade data från VIEW1- och VIEW2-studierna



I den kombinerade datanalen av VIEW1 och VIEW2 visade Eylea kliniskt betydande förändringar från studiestart i ett fördefinierat sekundärt effektmått i frågeformuläret National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) utan kliniskt betydande skillnader jämfört med ranibizumab. Storleken på dessa förändringar liknade de som setts i publicerade studier, som överensstämde med en ökning på 15-bokstäver på BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Under studiernas andra år kvarstod i allmänhet effekten t.o.m. den sista bedömningen vecka 96. 2-4 % av patienterna fick alla injektioner månadsvis, och en tredjedel krävde åtminstone en injektion med ett behandlingsintervall på endast en månad.

Minskningar av genomsnittligt CNV-område var tydligt i alla dosgrupper i båda studierna.

Effektresultat i alla utvärderingsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, synskärpa vid studiestart, lesionstyp, lesionsstorlek) i varje studie för sig och i den kombinerade analysen överensstämde med resultaten hos de totala populationerna.

ALTAIR var en 96 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen studie med 247 japanska patienter med tidigare obehandlad våt AMD. Studien utformades för att mäta effekten och säkerheten hos Eylea med två olika justeringsintervall (2-veckors och 4-veckors) i en "treat-and-extend"-modell.

Alla patienter fick månatliga injektioner med Eylea 2 mg i 3 månader och därefter en injektion efter ytterligare 2-månader. Vecka 16 randomiserades patienterna i kvoten 1:1 till två olika behandlingsgrupper: 1) Eylea "treat-and-extend" med 2-veckorsjusteringar och 2) Eylea "treat-and-extend" med 4-veckorsjusteringar. Utökat eller förkortat behandlingsintervall beslutades på basis av synskärpa och/eller anatomiska kriterier som definierades enligt protokoll. Behandlingsintervallet var maximalt 16 veckor i båda grupperna.

Det primära effektmåttet var genomsnittlig förändring av BCVA från studiestart till vecka 52. De sekundära effektmått var andelen patienter som undvek förlust av ≥ 15 bokstäver, och andelen patienter som förbättrade ≥ 15 bokstäver BCVA från studiestart till vecka 52.

Vecka 52 förbättrade patienter i "treat-and-extend"-gruppen med 2-veckorsjustering i genomsnitt 9,0 bokstäver från studiestart jämfört med 8,4 bokstäver för dem i gruppen med 4-veckorsjustering [LS genomsnittlig skillnad i bokstäver (95 % CI): 0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Andelen patienter som undvek förlust av ≥ 15 bokstäver i de två behandlingsgrupperna var likvärdig (96,7 % i 2-veckors och

95,9 % i 4-veckorsgruppen). Andelen patienter som förbättrade ≥ 15 bokstäver vecka 52 var 32,5 % i 2-veckorsgruppen och 30,9 % i 4-veckorsgruppen. Andelen patienter som ökade behandlingsintervallet till 12 veckor eller mer var 42,3 % i 2-veckorsgruppen och 49,6 % i 4-veckorsgruppen. I 4-veckorsgruppen förlängdes dessutom 40,7 % av patienterna till 16-veckorsintervall. Vid det sista besöket fram till vecka 52, fick 56,8 % och 57,8 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen sin nästa injektion planerad i ett intervall på 12 veckor eller längre.

I studiens andra år bibehölls effekten generellt fram till och med den sista bedömningen vid vecka 96, med en genomsnittlig förbättring jämfört med studiestart på 7,6 bokstäver för 2-veckorsgruppen och 6,1 bokstäver för 4-veckorsgruppen. Andelen patienter som ökade behandlingsintervallet till 12 veckor eller mer var 56,9 % i 2-veckorsgruppen och 60,2 % i 4-veckorsgruppen. Vid det sista besöket innan vecka 96, fick 64,9 % och 61,2 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen sin nästa injektion planerad i ett intervall på 12 veckor eller längre. Under behandlingens andra år fick patienter både i 2- och i 4-veckorsgruppen i genomsnitt 3,6 respektive 3,7 injektioner. I genomsnitt fick patienterna 10,4 injektioner under den 2-åriga behandlingsperioden.

De okulära och systemiska säkerhetsprofilerna liknade säkerheten som observerats i de pivotala VIEW1- och VIEW2-studierna.

ARIES var en 104 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie med 269 patienter med tidigare obehandlad våt AMD. Studien utformades för att bedöma non-inferiority vad gäller effekt och säkerhet för en "treat-and-extend"-dosering initierad efter 3 månatliga doser följt av en förlängning till ett behandlingsintervall på 2 månader jämfört med en "treat-and-extend"-dosering initierad efter det första årets behandling.

ARIES-studien undersökte också andelen patienter som krävde mer frekvent behandling än var 8:e vecka baserat på studieläkarens beslut. Av de 269 patienterna fick 62 patienter mer frekvent dosering minst en gång under studien. Dessa patienter stannade kvar i studien och behandlades enligt studieläkarens kliniska bedömning men inte oftare än var 4:e vecka och deras behandlingsintervall kunde förlängas igen senare. Det genomsnittliga behandlingsintervallet var 6,1 veckor efter beslut att behandla mer frekvent. Vecka 104 var BCVA lägre hos patienter som krävde mer intensiv behandling minst en gång under studien jämfört med patienter som inte gjorde det och genomsnittlig förändring i BCVA från studiestart till avslut var $+2,3 \pm 15,6$ bokstäver. Bland patienterna som behandlades mer frekvent, bibehöll 85,5% synen, dvs förlorade mindre än 15 bokstäver, och 19,4% förbättrades med 15 bokstäver eller mer. Säkerhetsprofilen hos patienter som behandlades mer frekvent än var 8:e vecka var jämförbar med säkerhetsdata i VIEW 1 och VIEW 2.

Makulaödem sekundärt till CRVO

Säkerheten och effekten för Eylea bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, multicenterstudier med simulerad kontroll hos patienter med makulaödem sekundärt till CRVO (COPERNICUS och GALILEO) där totalt 358 patienter behandlades och bedömdes för effekt (217 med Eylea). Patienterna var mellan 22 och 89 år med en genomsnittsålder på 64 år. I CRVO-studierna var 52 % (112/217) av patienterna som randomiserats till behandling med Eylea 65 år eller äldre, och ca 18 % (38/217) var 75 år eller äldre. I båda studierna delades patienterna slumpvis in enligt en 3:2-kvot till antingen 2 mg Eylea administrerat var 4:e vecka (2Q4) eller kontrollgruppen som fick simulerade injektioner var 4:e vecka med totalt 6 injektioner.

Efter 6 månaders injektioner i en följd fick patienterna bara behandling om de uppfyllde de i förväg specificerade återbehandlingskriterierna, förutom patienterna i kontrollgruppen i GALILEO-studien som fortsatt fick simulerade injektioner (kontroll till kontroll) till och med vecka 52. Med början från den här tidpunkten behandlades alla patienter om de i förväg specificerade kriterierna uppfylldes.

I båda studierna var det primära effektmåttet andelen patienter som ökade minst 15 bokstäver på BCVA vecka 24 jämfört med studiestart. En sekundär effektvariabel var förändring av synskärpan vecka 24 jämfört med studiestart.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant till fördel för Eylea i båda studierna. Den maximala förbättringen av synskärpa nåddes månad 3 med efterföljande stabilisering av synskärpa och CRT till månad 6. Den statistiskt signifikanta skillnaden kvarstod till och med vecka 52.

Detaljerade resultat från analysen av båda studierna visas i tabell 3 och figur 2 nedan.

Tabell 3: Effekteresultat vecka 24, vecka 52 och vecka 76/100 (Full Analysis Set med LOCF^{C)}) i COPERNICUS- och GALILEO-studierna

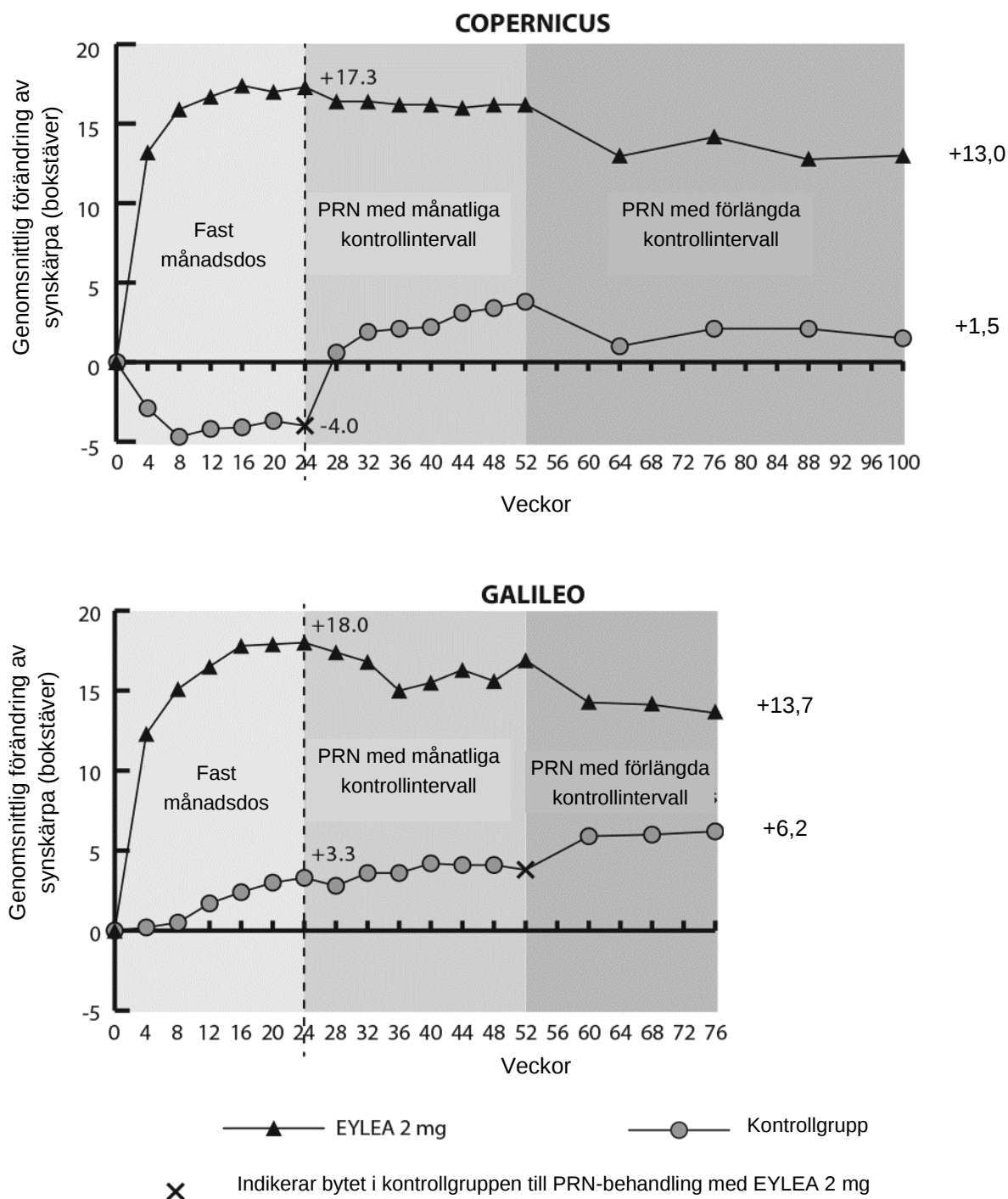
Effekteresultat	COPERNICUS						GALILEO					
	24 veckor		52 veckor		100 veckor		24 veckor		52 veckor		76 veckor	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4%
Viktad skillnad ^{A,B, E)} (95 % KI) p-värde	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	
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS ^{C)} bokstäver från studiestart (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)
Skillnad i LS mean ^{A,C,D, E)} (95 % KI) p-värde	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)} Skillnad är Eylea 2 mg Q4 veckor minus kontroll

^{B)} Skillnad och konfidensintervall (KI) är beräknade med Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test justerat för region (Amerika vs. resten av världen för COPERNICUS och Europa vs. Asien/Stillahavsområdet för GALILEO) och BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200)

- C) BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
SD: Standardavvikelse
LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) från ANCOVA
- D) Skillnad i LS means (minsta kvadratmedelvärde) och konfidensintervall (KI) baserat på en ANCOVA-modell med faktorer som behandlingsgrupp, region (Amerika vs. resten av värden för COPERNICUS och Europa vs. Asien/Stillahavsområdet för GALILEO) och BCVA-kategori vid studiestart ($> 20/200$ och $\leq 20/200$)
- E) I COPERNICUS-studien kunde patienterna i kontrollgruppen få Eylea vid behov så ofta som var 4:e vecka under vecka 24 till vecka 52; patienterna hade besök var 4:e vecka
- F) I COPERNICUS-studien fick både kontrollgruppen och gruppen som fick Eylea 2 mg, Eylea 2 mg vid behov så ofta som var 4:e vecka från vecka 52 till vecka 96; patienterna hade obligatoriska besök varje kvartal men kan vid behov ha kommit så ofta som var 4:e vecka
- G) I GALILEO-studien fick både kontrollgruppen och gruppen som fick Eylea 2 mg, Eylea 2 mg vid behov var 8:e vecka med början från vecka 52 till vecka 68; patienterna hade obligatoriska besök var 8:e vecka.

Figur 2: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 76/100 per behandlingsgrupp för COPERNICUS- och GALILEO-studierna (Full Analysis Set)



I GALILEO hade 86,4 % (n = 89) i Eylea-gruppen och 79,4 % (n = 54) i sham-gruppen perfunderad CRVO vid studiestart. Vecka 24 var fördelningen 91,8 % (n = 89) i Eylea-gruppen och 85,5 % (n = 47) i sham-gruppen. Denna fördelning bibehölls vecka 76, med 84,3 % (n = 75) i Eylea-gruppen och 84,0 % (n = 42) i sham-gruppen.

I COPERNICUS hade 67,5 % (n = 77) i Eylea-gruppen och 68,5 % (n = 50) i sham-gruppen perfunderande CRVO vid studiestart. Vecka 24 var fördelningen 87,4 % (n = 90) i Eylea-gruppen och 58,6 % (n = 34) i sham-gruppen. Denna fördelning kvarstod vecka 100 med 76,8 % (n = 76) i Eylea-gruppen och 78 % (n = 39) i sham-gruppen. Patienter i sham-gruppen var berättigade till Eylea-behandling från vecka 24.

Den positiva effekten på synen vid Eylea-behandling var likvärdig i undergrupperna perfunderade och icke perfunderade patienter. Behandlingseffekterna i andra bedömningsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, synskärpa vid studiestart, varaktighet av CRVO) överensstämde generellt med resultaten för totala populationer.

Vid analys av kombinerade data från GALILEO och COPERNICUS visade Eylea kliniskt betydande förändring från studiestart för i förväg specificerad sekundär effektendpoint NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire). Storleken på dessa förändringar liknade dem som sågs i publicerade studier, vilket motsvarade en förbättring med 15 bokstäver i BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Makulaödem sekundärt till BRVO

Säkerhet och effekt för Eylea bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, aktivt kontrollerad multicenterstudie på patienter med makulaödem sekundärt till BRVO (VIBRANT), som inkluderade hemiretinal venocklusion. Totalt 181 patienter behandlades och bedömdes gällande behandlingseffekt (91 med Eylea). Patienternas ålder varierade från 42 till 94 år med en genomsnittsålder på 65 år. I BRVO-studien var ca 58% (53/91) av de patienter som randomiserats till Eylea 65 år eller äldre, och ca 23% (21/91) var 75 år eller äldre. I studien delades patienterna slumpvis in enligt en 1:1-kvot till antingen 2 mg Eylea administrerat var 8:e vecka, följt av 6 initiala månadsinjektioner eller fotokoagulering med laser givet vid studiestart (laserkontrollgrupp). Patienter i laserkontrollgruppen kunde få ytterligare fotokoagulering med laser (kallat "rescue-behandling" med laser) med början vecka 12 med ett minsta intervall på 12 veckor. Baserat på i förväg specificerade kriterier kunde patienter i lasergruppen vid behov få rescue-behandling med Eylea 2 mg från vecka 24, administrerat var 4:e vecka under 3 månader, följt av intravitreal injektioner var 8:e vecka.

I VIBRANT-studien var det primära effektmåttet andelen patienter som ökade minst 15 bokstäver på BCVA vecka 24 jämfört med studiestart och Eylea-gruppen var överlägsen laserkontrollgruppen.

Ett sekundärt effektmått var förändring i synskärpan vecka 24 jämfört med studiestart, vilket var statistiskt signifikant till fördel för Eylea i VIBRANT-studien. Synförbättringen var snabb och maximal förbättring hade uppnåtts månad 3 med kvarstående behandlingseffekt till månad 12. I lasergruppen fick 67 patienter rescue-behandling med Eylea med början vecka 24 (aktiv kontroll/ Eylea 2 mg grupp), vilket resulterade i förbättring av synskärpan med cirka 5 bokstäver från vecka 24 till vecka 52.

Detaljerade resultat från analysen i VIBRANT-studien visas i tabell 4 och figur 3 nedan.

Tabell 4: Effektnätresultat vecka 24 och vecka 52 (Full Analysis Set med LOCF) i VIBRANT-studien

Effektnätresultat	VIBRANT			
	24 veckor		52 veckor	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktiv kontroll (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktiv kontroll (laser)/Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Viktad skillnad ^{A,B} (%) (95 % KI) p-värde	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS bokstäver från studiestart (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Skillnad i LS mean ^{A,C} (95 % KI) p-värde	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

A) Skillnad är Eylea 2 mg Q4 veckor minus laserkontroll

B) Skillnad och 95 % KI är beräknade med Mantel-Haenszel viktningsschema justerat för region (Nordamerika vs. Japan) och BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200)

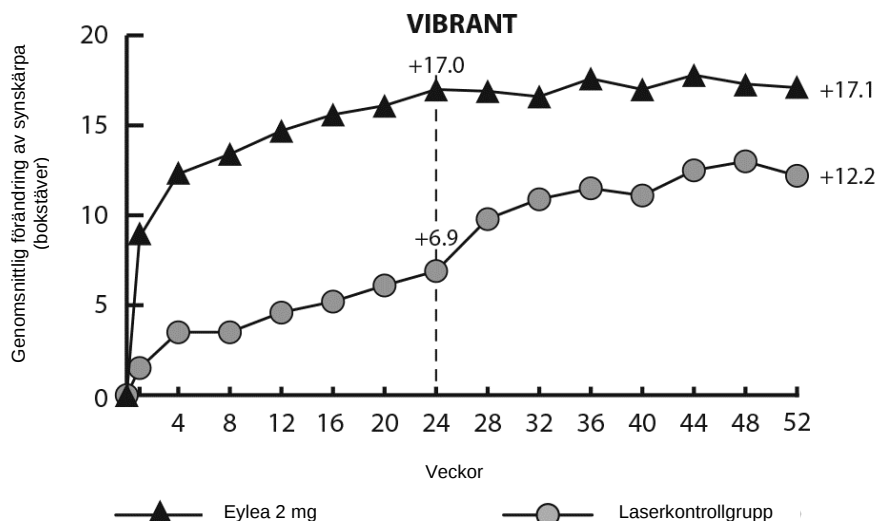
C) Skillnad LS mean (minsta kvadratmedelvärde) och 95 % KI baserat på en ANCOVA-modell med behandlingsgrupp, BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200) och region (Nordamerika vs. Japan) som fasta effekter och BCVA vid studiestart som kovariat

D) Från vecka 24 utökades behandlingsintervallet för alla patienter i behandlingsgruppen som fick Eylea från 4 till 8 veckor till och med vecka 48

E) Med början vecka 24 kunde patienterna i lasergruppen få rescuebehandling med Eylea om de uppfyllde minst ett förspecifierat lämplighetskriterium. Totalt 67 patienter i den här gruppen fick rescuebehandling med Eylea. Den fasta regimen för rescuebehandling med Eylea var tre gånger Eylea 2 mg var 4:e vecka följt av injektioner var 8:e vecka.

F) Nominellt p-värde

Figur 3: Genomsnittlig förändring av BCVA mätt med ETDRS (bokstäver) från studiestart till vecka 52 i VIBRANT-studien



Andelen perfunderade patienter i Eylea-gruppen och lasergruppen vid studiestart var 60 % respektive 68 %. Vid vecka 24 var dessa andelar 80 % respektive 67 %. I Eylea-gruppen var andelen perfunderade patienter bibehållen till vecka 52. I lasergruppen där patienter var lämpliga för ”rescuebehandling” med Eylea med början vecka 24 ökade andelen perfunderade patienter till 78 % vecka 52.

Diabetiska makulaödem

Säkerheten och effekten för Eylea bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, aktivt kontrollerade multicenterstudier på patienter med DME (VIVID^{DME} och VISTA^{DME}). Totalt 862 patienter behandlades och utvärderades för effekt, varav 576 med Eylea. Patienterna var mellan 23 och 87 år med en genomsnittsålder på 63 år. I DME-studierna var ca 47% (268/576) av de patienter som randomiserats till behandling med Eylea 65 år eller äldre, och ca 9% (52/576) var 75 år eller äldre. Majoriteten av patienterna i båda studierna hade typ II-diabetes.

I båda studierna indelades patienterna slumpmässigt i kvoten 1:1:1 till 1 av 3 doseringsregimer:

- 1) Eylea 2 mg administrerat var 8:e vecka efter 5 initiala månatliga injektioner (Eylea 2Q8)
- 2) Eylea 2 mg administrerat var 4:e vecka (Eylea 2Q4)
- 3) fotokoagulering av makula med laser (aktiv kontroll).

Med början vecka 24 kunde patienter som uppfyllde en förspecifierad tröskel av synförlust få ytterligare behandling: patienter i Eylea-grupperna kunde få laser och patienterna i kontrollgruppen kunde få Eylea.

I båda studierna var det primära effektmåttet den genomsnittliga förändringen av BCVA från studiestart till vecka 52 och både Eylea 2Q8- och Eylea 2Q4-grupperna visade på statistisk signifikans och var överlägsna kontrollgruppen. Denna nytta kvarstod till vecka 100.

Detaljerade resultat från analysen av studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} visas i tabell 5 och figur 4 nedan.

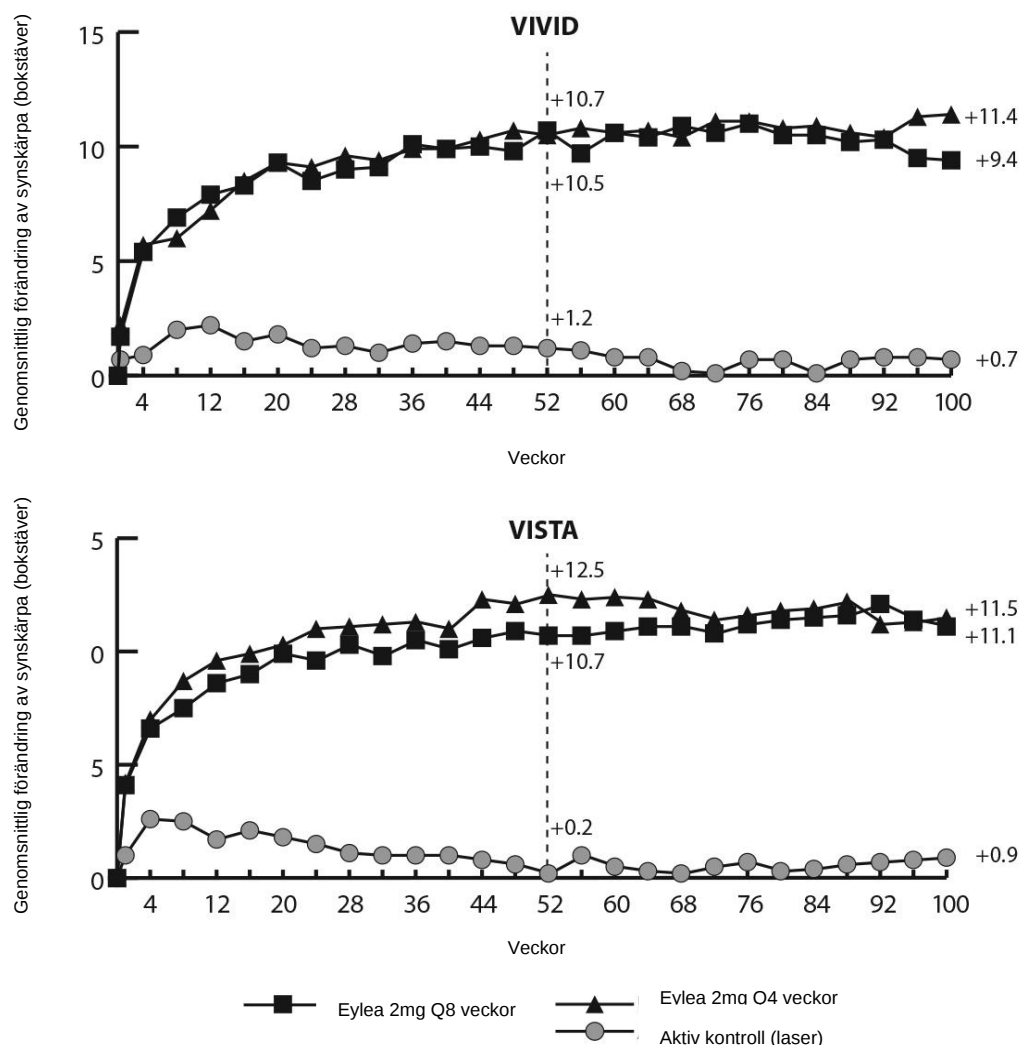
Tabell 5: Effektnesultat vecka 52 och vecka 100 (Full Analysis Set med LOCF) i studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME}

Effektnesultat	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 veckor			100 veckor			52 veckor			100 veckor		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontroll (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontroll (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontroll (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontroll (laser) (N = 154)
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS ^E bokstäver från studiestart	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Skillnad i LS mean ^{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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justerad skillnad ^{D,C,E} (97,5 % KI)	24,2 % (13,5; 34,9)	23,3 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23,3 % (13,5; 33,1)	34,2 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

^A Efter behandlingsstart med 5 månatliga injektioner

- ^B LS mean och KI baserad på en ANCOVA-modell med BCVA-mätning vid studiestart som ett kovariat och en faktor för behandlingsgrupp. Dessutom hade region (Europa/Australien vs. Japan) inkluderats som faktor för VIVID^{DME}, och anamnes på MI och/eller CVA som en faktor för VISTA^{DME}.
- ^C Skillnad är Eylea-grupp minus aktiv kontrollgrupp (laser)
- ^D Skillnad mellan konfidensintervall (KI) och statistiskt test är beräknad med Mantel-Haenszel-metod justerat för region (Europa/Australien vs. Japan) för VIVID^{DME} och anamnes på MI eller CVA för VISTA^{DME}
- ^E BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) från ANCOVA
KI: konfidensintervall

Figur 4: Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS (bokstäver) från studiestart till vecka 100 i studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME}



Behandlingseffekterna av utvärderingsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, HbA1c vid studiestart, synskärpa vid studiestart, tidigare anti-VEGF-behandling) i respektive studie och i den kombinerade analysen överensstämde i allmänhet med resultaten hos den totala populationen.

I studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} hade 36 (9 %) respektive 197 (43 %) patienter tidigare fått anti-VEGF-terapi med en washout-period på 3 månader eller längre. Behandlingseffekterna i undergruppen av patienter som behandlats med en VEGF-hämmare liknade dem som sågs hos patienter som inte behandlats med VEGF-hämmare.

Patienter med bilateral sjukdom kunde få anti-VEGF-behandling i det andra ögat om läkaren bedömde att det var nödvändigt. I studien VISTA^{DME} fick 217 (70,7 %) av Eylea-patienterna bilaterala injektioner med Eylea till vecka 100; i studien VIVID^{DME} fick 97 (35,8 %) av Eylea-patienterna en annan anti-VEGF-behandling i det andra ögat.

I en oberoende jämförande studie (DRCR.net Protocol T) användes en flexibel doseringsregim där kriterierna för återbehandling strikt baserades på OCT och förändrad synskärpa. I behandlingsgruppen som fick aflibercept (n = 224), resulterade denna behandlingsregim i att patienterna vid vecka 52 i genomsnitt fått 9,2 injektioner, vilket motsvarade antalet administrerade doser i Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} och VISTA^{DME}. Vidare var behandlingseffekten för hela afliberceptgruppen i Protocol T jämförbar med Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} och VISTA^{DME}. Protocol T visade en genomsnittlig förbättring av synskärpan med 13,3 bokstäver och där 42 % av patienterna fick förbättrad synskärpa

med minst 15 bokstäver från studiestart. Säkerhetsutfallet visade att incidensen av okulära och icke okulära biverkningar (inklusive ATEs) var jämförbara mellan alla behandlingsgrupper i varje studie samt mellan studierna.

VIOLET var en 100 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie på patienter med DME. Studien jämförde tre olika doseringsregimer med Eylea 2 mg för behandling av DME efter minst ett års behandling med fasta intervaller där behandlingen initierades med 5 månatliga doser följt av dosering varannan månad. Studien utvärderade non-inferiority av Eylea 2 mg doserad enligt en "treat-and-extend"-modell (2T&E med injektionsintervall på minst 8 veckor som gradvis utökades baserat på kliniska och anatomiska resultat) och Eylea 2 mg doserad efter behov (2PRN där patienter observerades var 4:e vecka och injicerades efter behov baserat på kliniska och anatomiska resultat) jämfört med Eylea 2 mg doserad var 8:e vecka (2Q8) under andra och tredje behandlingsåret.

Det primära effektmåttet (förändring av BCVA från studiestart till vecka 52) var $0,5 \pm 6,7$ bokstäver i 2T&E-gruppen och $1,7 \pm 6,8$ bokstäver i 2PRN-gruppen jämfört med $0,4 \pm 6,7$ bokstäver i 2Q8-gruppen, vilket uppnådde statistisk non-inferiority ($p < 0,0001$ för båda jämförelserna; NI marginal 4 bokstäver). Förändringarna av BCVA från studiestart till vecka 100 var i linje med resultaten vid vecka 52: $-0,1 \pm 9,1$ bokstäver i 2T&E-gruppen och $1,8 \pm 9,0$ bokstäver i 2PRN-gruppen jämfört med $0,1 \pm 7,2$ bokstäver i 2Q8-gruppen. Det genomsnittliga antalet injektioner under 100 veckor var 12,3, 10,0 och 11,5 för 2Q8fix, 2T&E respektive 2PRN.

Okulär och systemisk säkerhetsprofil i alla 3 behandlingsgrupper motsvarade säkerhetsprofilen i de pivotala studierna VIVID och VISTA.

I 2T&E-gruppen gjordes ökningarna och minskningarna av injektionsintervallen enligt studieläkarens bedömning, steg på 2 veckor rekommenderades i studien.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Säkerheten och effekten för Eylea bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad multicenterstudie på behandlingsnaiva asiatiska patienter med myopisk CNV. Totalt behandlades och utvärderades 121 patienter för effekt (90 med Eylea). Patienterna var mellan 27 och 83 år med en genomsnittsålder på 58 år. I den myopiska CNV-studien var ca 36 % (33/91) av patienterna som randomiserades till behandling med Eylea 65 år eller äldre, och ca 10 % (9/91) var 75 år eller äldre.

Patienterna randomiserades i förhållandet 3:1 till att få antingen 2 mg Eylea intravitrealt eller simulerad injektion en gång vid studiestart med ytterligare injektioner månatligen i fall av kvarstående eller recidiverande sjukdom fram till vecka 24, då det primära effektmåttet bedömdes. Vecka 24 kunde patienter som initialt randomiserades till kontrollgruppen med simulerade injektioner få den första dosen Eylea. Efter detta kunde patienter i båda grupperna fortsatt kvalificera sig för ytterligare injektioner i händelse av kvarstående eller recidiverande sjukdom.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant till fördel för Eylea såväl för det primära effektmåttet (förändring av BCVA) som för det bekräftande sekundära effektmåttet (andel patienter som ökade 15 bokstäver på BCVA) vecka 24 jämfört med studiestart. Skillnaderna för båda effektmåten bibehölls till och med vecka 48.

Detaljerade resultat från analysen av MYRROR-studien visas i tabell 6 och figur 5 nedan.

Tabell 6: Effektnesultat vecka 24 (primär analys) och vecka 48 i MYRROR-studien (Full Analysis Set med LOCF^{A)})

Effektnesultat	MYRROR			
	Vecka 24		Vecka 48	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Kontroll (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Kontroll/ Eylea 2 mg (N = 31)
Genomsnittlig förändring av BCVA-uppmätt med ETDRS bokstäver från studiestart(SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Skillnad i LS mean ^{C,D,E)} (95 % KI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Viktad skillnad ^{D,F)} (95 % KI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standardavvikelse

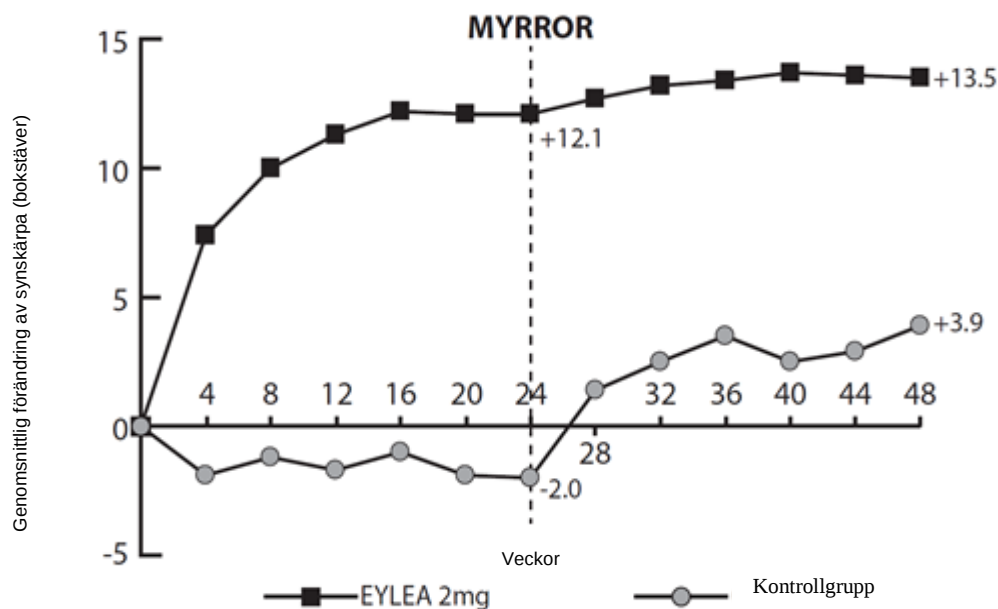
C) LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) hämtat från ANCOVA-modell.

D) KI: Konfidensintervall.

E) Skillnad LS mean (minsta kvadratmedelvärde) och 95 % KI baserat på en ANCOVA-modell med behandlingsgrupp och land (landsbeteckningar) som fasta effekter och BCVA vid studiestart som kovariat.

F) Skillnad och 95 % KI beräknas med Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-test justerat för land (landsbeteckningar)

Figur 5: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 48 per behandlingsgrupp i MYRROR-studien (Full Analysis Set, LOCF)



Pediatrik population

Prematur retinopati (ROP)

Effekt, säkerhet och tolerabilitet för Eylea 0,4 mg för behandling av ROP hos prematura spädbarn bedömdes på basis av 6-månadersdata från FIREFLEYE, en randomiserad, 2-armed, öppen multicenterstudie med parallella grupper utformad för att utvärdera Eylea 0,4 mg givet som en

intravitreal injektion jämfört med fotokoagulering med laser (laser). Lämpliga patienter hade behandlingsnaiv ROP klassificerad enligt International Classification for Retinopathy of Prematurity i minst ett öga med följande näthinnefynd:

- ROP zon I stadium 1+, 2+, 3 eller 3+, eller
- ROP zon II stadium 2+ eller 3+, eller
- AP-ROP (aggressiv posterior ROP).

Lämpliga patienter hade en maximal gestationsålder vid födseln på 32 veckor eller en maximal födelsevikt på 1 500 g. Patienterna vägde ≥ 800 g på behandlingsdagen.

Patienterna randomiserades i förhållandet 2:1 till att få intravitrealt Eylea 0,4 mg eller laserbehandling. Samtliga 113 patienter som behandlades vid studiestart (Eylea 0,4 mg n=75; laser n=38) utvärderades för den primära effektanalysen.

Framgångsrik behandling definierades som frånvaro av aktiv ROP och ogynnsamma strukturella utfall i båda ögonen 24 veckor efter det att studiebehandlingen påbörjades. Framgångskriteriet (ingen underlägsenhet vid behandling med Eylea 0,4 mg jämfört med konventionell laserbehandling) var statistiskt sett inte uppfyllt, fastän att behandlingsframgången var numeriskt något högre med Eylea 0,4 mg (85,5 %) jämfört med laser (82,1 %) efter 24 veckor. Hursomhelst, tillgängliga data från spädbarn vid 2 år ålder i förlängningsstudien FIREFLEYE NEXT (54 spädbarn: 36 st i Eylea 0,4 mg gruppen och 18 st i lasergruppen) tenderade att bekräfta en långtidseffekt av Eylea 0,4 mg.

Majoriteten av patienterna behandlade med Eylea 0,4 mg fick en engångsinjektion per öga (78,7 %) och behandlades bilateralt (94,7 %). Ingen patient fick fler än 2 injektioner per öga.

Tabell 7: Utfall vecka 24 (FIREFLEYE)

Behandling	Framgångsrik behandling		Jämförelse	Behandlings-skillnad ¹	90 % CrI ^{2,3}
	Beräknad sannolikhet för respons ¹	90 % CrI ²			
Eylea 0,4 mg (N=75)	85,5 %	(78,0 %; 91,3 %)	Eylea 0,4 mg jämfört med laser	3,4 %	(-8 %; 16,2 %)
Laser (N=38)	82,1 %	(70,5 %, 90,8 %)			

Resultat baserat på en Bayesiansk analys med användning av icke-informativa a priorifördelningar.

¹ Medianvärde för posteriorfördelning

² CrI: Trovärdighetsintervall

³ Framgångskriterium: Nedre gräns för 90 % CI över -5 %

Under studiens 24:e vecka gick en mindre andel av patienterna i Eylea 0,4 mg-gruppen över till en annan behandlingsmodalitet på grund av utebliven respons jämfört med lasergruppen (10,7 % jämfört med 13,2 %).

Ogynnsamma strukturella utfall rapporterades hos ungefär lika stora andelar av patienterna i Eylea 0,4 mg-gruppen (6 patienter, 8 %) och i lasergruppen (3 patienter, 7,9 %).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Eylea, för alla grupper av den pediatrika populationen för våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2). Europeiska läkemedelsmyndigheten har dessutom beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Eylea för följande grupper av den pediatrika populationen med ROP: fullgångna nyfödda spädbarn,

spädbarn, barn och ungdomar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Eylea administreras direkt i glaskroppen för att utöva lokala effekter i ögat.

Absorption/Distribution

Aflibercept absorberas långsamt från ögat till den systemiska cirkulationen efter intravitreal administrering där den huvudsakligen finns som ett inaktivt, stabilt komplex med VEGF. Det är dock bara ”fritt aflibercept” som kan binda till endogent VEGF.

I en farmakokinetisk understudie på 6 patienter med neovaskulär våt AMD med frekvent provtagning var de maximala plasmakoncentrationerna av fritt aflibercept (systemiskt C_{max}) låga, med ett genomsnitt på cirka 0,02 mikrogram/ml (intervall 0 till 0,054) inom 1 till 3 dagar efter en 2 mg intravitreal injektion, och kunde inte detekteras 2 veckor efter dosering hos nästan alla patienter. Aflibercept ackumuleras inte i plasma om det administreras intravitreal var 4:e vecka.

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fritt aflibercept är cirka 50 till 500 gånger lägre än den afliberceptkoncentration som krävs för att hämma den biologiska aktiviteten hos systemiskt VEGF med 50 % i djurmodeller, hos vilka blodtrycksförändringar observerades efter cirkulerande nivåer av fritt aflibercept på cirka 10 mikrogram/ml och återgick till baslinjen när nivåerna föll under cirka 1 mikrogram/ml. Efter intravitreal administrering av 2 mg till patienter uppskattas den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fritt aflibercept vara mer än 100 gånger lägre än den afliberceptkoncentration som krävs för att till hälften maximalt binda systemiskt VEGF (2,91 mikrogram/ml) i en studie med friska frivilliga. Således är systemiska farmakodynamiska effekter som blodtrycksförändringar inte troliga.

I farmakokinetiska studier på patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var genomsnittligt C_{max} av fritt aflibercept i plasma likvärdiga och uppmättes i intervallet 0,03 till 0,05 mikrogram/ml och vidare noterades att individuella värden inte översteg 0,14 mikrogram/ml. Därefter minskade plasmakoncentrationerna av fritt aflibercept i allmänhet till värden under eller nära den nedre kvantifieringsgränsen inom en vecka; ej detekterbara koncentrationer nåddes före nästa administrering efter 4 veckor hos alla patienter.

Eliminering

Eftersom Eylea är en proteinbaserad behandling har inga studier av metabolism utförts.

Fritt aflibercept binder VEGF för att bilda ett stabilt, inert komplex. I likhet med andra stora proteiner, förväntas både fritt och bundet aflibercept att elimineras via proteolytisk katabolism.

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier hos patienter med nedsatt njurfunktion har utförts med Eylea.

Farmakokinetisk analys av patienter i VIEW2-studien, av vilka 40 % hade nedsatt njurfunktion (24 % lätt, 15 % måttlig och 1 % allvarlig), visade inga skillnader när det gäller plasmakoncentrationer av aktivt läkemedel efter intravitreal administrering var 4:e eller var 8:e vecka.

Liknande resultat sågs hos patienter med CRVO i GALILEO-studien, hos patienter med DME i VIVID^{DME}-studien och hos patienter med myopisk CNV i MYRROR-studien.

Pediatrisk population

Aflibercepts farmakokinetiska egenskaper utvärderades hos prematura spädbarn med ROP vid dosen 0,4 mg aflibercept (per öga). Efter intravitreal injektion var koncentrationerna av fritt och bundet aflibercept högre än de som observerades hos vuxna patienter med våt AMD som fick 2 mg (i ett öga) men lägre än efter intravenös administrering av den högsta tolererade dosen på 1 mg/kg hos vuxna patienter. Genomsnittliga koncentrationer av fritt aflibercept sjönk till cirka 0,13 mikrogram/ml vecka 4 efter dosering. Plasmakoncentrationerna av fritt aflibercept sjönk till värden under eller nära

den nedre kvantifieringsgränsen inom cirka 8 veckor. Genomsnittliga koncentrationer av justerat bundet aflibercept ökade upp till 1,34 mikrogram/ml vecka 4 och sjönk därefter. En exploratorisk PK/PD-analys visade inget samband mellan systemiska afliberceptkoncentrationer och farmakodynamiska effekter, såsom blodtrycksförändringar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier av allmäntoxicitet observerades bara vid systemisk exponering som i hög grad ansågs överstiga den maximala humana exponeringen efter intravitreal administrering vid den avsedda kliniska dosen, vilket indikerar liten relevans för klinisk användning.

Erosioner och alterationer av respiratoriskt epitel i näsmusslor hos apor behandlade med aflibercept intravitrealt observerades vid systemisk exponering som översteg den maximala humana exponeringen. Vid NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) på 0,5 mg/öga hos apor var den systemiska exponeringen för fritt aflibercept 42 och 56 gånger högre baserat på $C_{\max}$ och AUC vid jämförelse med motsvarande värden observerade hos vuxna patienter och 2 gånger högre baserat på $C_{\max}$ vid jämförelse med motsvarande värden observerade hos prematura spädbarn.

Inga studier har utförts på mutagen eller karcinogen potential för aflibercept.

En effekt av aflibercept på intrauterin utveckling sågs i embryofetala utvecklingsstudier hos dräktiga kaniner med intravenös (3 till 60 mg/kg) samt subkutan (0,1 till 1 mg/kg) administrering. Maternell NOAEL var vid dosen 3 mg/kg respektive 1 mg/kg. NOAEL för embryoutveckling identifierades inte. Vid dosen 0,1 mg/kg var den systemiska exponeringen baserat på $C_{\max}$ och kumulativ AUC för fritt aflibercept cirka 17 respektive 10 gånger högre, vid jämförelse med motsvarande doser observerade hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg.

Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet bedömdes som en del av en 6-månaders studie på apor med intravenös administrering av aflibercept vid doser mellan 3 och 30 mg/kg. Avsaknad av eller orgelbunden mens förknippades med förändringar av nivåerna av kvinnligt reproduktionshormon, och förändringar av spermernas morfologi och motilitet observerades vid alla dosnivåer. Baserat på $C_{\max}$ och AUC för fritt aflibercept observerat vid 3 mg/kg intravenös dos, var den systemiska exponeringen cirka 4 900 respektive 1 500 gånger högre än den exponering som observerats hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg. Alla förändringar var reversibla.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20 (E 432)
Natriumdivätefosfatmonohydrat (för pH-justering)
Dinatriumvätefosfatheptahydrat (för pH-justering)
Natriumklorid
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Det öppnade blistret kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar. Använd aseptisk teknik efter att blistret har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lösning i en förfylld spruta (typ I-glas) märkt med en doseringslinje, med en kolvpropp (elastomergummi) och en Luer-lock-adapter med ett lock (elastomergummi). Varje förfylld spruta innehåller en extraherbar volym på minst 0,09 ml. Förpackningsstorlek: 1 förfylld spruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk i ett öga. Extraktion av flera doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontamination och efterföljande infektion.

Öppna inte det sterila blistret med den förfyllda sprutan utanför det rena administreringsrummet. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml) för vuxna patienter och 0,4 mg aflibercept (motsvarande 0,01 ml) för prematura spädbarn. Se nedanstående avsnitt ”Användning i den vuxna populationen” och ”Användning i den pediatrika populationen”.

Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning för att upptäcka främmande partiklar och/eller missfärgning eller någon annan form av avvikelse. Om någon avvikelse förekommer ska läkemedlet kasseras.

Använd en 30 G x ½ inch injektionsnål för den intravitreal injektionen.

Bruksanvisning för den förfyllda sprutan:

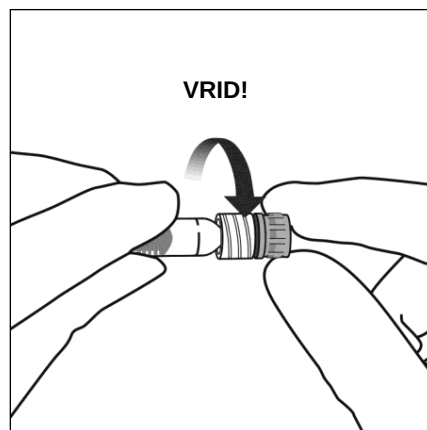
Användning i den pediatrika populationen

Förbered den förfyllda sprutan för administrering till prematura spädbarn genom att följa steg 1 och 2 nedan och sedan följa anvisningarna i bipacksedeln till den pediatrika doseringshjälpmedlet PICLEO.

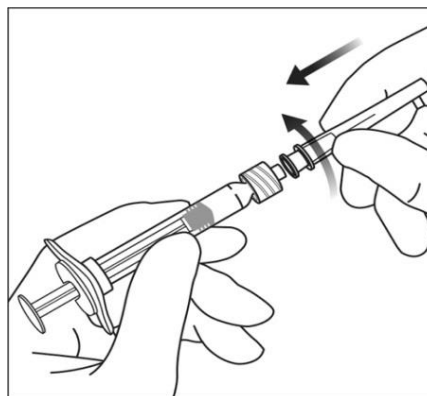
Användning i den vuxna populationen

Förbered den förfyllda sprutan för administrering till vuxna genom att följa samtliga steg nedan.

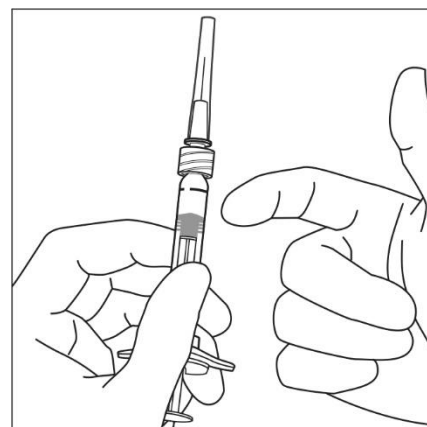
1. När du är redo att administrera Eylea, öppna kartongen och ta ut det sterila blistret. Öppna blistret försiktigt och se till att innehållet förblir sterilt. Förvara sprutan i den sterila brickan tills du är redo att montera den.
2. Använd aseptisk teknik, och ta ut sprutan ur det sterila blistret.
3. Ta bort sprutans lock genom att hålla sprutan i en hand samtidigt som du med den andra handen tar tag i sprutans lock med tummen och pekfingeret. Observera! Du ska vrida av (inte bryta av) sprutans lock.



4. Dra inte upp kolven, för att inte äventyra produktens sterilitet.
5. Använd aseptisk teknik och skruva fast injektionsnålen ordentligt på sprutans Luer-lock-spets.

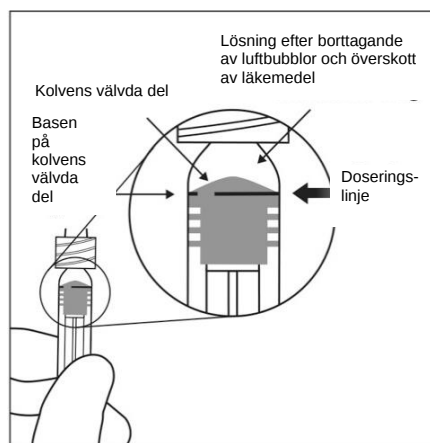
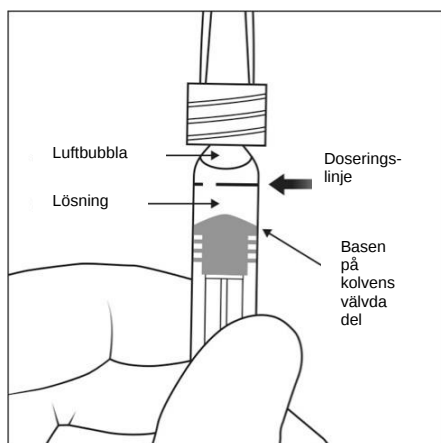


6. Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt.



7. Överskottsvolymen måste kasseras före administrering. Ta bort alla luftbubblor och **allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att basen på kolvens välvda del (inte toppen på den välvda delen) kommer i nivå med doseringslinjen på sprutan** (vilket motsvarar 0,05 ml, d.v.s. 2 mg aflibercept).

OBS: Korrekt placering av kolven är mycket viktigt eftersom felaktig placering av kolven kan leda till att för mycket eller för lite av den rekommenderade dosen administreras.



8. Injicera genom att försiktigt trycka ned kolven med ett jämnt tryck. Tryck inte ytterligare på kolven när den har nått botten av sprutan. **Injicera inte kvarvarande lösning i sprutan.**

9. Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk. Administrering av multipla doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/797/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 13 juli 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 40 mg aflibercept*.

En injektionsflaska innehåller en extraherbar volym på minst 0,1 ml, motsvarande minst 4 mg aflibercept. Denna mängd räcker till en enkeldos på 0,05 ml innehållande 2 mg aflibercept.

*Fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av human VEGF (vaskulär endotel tillväxtfaktor)-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1 och som framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,3 mg polysorbat 20 (E 432).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar, färglös till ljusgul, isoosmotisk lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eylea är avsett för vuxna för behandling av

- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av diabetiska makulaödem (DME) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Eylea är endast avsett för intravitreal injektion.

Eylea får bara administreras av en kvalificerad läkare med erfarenhet av administrering av intravitreal injektioner.

Dosering

Våt AMD

Den rekommenderade dosen Eylea är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Behandling med Eylea påbörjas med en injektion per månad, tre doser i rad. Behandlingsintervallet utökas därefter till två månader.

Baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat kan behandlingsintervallet kvarstå på två månader eller förlängas ytterligare med hjälp av en ”treat-and-extend”-modell, varvid injektionsintervallen förlängs med 2 till 4 veckor i taget för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiskt resultat. Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämrats ska behandlingsintervallet förkortas i motsvarande grad.

Det finns inga krav på kontroller mellan injektionerna. Baserat på läkarens bedömning kan de planerade kontrollbesöken vara fler än antalet planerade injektionstillfällen.

Behandlingsintervall på mer än fyra månader eller mindre än 4 veckor mellan injektionerna har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Makulaödem sekundärt till RVO (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)

Den rekommenderade dosen Eylea är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Efter den första injektionen ska behandlingen ges en gång per månad. Intervallet mellan två doser bör inte vara kortare än en månad.

Om synskärpa och anatomiska resultat visar att patienten inte svarar på fortsatt behandling bör behandling med Eylea avbrytas.

Behandlingen ges fortlöpande en gång i månaden tills maximal synskärpa har uppnåtts och/eller det inte finns några tecken på sjukdomsaktivitet. Tre eller flera på varandra följande månatliga injektioner kan behövas.

Behandlingen kan fortsätta enligt behandlingsmodellen treat-and-extend, d.v.s. gradvis förlängda behandlingsintervall för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiskt utfall. Det finns dock inte tillräckligt med data för att kunna dra slutsatser om längden på dessa intervaller. Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämrats ska behandlingsintervallet förkortas.

Kontroll- och behandlingsschemat ska bestämmas av behandlande läkare baserat på patientens individuella respons.

Kontroller avseende sjukdomsaktivitet kan omfatta klinisk undersökning, funktionstestning eller bilddiagnostik (t.ex. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Diabetiska makulaödem

Den rekommenderade dosen Eylea är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Behandling med Eylea påbörjas med en injektion per månad fem doser i rad, följt av en injektion varannan månad.

Baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat, kan behandlingsintervallet bibehållas vid 2 månader eller individualiseras, t.ex. med en ”treat-and-extend”-modell, varvid behandlingsintervallerna vanligen utökas med 2 veckor i taget för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiska resultat. Det finns begränsat med data för behandlingsintervall på längre än 4 månader. Om synskärpa och /eller anatomiska resultat försämrats, ska behandlingsintervallet förkortas. Behandlingsintervall på mindre än 4 veckor mellan injektionerna har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Hur ofta kontrollbesöken ska ske ska beslutas av behandlande läkare.

Om synskärpa och anatomiska resultat visar att patienten inte gynnas av fortsatt behandling bör behandling med Eylea avbrytas.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Den rekommenderade dosen Eylea är en intravitreal engångsinjektion av 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Upprepade doser kan administreras om synskärpa och/eller anatomiska undersökningar visar att sjukdomen kvarstår. Recidiv bör behandlas som nya manifestationer av sjukdomen.

Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.

Intervall mellan två doser bör inte vara kortare än en månad.

Speciella populationer

Nedsatt lever- och/eller njurfunktion

Inga specifika studier hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion har utförts med Eylea.

Tillgängliga data tyder inte på något behov av dosjustering av Eylea hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Äldre

Ingen särskild hänsyn krävs. Det finns begränsad erfarenhet hos patienter med DME som är äldre än 75 år.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Eylea har inte fastställts hos barn och ungdomar. Det finns ingen relevant användning av Eylea för en pediatrisk population för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV.

Administreringssätt

Intravitreal injektioner måste utföras i enlighet med medicinska standarder och tillämpliga riktlinjer av en kvalificerad läkare med erfarenhet av administrering av intravitreal injektioner. I allmänhet måste man försäkra sig om adekvat bedövning och aseptiska förhållanden, inklusive lokal bredspektrummikrobicid (t.ex. applicering av povidonjodid på periokulär hud, ögonlock och okulär yta). Kirurgisk handdesinfektion, sterila handskar, en steril duk och ett sterilt ögonlocksspekulum (eller motsvarande) rekommenderas.

Injektionsnålen bör föras in 3,5-4,0 mm posteriort om limbus in i glaskroppsrummet samtidigt som man undviker den horisontella meridianen och riktar nålen mot ögonglobens centrum.

Injektionsmängden på 0,05 ml injiceras därefter. Ett annat skleralt område bör användas vid efterföljande injektioner.

Omedelbart efter den intravitreal injektionen ska patienten kontrolleras för ökning av det intraokulära trycket. Lämplig metod kan bestå av en kontroll av perfusion av synnerven eller tonometri. Vid behov ska steril utrustning för paracentes finnas tillgänglig.

Efter intravitreal injektion ska patienterna instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit (t.ex. ögonsmärta, ögonrodnad, fotofobi, dimsyn).

Varje injektionsflaska får bara användas för behandling av ett öga. Extrahering av multipla doser ur en engångsflaska ökar risken för kontaminering och efterföljande infektion.

Injektionsflaskan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml injektionsvätska, lösning). Hela den extraherbara volymen i injektionsflaskan, d.v.s. den mängd som kan tömmas från injektionsflaskan, ska inte användas. För Eylea injektionsflaska är den extraherbara volymen minst 0,1 ml. **Överskottsvolymen måste tömmas ut före injektion av den rekommenderade dosen** (se avsnitt 6.6).

Injicering av hela mängden vätska i injektionsflaskan kan resultera i överdosering. För att avlägsna luftbubblor och överflödigt läkemedel, tryck långsamt ned kolven så att den platta kolvkanten ligger i linje med markeringen 0,05 ml på sprutan (vilket motsvarar 0,05 ml, d.v.s. 2 mg aflibercept) (se avsnitt 4.9 och 6.6).

Efter injektion ska all oanvänd produkt kasseras.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen aflibercept eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv eller misstänkt okulär eller periokulär infektion.

Aktiv allvarlig intraokulär inflammation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Intravitreal injektionsrelaterade reaktioner

Intravitreal injektioner, inklusive injektioner med Eylea, har förknippats med endoftalmit, intraokulär inflammation, regmatogen näthinneavlossning, näthinneavlossning och iatrogen traumatisk katarakt (se avsnitt 4.8). Korrekta aseptiska injektionstekniker måste alltid användas vid administrering av Eylea. Dessutom ska patienterna övervakas veckan efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling om en infektion uppstår. Patienter ska instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit eller någon av ovanstående händelser.

Injektionsflaskan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml). Överskottsvolymen måste kasseras före administrering (se avsnitt 4.2 och 6.6).

Ökat intraokulärt tryck har setts inom 60 minuter efter en intravitreal injektion, t.ex. med Eylea (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet krävs hos patienter med dåligt kontrollerat glaukom (injicera inte Eylea när det intraokulära trycket är ≥ 30 mmHg). I samtliga fall måste således både det intraokulära trycket och perfusion av synnerven kontrolleras och behandlas på lämpligt sätt.

Immunogenitet

Eftersom detta är ett terapeutiskt protein, finns potential för immunogenitet med Eylea (se avsnitt 4.8). Patienter bör instrueras att rapportera alla tecken eller symtom som tyder på intraokulär inflammation, t.ex. ögonsmärta, fotofobi eller rodnad i ögat som kan vara kliniska tecken på överkänslighet.

Systemisk effekt

Systemiska biverkningar som t ex icke okulära blödningar och arteriella tromboemboliska händelser har rapporterats till följd av intravitreal användning av VEGF-hämmare, och det finns en teoretisk risk att dessa kan ha samband med VEGF-hämning. Det finns begränsade data om säkerhet vid behandling av patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV med en anamnes på stroke eller transitorisk ischemisk attack eller myokardinfarkt de senaste 6 månaderna. Försiktighet ska iakttas vid behandling av sådana patienter.

Övrigt

I likhet med andra intravitreal anti-VEGF-behandlingar för AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV gäller också följande:

- Säkerheten och effekten för Eylea administrerat i båda ögonen samtidigt har inte studerats systematiskt (se avsnitt 5.1). Om bilateral behandling utförs samtidigt kan det leda till en ökad systemisk exponering, vilket skulle kunna öka risken för systemiska biverkningar.
- Samtidig användning av annat anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-läkemedel: Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av Eylea med andra anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-läkemedel (systemiska eller okulära).

- Riskfaktorer som förknippas med utveckling av en ruptur på det retinala pigmentepitelet efter anti-VEGF-behandling för våt AMD, innefattar en uttalad och/eller hög avlossning av retinala pigmentepitelet. När behandling med Eylea sätts in, ska försiktighet iaktas hos patienter med riskfaktorer för ruptur på det retinala pigmentepitelet.
- Behandling ska inte ges till patienter med regmatogen näthinneavlossning eller makulahål i stadium 3 eller 4.
- Om retinal ruptur uppstår, ska behandlingen avbrytas till dess att rupturen har åtgärdats.
- Dosen ska inte ges och behandlingen ska inte återupptas före nästa planerade injektion om något av följande inträffar:
 - en försämring av synskärpan med bästa korrektion (BCVA) med ≥ 30 bokstäver jämfört med den senaste bedömningen av synskärpan
 - en subretinal blödning som innefattar foveas centrum, eller om blödningens storlek är ≥ 50 % av det totala lesionsområdet
- Dosen ska inte ges 28 dagar före eller 28 dagar efter en utförd eller planerad intraokulär kirurgi.
- Eylea ska inte ges till gravida kvinnor om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för fostret (se avsnitt 4.6).
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista intravitreal injektionen av aflibercept (se avsnitt 4.6).
- Erfarenheten av behandling av patienter med ischemisk CRVO och BRVO är begränsad. Behandling rekommenderas inte till patienter med kliniska tecken på irreversibel ischemisk förlust av synförmågan.

Populationer med begränsade data

Det finns endast begränsad erfarenhet av att behandla typ I-diabetespatienter med DME eller diabetespatienter som har ett HbA1c över 12 % eller med proliferativ diabetesretinopati. Eylea har inte studerats på patienter med aktiva systemiska infektioner eller patienter med samtidiga ögonsjukdomar som t.ex. näthinneavlossning eller makulahål. Det finns inte heller någon erfarenhet av behandling med Eylea hos diabetespatienter med okontrollerad hypertoni. Denna brist på information bör beaktas av läkaren vid behandling av sådana patienter.

Det finns ingen erfarenhet av Eylea som behandling för myopisk CNV hos icke-asiatiska patienter, hos patienter som tidigare har genomgått behandling för myopisk CNV eller hos patienter med extrafoveala lesioner.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller

- mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s är näst intill "natriumfritt".
 - 0,015 mg polysorbat 20 per 0,05 ml dos, motsvarande 0,3 mg/ml.
- Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Adjunktiv användning av fotodynamisk behandling (PDT) med verteporfin och Eylea har inte studerats, därför har en säkerhetsprofil inte kunnat fastställas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista intravitreal injektionen av aflibercept (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga data från användningen av aflibercept hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryofetal toxicitet (se avsnitt 5.3).

Även om den systemiska exponeringen efter okulär administrering är mycket låg, ska Eylea inte användas under graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Baserat på mycket begränsade humana data kan aflibercept utsöndras i bröstmjolk i låga nivåer. Aflibercept är en stor proteinmolekyl och mängden läkemedel som absorberas av spädbarn förväntas vara minimal. Effekterna av aflibercept på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte amning under användning av Eylea.

Fertilitet

Resultat från djurstudier med hög systematisk exponering indikerar att aflibercept kan ha en negativ effekt på manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Sådana effekter förväntas inte efter okulär administrering med mycket låg systemisk exponering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Injektion med Eylea har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av möjliga tillfälliga synstörningar som kan kopplas antingen till injektionen eller till ögonundersökningen i samband med injektionen. Patienten ska inte köra bil eller använda maskiner förrän synen är tillfredsställande återställd.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 3 102 patienter utgjorde säkerhetspopulationen i åtta fas III-studier. Av dessa behandlades 2 501 patienter med den rekommenderade dosen 2 mg.

Allvarliga okulära biverkningar i studieögat i samband med injektionsproceduren har förekommit vid färre än 1 av 1 900 intravitreal injektioner med Eylea. Dessa inkluderade blindhet, endoftalmit, näthinneavlossning, traumatisk katarakt, katarakt, glaskroppsblödning, glaskroppsavlossning och ökat intraokulärt tryck (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna (hos minst 5 % av patienterna behandlade med Eylea) var konjunktival blödning (25 %), retinal blödning (11%), nedsatt synskärpa (11 %), ögonsmärta (10 %), katarakt (8 %), ökat intraokulärt tryck (8 %), glaskroppsavlossning (7 %) och fläckar i synfältet (7 %).

Tabell med biverkningar

De säkerhetsdata som beskrivs nedan omfattar alla biverkningar från åtta fas III-studier för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV med en rimlig möjlighet för orsakssamband med injektionsproceduren eller med läkemedlet.

Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens enligt följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Alla behandlingsuppkomna läkemedelsbiverkningar rapporterade hos patienter i fas III-studier (sammanslagna data från fas III-studierna för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV) eller efter marknadsintroduktionen

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet***
Ögon	Mycket vanliga	Nedsatt synskärpa, retinal blödning, konjunktival blödning, ögonsmärta
	Vanliga	Ruptur på retinalt pigmentepitel*, avlossning av retinalt pigmentepitel, näthinne degenereration, blödning i glaskroppen, katarakt, kortikalkatarakt, nukleär katarakt, subkapsulär katarakt, korneal erosion, skrubbsår på hornhinna, ökat intraokulärt tryck, dimsyn, fläckar i synfältet, glaskroppsavlossning, smärta vid injektionsstället, känsla av främmande kropp i ögat, ökat tårflöde, ögonlocksödem, blödning vid injektionsstället, punktuell keratit, konjunktival hyperemi, okulär hyperemi
	Mindre vanliga	Endoftalmit**, näthinneavlossning, näthinneveruptur, irit, uveit, iridocyklit, linsgrumling, korneal epiteldefekt, irritation på injektionsstället, onormal känsla i ögat, ögonlocksirritation, ljusväg i främre kammaren, hornhinneödem
	Sällsynta	Blindhet, traumatisk katarakt, vitrit, hypopyon
	Ingen känd frekvens	Sklerit****

* Tillstånd som förknippas med våt AMD. Endast observerade i studier av våt AMD.

** Odlingspositiv och odlingsnegativ endoftalmit

*** Efter marknadsintroduktionen har överkänslighet inklusive utslag, klåda, urtikaria samt enstaka fall av allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner rapporterats.

**** Från rapportering efter marknadsintroduktionen.

Beskrivning av utvalda biverkningar

I våt AMD fas III studier rapporterades ökad incidens av konjunktival blödning hos patienter som fick antitrombotiska preparat. Den ökade incidensen var likartad hos patienter som behandlades med ranibizumab och Eylea.

Arteriella tromboemboliska händelser (ATEs) är biverkningar som eventuellt har ett samband med systemisk VEGF-hämning. Det finns en teoretisk risk för ATEs, inklusive stroke och hjärtinfarkt, efter intravitreal användning av VEGF-hämmare.

Ett lågt incidenstal för ATEs observerades i de kliniska prövningarna med Eylea hos patienter med AMD, DME, RVO och myopiskt CNV. Inga märkbara skillnader sågs mellan grupperna som behandlades med aflibercept och jämförelsegrupperna, oavsett indikation.

Som för alla terapeutiska proteiner finns det en potentiell risk för immunogenitet med Eylea.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

I kliniska studier har doser av upp till 4 mg med en månads intervall använts och i enstaka fall har överdosering med 8 mg förekommit.

Överdoser med ökad injektionsvolym kan öka det intraokulära trycket. Vid en överdosering ska därför det intraokulära trycket kontrolleras, och om behandlande läkare anser det nödvändigt ska adekvat behandling sättas in (se avsnitt 6.6).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska preparat/antineovaskulariseringspreparat
ATC-kod: S01LA05

Aflibercept är ett rekombinant fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av humana VEGF-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1.

Aflibercept framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept fungerar som en löslig, falsk receptor som binder VEGF-A och PlGF med högre affinitet än deras naturliga receptorer, och som därmed kan hämma bindningen och aktiveringen av dessa besläktade VEGF-receptorer.

Verkningsmekanism

Vaskulär endotel tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (PlGF) tillhör VEGF-familjen av angiogena faktorer som kan verka som potenta mitogena, kemotaktiska och vaskulära permeabilitetsfaktorer för endotelceller. VEGF verkar via två tyrosinkinasreceptorer: VEGFR-1 och VEGFR-2, som finns på endotelcellernas yta. PlGF binder bara till VEGFR-1, som också finns på leukocyternas yta. Kraftig aktivering av dessa receptorer av VEGF-A kan leda till patologisk neovaskularisering och omfattande vaskulär permeabilitet. PlGF kan samverka med VEGF-A i dessa processer, och är också känt för att främja leukocytinfiltration och vaskulär inflammation.

Farmakodynamisk effekt

Våt AMD

Våt AMD kännetecknas av patologisk koroidal neovaskularisering (CNV). Läckage av blod och vätska från CNV kan leda till näthinneförtjockning eller näthinneödem och/eller sub-/intraretinal blödning, som leder till nedsatt synskärpa.

Hos patienter behandlade med Eylea (en injektion per månad tre månader i rad, följt av en injektion varannan månad), minskade central retinal tjocklek [CRT] strax efter att behandlingen satts in, och den genomsnittliga CNV-lesionsstorleken minskade, i enlighet med de resultat som sågs med ranibizumab 0,5 mg varje månad.

I VIEW1-studien påvisades genomsnittlig minskning av CRT mätt med optisk koherenstomografi (OCT) (-130 respektive -129 mikrometer vecka 52 för gruppen som fick Eylea 2 mg varannan månad respektive gruppen som fick ranibizumab 0,5 mg varje månad). Den genomsnittliga minskningen av CRT på OCT påvisades också i vecka 52 av VIEW 2-studien (-149 respektive -139 mikrometer i gruppen som fick Eylea 2 mg varannan månad respektive ranibizumab 0,5 mg varje månad).

Minskningen av CNV-storlek och minskningen av CRT kvarstod i allmänhet under studiens andra år.

ALTAIR-studien genomfördes på japanska patienter med tidigare obehandlad våt AMD och påvisade liknande resultat som VIEW-studierna. I ALTAIR-studien gavs 3 initiala månatliga injektioner Eylea

2 mg följt av en injektion efter ytterligare två månader, och fortsatte därefter med en "treat-and-extend"-modell med varierande behandlingsintervaller (2- eller 4-veckorsjusteringar) upp till maximalt 16 veckors intervall, enligt på förhand specificerade kriterier. Vecka 52 syntes en genomsnittlig minskning av central retinal tjocklek (CRT) mätt med OCT på -134,4 och -126,1 mikrometer i 2- respektive 4-veckorsgruppen. Andelen patienter utan vätska vid OCT vecka 52 var 68,3 % och 69,1 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen. Reduktionen i CRT bibehölls överlag i bägge behandlingsgrupper under det andra året av ALTAIR-studien.

ARIES-studien utformades för att undersöka non-inferiority av Eylea 2 mg med "treat-and-extend"-dosering initierad direkt efter administrering av 3 initiala månatliga injektioner och en ytterligare injektion efter 2 månader jämfört med "treat-and-extend"-dosering initierad efter ett års behandling. För patienter som krävde dosering oftare än var 8:e vecka (Q8) minst en gång under studien, förblev CRT högre, men den genomsnittliga minskningen av CRT från studiestart till vecka 104 var -160,4 mikrometer, liknande för de patienter som behandlades var 8:e vecka (Q8) eller med mindre frekventa intervaller.

Makulaödem sekundärt till CRVO och BRVO

Vid CRVO och BRVO inträffar retinal ischemi som signalerar frisättningen av VEGF, som i sin tur destabiliserar de täta förbindelserna och främjar endotelcellsproliferation. Uppreglering av VEGF förknippas med nedbrytningen av blod-retinabarriären, ökad vaskulär permeabilitet, retinalt ödem, och neovaskulariseringskomplikationer.

Hos patienter behandlade med Eylea 2 mg sex månader i följd sågs ett stabilt, snabbt och robust morfologiskt svar (som uppmättes gällande förbättring av genomsnittlig CRT). Vecka 24 var reduktionen av CRT statistiskt överlägsen jämfört med kontrollgruppen i alla tre studierna (COPERNICUS, CRVO: -457 vs. -145 mikrometer; GALILEO, CRVO: -449 vs. -169 mikrometer; VIBRANT, BRVO: -280 vs. -128 mikrometer).

Minskningen i CRT från studiestart kvarstod till slutet av varje studie, d.v.s. till vecka 100 för COPERNICUS, vecka 76 för GALILEO, och vecka 52 för VIBRANT.

Diabetiska makulaödem

Diabetiska makulaödem är en konsekvens av diabetisk retinopati och kännetecknas av ökad vasopermeabilitet och skada på retinala kapillärer som kan leda till nedsatt synskärpa.

Hos patienter behandlade med Eylea, av vilka huvuddelen klassificerades som Typ II-diabetiker, observerades ett snabbt och robust svar på morfologi (CRT- och Diabetic Retinopathy Severity Score (DRSS)).

I studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} var den genomsnittliga minskningen av CRT från studiestart till vecka 52 statistiskt sett betydligt större hos patienter som behandlades med Eylea jämfört med laserkontrollgrupperna, och var -192,4 och -183,1 mikrometer för 2Q8 Eylea-grupperna respektive -66,2 och -73,3 mikrometer för kontrollgrupperna. Vecka 100 bibehölls minskningen med -195,8 och -191,1 mikrometer för 2Q8 Eylea-grupperna och med -85,7 och -83,9 mikrometer för kontrollgrupperna i studierna VIVID^{DME} respektive VISTA^{DME}.

En ≥ 2 -stegsförbättring av DRSS uppskattades enligt förspecificerade kriterier i VIVID^{DME} och VISTA^{DME}. DRSS-resultatet var graderbart hos 73,7 % av patienterna i VIVID^{DME} och 98,3 % av patienterna i VISTA^{DME}. Vecka 52 upplevde 27,7 % och 29,1 % i Eylea 2Q8-grupperna och 7,5 % och 14,3 % i kontrollgrupperna en ≥ 2 -stegsförbättring i DRSS. Vecka 100 var respektive procentandel 32,6 % och 37,1 % i Eylea 2Q8-grupperna och 8,2 % och 15,6 % i kontrollgrupperna.

VIOLET-studien jämförde tre olika doseringsregimer med Eylea 2 mg för behandling av DME efter minst ett års behandling med fasta intervaller, där behandlingen inleddes med 5 månatliga doser följt av dosering varannan månad. Vid vecka 52 och vecka 100 av studien, dvs andra och tredje behandlingsåret, var de genomsnittliga förändringarna i CRT kliniskt jämförbara vid "treat-and-extend" (2T&E), efter behov (*pro re nata*, 2PRN) respektive 2Q8-dosering, -2,1, 2,2 och -18,8 mikrometer vid vecka 52 och 2,3, -13,9 och -15,5 mikrometer vid vecka 100.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) är en vanlig orsak till synnedsättning hos vuxna med patologisk myopi. Det utvecklas som en sårläkningsmekanism som en följd av rupturer i Bruchs membran och utgör den största synhotande händelsen vid patologisk myopi.

Hos patienter behandlade med Eylea i MYRROR-studien (en injektion given vid behandlingsstart, följt av ytterligare injektioner i händelse av kvarstående eller recidiverande sjukdom) minskade CRT strax efter behandlingsstart till fördel för Eylea vecka 24 (-79 mikrometer för gruppen som behandlades med Eylea 2 mg och -4 mikrometer i kontrollgruppen), vilket kvarstod till och med vecka 48. Dessutom minskade den genomsnittliga CNV-lesionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Våt AMD

Säkerheten och effekten för Eylea bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, aktivt kontrollerade multicenterstudier med patienter med våt AMD (VIEW1 och VIEW2) där totalt 2 412 patienter (1 817 med Eylea) behandlades och utvärderades för effekt. Patienterna var mellan 49 och 99 år med en genomsnittsålder på 76 år. I dessa kliniska studier var ca 89 % (1 616/1 817) av patienterna som randomiserats till behandling med Eylea 65 år eller äldre och ca 63 % (1 139/1 817) var 75 år eller äldre. I varje studie indelades patienterna slumpmässigt i kvoten 1:1:1:1 till 1 av 4 doseringsregimer:

- 1) Eylea 2 mg administrerat var 8:e vecka efter 3 initiala månadsdoser (Eylea 2Q8)
- 2) Eylea 2 mg administrerat var 4:e vecka (Eylea 2Q4)
- 3) Eylea 0,5 mg administrerat var 4:e vecka (Eylea 0,5Q4)
- 4) ranibizumab 0,5 mg administrerat var 4:e vecka (ranibizumab 0,5Q4).

Under studiernas andra år fick patienterna fortsatt samma initialt randomiserade dos men med ett doseringsschema som modifierats efter bedömning av synskärpa och anatomiska resultat med ett protokolldefinierat maximalt doseringsintervall på 12 veckor.

I båda studierna var det primära resultatmåttet den andel patienter i "Per Protocol Set" som bibehöll synskärpan, d.v.s. som förlorade färre än 15 bokstäver i synskärpa vecka 52 jämfört med studiestart.

Vecka 52 i VIEW1-studien hade 95,1 % av patienterna i gruppen Eylea 2Q8 bibehållen syn jämfört med 94,4 % av patienterna i ranibizumabgruppen 0,5Q4. Vecka 52 i VIEW2-studien hade 95,6 % av patienterna i gruppen Eylea 2Q8 bibehållen syn jämfört med 94,4 % av patienterna i ranibizumabgruppen 0,5Q4. I båda studierna visade sig Eylea vara non-inferior och kliniskt likvärdig med ranibizumabgruppen 0,5Q4.

Detaljerade resultat från den kombinerade analysen av båda studierna visas i tabell 2 och figur 1 nedan.

Tabell 2: Effektförändring vecka 52 (primär analys) och vecka 96; kombinerade data från VIEW1- och VIEW2-studierna^{B)}

Effektförändring	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg var 8:e vecka efter 3 initiala månadsdoser) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg var 4:e vecka) (N = 595)	
	Vecka 52	Vecka 96	Vecka 52	Vecka 96
Genomsnittligt antal injektioner från studiestart	7,6	11,2	12,3	16,5
Genomsnittligt antal injektioner vecka 52-96		4,2		4,7
Andel patienter med < 15 bokstävers förlust från studiestart (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Skillnad ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	0,9 % (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS ^{A)} (bokstäver) från studiestart	8,40	7,62	8,74	7,89
Skillnad i LS mean ^{A)} (ETDRS-bokstäver) ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Andel patienter med ≥ 15 bokstävers förbättring från studiestart	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skillnad ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

^{A)} BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) hämtat från ANCOVA

PPS: Per Protocol Set

^{B)} Samtliga randomiserade patienter (Full Analysis Set, FAS), Sista noterade studiedata (Last Observation Carried Forward, LOCF) för alla analyser förutom andel patienter med bibehållen synskärpa vecka 52 som är PPS

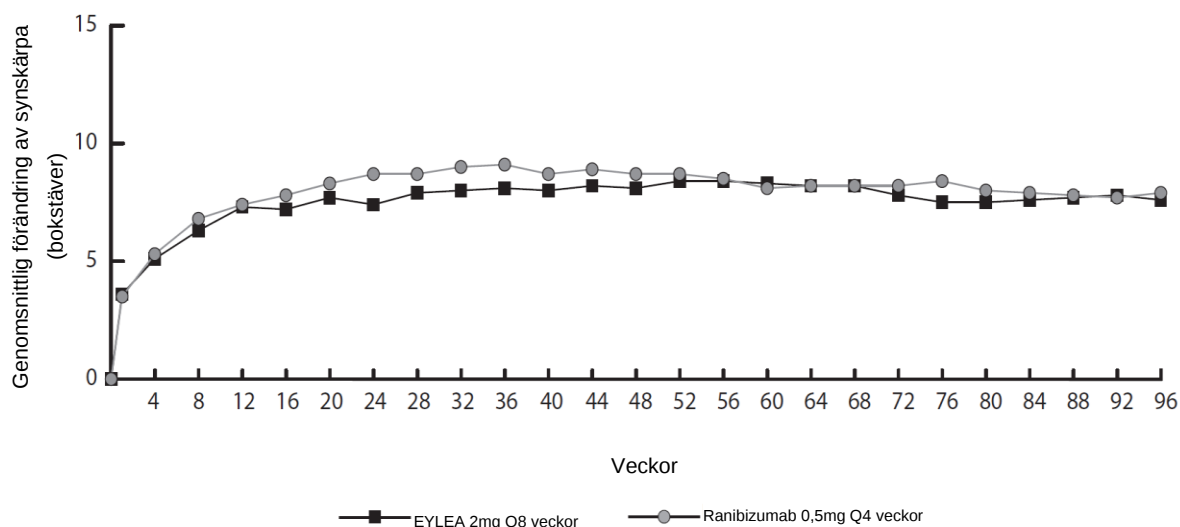
^{C)} Skillnaden är värdet för Eylea-gruppen minus värdet för ranibizumabgruppen. Ett positivt värde talar för Eylea.

^{D)} Konfidensintervall (KI) beräknat med normal approximation

^{E)} Efter behandlingsstart med tre månatliga doser

^{F)} Ett konfidensintervall helt över -10 % indikerar en non-inferiority för Eylea jämfört med ranibizumab

Figur 1. Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 96 för kombinerade data från VIEW1- och VIEW2-studierna



I den kombinerade datanalen av VIEW1 och VIEW2 visade Eylea kliniskt betydande förändringar från studiestart i ett fördefinierat sekundärt effektmått i frågeformuläret National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) utan kliniskt betydande skillnader jämfört med ranibizumab. Storleken på dessa förändringar liknade de som setts i publicerade studier, som överensstämde med en ökning på 15-bokstäver på BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Under studiernas andra år kvarstod i allmänhet effekten t.o.m. den sista bedömningen vecka 96. 2-4 % av patienterna fick alla injektioner månadsvis, och en tredjedel krävde åtminstone en injektion med ett behandlingsintervall på endast en månad.

Minskningar av genomsnittligt CNV-område var tydligt i alla dosgrupper i båda studierna.

Effektresultat i alla utvärderingsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, synskärpa vid studiestart, lesionstyp, lesionsstorlek) i varje studie för sig och i den kombinerade analysen överensstämde med resultaten hos de totala populationerna.

ALTAIR var en 96 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen studie med 247 japanska patienter med tidigare obehandlad våt AMD. Studien utformades för att mäta effekten och säkerheten hos Eylea med två olika justeringsintervall (2-veckors och 4-veckors) i en "treat-and-extend"-modell.

Alla patienter fick månatliga injektioner med Eylea 2 mg i 3 månader och därefter en injektion efter ytterligare 2-månader. Vecka 16 randomiserades patienterna i kvoten 1:1 till två olika behandlingsgrupper: 1) Eylea "treat-and-extend" med 2-veckorsjusteringar och 2) Eylea "treat-and-extend" med 4-veckorsjusteringar. Utökat eller förkortat behandlingsintervall beslutades på basis av synskärpa och/eller anatomiska kriterier som definierades enligt protokoll. Behandlingsintervallet var maximalt 16 veckor i båda grupperna.

Det primära effektmåttet var genomsnittlig förändring av BCVA från studiestart till vecka 52. De sekundära effektmått var andelen patienter som undvek förlust av ≥ 15 bokstäver, och andelen patienter som förbättrade ≥ 15 bokstäver från studiestart till vecka 52.

Vecka 52 förbättrade patienter i "treat-and-extend"-gruppen med 2-veckorsjustering i genomsnitt 9,0 bokstäver från studiestart jämfört med 8,4 bokstäver för dem i gruppen med 4-veckorsjustering [LS genomsnittlig skillnad i bokstäver (95 % CI): 0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Andelen patienter som undvek förlust av ≥ 15 bokstäver i de två behandlingsgrupperna var likvärdig (96,7 % i 2-veckors och

95,9 % i 4-veckorsgruppen). Andelen patienter som förbättrade ≥ 15 bokstäver vecka 52 var 32,5 % i 2-veckorsgruppen och 30,9 % i 4-veckorsgruppen. Andelen patienter som ökade behandlingsintervallet till 12 veckor eller mer var 42,3 % i 2-veckorsgruppen och 49,6 % i 4-veckorsgruppen. I 4-veckorsgruppen förlängdes dessutom 40,7 % av patienterna till 16-veckorsintervall. Vid det sista besöket fram till vecka 52, fick 56,8 % och 57,8 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen sin nästa injektion planerad i ett intervall på 12 veckor eller längre.

I studiens andra år bibehölls effekten generellt fram till och med den sista bedömningen vid vecka 96, med en genomsnittlig förbättring jämfört med studiestart på 7,6 bokstäver för 2-veckorsgruppen och 6,1 bokstäver för 4-veckorsgruppen. Andelen patienter som ökade behandlingsintervallet till 12 veckor eller mer var 56,9 % i 2-veckorsgruppen och 60,2 % i 4-veckorsgruppen. Vid det sista besöket innan vecka 96, fick 64,9 % och 61,2 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen sin nästa injektion planerad i ett intervall på 12 veckor eller längre. Under behandlingens andra år fick patienter både i 2- och i 4-veckorsgruppen i genomsnitt 3,6 respektive 3,7 injektioner. I genomsnitt fick patienterna 10,4 injektioner under den 2-åriga behandlingsperioden.

De okulära och systemiska säkerhetsprofilerna liknade säkerheten som observerats i de pivotala VIEW1- och VIEW2-studierna.

ARIES var en 104 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie med 269 patienter med tidigare obehandlad våt AMD. Studien utformades för att bedöma non-inferiority vad gäller effekt och säkerhet för en "treat-and-extend"-dosering initierad efter 3 månatliga doser följt av en förlängning till ett behandlingsintervall på 2 månader jämfört med en "treat-and-extend"-dosering initierad efter det första årets behandling.

ARIES-studien undersökte också andelen patienter som krävde mer frekvent behandling än var 8:e vecka baserat på studieläkarens beslut. Av de 269 patienterna fick 62 patienter mer frekvent dosering minst en gång under studien. Dessa patienter stannade kvar i studien och behandlades enligt studieläkarens kliniska bedömning men inte oftare än var 4:e vecka och deras behandlingsintervall kunde förlängas igen senare. Det genomsnittliga behandlingsintervallet var 6,1 veckor efter beslut att behandla mer frekvent. Vecka 104 var BCVA lägre hos patienter som krävde mer intensiv behandling minst en gång under studien jämfört med patienter som inte gjorde det och genomsnittlig förändring i BCVA från studiestart till avslut var $+2,3 \pm 15,6$ bokstäver. Bland patienterna som behandlades mer frekvent, bibehöll 85,5% synen, dvs förlorade mindre än 15 bokstäver, och 19,4% förbättrades med 15 bokstäver eller mer. Säkerhetsprofilen hos patienter som behandlades mer frekvent än var 8:e vecka var jämförbar med säkersdatan i VIEW 1 och VIEW 2.

Makulaödem sekundärt till CRVO

Säkerheten och effekten för Eylea bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, multicenterstudier med simulerad kontroll hos patienter med makulaödem sekundärt till CRVO (COPERNICUS och GALILEO) där totalt 358 patienter behandlades och bedömdes för effekt (217 med Eylea). Patienterna var mellan 22 och 89 år med en genomsnittsålder på 64 år. I CRVO-studierna var 52 % (112/217) av patienterna som randomiserats till behandling med Eylea 65 år eller äldre, och ca 18 % (38/217) var 75 år eller äldre. I båda studierna delades patienterna slumpvis in enligt en 3:2-kvot till antingen 2 mg Eylea administrerat var 4:e vecka (2Q4) eller kontrollgruppen som fick simulerade injektioner var 4:e vecka med totalt 6 injektioner.

Efter 6 månaders injektioner i en följd fick patienterna bara behandling om de uppfyllde de i förväg specificerade återbehandlingskriterierna, förutom patienterna i kontrollgruppen i GALILEO-studien som fortsatt fick simulerade injektioner (kontroll till kontroll) till och med vecka 52. Med början från den här tidpunkten behandlades alla patienter om de i förväg specificerade kriterierna uppfylldes.

I båda studierna var det primära effektmåttet andelen patienter som ökade minst 15 bokstäver på BCVA vecka 24 jämfört med studiestart. En sekundär effektvariabel var förändring av synskärpan vecka 24 jämfört med studiestart.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant till fördel för Eylea i båda studierna. Den maximala förbättringen av synskärpa nåddes månad 3 med efterföljande stabilisering av synskärpa och CRT till månad 6. Den statistiskt signifikanta skillnaden kvarstod till och med vecka 52.

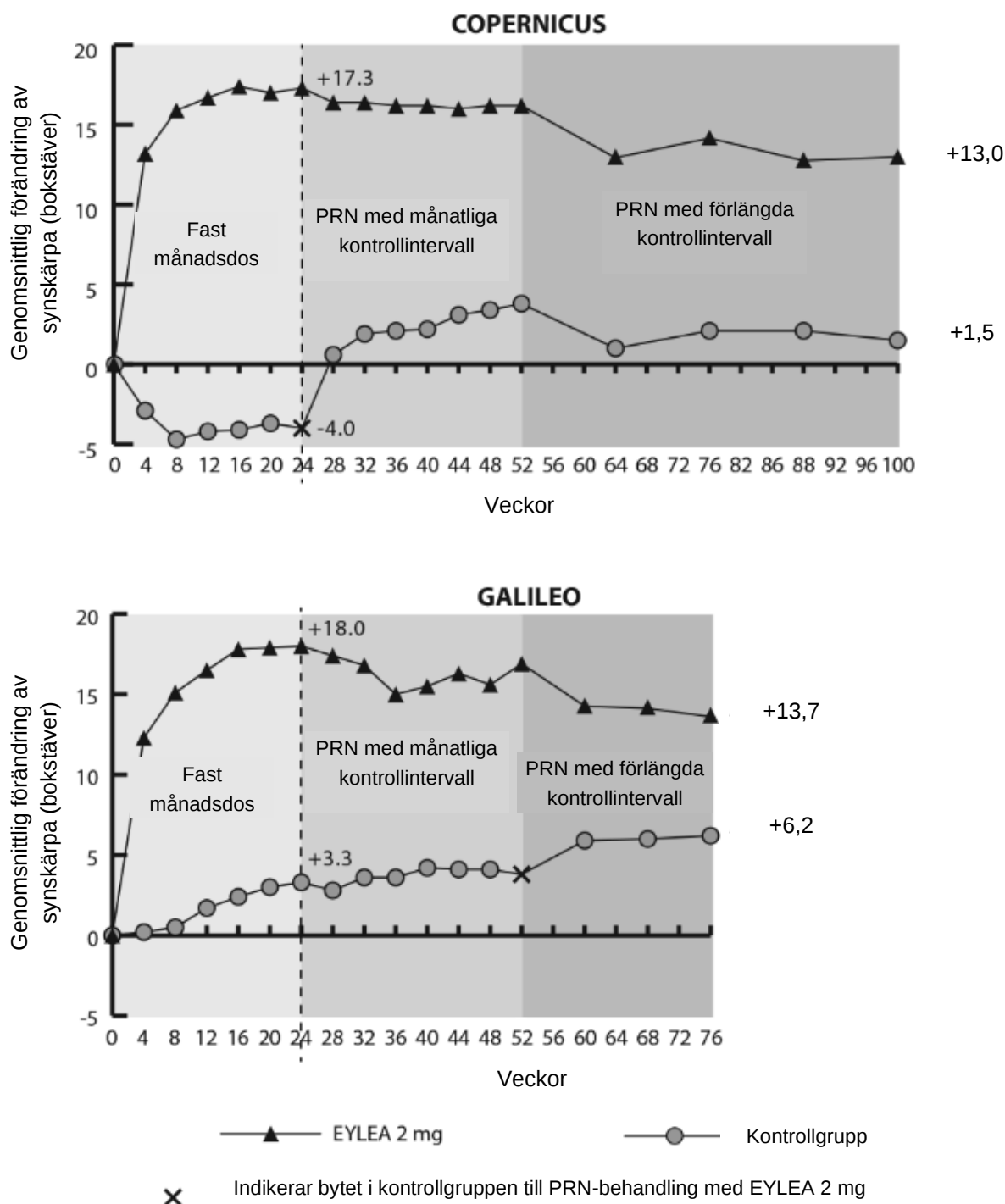
Detaljerade resultat från analysen av båda studierna visas i tabell 3 och figur 2 nedan.

Tabell 3: Effekteresultat vecka 24, vecka 52 och vecka 76/100 (Full Analysis Set med LOCF^{C)}) i COPERNICUS- och GALILEO-studierna

Effekteresultat	COPERNICUS						GALILEO					
	24 veckor		52 veckor		100 veckor		24 veckor		52 veckor		76 veckor	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Eylea 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Eylea 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Andel patienter med ≥ 15 bokstävers förbättring från studiestart	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4%
Viktad skillnad ^{A,B,E)} (95 % KI) p-värde	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	
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS ^{C)} bokstäver från studiestart (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)
Skillnad i LS mean ^{A,C,D,E)} (95 % KI) p-värde	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) Skillnad är Eylea 2 mg Q4 veckor minus kontroll
- B) Skillnad och konfidensintervall (KI) är beräknade med Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH) test justerat för region (Amerika vs. resten av världen för COPERNICUS och Europa vs. Asien/Stillahavsområdet för GALILEO) och e BCVA-kategori vid studiestart ($> 20/200$ och $\leq 20/200$)
- C) BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity)
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
 LOCF: Last Observation Carried Forward
 SD: Standardavvikelse
 LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) från ANCOVA
- D) Skillnad i LS means (minsta kvadratmedelvärde) och konfidensintervall (KI) baserat på en ANCOVA-modell med faktorer som behandlingsgrupp, region (Amerika vs. resten av värden för COPERNICUS och Europa vs. Asien/Stillahavsområdet för GALILEO) och BCVA-kategori vid studiestart ($> 20/200$ och $\leq 20/200$)
- E) I COPERNICUS-studien kunde patienterna i kontrollgruppen få Eylea vid behov så ofta som var 4:e vecka under vecka 24 till vecka 52; patienterna hade besök var 4:e vecka
- F) I COPERNICUS-studien fick både kontrollgruppen och gruppen som fick Eylea 2 mg, Eylea 2 mg vid behov så ofta som var 4:e vecka från vecka 52 till vecka 96; patienterna hade obligatoriska besök varje kvartal men kan vid behov ha kommit så ofta som var 4:e vecka
- G) I GALILEO-studien fick både kontrollgruppen och gruppen som fick Eylea 2 mg, Eylea 2 mg vid behov var 8:e vecka med början från vecka 52 till vecka 68; patienterna hade obligatoriska besök var 8:e vecka.

Figur 2: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 76/100 per behandlingsgrupp för COPERNICUS- och GALILEO-studierna (Full Analysis Set)



I GALILEO hade (86,4 %; n = 89) i Eylea-gruppen och 79,4 % (n = 54) i sham-gruppen perfunderad CRVO vid studiestart. Vecka 24 var fördelningen 91,8 % (n = 89) i Eylea-gruppen och 85,5 % (n = 47) i sham-gruppen. Denna fördelning bibehölls vecka 76, med 84,3 % (n=75) i Eylea-gruppen och 84,0% (n=42) i sham-gruppen.

I COPERNICUS hade 67,5 % (n = 77) i Eylea-gruppen och 68,5 % (n = 50) i sham-gruppen perfunderande CRVO vid studiestart. Vecka 24 var fördelningen 87,4 % (n = 90) i Eylea-gruppen och 58,6 % (n = 34) i sham-gruppen. Denna fördelning kvarstod vecka 100 med 76,8 % (n = 76) i Eylea-

gruppen och 78 % (n = 39) i sham-gruppen. Patienter i sham-gruppen var berättigade till Eylea-behandling från vecka 24. Den positiva effekten på synen vid Eylea-behandling var likvärdig i undergrupperna perfunderade och icke perfunderade patienter. Behandlingseffekterna i andra bedömningsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, synskärpa vid studiestart, varaktighet av CRVO) överensstämde generellt med resultaten för totala populationer.

Vid analys av kombinerade data från GALILEO och COPERNICUS visade Eylea kliniskt betydande förändring från studiestart för i förväg specificerad sekundär effektendpoint NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire). Storleken på dessa förändringar liknade dem som sågs i publicerade studier, vilket motsvarade en förbättring med 15 bokstäver i BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Makulaödem sekundärt till BRVO

Säkerhet och effekt för Eylea bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, aktivt kontrollerad multicenterstudie på patienter med makulaödem sekundärt till BRVO (VIBRANT), som inkluderade hemiretinal venocklusion. Totalt 181 patienter behandlades och bedömdes gällande behandlingseffekt (91 med Eylea). Patienternas ålder varierade från 42 till 94 år med en genomsnittsålder på 65 år. I BRVO-studien var ca 58 % (53/91) av de patienter som randomiserats till Eylea 65 år eller äldre, och ca 23 % (21/91) var 75 år eller äldre. I studien delades patienterna slumpvis in enligt en 1:1-kvot till antingen 2 mg Eylea administrerat var 8:e vecka, följt av 6 initiala månadsinjektioner eller fotokoagulering med laser givet vid studiestart (laserkontrollgrupp). Patienter i laserkontrollgruppen kunde få ytterligare fotokoagulering med laser (kallat "rescue-behandling" med laser) med början vecka 12 med ett minsta intervall på 12 veckor. Baserat på i förväg specificerade kriterier kunde patienter i lasergruppen vid behov få rescue-behandling med Eylea 2 mg från vecka 24, administrerat var 4:e vecka under 3 månader, följt av intravitreal injektioner var 8:e vecka.

I VIBRANT-studien var det primära effektmåttet andelen patienter som ökade minst 15 bokstäver på BCVA vecka 24 jämfört med studiestart och Eylea-gruppen var överlägsen laserkontrollgruppen.

Ett sekundärt effektmått var förändring i synskärpan vecka 24 jämfört med studiestart, vilket var statistiskt signifikant till fördel för Eylea i VIBRANT-studien. Synförbättringen var snabb och maximal förbättring hade uppnåtts månad 3 med kvarstående behandlingseffekt till månad 12.

I lasergruppen fick 67 patienter rescue-behandling med Eylea med början vecka 24 (aktiv kontroll/Eylea 2 mg grupp), vilket resulterade i förbättring av synskärpan med cirka 5 bokstäver från vecka 24 till vecka 52.

Detaljerade resultat från analysen i VIBRANT-studien visas i tabell 4 och figur 3 nedan.

Tabell 4: Effektresultat vecka 24 och vecka 52 (Full Analysis Set med LOCF) i VIBRANT-studien

Effektresultat	VIBRANT			
	24 veckor		52 veckor	
	Eylea 2 mg Q4 (N = 91)	Aktiv kontroll (laser) (N = 90)	Eylea 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktiv kontroll (laser)/Eylea 2 mg ^{E)} (N = 90)
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Viktad skillnad ^{A,B} (%) (95 % KI) p-värde	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS bokstäver från studiestart (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Skillnad i LS mean ^{A,C} (95 % KI) p-värde	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Skillnad är Eylea 2 mg Q4 veckor minus laserkontroll

^{B)} Skillnad och 95 % KI är beräknade med Mantel-Haenszel viktningsschema justerat för region (Nordamerika vs. Japan) och BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200)

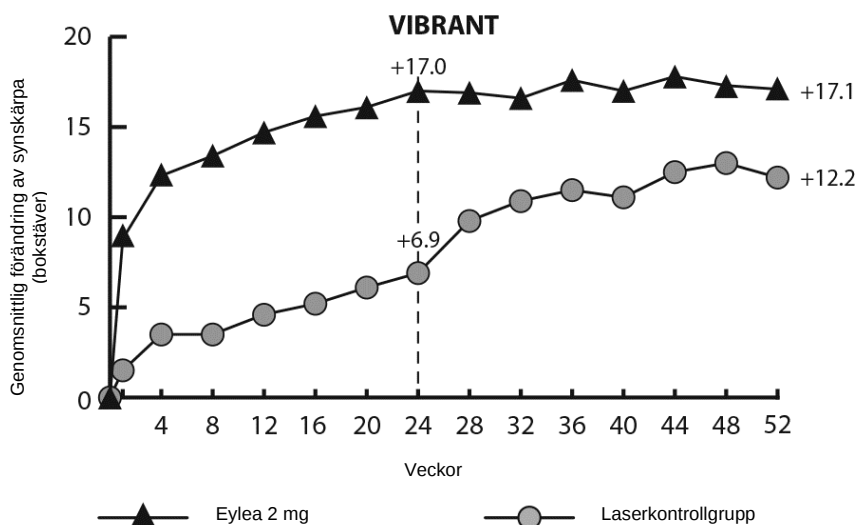
^{C)} Skillnad LS mean (minsta kvadratmedelvärde) och 95 % KI baserat på en ANCOVA-modell med behandlingsgrupp, BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200) och region (Nordamerika vs. Japan) som fasta effekter och BCVA vid studiestart som kovariat

^{D)} Från vecka 24 utökades behandlingsintervallet för alla patienter i behandlingsgruppen som fick Eylea från 4 till 8 veckor till och med vecka 48

^{E)} Med början vecka 24 kunde patienterna i lasergruppen få rescuebehandling med Eylea om de uppfyllde minst ett förspecifierat lämplighetskriterium. Totalt 67 patienter i den här gruppen fick rescuebehandling med Eylea. Den fasta regimen för rescuebehandling med Eylea var tre gånger Eylea 2 mg var 4:e vecka följt av injektioner var 8:e vecka.

^{F)} Nominellt p-värde

Figur 3: Genomsnittlig förändring av BCVA mätt med ETDRS (bokstäver) från studiestart till vecka 52 i VIBRANT-studien



Andelen perfunderade patienter i Eylea-gruppen och lasergruppen vid studiestart var 60 % respektive 68 %. Vid vecka 24 var dessa andelar 80 % respektive 67 %. I Eylea-gruppen var andelen perfunderade patienter bibehållen till vecka 52. I lasergruppen där patienter var lämpliga för ”rescuebehandling” med Eylea med början vecka 24 ökade andelen perfunderade patienter till 78 % vecka 52.

Diabetiska makulaödem

Säkerheten och effekten för Eylea bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, aktivt kontrollerade multicenterstudier på patienter med DME (VIVID^{DME} och VISTA^{DME}). Totalt 862 patienter behandlades och utvärderades för effekt, varav 576 med Eylea. Patienterna var mellan 23 och 87 år med en genomsnittsålder på 63 år. I DME-studierna var ca 47 % (268/576) av de patienter som randomiserats till behandling med Eylea 65 år eller äldre, och ca 9 % (52/576) var 75 år eller äldre. Majoriteten av patienterna i båda studierna hade typ II-diabetes.

I båda studierna indelades patienterna slumpmässigt i kvoten 1:1:1 till 1 av 3 doseringsregimer:

- 1) Eylea 2 mg administrerat var 8:e vecka efter 5 initiala månatliga injektioner (Eylea 2Q8)
- 2) Eylea 2 mg administrerat var 4:e vecka (Eylea 2Q4)
- 3) fotokoagulering av makula med laser (aktiv kontroll).

Med början vecka 24 kunde patienter som uppfyllde en förspecifierad tröskel av synförlust få ytterligare behandling: patienter i Eylea-grupperna kunde få laser och patienterna i kontrollgruppen kunde få Eylea.

I båda studierna var det primära effektmåttet den genomsnittliga förändringen av BCVA från studiestart till vecka 52 och både Eylea 2Q8- och Eylea 2Q4-grupperna visade på statistisk signifikans och var överlägsna kontrollgruppen. Denna nytta kvarstod till vecka 100.

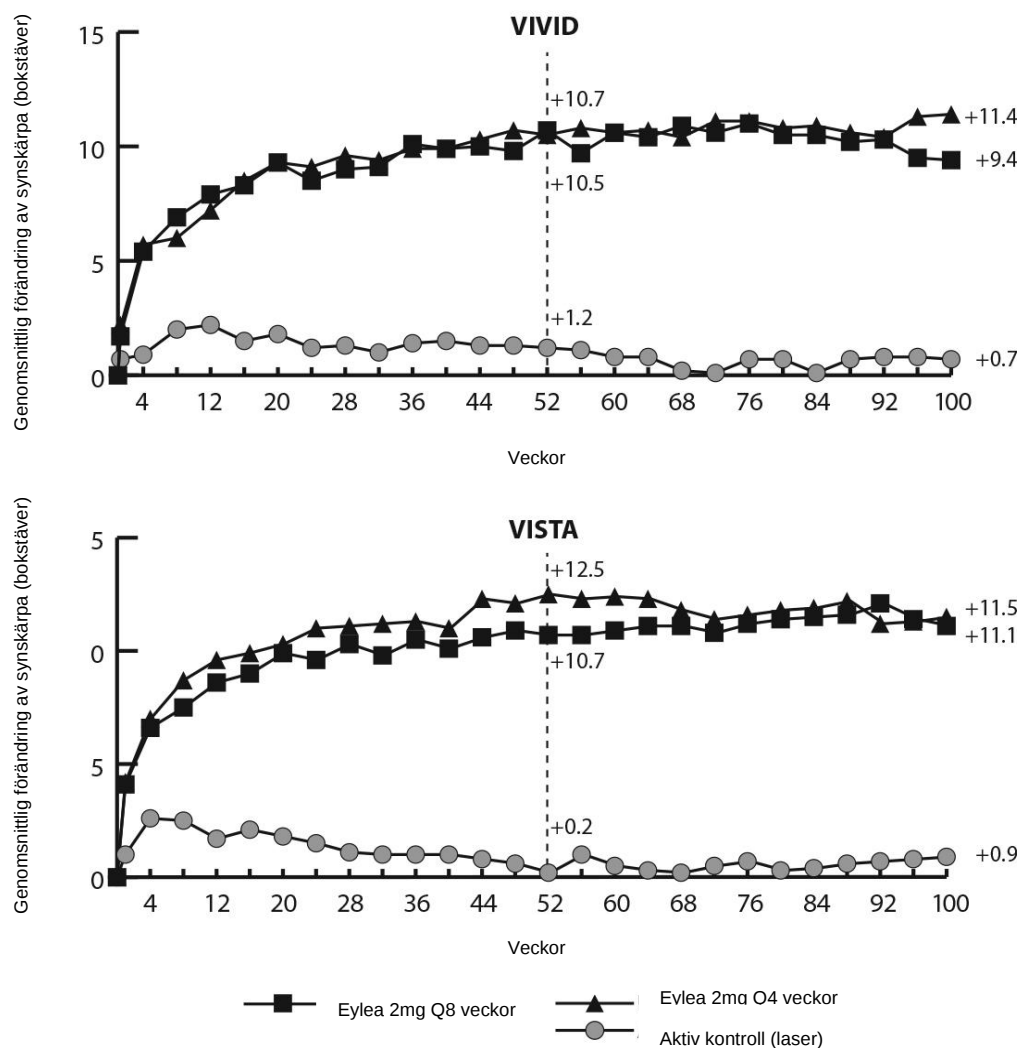
Detaljerade resultat från analysen av studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} visas i tabell 5 och figur 4 nedan.

Tabell 5: Effektresultat vecka 52 och vecka 100 (Full Analysis Set med LOCF) i studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME}

Effektresultat	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 veckor			100 veckor			52 veckor			100 veckor		
	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontroll (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Eylea 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontroll (laser) (N = 132)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontroll (laser) (N = 154)	Eylea 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Eylea 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontroll (laser) (N = 154)
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS ^E bokstäver från studiestart	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Skillnad i LS mean ^{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; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justerad skillnad ^{D,C,E} (97,5 % KI)	24,2 % (13,5; 34,9)	23,3 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23,3 % (13,5; 33,1)	34,2 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

- ^A Efter behandlingsstart med 5 månatliga injektioner
- ^B LS mean och KI baserad på en ANCOVA-modell med BCVA-mätning vid studiestart som ett kovariat och en faktor för behandlingsgrupp. Dessutom hade region (Europa/Australien vs. Japan) inkluderats som faktor för VIVID^{DME}, och anamnes på MI och/eller CVA som en faktor för VISTA^{DME}.
- ^C Skillnad är Eylea-grupp minus aktiv kontrollgrupp (laser)
- ^D Skillnad mellan konfidensintervall (KI) och statistiskt test är beräknad med Mantel-Haenszel-metod justerat för region (Europa/Australien vs. Japan) för VIVID^{DME} och anamnes på MI eller CVA för VISTA^{DME}
- ^E BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) från ANCOVA
KI: konfidensintervall

Figur 4: Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS (bokstäver) från studiestart till vecka 100 i studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME}



Behandlingseffekterna av utvärderingsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, HbA1c vid studiestart, synskärpa vid studiestart, tidigare anti-VEGF-behandling) i respektive studie och i den kombinerade analysen överensstämde i allmänhet med resultaten hos den totala populationen.

I studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} hade 36 (9 %) respektive 197 (43 %) patienter tidigare fått anti-VEGF-terapi med en washout-period på 3 månader eller längre. Behandlingseffekterna i undergruppen av patienter som behandlats med en VEGF-hämmare liknade dem som sågs hos patienter som inte behandlats med VEGF-hämmare.

Patienter med bilateral sjukdom kunde få anti-VEGF-behandling i det andra ögat om läkaren bedömde att det var nödvändigt. I studien VISTA^{DME} fick 217 (70,7 %) av Eylea-patienterna bilaterala injektioner med Eylea till vecka 100; i studien VIVID^{DME} fick 97 (35,8 %) av Eylea-patienterna en annan anti-VEGF-behandling i det andra ögat.

I en oberoende jämförande studie (DRCR.net Protocol T) användes en flexibel doseringsregim där kriterierna för återbehandling strikt baserades på OCT och förändrad synskärpa. I behandlingsgruppen som fick aflibercept (n = 224), resulterade denna behandlingsregim i att patienterna vid vecka 52 i genomsnitt fått 9,2 injektioner, vilket motsvarade antalet administrerade doser i Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} och VISTA^{DME}. Vidare var behandlingseffekten för hela afliberceptgruppen i Protocol T jämförbar med Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} och VISTA^{DME}. Protocol T visade en genomsnittlig förbättring av synskärpan med 13,3 bokstäver och där 42 % av patienterna fick förbättrad synskärpa

med minst 15 bokstäver från studiestart. Säkerhetsutfallet visade att incidensen av okulära och icke okulära biverkningar (inklusive ATEs) var jämförbara mellan alla behandlingsgrupper i varje studie samt mellan studierna.

VIOLET var en 100 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie på patienter med DME. Studien jämförde tre olika doseringsregimer med Eylea 2 mg för behandling av DME efter minst ett års behandling med fasta intervaller där behandlingen initierades med 5 månatliga doser följt av dosering varannan månad. Studien utvärderade non-inferiority av Eylea 2 mg doserad enligt en "treat-and-extend"-modell (2T&E med injektionsintervall på minst 8 veckor som gradvis utökades baserat på kliniska och anatomiska resultat) och Eylea 2 mg doserad efter behov (2PRN där patienter observerades var 4:e vecka och injicerades efter behov baserat på kliniska och anatomiska resultat) jämfört med Eylea 2 mg doserad var 8:e vecka (2Q8) under andra och tredje behandlingsåret.

Det primära effektmåttet (förändring av BCVA från studiestart till vecka 52) var $0,5 \pm 6,7$ bokstäver i 2T&E-gruppen och $1,7 \pm 6,8$ bokstäver i 2PRN-gruppen jämfört med $0,4 \pm 6,7$ bokstäver i 2Q8-gruppen, vilket uppnådde statistisk non-inferiority ($p < 0,0001$ för båda jämförelserna; NI marginal 4 bokstäver). Förändringarna av BCVA från studiestart till vecka 100 var i linje med resultaten vid vecka 52: $-0,1 \pm 9,1$ bokstäver i 2T&E-gruppen och $1,8 \pm 9,0$ bokstäver i 2PRN-gruppen jämfört med $0,1 \pm 7,2$ bokstäver i 2Q8-gruppen. Det genomsnittliga antalet injektioner under 100 veckor var 12,3, 10,0 och 11,5 för 2Q8fix, 2T&E respektive 2PRN.

Okulär och systemisk säkerhetsprofil i alla 3 behandlingsgrupper motsvarade säkerhetsprofilen i de pivotala studierna VIVID och VISTA.

I 2T&E-gruppen gjordes ökningarna och minskningarna av injektionsintervallen enligt studieläkarens bedömning, steg på 2 veckor rekommenderades i studien.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Säkerheten och effekten för Eylea bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad multicenterstudie på behandlingsnaiva asiatiska patienter med myopisk CNV. Totalt behandlades och utvärderades 121 patienter för effekt (90 med Eylea). Patienterna var mellan 27 och 83 år med en genomsnittsålder på 58 år. I den myopiska CNV-studien var ca 36% (33/91) av patienterna som randomiserades till behandling med Eylea 65 år eller äldre, och ca 10% (9/91) var 75 år eller äldre.

Patienterna randomiserades i förhållandet 3:1 till att få antingen 2 mg Eylea intravitrealt eller simulerad injektion en gång vid studiestart med ytterligare injektioner månatligen i fall av kvarstående eller recidiverande sjukdom fram till vecka 24, då det primära effektmåttet bedömdes. Vecka 24 kunde patienter som initialt randomiserades till kontrollgruppen med simulerade injektioner få den första dosen Eylea. Efter detta kunde patienter i båda grupperna fortsatt kvalificera sig för ytterligare injektioner i händelse av kvarstående eller recidiverande sjukdom.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant till fördel för Eylea såväl för det primära effektmåttet (förändring av BCVA) som för det bekräftande sekundära effektmåttet (andel patienter som ökade 15 bokstäver på BCVA) vecka 24 jämfört med studiestart. Skillnaderna för båda effektmåttens bibehölls till och med vecka 48.

Detaljerade resultat från analysen av MYRROR-studien visas i tabell 6 och figur 5 nedan.

Tabell 6: Effektnesultat vecka 24 (primär analys) och vecka 48 i MYRROR-studien (Full Analysis Set med LOCF^{A)})

Effektnesultat	MYRROR			
	Vecka 24		Vecka 48	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Kontroll (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Kontroll/ Eylea 2 mg (N = 31)
Genomsnittlig förändring av BCVA ^{B)} uppmätt med ETDRS bokstäver från studiestart(SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Skilnad i LS mean ^{C,D,E)} (95 % KI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Viktad skilnad ^{D, F)} (95 % KI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standardavvikelse

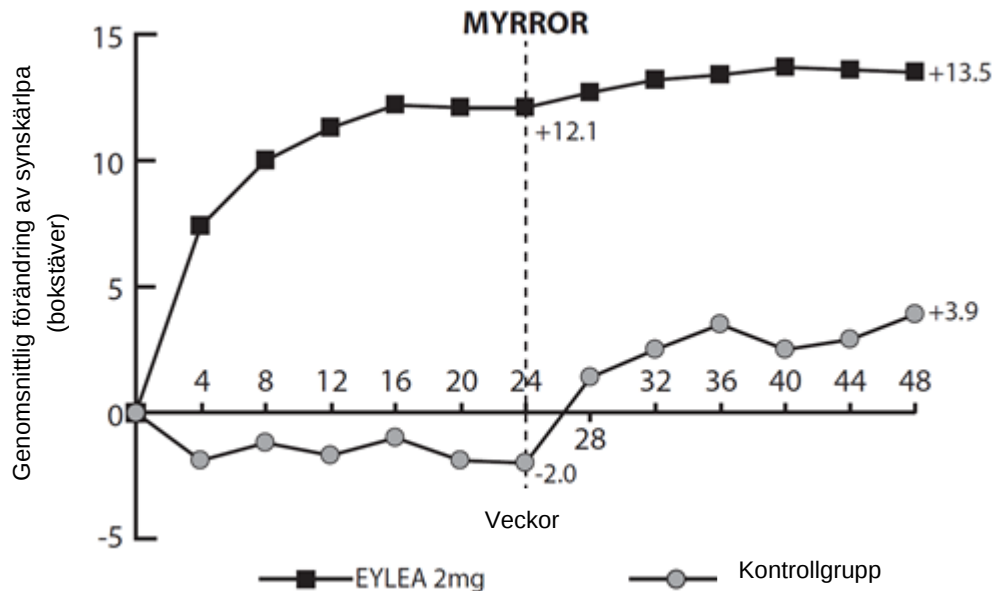
C) LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square mean) hämtat från ANCOVA-modell.

D) KI: Konfidensintervall

E) Skilnad LS mean (minsta kvadratmedelvärde) och 95 % KI baserat på en ANCOVA-modell med behandlingsgrupp och land (landsbeteckningar) som fasta effekter och BCVA vid studiestart som kovariat.

F) Skilnad och 95 % KI beräknas med Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-test justerat för land (landsbeteckningar)

Figur 5: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 48 per behandlingsgrupp i MYRROR-studien (Full Analysis Set, LOCF)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Eylea, för alla grupper av den pediatrika populationen för våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Eylea administreras direkt i glaskroppen för att utöva lokala effekter i ögat.

Absorption/Distribution

Aflibercept absorberas långsamt från ögat till den systemiska cirkulationen efter intravitreal administrering där den huvudsakligen finns som ett inaktivt, stabilt komplex med VEGF. Det är dock bara "fritt aflibercept" som kan binda till endogent VEGF.

I en farmakokinetisk understudie på 6 patienter med neovaskulär våt AMD med frekvent provtagning var de maximala plasmakoncentrationerna av fritt aflibercept (systemiskt $C_{\max}$) låga, med ett genomsnitt på cirka 0,02 mikrogram/ml (intervall 0 till 0,054) inom 1 till 3 dagar efter en 2 mg intravitreal injektion, och kunde inte detekteras 2 veckor efter dosering hos nästan alla patienter. Aflibercept ackumuleras inte i plasma om det administreras intravitreal var 4:e vecka.

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fritt aflibercept är cirka 50 till 500 gånger lägre än den afliberceptkoncentration som krävs för att hämma den biologiska aktiviteten hos systemiskt VEGF med 50 % i djurmodeller, hos vilka blodtrycksförändringar observerades efter cirkulerande nivåer av fritt aflibercept på cirka 10 mikrogram/ml och återgick till baslinjen när nivåerna föll under cirka 1 mikrogram/ml. Efter intravitreal administrering av 2 mg till patienter uppskattas den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fritt aflibercept vara mer än 100 gånger lägre än den afliberceptkoncentration som krävs för att till hälften maximalt binda systemiskt VEGF (2,91 mikrogram/ml) i en studie med friska frivilliga. Således är systemiska farmakodynamiska effekter som blodtrycksförändringar inte troliga.

I farmakokinetiska studier på patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var genomsnittligt $C_{\max}$ av fritt aflibercept i plasma likvärdiga och uppmättes i intervallet 0,03 till 0,05 mikrogram/ml och vidare noterades att individuella värden inte översteg 0,14 mikrogram/ml. Därefter minskade plasmakoncentrationerna av fritt aflibercept i allmänhet till värden under eller nära den nedre kvantifieringsgränsen inom en vecka; ej detekterbara koncentrationer nåddes före nästa administrering efter 4 veckor hos alla patienter.

Eliminering

Eftersom Eylea är en proteinbaserad behandling har inga studier av metabolism utförts.

Fritt aflibercept binder VEGF för att bilda ett stabilt, inert komplex. I likhet med andra stora proteiner, förväntas både fritt och bundet aflibercept att elimineras via proteolytisk katabolism.

Nedsatt njurfunktion

Inga specifika studier hos patienter med nedsatt njurfunktion har utförts med Eylea.

Farmakokinetisk analys av patienter i VIEW2-studien, av vilka 40 % hade nedsatt njurfunktion (24 % lätt, 15 % måttlig och 1 % allvarlig), visade inga skillnader när det gäller plasmakoncentrationer av aktivt läkemedel efter intravitreal administrering var 4:e eller var 8:e vecka.

Liknande resultat sågs hos patienter med CRVO i GALILEO-studien, hos patienter med DME i VIVID^{DME}-studien och hos patienter med myopisk CNV i MYRROR-studien.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier av allmäntoxicitet observerades bara vid systemisk exponering som i hög grad ansågs överstiga den maximala humana exponeringen efter intravitreal administrering vid den avsedda kliniska dosen, vilket indikerar liten relevans för klinisk användning.

Erosioner och alterationer av respiratoriskt epitel i näsmusslor hos apor behandlade med aflibercept intravitreal observerades vid systemisk exponering som översteg den maximala humana exponeringen. Den systemiska exponeringen baserad på $C_{\max}$ och AUC för fritt aflibercept var cirka 200 respektive 700 gånger högre jämfört med motsvarande värden observerade hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg. Vid NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) på 0,5 mg/öga hos apor var den systemiska exponeringen 42 och 56 gånger högre baserat på $C_{\max}$ respektive AUC.

Inga studier har utförts på mutagen eller karcinogen potential för aflibercept.

En effekt av aflibercept på intrauterin utveckling sågs i embryofetala utvecklingsstudier hos dräktiga kaniner med intravenös (3 till 60 mg/kg) samt subkutan (0,1 till 1 mg/kg) administrering. Maternell NOAEL var vid dosen 3 mg/kg respektive 1 mg/kg. NOAEL för embryoutveckling identifierades inte. Vid dosen 0,1 mg/kg var den systemiska exponeringen baserat på C_{max} och kumulativ AUC för fritt aflibercept cirka 17 respektive 10 gånger högre, vid jämförelse med motsvarande doser observerade hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg.

Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet bedömdes som en del av en 6-månaders studie på apor med intravenös administrering av aflibercept vid doser mellan 3 och 30 mg/kg. Avsaknad av eller orgelbunden mens förknippades med förändringar av nivåerna av kvinnligt reproduktionshormon, och förändringar av spermernas morfologi och motilitet observerades vid alla dosnivåer. Baserat på C_{max} och AUC för fritt aflibercept observerat vid 3 mg/kg intravenös dos, var den systemiska exponeringen cirka 4 900 respektive 1 500 gånger högre än den exponering som observerats hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg. Alla förändringar var reversibla.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 20 (E 432)
Natriumdivätefosfatmonohydrat (för pH-justering)
Dinatriumvätefosfatheptahydrat (för pH-justering)
Natriumklorid
Sackaros
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den öppnade injektionsflaskan kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.
Använd aseptisk teknik efter att injektionsflaskan har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (elastomergummi) och en 18 G filternål. Varje injektionsflaska innehåller en extraherbar volym på minst 0,1 ml. Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska + 1 filternål.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk i ett öga.

Injektionsflaskan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml). Överskottsvolymen måste kasseras före administrering.

Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning för att upptäcka främmande partiklar och/eller missfärgning eller någon annan form av avvikelse. Om någon avvikelse förekommer ska läkemedlet kasseras.

Filternål:

Uppdragningskanyl med trubbig spets och filter, ej för injektion i huden.

Uppdragningskanyl med trubbig spets och filter ska inte autoklaveras.

Filternålen är pyrogenfri. Använd inte nålen om den enskilda förpackningen är skadad.

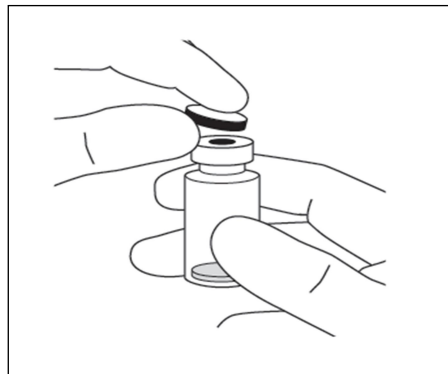
Kassera använd uppdragningskanyl med trubbig spets och filter i godkänd behållare för stickande/skärande avfall.

Varning: Återanvändning av filternålen kan leda till infektion eller annan sjukdom/skada.

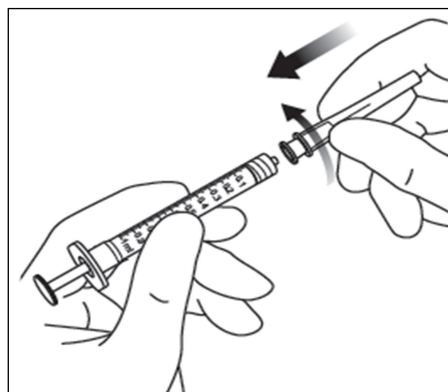
Använd en 30 G x ½ inch injektionsnål för den intravitreal injektionen.

Bruksanvisning för injektionsflaskan:

1. Ta bort plastlocket och desinficera den yttre delen av injektionsflaskans gummipropp.

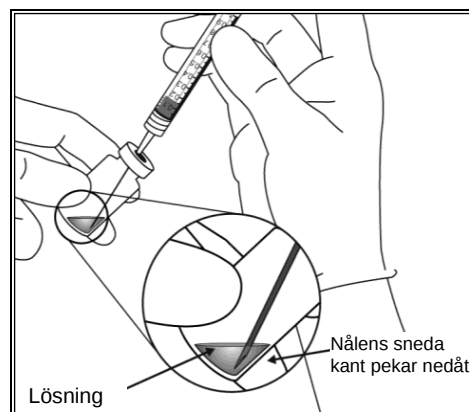
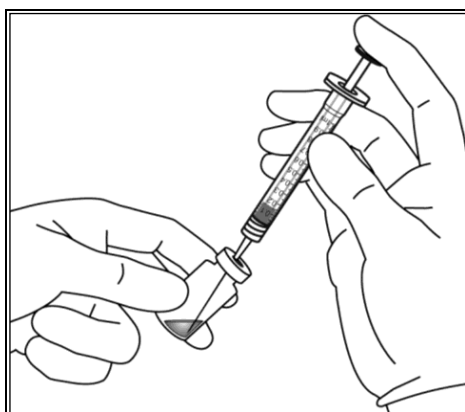


2. Anslut den 18 G, 5 mikrometer filternål som medföljer kartongen till en 1 ml steril Luer-lock-spruta.

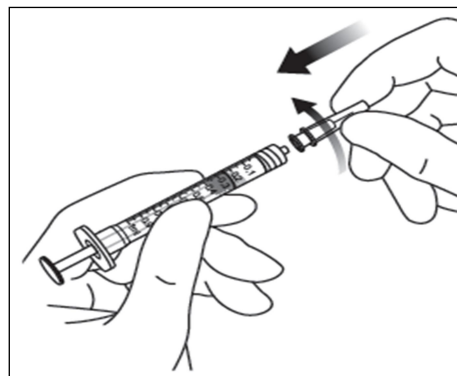


3. Tryck in filternålen i mitten på injektionsflaskans propp tills nålen når botten på injektionsflaskan eller kanten av injektionsflaskans botten.

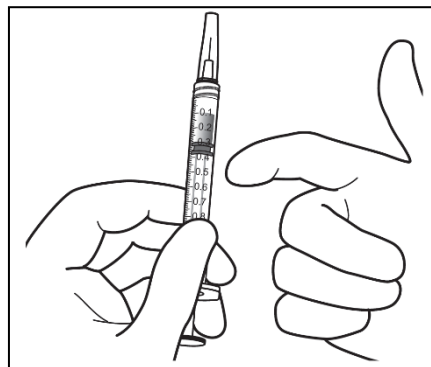
4. Använd aseptisk teknik och dra upp allt innehåll ur injektionsflaskan i sprutan samtidigt som du håller injektionsflaskan upprätt och lutar den något för att underlätta uppdragandet. Se till att avfasningen på filternålen är nedsänkt i lösningen för att förhindra luft från att komma in. Fortsätt med att luta injektionsflaskan under uppdragandet för att hålla avfasningen på filternålen nedsänkt i lösningen.



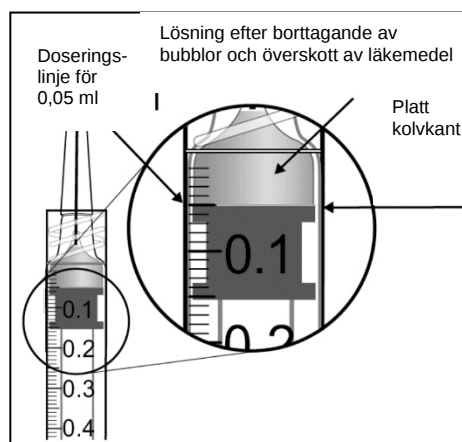
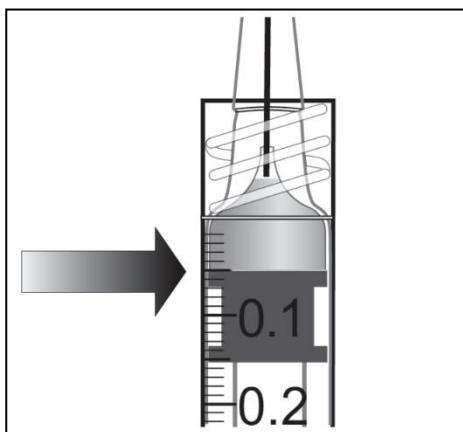
5. Kontrollera att kolvstången är tillräckligt uppdragen när du tömmer injektionsflaskan för att helt tömma filternålen.
6. Ta bort filternålen och kassera den enligt gällande riktlinjer. Obs! Filternålen får inte användas för intravitreal injektion.
7. Använd aseptisk teknik och vrid fast en 30 G x ½ inch injektionsnål ordentligt på Luer-lock-sprutans spets.



8. Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt.



9. Ta bort alla luftbubblor och allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att den platta kolvkanten ligger i linje med markeringen 0,05 ml på sprutan.



10. Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Extrahering av multipla doser ur en engångsflaska kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/797/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2012

Datum för den senaste förnyelsen: 13 juli 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning
Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 114,3 mg aflibercept*.

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska innehåller 30,1 mg aflibercept i 0,263 ml lösning. Denna mängd räcker till en enkeldos på 0,07 ml innehållande 8 mg aflibercept.

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 21 mg aflibercept i 0,184 ml lösning. Denna mängd räcker till en enkeldos på 0,07 ml innehållande 8 mg aflibercept.

*Aflibercept är ett fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av human VEGF (vaskulär endotel tillväxtfaktor)-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1 och som framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml injektionsvätska, lösning innehåller 0,3 mg polysorbat 20 (E 432).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)
Klar till svagt opaliserande, färglös till ljusgul, isoosmotisk lösning, pH 5,8.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eylea är avsett för vuxna för behandling av

- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (nAMD) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av diabetiska makulaödem (DME) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion, centralvensocklusion, hemiretinal venocklusion) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Eylea får bara administreras av en kvalificerad läkare med erfarenhet av intravitreal injektioner.

Dosering

nAMD och DME

Den rekommenderade dosen är 8 mg aflibercept, motsvarande 0,07 ml lösning. Doseringen är densamma för indikationerna nAMD och DME. För 8 mg-dosen måste Eylea 114,3 mg/ml användas.

För patienter som påbörjar behandling administreras Eylea med 1 injektion per månad i 3 på varandra efterföljande doser. Injektionsintervallet kan sedan förlängas upp till var 4:e månad baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat. Därefter kan behandlingsintervallen förlängas ytterligare upp till 6 månader, exempelvis med en "treat-and-extend"-modell för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiska resultat (se avsnitt 5.1).

För patienter som tidigare har behandlats med Eylea 40 mg/ml eller andra anti-VEGF-läkemedel och som byter till Eylea 114,3 mg/ml kan behandlingsregimen skilja sig från den som används för behandlingsnaiva patienter. Behandlingsintervallerna ska bestämmas baserat på synskärpa och/eller anatomiska resultat (se avsnitt 5.1).

- Hos patienter med stabil synskärpa och anatomiskt resultat kan tidigare behandlingsintervall bibehållas eller förlängas efter den första injektionen med Eylea 114,3 mg/ml, exempelvis med en "treat-and-extend"-modell.
- Hos patienter med suboptimal synskärpa och/eller anatomiskt resultat kan behandling med Eylea 114,3 mg/ml starta med 1 injektion per månad i upp till 3 på varandra efterföljande doser, varefter injektionsintervallerna justeras, exempelvis med en "treat-and-extend"-modell.

Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämrats ska behandlingsintervallet förkortas i motsvarande grad baserat på läkarens bedömning. Intervallet mellan 2 injektioner ska inte vara kortare än 1 månad.

Om synskärpa och/eller anatomiska resultat tyder på att patienten inte har någon nytta av fortsatt behandling ska Eylea 114, 3 mg/ml sättas ut.

Eylea i månatliga doser på 8 mg har inte studerats för mer än 3 på varandra efterföljande doser i studierna PULSAR (nAMD) och PHOTON (DME). Tillgängliga data stöder administreringen av fler än 3 på varandra följande månatliga doser för vissa patienter. Det finns dock begränsat med data för närvarande.

Kontrollbesökens frekvens ska baseras på patientens tillstånd och efter läkarens bedömning. För händelser då behandling ska avbrytas, se avsnitt 4.4.

RVO

Den rekommenderade dosen är 8 mg aflibercept, motsvarande 0,07 ml lösning. För 8 mg-dosen måste Eylea 114,3 mg/ml användas.

För patienter som påbörjar behandling administreras Eylea med 1 injektion per månad i 3 på varandra efterföljande doser. Injektionsintervallerna kan sedan förlängas baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat (se avsnitt 5.1).

För patienter som tidigare har behandlats med Eylea 40 mg/ml eller andra anti-VEGF-läkemedel och som byter till Eylea 114,3 mg/ml kan behandlingsregimen skilja sig från den som används för behandlingsnaiva patienter. Behandlingsintervallerna ska bestämmas baserat på synskärpa och/eller anatomiska resultat (se avsnitt 5.1).

- Hos patienter med stabil synskärpa och anatomiskt resultat kan tidigare behandlingsintervall bibehållas eller förlängas efter den första injektionen med Eylea 114,3 mg/ml, exempelvis med en "treat-and-extend"-modell.
- Hos patienter med suboptimal synskärpa och/eller anatomiskt resultat kan behandling med Eylea 114,3 mg/ml starta med 1 injektion per månad i upp till 3 på varandra efterföljande doser, varefter injektionsintervallerna justeras, exempelvis med en "treat-and-extend"-modell.

Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämrats ska behandlingsintervallet förkortas i motsvarande grad baserat på läkarens bedömning (se avsnitt 5.1). Intervallet mellan 2 injektioner ska inte vara kortare än 1 månad.

Om synskärpa och/eller anatomiska resultat tyder på att patienten inte har någon nytta av fortsatt behandling ska Eylea 114, 3 mg/ml sättas ut.

Kontrollbesökens frekvens ska baseras på patientens tillstånd och efter läkarens bedömning. För händelser då behandling ska avbrytas, se avsnitt 4.4.

Speciella populationer

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga specifika studier hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har utförts.

Tillgängliga data tyder inte på något behov av dosjustering av Eylea hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Äldre

Tillgängliga data tyder inte på något behov av dosjustering av Eylea hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Eylea 114,3 mg/ml för barn och ungdomar i åldern under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av Eylea 114,3 mg/ml för en pediatrisk population för indikationerna nAMD, DME och RVO.

Administreringssätt

Eylea är endast avsett för intravitreal injektion.

Intravitreal injektioner måste utföras i enlighet med medicinska standarder och tillämpliga riktlinjer av en kvalificerad läkare med erfarenhet av administrering av intravitreal injektioner. I allmänhet måste man försäkra sig om adekvat bedövning och aseptiska förhållanden, inklusive lokal bredspektrummikrobicid (t.ex. applicering av povidonjodid på periokulär hud, ögonlock och okulär yta). Kirurgisk handdesinfektion, sterila handskar, en steril duk och ett sterilt ögonlocksspekulum (eller motsvarande) rekommenderas.

Injektionsnålen bör föras in 3,5 till 4,0 mm posteriort om limbus in i glaskroppsrummet samtidigt som man undviker den horisontella meridianen och riktar nålen mot ögonlobens centrum.

Injektionsmängden på 0,07 ml injiceras därefter. Ett annat skleralt område bör användas vid efterföljande injektioner.

Omedelbart efter den intravitreal injektionen ska patienten kontrolleras för ökning av det intraokulära trycket. Lämplig metod kan bestå av en kontroll av perfusion av synnerven eller tonometri. Vid behov ska steril utrustning för paracentes finnas tillgänglig.

Efter intravitreal injektion ska patienterna instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit (t.ex. ögonsmärta, ögonrodnad, fotofobi, dimsyn).

Varje injektionsflaska eller förfylld spruta får bara användas för behandling av ett öga.

Efter injektion ska allt ej använt läkemedel eller avfall kasseras i enlighet med gällande anvisningar.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Okulär eller periokulär infektion.
- Aktiv allvarlig intraokulär inflammation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Reaktioner relaterade till intravitreal injektion

Intravitreal injektioner, inklusive injektioner med Eylea, har förknippats med endoftalmit, intraokulär inflammation, näthinneavlossning, näthinneruptur och traumatisk katarakt (se avsnitt 4.8). Korrekta aseptiska injektionstekniker måste alltid användas vid administrering av Eylea. Patienter ska instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit eller någon av ovanstående händelser och dessa ska behandlas på lämpligt sätt.

Ökat intraokulärt tryck

Övergående öknings av intraokulärt tryck har setts inom 60 minuter efter en intravitreal injektion, t.ex. med Eylea (se avsnitt 4.8). Både det intraokulära trycket och perfusion av synnerven måste därför kontrolleras och behandlas på lämpligt sätt. Särskild försiktighet krävs hos patienter med dåligt kontrollerat glaukom (injicera inte Eylea när det intraokulära trycket är ≥ 30 mmHg).

Immunogenitet

Eftersom detta är ett terapeutiskt protein finns potential för immunogenitet med aflibercept (se avsnitt 5.1). Patienter bör instrueras att rapportera alla tecken eller symtom som tyder på intraokulär inflammation, t.ex. ögonsmärta, fotofobi eller rodnad i ögat, som kan vara kliniska tecken på överkänslighet.

Systemisk effekt

Systemiska biverkningar som t.ex. icke-okulära blödningar och arteriella tromboemboliska händelser har rapporterats till följd av intravitreal användning av VEGF-hämmare, och det finns en teoretisk risk att dessa kan vara relaterade till VEGF-hämmare (se avsnitt 4.8).

Det finns begränsade data om säkerhet vid behandling av patienter med nAMD, DME och RVO med en anamnes på stroke eller transitoriska ischemiska attacker eller myokardinfarkt de senaste 6 månaderna. Försiktighet ska iakttas vid behandling av sådana patienter.

Bilateral behandling

Säkerhet och effekt för bilateral behandling med Eylea 114,3 mg/ml per öga har inte studerats (se avsnitt 5.1). Om bilateral behandling utförs samtidigt kan det leda till en ökad systemisk exponering, vilket skulle kunna öka risken för systemiska biverkningar.

Samtidig användning av annat anti-VEGF

Det finns begränsade data på samtidig användning av Eylea med andra anti-VEGF-läkemedel (systemiska eller okulära).

Uppskjuten behandling

Behandlingen ska skjutas upp i händelse av:

- en försämring av synskärpan med bästa korrektion (BCVA) med ≥ 30 bokstäver jämfört med den senaste bedömningen av synskärpan
- en regmatogen näthinneavlossning eller makulahål i stadium 3 eller stadium 4
- näthinneruptur
- subretinal blödning som innefattar foveas centrum eller om blödningens storlek är ≥ 50 % av det totala lesionsområdet
- en utförd eller planerad intraokulär kirurgi inom föregående eller kommande 28 dagar.

Ruptur på det retinala pigmentepitelet

Riskfaktorer som förknippas med utveckling av en ruptur på det retinala pigmentepitelet efter anti-VEGF-behandling för nAMD innefattar en uttalad och/eller hög avlossning av retinala pigmentepitelet. När behandling med aflibercept sätts in ska försiktighet iakttas hos patienter med riskfaktorer för ruptur på det retinala pigmentepitelet.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och minst 4 månader efter den sista intravitreal injektionen av Eylea 114,3 mg/ml (se avsnitt 4.6).

Populationer med begränsade data

Det finns endast begränsad erfarenhet av behandling med Eylea hos diabetespatienter med ett HbA1c över 12 % eller med proliferativ diabetesretinopati.

Eylea har inte studerats på patienter med aktiva systemiska infektioner eller patienter med samtidiga ögonsjukdomar som t.ex. näthinneavlossning eller makulahål. Det finns inte heller någon erfarenhet av behandling med Eylea hos diabetespatienter med okontrollerad hypertoni. Denna brist på information bör beaktas av läkaren vid behandling av sådana patienter.

Information om hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,021 mg polysorbat 20 per 0,07 ml dos, motsvarande 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 4 månader efter den sista intravitreal injektionen med Eylea 114,3 mg/ml.

Graviditet

Det finns begränsade data från användningen av aflibercept hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml ska inte användas under graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Baserat på mycket begränsade humana data kan aflibercept utsöndras i bröstmjölks i låga nivåer. Aflibercept är en stor proteinmolekyl och mängden läkemedel som absorberas av spädbarn förväntas vara minimal. Effekterna av aflibercept på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte amning under användning av Eylea 114,3 mg/ml.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata från människa. Resultat från djurstudier med hög systematisk exponering indikerar att aflibercept kan ha en negativ effekt på manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Injektion med Eylea har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av möjlig tillfällig synstörning som kan kopplas antingen till injektionen eller till ögonundersökningen. Patienten ska inte köra bil eller använda maskiner förrän synen är tillfredsställande återställd.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar var katarakt (7,1 %), ökat intraokulärt tryck (3,8 %), retinal blödning (2,8 %), blödning i glaskroppen (1,1 %), subkapsulär katarakt (0,6 %), näthinneavlossning (0,5 %), nukleär katarakt (0,4 %) och näthinneavlossning (0,4 %).

De vanligaste biverkningarna hos patienter behandlade med Eylea 114,3 mg/ml var katarakt (7,1 %), nedsatt synskärpa (4,3 %), konjunktival blödning (4,0 %), ökat intraokulärt tryck (3,8 %), glaskroppsavlossning (3,5 %), fläckar i synfältet (3,2 %) och retinal blödning (2,8 %).

Säkerhetsprofilen som observerades i de 4 kliniska studierna var likartad hos patienter behandlade med Eylea 114,3 mg/ml (N = 1 808) respektive Eylea 40 mg/ml (N = 857) och hos patienter med nAMD, DME respektive RVO.

Tabell med biverkningar

Totalt 1 808 patienter behandlade med Eylea 114,3 mg/ml i upp till 96 veckor utgjorde säkerhetspopulationen i 4 kliniska fas II/III-studier (CANDELA, PULSAR, PHOTON, QUASAR). De säkerhetsdata som beskrivs nedan omfattar alla biverkningar med en rimlig möjlighet för orsakssamband med injektionsproceduren eller med läkemedlet.

Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Alla biverkningar relaterade till behandlingen rapporterade hos patienter med nAMD, DME eller RVO behandlade med Eylea 114,3 mg/ml i fas II/III-studierna eller efter marknadsintroduktionen

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Vanliga	Överkänslighet*
Ögon	Vanliga	Katarakt, ökat intraokulärt tryck, fläckar i synfältet, glaskroppsavlossning, blödning i glaskroppen, retinal blödning, nedsatt synskärpa, ögonsmärta, konjunktival blödning, punktuell keratit, skrubbsår på hornhinnan
	Mindre vanliga	Näthinneavlossning, näthinneruptur, ruptur på retinalt pigmentepitel, avlossning av retinalt pigmentepitel, uveit, irit, iridocyklit, vitrit, kortikal katarakt, nukleär katarakt, subkapsulär katarakt, korneal erosion, dimsyn, smärta vid injektionsstället, känsla av främmande kropp i ögat, ökat tårflöde, blödning vid injektionsstället, konjunktival hyperemi, linsgrumlingar, ögonlocksödem, okulär hyperemi, irritation vid injektionsstället, näthinne degenerering, hornhinneödem
	Sällsynta	Blindhet, endoftalmit, ögonlocksirritation
	Ingen känd frekvens	Sklerit**

* Rapporter om överkänslighet inkluderade utslag, klåda och urtikaria.

** Från rapportering efter marknadsintroduktionen.

Följande biverkningar av Eylea 40 mg/ml anses också förväntas med Eylea 114,3 mg/ml: onormal känsla i ögat, korneal epiteldefekt, ljusväg i främre kammaren, traumatisk katarakt, hypopyon och allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Biverkningar relaterade till läkemedelsklassen

Arteriella tromboemboliska händelser (ATE) är biverkningar som eventuellt har ett samband med systemisk VEGF-hämning. Det finns en teoretisk risk för ATE, inklusive stroke och hjärtinfarkt, efter intravitreal användning av VEGF-hämmare. Ett lågt incidenstal för ATE observerades i de kliniska studierna med aflibercept hos patienter med nAMD, DME och RVO. Inga märkbara skillnader sågs mellan grupperna behandlade med Eylea 114,3 mg och jämförelsegrupperna behandlade med Eylea 40 mg/ml, oavsett indikation.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Överdoser med ökad injektionsvolym kan öka det intraokulära trycket. Vid en överdosering ska därför det intraokulära trycket kontrolleras och om behandlande läkare anser det nödvändigt ska adekvat behandling sättas in (se avsnitt 4.4 och 6.6).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska preparat/antineovaskulariseringspreparat, ATC-kod: S01LA05

Aflibercept är ett rekombinant fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av humana VEGF-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1.

Aflibercept framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Verkningsmekanism

Vaskulär endotel tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (PlGF) tillhör VEGF-familjen av angiogena faktorer som kan verka som potenta mitogena, kemotaktiska och vaskulära permeabilitetsfaktorer för endotelceller. VEGF verkar via två tyrosinkinasreceptorer, VEGFR-1 och VEGFR-2, som finns på endotelcellernas yta. PlGF binder bara till VEGFR-1 som också finns på leukocyternas yta. Kraftig aktivering av dessa receptorer av VEGF-A kan leda till patologisk neovaskularisering och omfattande vaskulär permeabilitet. PlGF kan verka fristående för att aktivera VEGFR-1 och därmed främja ett inflammatoriskt svar i näthinnan och är känt för att öka patologiska tillstånd som nAMD, diabetisk retinopati (DR), DME och retinalvensockklusion (RVO).

Farmakodynamisk effekt

Aflibercept fungerar som en löslig, falsk receptor som binder VEGF-A och PlGF med högre affinitet än deras naturliga receptorer och som därmed kan hämma bindningen och aktiveringen av dessa besläktade VEGF-receptorer.

I djurstudier kan aflibercept motverka patologisk neovaskularisering och vaskulärt läckage i ett antal modeller av okulära sjukdomar.

nAMD

nAMD kännetecknas av patologisk koroidal neovaskularisering (CNV). Läckage av blod och vätska från CNV kan leda till näthinneödem och/eller sub-/intraretinal blödning som leder till nedsatt synskärpa.

De farmakodynamiska effekterna av aflibercept 114,3 mg/ml administrerat var 12:e (8Q12) och var 16:e (8Q16) vecka beskrivs i jämförelse med aflibercept 40 mg/ml administrerat var 8 vecka (2Q8) för nAMD-indikationen. Dessa effekter visas som förändring av CNV-storlek från baslinjen till vecka 12; förändring i totalt lesionsområde från baslinjen till vecka 48, 60 och 96 samt förändring från baslinjen av central retinal tjocklek (CRT).

I den sammanslagna gruppen av patienter behandlade med 8Q12 eller 8Q16 var minskningar i CNV-storlek (LS-medelvärde, baserat på en blandad modell för upprepade mätningar [MMRM]) vecka 12 -1,63 mm² jämfört med -1,17 mm² för patienter behandlade med 2Q8.

Farmakodynamiska effekter bibehölls generellt till och med vecka 156.

Tabell 2: Farmakodynamiska parametrar (hela analyssetet) i PULSAR-studien

Effektresultat	Vecka	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Förändring i totalt lesionsområde från baslinjen (mm²)				
LS mean ^A	12	-0,55		-0,30
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS mean (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS mean (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	96	-0,3 (3,3)	-0,3 (3,2)	-0,2 (3,4)
LS mean (SE) ^A		-0,43 (0,20)	-0,42 (0,20)	-0,18 (0,20)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{A,B}		-0,25 (-0,72; 0,21)	-0,24 (-0,71; 0,22)	

^A LS mean (minsta kvadratmedelvärde), KI och p-värde baserade på en MMRM med mätningar vid baslinjen som kovariat, behandlingsgrupp som faktor, besök och stratifieringsvariabler använda för randomisering (geografisk region, BCVA-kategori vid baslinjen) som fastafaktorer samt villkor för interaktion mellan baslinjemätning och besök och för interaktionen mellan behandling och besök.

^B Absoluta skillnader är Eylea 8Q12- respektive 8Q16-grupper minus 2Q8-grupper.

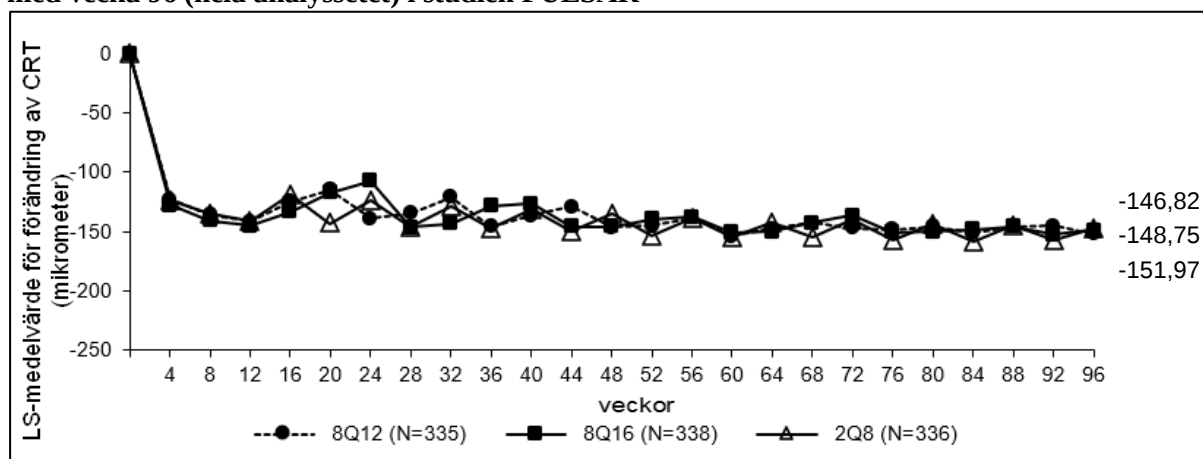
KI: Konfidensintervall

LS: Minsta kvadrat (Least square)

SD: Standardavvikelse

SE: Standardfel

Figur 1: LS-medelvärde för förändring av central retinal tjocklek (CRT) från baslinjen till och med vecka 96 (hela analyssetet) i studien PULSAR



DME

Diabetiskt makulaödem kännetecknas av ökad vasopermeabilitet och skada på retinala kapillärer som kan leda till nedsatt synskärpa.

De farmakodynamiska effekterna av aflibercept 114,3 mg/ml administrerat var 12:e (8Q12) och var 16:e (8Q16) vecka beskrivs i jämförelse med aflibercept 40 mg/ml administrerat var 8:e vecka (2Q8) för DME-indikationen. Dessa effekter visas som förändring i läckageområdet från baslinjen till vecka 48, 60 och 96.

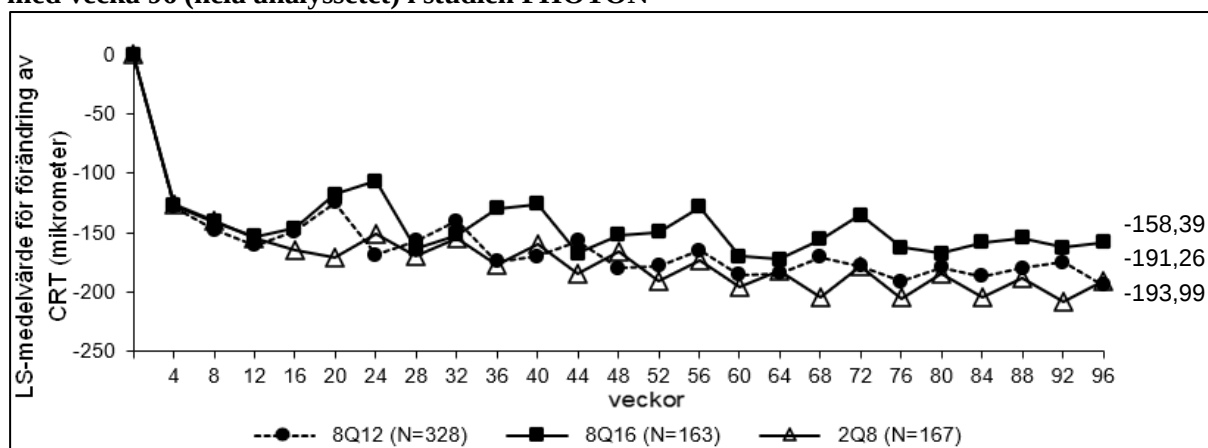
Farmakodynamiska effekter bibehölls generellt till och med vecka 156.

Tabell 3: Farmakodynamiska parametrar (hela analyssetet) i PHOTON-studien

Effektresultat	Vecka	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Förändring i läckageområde^A från baslinjen (mm²)				
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)
	96	-12,8 (10,98)	-9,4 (10,61)	-11,9 (11,26)

^A baserat på mätning med fluoresceinangiografi

SD: Standardavvikelse

Figur 2: LS-medelvärde för förändring av central retinal tjocklek (CRT) från baslinjen till och med vecka 96 (hela analyssetet) i studien PHOTON

Immunogenicitet

Efter dosering av Eylea 114,3 mg/ml i upp till 96 veckor detekterades behandlingsrelaterade antikroppar mot Eylea 114,3 mg/ml hos 2,5 % till 4,4 % av patienterna behandlade för DME och nAMD. Inga tecken på antikroppar mot läkemedlet som påverkade farmakokinetik, effekt eller säkerhet observerades.

RVO

Vid RVO inträffar retinal ischemi som signalerar frisättning av VEGF, som i sin tur destabiliserar de täta förbindelserna och främjar endotelcellsproliferation. Uppreglering av VEGF förknippas med nedbrytningen av blod-retinabariären och denna ökade vaskulära permeabilitet leder till retinalt ödem, stimulering av endotelcellstillväxt och neovaskularisering.

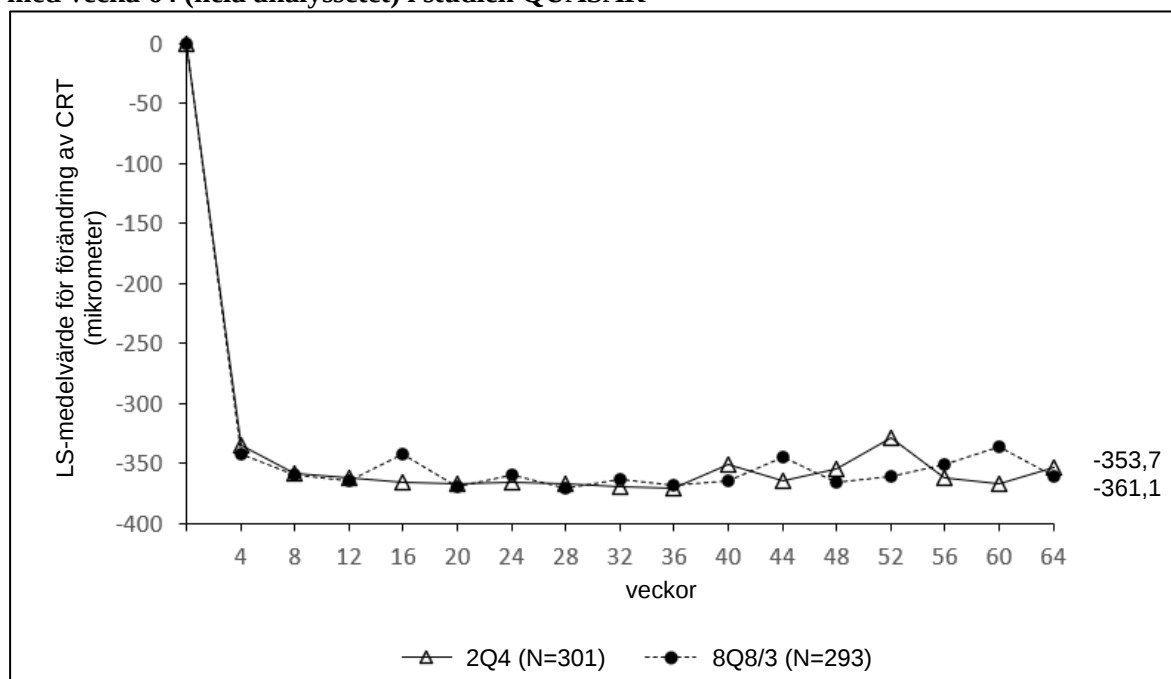
Tabell 4: Farmakodynamiska parametrar (hela analyssetet) i studien QUASAR

Effektresultat	Vecka	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Förändring i CRT från baslinjen [mikrometer]			
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	36	-365,9 (239,9)	-397,3 (257,7)
LS mean (SE) ^A		-370,9 (3,1)	-370,8 (3,9)
Skilnad i LS means (95 % KI) ^{A,B}		-0,1 (-10,0; 9,8)	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	64	-355,5 (239,5)	-373,0 (252,1)
LS mean (SE) ^A		-361,1 (4,3)	-353,7 (5,2)
Skilnad i LS means (95 % KI) ^{A,B}		-7,4 (-20,7; 5,9)	

^A LS mean, KI och p-värde baserade på en MMRM med CRT mätt vid baslinjen som kovariat, behandlingsgrupp som faktor, besök och stratifieringsvariabler använda för randomisering (geografisk region, BCVA-kategori vid baslinjen och RVO-typ) som fasta faktorer samt villkor för interaktion mellan baslinje-CRT och besök och för interaktionen mellan behandling och besök.

^B Absolut skillnad är Eylea 8Q8/3-grupp minus 2Q4-grupp.
 KI: Konfidensintervall
 CRT: Central retinal tjocklek
 LS: Minsta kvadrat (Least square)
 SD: Standardavvikelse
 SE: Standardfel

Figur 3: LS-medelvärde för förändring av central retinal tjocklek (CRT) från baslinjen till och med vecka 64 (hela analyssetet) i studien QUASAR



Klinisk effekt och säkerhet

nAMD

Studiens syften

Säkerhet och effekt för Eylea 114,3 mg/ml bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, aktivt kontrollerad multicenterstudie (PULSAR) på patienter med behandlingsnaiv nAMD.

Det primära syftet var att bestämma om behandling med Eylea 114,3 mg/ml med 12 (8Q12) eller 16 veckors (8Q16) intervall ger non-inferior bästa korrigerad synskärpa (BCVA)-förändringar jämfört med Eylea 40 mg/ml var 8:e vecka hos patienter med nAMD.

Sekundära syften var att bestämma effekten av Eylea 114,3 mg/ml jämfört med Eylea 40 mg/ml på anatomiska och andra visuella responsmått och att utvärdera säkerhet, immunogenitet och farmakokinetik för aflibercept.

Det primära effektmåttet var förändring av BCVA från studiestart mätt som Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-bokstavspoäng vecka 48.

De viktiga sekundära effektmått var förändring i BCVA från baslinjen vecka 60 och andelen patienter utan intraretinal vätska (IRL) och subretinal vätska (SRF) i centrala näthinna vecka 16. Ytterligare sekundära effektmått var bland annat andelen patienter som vecka 48 hade minst 15 bokstävers förbättring i BCVA från studiestart, andelen patienter som fick en ETDRS-bokstavspoäng på minst 69 (cirka 20/40 Snellen-ekvivalent) vecka 48 och förändring från studiestart i total poäng enligt NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) vecka 48.

I PULSAR-studien behandlades totalt 1 009 patienter. Patienterna fördelades i förhållandet 1:1:1 till 1 av 3 parallella behandlingsgrupper:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrerat var 12:e vecka (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrerat var 16:e vecka (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administrerat var 8:e vecka (2Q8).

Alla patienter fick 3 initiala injektioner av den tilldelade dosen med 4 veckorsintervall.

Enligt studieprotokollet kortades intervallet för 8Q12- och 8Q16-grupperna om både följande kriterier uppfylldes:

1. > 5 bokstävers bortfall i BCVA från vecka 12
2. > 25 mikromillimeter ökning i CRT från vecka 12 eller ny foveal blödning eller ny foveal neovaskularisering.

Oavsett om patienten bibehöll eller förkortade behandlingsintervallet under år 1 var alla patienter i 8Q12- och 8Q16-grupperna i enlighet med studieprotokollet berättigade att förlänga behandlingsintervallet (i steg om 4 veckor) om följande kriterier uppfylldes:

1. < 5 bokstävers bortfall i BCVA från vecka 12
2. ingen vätska i den centrala näthinnan på optisk koherenstomografi (OCT)
3. ingen ny foveal blödning eller foveal neovaskularisering.

För patienter som inte uppfyllde kriterierna för att förkorta eller förlänga intervallet, bibehölls doseringsintervallet. Den kortaste intervallet mellan injektionerna var 8 veckor i alla grupper. Patienter med bilateral sjukdom kunde behandlas med Eylea 40 mg/ml eller annan anti-VEGF-läkemedel i det andra ögat.

Patientkaraktistika vid studiestart

Patienter i åldern 50 till 96 år med en genomsnittsålder på 74,5 år.

Cirka 92 % (309/335) och 87 % (295/338) av patienterna som randomiserats till 8Q12- respektive 8Q16-gruppen var 65 år eller äldre och cirka 51 % (172/335) respektive 51 % (171/338) var 75 år eller äldre.

Resultat

Patienter i 8Q12-, 8Q16- och 2Q8-gruppen som slutförde vecka 48 fick i median (genomsnitt) 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) respektive 7,0 (6,9) injektioner.

Vecka 48 stod 79,4 % av patienterna i 8Q12-gruppen kvar på Q12-intervall medan 76,6 % av patienterna i 8Q16-gruppen stod kvar på Q16-intervall.

Patienter i 8Q12-, 8Q16- och 2Q8-gruppen som slutförde vecka 60 fick i median (genomsnitt) 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) respektive 9,0 (8,8) injektioner.

Vecka 60 förlängdes behandlingsintervallet för 43,1 % av patienterna i 8Q12-gruppen till 16 veckor och till 20 veckor för 38,5 % av patienterna i 8Q16-gruppen.

Patienter i 8Q12-, 8Q16- och 2Q8-gruppen som slutförde vecka 96 fick i median (genomsnitt) 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) respektive 13,0 (12,8) injektioner.

Vecka 96 hade 71 % av patienterna i de poolade 8Q12- och 8Q16-grupperna uppnått behandlingsintervall på ≥ 16 veckor, 46,8 % av patienterna hade uppnått behandlingsintervall på ≥ 20 veckor och 27,8 % av patienterna hade uppnått behandlingsintervall på 24 veckor med bibehållen synskärpa och anatomiska resultat.

Behandling med 8Q12 och 8Q16 visades vara non-inferior och kliniskt likvärdig behandling med 2Q8 när det gäller det primära effektmåttet 'genomsnittlig förändring i BCVA vecka 48' och det viktiga sekundära effektmåttet 'genomsnittlig förändring i BCVA vecka 60'. Behandlingseffekten med Eylea 114,3 mg/ml vad gäller genomsnittlig förändring av BCVA bibehölls till och med vecka 96.

Behandling med Eylea (sammanslagna 8Q12- och 8Q16-grupper) visades dessutom vara överlägsen behandling med 2Q8 när det gäller det viktiga sekundära effektmåttet 'andel patienter utan intraretinal vätska (IRL) och utan subretinal vätska (SRF) i centrala näthinnan vecka 16' (se tabell 5).

Tabell 5: Effektnresultat från PULSAR-studien

Effektnresultat	Vecka	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Förändring i BCVA från studiestart mätt med ETDRS-bokstavspoäng ^D				
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS mean (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Skillnad i LS mean (95 % KI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-värde (ensidigt non-inferiority-test med en marginal på 4 bokstäver) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS mean (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Skillnad i LS mean (95 % KI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-värde (ensidigt non-inferiority-test med en marginal på 4 bokstäver) ^{A,B}		0,0002	<0,0001	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	96	5,9 (14,2)	5,6 (13,7)	7,4 (13,8)
LS mean (SE) ^A		5,59 (0,77)	5,52 (0,75)	6,60 (0,73)
Skillnad i LS mean (95 % KI) ^{A,B}		-1,01 (-2,82; 0,80)	-1,08 (-2,87; 0,71)	
Patienter utan IRF och ingen SRF i den centrala näthinnan ^D				
Andel (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		11,7 % (5,3 %; 18,2 %)		
p-värde (ensidigt superiority-test) ^{B, C}		0,0002		
Andel (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		11,7 % (4,5 %; 18,9 %)	7,5 % (0,1 %; 14,8 %)	
Andel (LOCF)	60	74,6 %	72,2 %	74,6 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Andel (LOCF)	96	69,6 %	63,6 %	66,5 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		3,0 % (-4,1 %; 10,1 %)	-3,0 % (-10,2 %; 4,2 %)	
Patienter som fick en ETDRS-bokstavspoäng på minst 69 (cirka 20/40 Snellen-ekvivalent) ^D				
Andel (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		-0,2 % (-6,6 %; 6,2 %)	-2,2 % (-8,4 %; 4,0 %)	
Andel (LOCF)	60	56,3 %	54,6 %	58,2 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	
Andel (LOCF)	96	53,3 %	53,1 %	56,7 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		-2,7 % (-9,4 %; 4,0 %)	-2,4 % (-9,1 %; 4,2 %)	

Effektresultat	Vecka	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Patienter som hade minst 15 bokstävers förbättring i BCVA från studiestart ^D				
Andel (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		-1,7% (-7,8 %; 4,3 %)	-0,9 % (-7,0 %; 5,1 %)	
Andel (LOCF)	60	23,7 %	23,1 %	23,3 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		0,1 % (-6,2 %; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %; 5,5 %)	
Andel (LOCF)	96	22,2 %	22,8 %	24,2 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		-2,4 % (-8,4 %; 3,6 %)	-2,0 % (-8,0 %; 4,1 %)	
Sista avsedda behandlingsintervall				
Patienter med behandlingsintervall ≥Q12 ^E				
Andel (poolade 8Q12- och 8Q16-grupper)	96	87,8 %		n/a
Andel		86,6 %	89,0 %	n/a
Patienter med behandlingsintervall ≥Q16 ^E				
Andel (poolade 8Q12- och 8Q16-grupper)	96	71,0 %		n/a
Andel		63,6 %	78,4 %	n/a
Patienter med behandlingsintervall ≥Q20 ^E				
Andel (poolade 8Q12- och 8Q16-grupper)	96	46,8 %		n/a
Andel		40,5 %	53,1 %	n/a
Patienter med behandlingsintervall Q24 ^E				
Andel (poolade 8Q12- och 8Q16-grupper)	96	27,8 %		n/a
Andel		24,7 %	30,8 %	n/a

^A LS mean (minsta kvadratmedelvärde), KI och p-värde baserade på en MMRM med mätningar av bästa korrigerad synskärpa (BCVA) vid baslinjen som kovariat, behandlingsgrupp som faktor, besök och stratifieringsvariabler använda för randomisering (geografisk region, BCVA-kategori vid baslinjen) som fasta faktorer samt villkor för interaktion mellan baslinje-BCVA och besök och för interaktionen mellan behandling och besök.

^B Absoluta skillnader är Eylea 8Q12- respektive 8Q16-grupper minus 2Q8-grupper.

^C Mantel-Haenszel-viktad behandlingsskillnad med stratifieringsvariabler använda för randomisering (geografisk region, BCVA-kategori vid baslinjen) och KI beräknad med normal approximation.

^D Hela analyssetet

^E Säkerhetsanalys-set; patienter som anses ha slutfört behandlingen för respektive tidpunkt.

KI: Konfidensintervall

LOCF: Last Observation Carried Forward

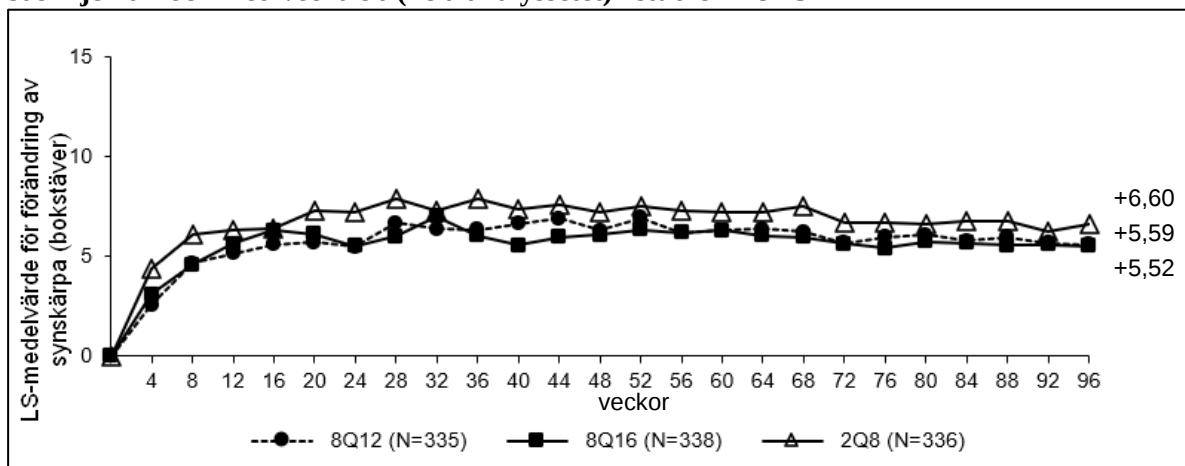
LS: Minsta kvadrat (Least square)

SD: Standardavvikelse

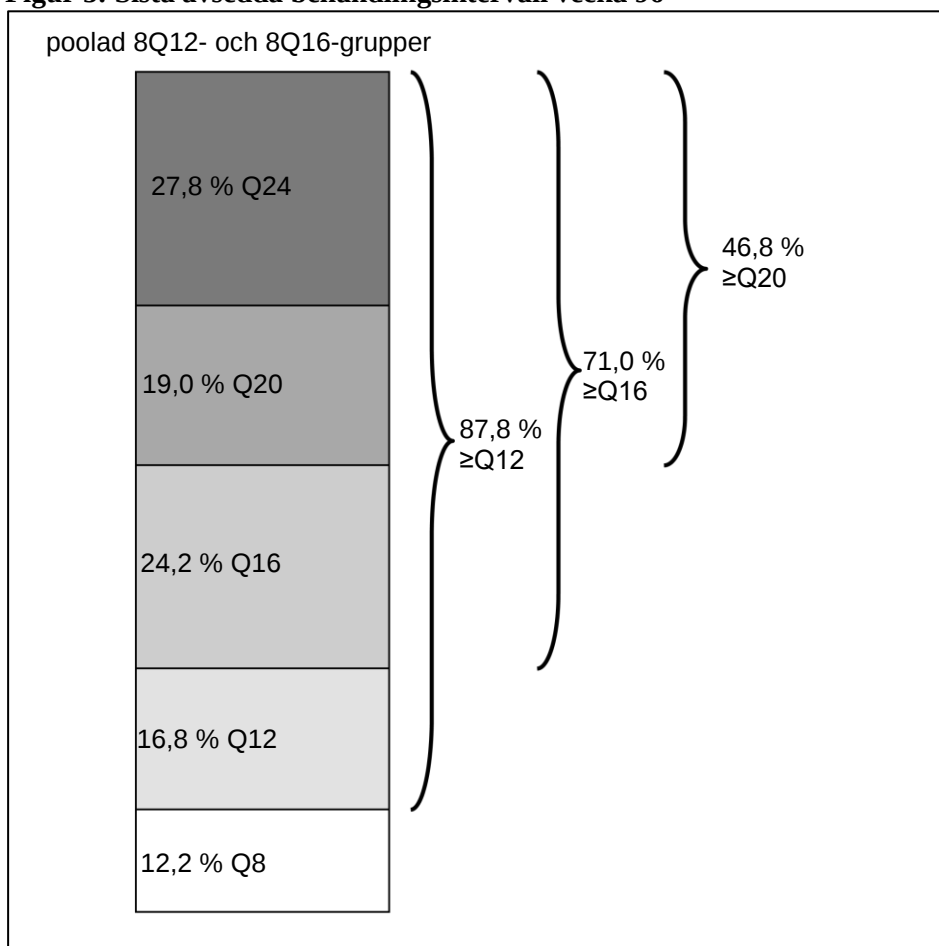
SE: Standardfel

Behandlingsintervallen analyserades på ett fördefinierat explorativt sätt.

Figur 4: LS-medelvärde för förändring av BCVA uppmätt med ETDRS-bokstavspoäng från baslinjen till och med vecka 96 (hela analyssetet) i studien PULSAR



Figur 5: Sista avsedda behandlingsintervall vecka 96



Aflibercept i samtliga doser (8Q12, 8Q16, 2Q8) visade betydande förändringar från studiestart i det fördefinierade sekundära effektmåttet frågeformuläret National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25).

Inga kliniskt betydande skillnader sågs mellan 8Q12-, 8Q16- och 2Q8-grupper i förändringar i totalpoäng enligt NEI VFQ-25 vid vecka 48 och vecka 96 från studiestart.

Effektresultat i utvärderbara subgrupper för ålder, kön, geografisk region, etnicitet, ras, BCVA vid studiestart och lesionstyp överensstämde med resultaten i den totala populationen.

Effekt bibehölls generellt till och med vecka 96.

Resultat – PULSAR-studiens förlängningsfas

Vid slutet av studiens huvudfas, i vecka 96, kunde patienterna registrera sig i den 60 veckor långa öppna förlängningsfasen. 417 patienter som ursprungligen placerats i 8Q12- och 8Q16-grupperna fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml och bibehöll sina senaste behandlingsintervall. 208 patienter som ursprungligen placerats i 2Q8-gruppen vid studiens början fick byta till Eylea 114,3 mg/ml och börja med 12-veckorsintervall. Behandlingsintervallen kunde justeras ytterligare baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat.

Hos de patienter som ursprungligen placerats i 8Q12- och 8Q16-grupperna bibehölls behandlingseffekten av Eylea 114,3 mg/ml generellt under 3 år (vecka 156). Förändringen i LS-medelvärde från baslinjen i de sammanslagna 8Q12- och 8Q16-grupperna var +3,41 bokstäver i BCVA och -148,05 mikrometer i CRT vid vecka 156.

Hos de patienter som ursprungligen placerats i 2Q8-gruppen var behandlingseffekten med Eylea 114,3 mg/ml liknande. Förändringen i LS-medelvärde från baslinjen var +4,58 bokstäver i BCVA och -145,21 mikrometer i CRT vid vecka 156.

Patienterna i 8Q12- och 8Q16-grupperna som slutförde vecka 156 fick i median (genomsnitt) 13,0 (13,5) respektive 11,0 (12,2) injektioner.

Patienterna som bytte till Eylea 114,3 mg/ml och slutförde vecka 156 fick en total median (genomsnitt) på 18,0 (17,7) injektioner, varav 5,0 (4,9) injektioner administrerades efter bytet till Eylea 114,3 mg/ml inom de 60 veckorna av studiens förlängningsfas.

Den allmänna säkerhetsprofilen i förlängningsfasen liknade den som observerades i huvudfasen.

Tabell 6: Effektnresultat från PULSAR-studiens förlängningsfas vid vecka 156

Effektnresultat	8Q12 som fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml (N = 185)	8Q16 som fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml (N = 190)	2Q8 som bytte till Eylea 114,3 mg/ml (N = 208)
Förändring i BCVA från baslinjen (LS mean)	+3,57 bokstäver	+3,23 bokstäver	+4,58 bokstäver
Förändring i CRT från baslinjen (LS mean)	-148,42 mikrometer	-147,54 mikrometer	-145,21 mikrometer
Sista avsedda behandlingsintervall^A			
≥ 12 veckor	76,2 %	78,4 %	78,5 %
≥ 16 veckor	53,5 %	62,1 %	42,5 %
≥ 20 veckor	37,8 %	42,6 %	16,1 %
24 veckor	23,8 %	24,2 %	NA ^B

^A baserat på patienter som slutförde vecka 156

^B Ej tillämpligt för patienter som ursprungligen randomiserades till 2Q8, på grund av studiedesign/studielängd

DME

Studiens syften

Säkerhet och effekt för Eylea 114,3 mg/ml bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, aktivt kontrollerad multicenterstudie (PHOTON) på patienter med DME.

Det primära syftet var att bestämma om behandling med Eylea 114,3 mg/ml med 12 (8Q12) eller 16 veckors (8Q16) intervall ger non-inferior BCVA-förändringar jämfört med Eylea 40 mg/ml var 8:e vecka.

Sekundära syften var att bestämma effekten av Eylea 114,3 mg/ml jämfört med Eylea 40 mg/ml på anatomiska och andra visuella responsmått och att utvärdera säkerhet, immunogenitet och farmakokinetik för aflibercept.

Det primära effektmåttet var förändringen av BCVA från studiestart mätt som Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-bokstavspoäng vecka 48.

Ett viktigt sekundärt effektmått var förändring i BCVA från studiestart vecka 60.

Ytterligare sekundära effektmått var bland annat andelen patienter som vecka 48 hade minst 15 bokstävers förbättring i BCVA från studiestart, andelen patienter som fick en ETDRS-bokstavs-poäng på minst 69 (cirka 20/40 Snellen-ekvivalent) vecka 48 och förändring från studiestart i total poäng enligt NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) vecka 48.

I PHOTON-studien behandlades totalt 658 patienter. Patienterna fördelades i förhållandet 2:1:1 till 1 av 3 parallella behandlingsgrupper:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrerat var 12:e vecka (8Q12)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrerat var 16:e vecka (8Q16)
3. Eylea 40 mg/ml administrerat var 8:e vecka (2Q8).

Patienter som bytte från andra anti-VEGF-läkemedel till Eylea 114,3 mg/ml fick den sista injektionen av den tidigare behandlingen minst 12 veckor innan de påbörjade behandlingen med Eylea 114,3 mg/ml.

Alla patienter i 8Q12- och 8Q16-grupperna fick 3 initiala injektioner och alla patienter i 2Q8-gruppen fick 5 initiala injektioner med 4-veckorsintervall.

Enligt studieprotokollet kortades intervallet för 8Q12- och 8Q16-grupperna om både följande kriterier uppfylldes:

1. > 10 bokstävers bortfall i BCVA från vecka 12 i samband med ihållande eller förvärrad DME
2. > 50 mikromillimeter ökning i CRT från vecka 12.

Från vecka 52 kunde i enlighet med studieprotokollet patienter i 8Q12- och 8Q16-grupperna som bibehöll eller förkortade sina behandlingsintervall under år 1 förlänga intervallet (i steg om 4 veckor) om följande kriterier uppfylldes.

1. < 5 bokstävers bortfall i BCVA vecka 12
2. CRT < 300 mikromillimeter i SD-OCT (eller < 320 mikromillimeter om mätning inkluderade RPE).

För patienter som inte uppfyllde kriterierna för att förkorta eller förlänga intervallet, bibehölls doseringsintervallet. Den kortaste intervallet mellan injektionerna var 8 veckor i alla grupper. Patienter med bilateral sjukdom kunde behandlas med Eylea 40 mg/ml i det andra ögat.

Patientkaraktistika vid studiestart

Patienter i åldern från 24 till 90 år med en genomsnittsalder på 62,3 år.

Cirka 44 % (143/328) och 44 % (71/163) av patienterna som randomiserats till 8Q12- respektive 8Q16-gruppen var 65 år eller äldre och cirka 11 % (36/328) och 14 % (14/163) var 75 år eller äldre. Andelen patienter som tidigare behandlats för DME var balanserad mellan behandlingsgrupperna (43,6 % i 8Q12-, 43,6 % i 8Q16- respektive 44,3 % i 2Q8-gruppen).

Resultat

Patienter i 8Q12-, 8Q16- och 2Q8-grupperna som slutförde vecka 48 fick i median (genomsnitt) 6,0 (6,0); 5,0 (5,0) respektive 8,0 (7,9) injektioner.

Vecka 48 stod 91,0 % av patienterna i 8Q12-gruppen kvar på Q12-intervall medan 89,1 % av patienterna i 8Q16-gruppen stod kvar på Q16-intervall.

Patienter i 8Q12-, 8Q16- och 2Q8-grupperna som slutförde vecka 60 fick i median (genomsnitt) 7,0 (7,0); 6,0 (6,0) respektive 10,0 (9,8) injektioner. Vecka 60 förlängdes behandlingsintervallet för 42,6 % av patienterna i 8Q12-gruppen till 16 veckor och till 20 veckor för 34,2 % av patienterna i 8Q16-gruppen.

Patienter i 8Q12-, 8Q16- och 2Q8-grupperna som slutförde vecka 96 fick i median (genomsnitt) 9,0 (9,5); 8,0 (7,8) respektive 14,0 (13,8) injektioner.

Vecka 96 hade 72,4 % av patienterna i de poolade 8Q12- och 8Q16-grupperna uppnått behandlingsintervall på ≥ 16 veckor, 44,3 % av patienterna hade uppnått behandlingsintervall på ≥ 20 veckor och 26,8 % av patienterna hade uppnått behandlingsintervall på 24 veckor med bibehållen synskärpa och anatomiska resultat.

Behandling med Eylea (både 8Q12- och 8Q16-grupperna) visades vara non-inferior och kliniskt likvärdig behandling med 2Q8 när det gäller det primära effektmåttet 'genomsnittlig förändring i BCVA vecka 48' och det viktiga sekundära effektmåttet 'genomsnittlig förändring i BCVA vecka 60'. Behandlingseffekten med Eylea 114,3 mg/ml vad gäller genomsnittlig förändring av BCVA bibehölls till och med vecka 96.

Tabell 7: Effektnresultat från PHOTON-studien

Effektnresultat	Vecka	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Förändring i BCVA från studiestart mätt med ETDRS-bokstavspoäng ^D				
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS mean (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Skillnad i LS mean (95 % KI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-värde (ensidigt non-inferiority-test med en marginal på 4 bokstäver) ^{A,B}		<0,0001	0,0031	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS mean (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Skillnad i LS mean (95 % KI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-värde (ensidigt non-inferiority-test med en marginal på 4 bokstäver) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	96	8,82 (9,93)	7,50 (9,86)	8,41 (11,10)
LS mean (SE) ^A		8,15 (0,63)	6,59 (0,77)	7,70 (0,89)
Skillnad i LS mean (95 % KI) ^{A,B}		0,45 (-1,55; 2,45)	-1,11 (-3,27; 1,05)	
Patienter som fick en ETDRS-bokstavspoäng på minst 69 (cirka 20/40 Snellen-ekvivalent) ^D				
Andel (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B,C}		2,45 % (-6,47 %, 11,36 %)	-0,67 % (-11,16 %, 9,82 %)	
Andel (LOCF)	60	64,7 %	62,0 %	60,6 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		4,34 % (-4,72 %, 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %, 12,17 %)	
Andel (LOCF)	96	66,9 %	61,3 %	63,0 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		4,01 % (-4,99 %; 13,01 %)	-1,51 % (-11,91 %; 8,89 %)	

Effektresultat	Vecka	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Patienter som hade minst 15 bokstävers förbättring i BCVA från studiestart ^D				
Andel (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		-4,64 % (-12,30 %, 3,02 %)	-7,14 % (-15,45 %, 1,17 %)	
Andel (LOCF)	60	21,5 %	16,0 %	26,1 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		-5,01 % (-13,04 %; 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %; -2,29 %)	
Andel (LOCF)	96	24,5 %	19,6 %	26,1 %
Justerad skillnad i andel (95 % KI) ^{B, C}		-1,88 % (-10,03 %; 6,28 %)	-7,07 % (-15,94 %; 1,80 %)	
Sista avsedda behandlingsintervall				
Patienter med behandlingsintervall ≥Q12 ^E				
Andel (poolade Q812- och 8Q16-grupper)	96	92,9 %		n/a
Andel		91,8 %	95,0 %	n/a
Patienter med behandlingsintervall ≥Q16 ^E				
Andel (poolade Q812- och 8Q16-grupper)	96	72,4 %		n/a
Andel		64,1 %	87,8 %	n/a
Patienter med behandlingsintervall ≥Q20 ^E				
Andel (poolade Q812- och 8Q16-grupper)	96	44,3 %		n/a
Andel		43,0 %	46,8 %	n/a
Patienter med behandlingsintervall Q24 ^E				
Andel (poolade Q812- och 8Q16-grupper)	96	26,8 %		n/a
Andel		23,8 %	32,4 %	n/a

^A LS mean (minsta kvadratmedelvärde), KI och p-värde baserade på en MMRM med mätningar av bästa korrigerad synskärpa (BCVA) vid baslinjen som kovariat, behandlingsgrupp som faktor, besök och stratifieringsvariabler använda för randomisering (geografisk region, BCVA-kategori vid baslinjen) som fasta faktorer samt villkor för interaktion mellan baslinje-BCVA och besök och för interaktionen mellan behandling och besök.

^B Absoluta skillnader är Eylea 8Q12- respektive 8Q16-grupper minus 2Q8-grupper.

^C Mantel-Haenszel-viktad behandlingsskillnad med stratifieringsvariabler använda för randomisering (geografisk region, BCVA-kategori vid baslinjen) och KI beräknat med normal approximation.

^D Hela analyssetet

^E Säkerhetsanalys-set; patienter som anses ha slutfört behandlingen för respektive tidpunkt.

KI: konfidensintervall

LOCF: Last Observation Carried Forward

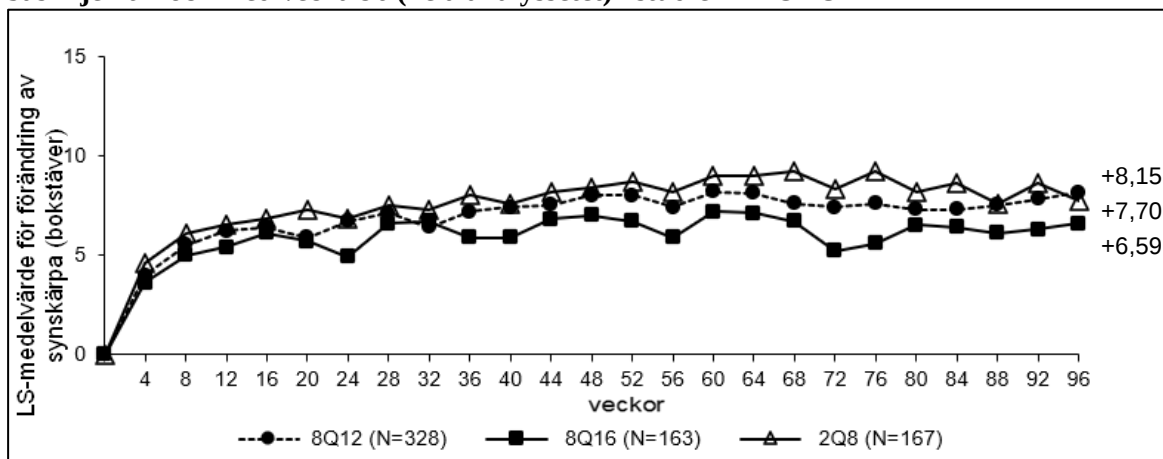
LS: minsta kvadrat (Least square)

SD: standardavvikelse

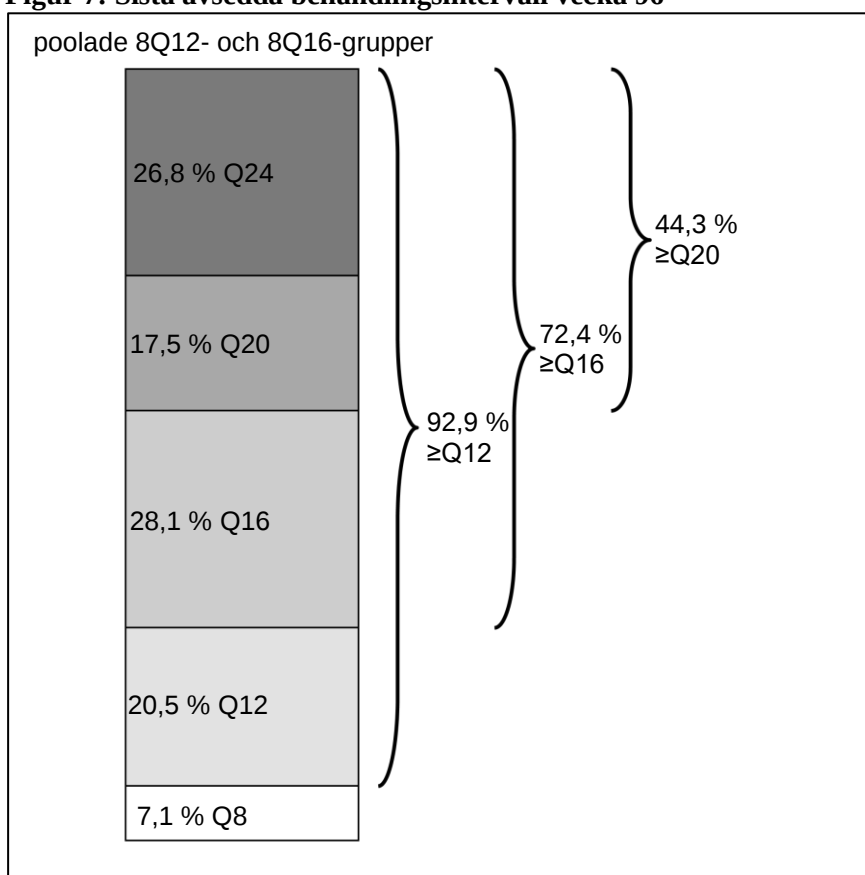
SE: standardfel

Behandlingsintervall analyserades på ett fördefinierat explorativt sätt.

Figur 6: LS-medelvärde för förändring av BCVA uppmätt med ETDRS-bokstavspoäng från baslinjen till och med vecka 96 (hela analyssetet) i studien PHOTON



Figur 7: Sista avsedda behandlingsintervall vecka 96



Eylea i samtliga doser (8Q12, 8Q16, 2Q8) visade betydande förändringar från studiestart i det fördefinierade sekundära effektmåttet frågeformuläret NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25).

Inga kliniskt betydande skillnader sågs mellan 8Q12-, 8Q16- och 2Q8-grupper i förändringar i totalpoäng enligt NEI VFQ-25 vecka 48 och vecka 96 från studiestart.

Effektergebnat i utvärderbara subgrupper för ålder, kön, geografisk region, etnicitet, ras, BCVA vid studiestart och CRT vid studiestart och tidigare DME-behandling överensstämde med resultaten i den totala populationen.

Effekt bibehölls generellt till och med vecka 96.

Behandlingseffekterna i subgrupper med tidigare behandlade patienter var likartade de som sågs hos tidigare obehandlade patienter.

Resultat – PHOTON-studiens förlängningsfas

Vid slutet av studiens huvudfas, i vecka 96, kunde patienterna registrera sig i den 60 veckor långa öppna förlängningsfasen. 195 patienter som ursprungligen placerats i 8Q12- och 8Q16-grupperna fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml och bibehöll sina senaste behandlingsintervall. 70 patienter som ursprungligen placerats i 2Q8-gruppen vid studiens början fick byta till Eylea 114,3 mg/ml och börja med 12-veckorsintervall. Behandlingsintervallen kunde justeras ytterligare baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat.

Hos de patienter som ursprungligen placerats i 8Q12- och 8Q16-grupperna bibehölls behandlingseffekten av Eylea 114,3 mg/ml generellt under 3 års tid (vecka 156). Förändringen i LS-medelvärde från baslinjen i de sammanslagna 8Q12- och 8Q16-grupperna var +7,2 bokstäver i BCVA och -192,4 mikrometer i CRT vid vecka 156.

Hos de patienter som ursprungligen placerats i 2Q8-gruppen var behandlingseffekten med Eylea 114,3 mg/ml liknande. Förändringen i LS-medelvärde från baslinjen var +6,5 bokstäver i BCVA och -197,4 mikrometer i CRT vid vecka 156.

Patienterna i 8Q12- och 8Q16-grupperna som slutförde vecka 156 fick i median (genomsnitt) 13,0 (13,2) respektive 11,0 (11,4) injektioner.

Patienterna som bytte till Eylea 114,3 mg/ml och slutförde vecka 156 fick en total median (genomsnitt) på 19,0 (18,6) injektioner, varav 5,0 (4,8) injektioner administrerades efter bytet till Eylea 114,3 mg/ml inom de 60 veckorna av studiens förlängningsfas.

Den allmänna säkerhetsprofilen i förlängningsfasen liknade den som observerades i huvudfasen.

Tabell 8: Effektergebnat från PHOTON-studiens förlängningsfas vid vecka 156

Effektergebnat	8Q12 som fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml (N = 103)	8Q16 som fortsatte med Eylea 114,3 mg/ml (N = 49)	2Q8 som bytte till Eylea 114,3 mg/ml (N = 70)
Förändring i BCVA från baslinjen (LS mean)	+6,8 bokstäver	+8,1 bokstäver	+6,5 bokstäver
Förändring i CRT från baslinjen (LS mean)	-190,3 mikrometer	-198,1 mikrometer	-197,4 mikrometer
Sista avsedda behandlingsintervall ^A			
≥ 12 veckor	85,4 %	91,8 %	82,8 %
≥ 16 veckor	62,1 %	81,6 %	50,0 %
≥ 20 veckor	40,8 %	63,3 %	19,0 %
24 veckor	20,4 %	42,9 %	NA ^B

^A baserat på patienter som slutförde vecka 156

^B Ej tillämpligt för patienter som ursprungligen randomiserades till 2Q8, på grund av studiedesign/studielängd

RVO

Studiens syften

Säkerhet och effekt för Eylea 114,3 mg/ml bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, aktivt kontrollerad multicenterstudie (QUASAR) på patienter med behandlingsnaivt makulaödem sekundärt till RVO.

Det primära syftet var att bestämma om behandling med Eylea 114,3 mg/ml med 8 veckors intervall (8Q8) ger non-inferior bästa korrigerad synskärpa (BCVA)-förändringar jämfört med Eylea 40 mg/ml var 4:e vecka (2Q4).

De sekundära syftena var att bestämma om behandling med 8Q8 kräver färre injektioner jämfört med 2Q4, att bestämma effekten av Eylea 114,3 mg/ml jämfört med Eylea 40 mg/ml på anatomiska och andra visuella responsmått samt att utvärdera säkerhet och farmakokinetik för aflibercept.

Det primära effektmåttet var förändringen av BCVA från studiestart mätt som Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)-bokstavspoäng vecka 36.

Det viktigaste sekundära effektmåttet var antalet aktiva injektioner från studiestart till vecka 64. Ytterligare sekundära effektmått var bland annat antalet aktiva injektioner från studiestart till vecka 36, andelen patienter som vecka 36 hade minst 15 bokstävers förbättring i BCVA från studiestart, andelen patienter som fick en ETDRS-bokstavspoäng på minst 69 (cirka 20/40 Snellen-ekvivalent) vecka 36 samt förändring från studiestart i total poäng enligt NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25) vecka 36.

I QUASAR-studien behandlades totalt 892 patienter. Patienterna fördelades i förhållandet 1:1:1 till 1 av 3 parallella behandlingsgrupper:

1. Eylea 114,3 mg/ml administrerat var 8:e vecka efter 3 initiala injektioner med 4-veckorsintervall (8Q8/3)
2. Eylea 114,3 mg/ml administrerat var 8:e vecka efter 5 initiala injektioner med 4-veckorsintervall (8Q8/5)
3. Eylea 40 mg/ml administrerat var 4:e vecka (2Q4).

Från vecka 16 (8Q8/3), vecka 24 (8Q8/5) och vecka 40 (2Q4, vid tidigare förlängning till Q8), kunde patienterna förkorta intervallet med 4 veckor om båda följande kriterier var uppfyllda vid ett doseringsbesök:

1. >5 bokstävers bortfall i BCVA från referensbesöket, och
2. >50 mikrometers ökning av CRT från referensbesöket.

Förlängning av intervallet var tillåten från och med vecka 32 (2Q4 och 8Q8/3) eller vecka 40 (8Q8/5) i steg om 4 veckor om båda följande kriterier var uppfyllda vid ett doseringsbesök:

1. <5 bokstävers bortfall i BCVA från referensbesöket, och
2. CRT <320 mikrometer i SD-OCT (eller <300 mikrometer om mätning exkluderade RPE).

Referensbesök var vid vecka 12 för 8Q8/3 och vecka 20 för 8Q8/5 och 2Q4.

För patienter som inte uppfyllde kriterierna för att förkorta eller förlänga intervallet, bibehölls doseringsintervallet. Det kortaste intervallet mellan injektionerna var 4 veckor i alla grupper.

Patienter med bilateral sjukdom kunde behandlas med Eylea 40 mg/ml eller annat anti-VEGF-läkemedel i det andra ögat.

Patientkaraktistika vid studiestart

Patienter i åldern från 23 till 95 år med en genomsnittsålder på 65,9 år.

Cirka 57 % (168/293) och 57 % (170/298) av patienterna randomiserade till grupperna 8Q8/3 respektive 8Q8/5 var 65 år eller äldre och cirka 26 % (76/293) respektive 25 % (74/298) var 75 år eller äldre.

425 (48 %) av de rekryterade patienterna hade CRVO/HRVO och 467 (52 %) hade BRVO. Andelen patienter per subtyp var liknande i behandlingsgrupperna.

Resultat

Behandling med Eylea 114,3 mg/ml visades vara non-inferior och kliniskt likvärdig behandling med 2Q4 när det gäller det primära effektmåttet ”förändring i BCVA från studiestart mätt med ETDRS-bokstavspoäng vecka 36”.

Dessutom visade sig behandling med Eylea 114,3 mg/ml vara överlägsen behandling med 2Q4 vad gäller det viktiga sekundära effektmåttet ”antal aktiva injektioner från studiestart till vecka 64”. Eylea 8Q8/3-gruppen behövde 3,2 färre injektioner än 2Q4-gruppen.

Vecka 36 hade 93,9 % av patienterna i 8Q8/3-gruppen uppnått behandlingsintervall på ≥ 8 veckor, med bibehållen synskärpa och anatomiska resultat.

Vecka 64 hade 56,1 % av patienterna i 8Q8/3-gruppen slutfört behandlingsintervall på 16 veckor med bibehållen synskärpa och anatomiska resultat.

Vecka 64 hade 40,5 % av patienterna i 8Q8/3-gruppen ett sista avsedda behandlingsintervall på 20 veckor med bibehållen synskärpa och anatomiska resultat.

Tabell 9: Effektnresultat från studien QUASAR

Effektnresultat	Vecka	Eylea 8Q8/3 (N = 293)	Eylea 2Q4 (N = 301)
Förändring i BCVA från studiestart mätt med ETDRS-bokstavspoäng ^A			
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	36	17,0 (11,8)	17,8 (13,1)
LS mean (SE) ^B		17,4 (0,7)	17,5 (0,7)
Skillnad i LS mean (95 % KI) ^{B, C}		-0,1 (-2,0; 1,9)	
p-värde (ensidigt non-inferiority-test med en marginal på 4 bokstäver) ^{B, C}		<0,0001	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	64	17,3 (12,7)	17,4 (14,6)
LS mean (SE) ^B		17,8 (0,7)	17,3 (0,8)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{B, C}		0,5 (-1,6; 2,7)	
CRVO/HRVO ^D			
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	36	16,5 (12,7)	16,2 (14,7)
LS mean (SE) ^B		16,6 (1,1)	15,9 (1,2)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{B, C}		0,6 (-2,6; 3,9)	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	64	16,5 (13,8)	14,8 (16,8)
LS mean (SE) ^B		17,2 (1,2)	15,2 (1,3)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{B, C}		2,0 (-1,5; 5,6)	
BRVO ^D			
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	36	17,4 (10,9)	19,4 (11,0)
LS mean (SE) ^B		18,3 (0,8)	19,0 (0,8)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{B, C}		-0,8 (-2,9; 1,4)	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat	64	18,1 (11,8)	20,1 (11,4)
LS mean (SE) ^B		18,4 (0,9)	19,6 (0,8)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{B, C}		-1,1 (-3,5; 1,2)	
Patienter som fick en ETDRS-bokstavspoäng på minst 69 (cirka 20/40 Snellen-ekvivalent) ^A			
Andel (OC)	36	72,7 %	67,8 %
	64	70,4 %	70,2 %
Patienter som hade minst 15 bokstävers förbättring i BCVA från studiestart ^A			
Andel (OC)	36	58,8 %	59,8 %
	64	61,7 %	60,4 %
Patienter som hade minst 15 bokstävers försämring i BCVA från studiestart ^A			
Andel (OC)	36	1,2 %	1,5 %
	64	1,2 %	2,4 %
Patienter utan IRF och ingen SRF i den centrala näthinnan ^A			
Andel (OC)	36	81,2 %	83,7 %
	64	76,3 %	66,0 %
Antal aktiva injektioner			
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat ^E	36	6,1 (0,6)	8,8 (0,8)
LS mean (SE) ^F		6,1 (0,0)	8,8 (0,0)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{F, C}		-2,7 (-2,8; -2,6)	
Aritmetiskt medelvärde (SD), observerat ^E	64	8,4 (1,2)	11,7 (1,6)
LS mean (SE) ^F		8,5 (0,1)	11,7 (0,1)
Skillnad i LS means (95 % KI) ^{F, C}		-3,2 (-3,5; -3,0)	
p-värde (tvåsidigt superiority-test) ^{G, C}		<0,0001	
Bibehållet behandlingsintervall			
Patienter som bibehöll behandlingsintervall ≥Q8 ^E			
Andel	36	88,5 %	n/a
	64	88,1 %	70,0 % ^H
Sista slutförda behandlingsintervall			
Patienter med behandlingsintervall Q4 ^E			
Andel	64	4,8 %	13,0 %
Patienter med behandlingsintervall ≥Q8 ^E			
Andel	64	95,2 %	87,0 %

Patienter med behandlingsintervall $\geq$Q12^E			
Andel	64	81,4 %	67,8 %
Patienter med behandlingsintervall Q16^E			
Andel	64	56,1 %	n/a
Sista avsedda behandlingsintervall			
Patienter med behandlingsintervall $\geq$Q8^E			
Andel	36	93,9 %	75,6 %
	64	95,9 %	92,2 %
Patienter med behandlingsintervall Q12^E			
Andel	36	69,1 %	n/a
	64	21,9 %	27,8 %
Patienter med behandlingsintervall $\geq$Q12^E			
Andel	64	86,2 %	77,8 %
Patienter med behandlingsintervall $\geq$Q16^E			
Andel	64	64,3 %	50,0 %
Patienter med behandlingsintervall Q20^E			
Proportion	64	40,5 %	n/a

^A Hela analyssetet

^B LS mean (minsta kvadratmedelvärde), KI och p-värde baserade på en MMRM med mätning av bästa korrigerade synskärpa (BCVA) vid baslinjen som kovariat, behandlingsgrupp som faktor, besök och stratifieringsvariabler använda för randomisering (geografisk region, BCVA-kategori vid baslinjen och RVO-typ) som fasta faktorer samt villkor för interaktion mellan baslinje-BCVA och besök och för interaktionen mellan behandling och besök.

^C Absolut skillnad är Eylea 8Q8/3-gruppen minus 2Q4-gruppen.

^D Antalet patienter med CRVO/HRVO var 134 och 152 i 8Q8/3- respektive 2Q4-behandlingsgruppen.

^E Antalet patienter med BRVO var 159 och 149 i 8Q8/3- respektive 2Q4-behandlingsgruppen.

^F Säkerhetsanalys-set; patienter som anses ha slutfört behandlingen för respektive tidpunkt.

^F LS mean och KI baserade på en multipel imputationsprocedur som tillämpar en linjär regressionsmodell justerad för baslinje-BCVA, baslinje näthinnans centrala tjocklek (CST), och stratifieringsvariabler använda för randomisering (geografisk region, BCVA-kategori vid baslinjen och RVO-typ) på varje imputerat dataset och kombination av resultat med användning av Rubins regel.

^G p-värde baserat på en multipel imputationsprocedur som tillämpar en icke-parametrisk ranganalys av kovarians justerad för baslinje-BCVA, baslinje-CST och stratifieringsvariabler använda för randomisering (geografisk region, BCVA-kategori vid baslinjen och RVO-typ) på varje imputerat dataset och kombination av resultat med användning av Rubins regel.

^H Patienter i 2Q4-behandlingsgruppen som förlängde vid vecka 32 och bibehöll $\geq$ Q8 till och med vecka 64.

KI: Konfidensintervall

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

OC: observerade fall, data efter förekomst av en interkurrent händelse uteslöts i linje med den primära estimandstrategin

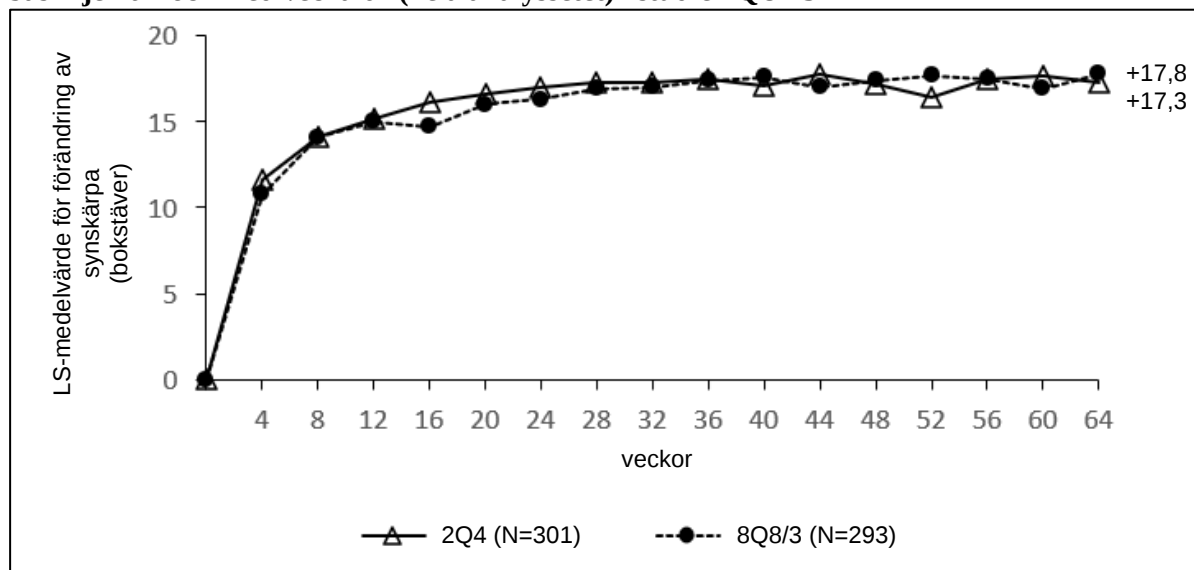
LS: minsta kvadrat (Least square)

MMRM: blandad modell för upprepade mätningar

SD: Standardavvikelse

SE: Standardfel

Figur 8: LS-medelvärde för förändring av BCVA uppmätt med ETDRS-bokstavspoäng från baslinjen till och med vecka 64 (hela analyssetet) i studien QUASAR



Eylea i samtliga doser (8Q8/3, 2Q4) visade betydande förändringar från studiestart i det fördefinierade sekundära effektmåttet frågeformuläret NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25). Omfattningen av dessa förändringar var i linje med det som setts i publicerade studier, vilket återspeglas i förbättringar av synrelaterad livskvalitet.

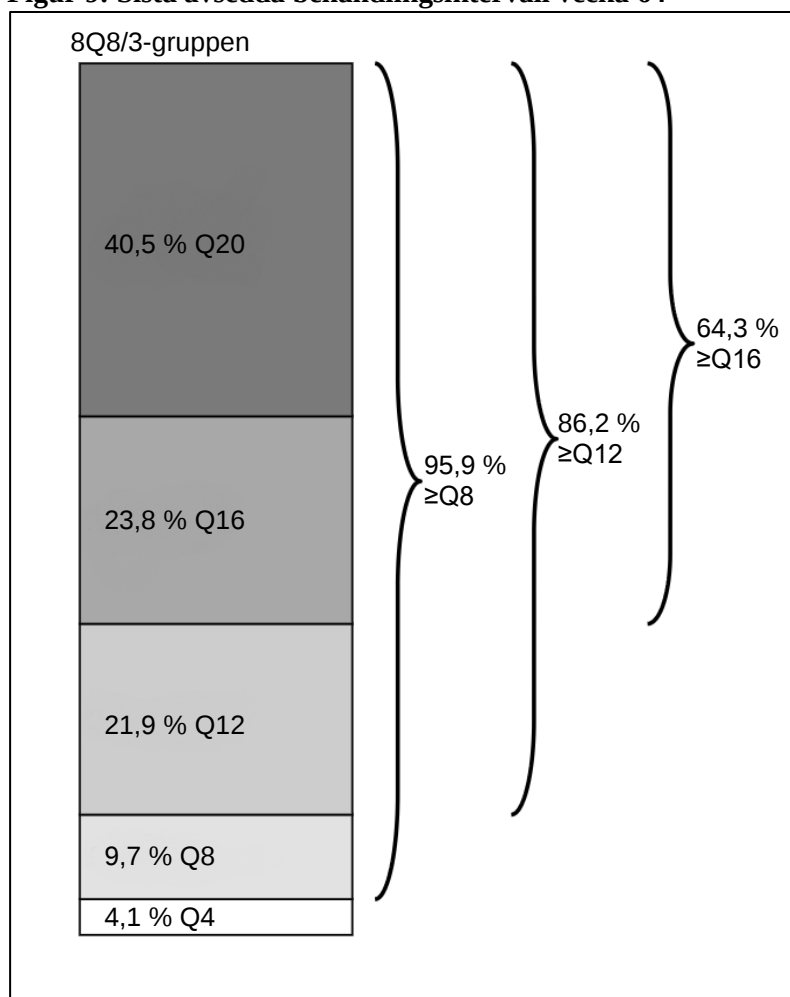
Inga kliniskt betydande skillnader sågs mellan 8Q8/3- och 2Q4-grupperna i förändringar i totalpoäng enligt NEI VFQ-25 vecka 36 och vecka 64 från studiestart.

Effektresultat i förspecificerade utvärderbara subgrupper för RVO-typ, ålder, kön, geografisk region, etnicitet, ras, BCVA vid studiestart och CRT vid studiestart överensstämde med resultaten i den totala populationen.

Effekt bibehölls generellt till och med vecka 64.

Vad gäller det förspecificerade sekundära effektmåttet ”deltagare doserade endast 8Q8 till och med vecka 36 i Eylea 114,3 mg/ml 8Q8-gruppen” bibehöll 88,5 % av patienterna i 8Q8/3-gruppen sitt ursprungliga randomiserade behandlingsintervall på 8 veckor, med bibehållen synskärpa och anatomiska resultat.

Figur 9: Sista avsedda behandlingsintervall vecka 64



Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för aflibercept för alla grupper av den pediatrika populationen för nAMD, DME och RVO (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption/Distribution

Aflibercept absorberas långsamt från ögat till den systemiska cirkulationen efter intravitreal administrering där den huvudsakligen finns som ett inaktivt, stabilt komplex med VEGF. Det är dock bara "fritt aflibercept" som kan binda till endogent VEGF.

Efter unilateral intravitreal administrering av 8 mg aflibercept var genomsnittligt (SD) C_{max} för fritt aflibercept i plasma 0,25 (0,21) mg/l och mediantiden till maximal koncentration i plasma var 1 dag i den kombinerade nAMD- och DME-populationen. Ackumuleringen av fritt aflibercept i plasma efter tre initiala månatliga doser var minimal. Därefter observerades ingen ytterligare ackumulering. Dessa data stöds också av populationsfarmakokinetiska analyser.

Dessa farmakokinetiska resultat överensstämmer med data erhållna från patienter med RVO.

Eliminering

Aflibercept är ett proteinbaserat läkemedel och inga studier avseende metabolism har genomförts.

Aflibercept förväntas genomgå eliminering genom både målmedierad disposition via bindning till fritt endogent VEGF och metabolism via proteolys. Mediantiden till dess att den sista kvantifierbara koncentrationen av fritt aflibercept uppnåddes i plasma för 8 mg administrerat intravitreal var 3 veckor.

Nedsatt njur- eller leverfunktion

Inga särskilda studier på patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion har utförts med Eylea 114,3 mg/ml.

Den systemiska exponeringen för aflibercept hos patienter med lätt till gravt nedsatt njurfunktion var liknande den som sågs hos patienter med normal njurfunktion. Begränsade data för patienter med lätt nedsatt leverfunktion tyder inte på någon påverkan på systemisk exponering för aflibercept jämfört med patienter med normal njurfunktion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Erosioner och ulcerationer av respiratoriskt epitel i näsmusslor hos apor behandlade med aflibercept intravitreal observerades vid systemisk exponering som översteg den maximala humana exponeringen. Den systemiska exponeringen för fritt aflibercept var cirka 26 respektive 33 gånger högre baserat på $C_{\max}$ och AUC jämfört med motsvarande värden hos vuxna patienter efter en intravitreal dos på 8 mg. Vid NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) på 0,5 mg/öga hos apor var den systemiska exponeringen 3,2 och 3,8 gånger högre baserat på $C_{\max}$ och AUC jämfört med motsvarande värden hos vuxna patienter.

Inga studier har utförts på mutagen eller karcinogen potential för aflibercept.

En effekt av aflibercept på intrauterin utveckling sågs i embryofetala utvecklingsstudier hos dräktiga kaniner med intravenös (3 till 60 mg/kg) samt subkutan (0,1 till 1 mg/kg) administrering. Maternell NOAEL var vid dosen 3 mg/kg respektive 1 mg/kg. NOAEL för embryoutveckling identifierades inte. Vid dosen 0,1 mg/kg var den systemiska exponeringen för fritt aflibercept cirka 1,0 och 1,0 gånger högre baserat på $C_{\max}$ respektive kumulativ AUC vid jämförelse med motsvarande värden hos vuxna patienter efter en intravitreal dos på 8 mg.

Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet bedömdes som en del av en 6-månaders studie på apor med intravenös administrering av aflibercept vid doser mellan 3 och 30 mg/kg. Avsaknad av eller oregelbunden mens förknippades med förändringar av nivåerna av kvinnligt reproduktionshormon och förändringar av spermernas morfologi och motilitet observerades vid alla dosnivåer. Baserat på $C_{\max}$ och AUC för fritt aflibercept observerat vid 3 mg/kg intravenös dos var den systemiska exponeringen cirka 377 respektive 104 gånger högre än exponeringen hos människor efter en intravitreal dos på 8 mg. Alla förändringar var reversibla.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Argininhydroklorid
Histidinhydrokloridmonohydrat
Histidin
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Före användning kan den öppnade injektionsflaskan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i dess blister i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Före användning kan den öppnade blistret förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning

Injektionsflaska (typ I-glas) med en grå gummipropp (klorobutyl) förseglad med en aluminiumkapsyl med vitt lock och en 18 G, 5 mikrometers filternål.

Varje injektionsflaska innehåller 0,263 ml lösning.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska och 1 filternål.

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Förfylld spruta (typ I-glas) med en grå kolvpropp (elastomergummi), en vit Luer-lock-adapter med ett grått spetslock (elastomergummi) och ett blått OcuClick doseringssystem (PC/ABS-plast).

Varje förfylld spruta innehåller 0,184 ml lösning.

Förpackningsstorlek: 1 förfylld spruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning

Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk i ett öga. Extraktion av flera doser från en injektionsflaska kan öka risken för kontamination och efterföljande infektion.

Använd inte om förpackningen eller dess komponenter har passerat utgångsdatum, är skadade eller har manipulerats.

Kontrollera etiketten på injektionsflaskan för att säkerställa att styrkan på Eylea är den du avser att använda. För 8 mg-dosen måste Eylea 114,3 mg/ml injektionsflaska användas.

18 G, 5 mikrometers filternål:

Uppdragningskanyl med trubbig spets och filter, ej för injektion i huden.

Uppdragningskanyl med trubbig spets och filter ska inte autoklaveras.

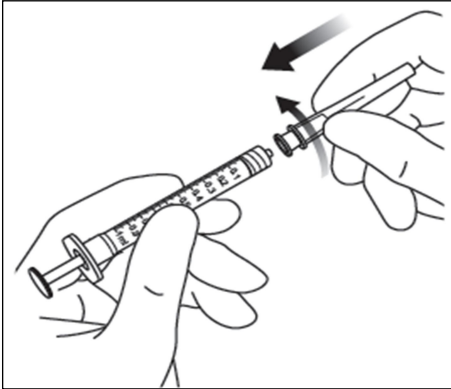
Filternålen är pyrogenfri. Använd inte nålen om den enskilda förpackningen är skadad.

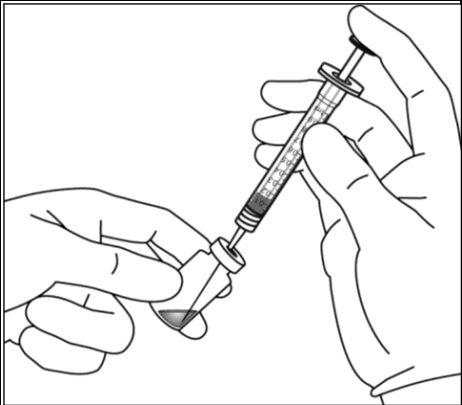
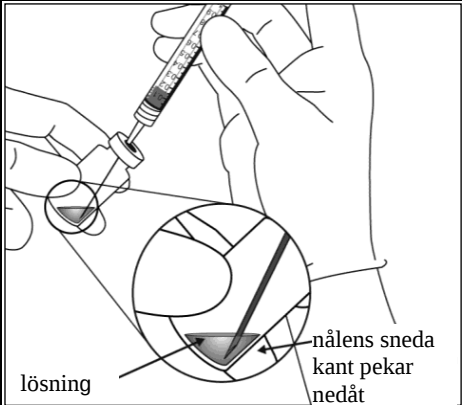
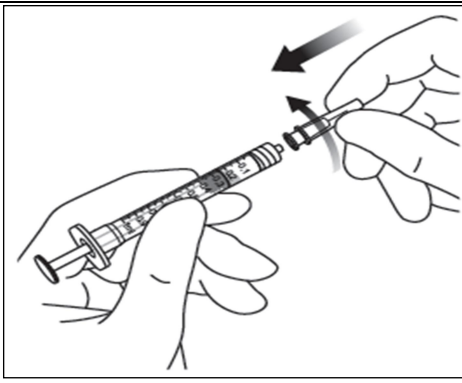
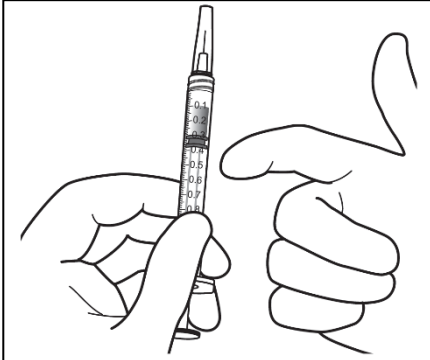
Kassera använd uppdragningskanyl med trubbig spets och filter i godkänd behållare för stickande/skärande avfall.

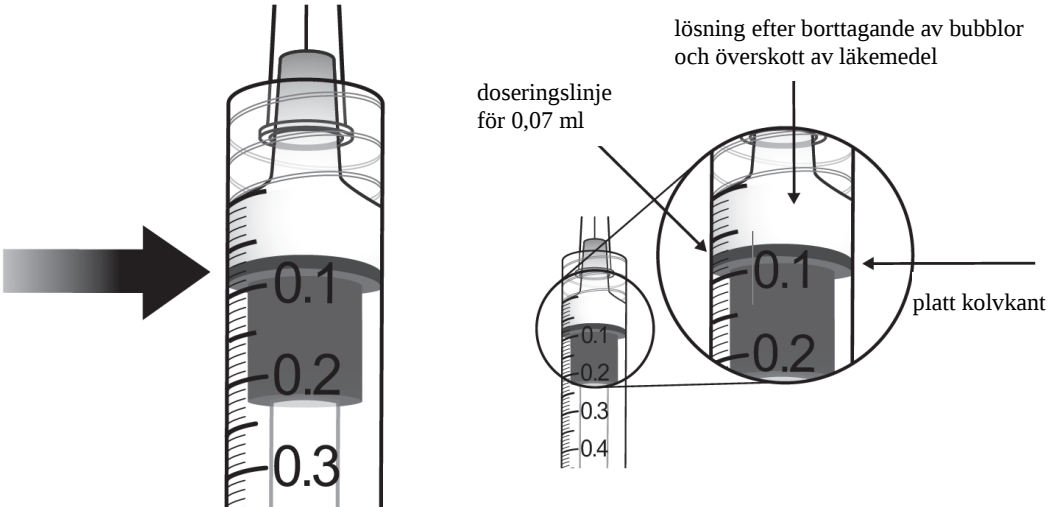
Varning: Återanvändning av filternålen kan leda till infektion eller annan sjukdom/skada.

Den intravitreal injektionen ska utföras med en 30 G $\times$ ½ inch injektionsnål (medföljer inte).

Användning av en nål med en mindre storlek (högre gauge) än den rekommenderade 30 G $\times$ ½ inch injektionsnålen kan leda till högre injektionstryck.

1.	Inspektera lösningen visuellt före administrering. Använd inte injektionsflaskan om lösningen innehåller partiklar, är grumlig eller missfärgad.	
2.	Ta bort plastlocket och desinficera den yttre delen av injektionsflaskans gummipropp.	
3.	Använd aseptisk teknik till att utföra steg 3-10. Anslut filternålen som medföljer kartongen till en 1 ml steril Luer-lock-spruta.	
4.	Tryck in filternålen i mitten på injektionsflaskans propp tills nålen når botten på injektionsflaskan eller kanten av injektionsflaskans botten.	

5.	Dra upp allt innehåll ur injektionsflaskan i sprutan samtidigt som du håller injektionsflaskan upprätt och lutar den något för att underlätta uppdragandet. Se till att avfasningen på filternålen är nedsänkt i lösningen för att förhindra luft från att komma in. Fortsätt med att luta injektionsflaskan under uppdragandet för att hålla avfasningen på filternålen nedsänkt i lösningen.  
6.	Kontrollera att kolvstången är tillräckligt uppdragen när du tömmer injektionsflaskan för att helt tömma filternålen. Efter injektionen måste eventuellt överblivet läkemedel kasseras.
7.	Ta bort filternålen och kassera den enligt gällande riktlinjer. Obs! Filternålen får inte användas för den intravitreal injektionen.
8.	Vrid fast 30 G × ½ inch injektionsnålen ordentligt på Luer-lock-sprutans spets. 
9.	Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt. 

10.	Ta bort alla luftbubblor och allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att den platta kolvkanten ligger i linje med markeringen 0,07 ml på sprutan.
	

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

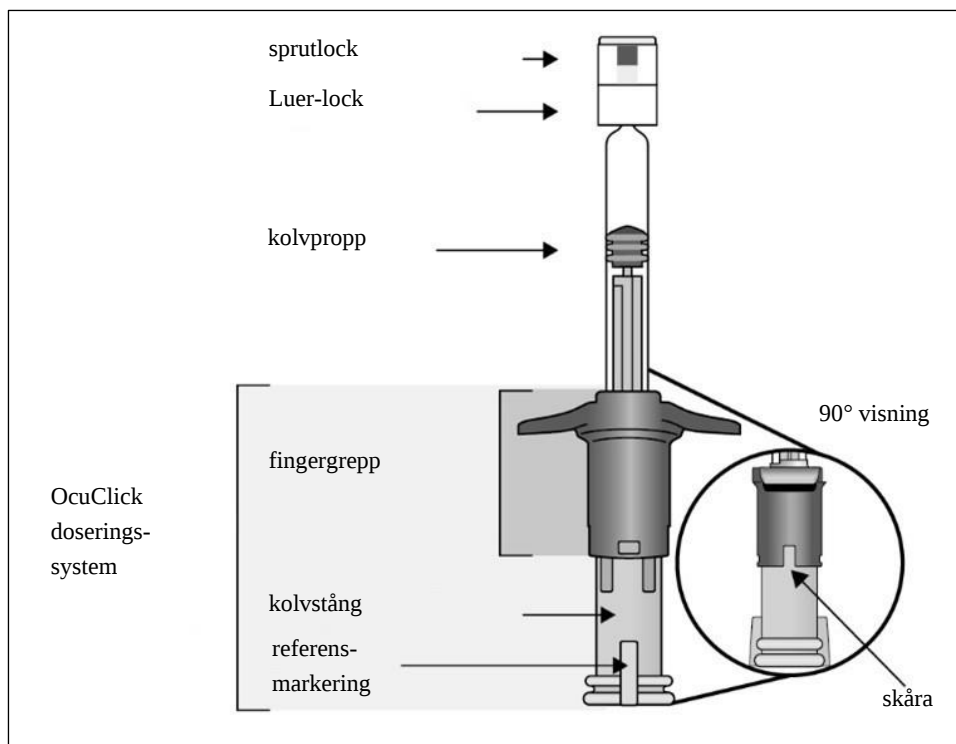
Den förfyllda sprutan med OcuClick doseringssystem är endast avsedd för engångsbruk i ett öga. Extraktion av flera doser från en förfylld spruta med OcuClick doseringssystem kan öka risken för kontamination och efterföljande infektion.

Använd inte om förpackningen eller dess komponenter har passerat utgångsdatum, är skadade eller har manipulerats.

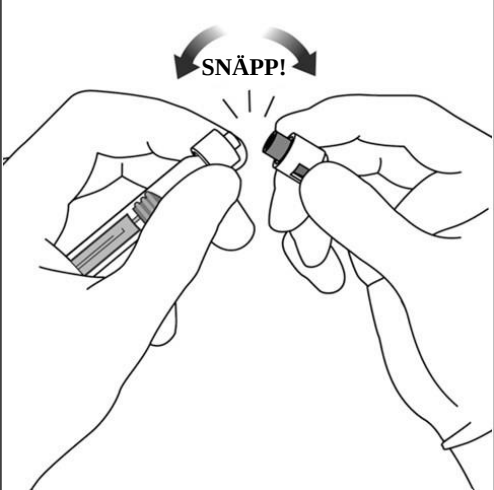
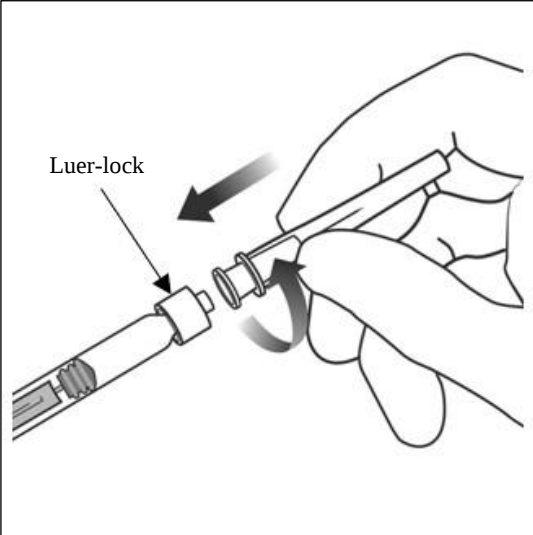
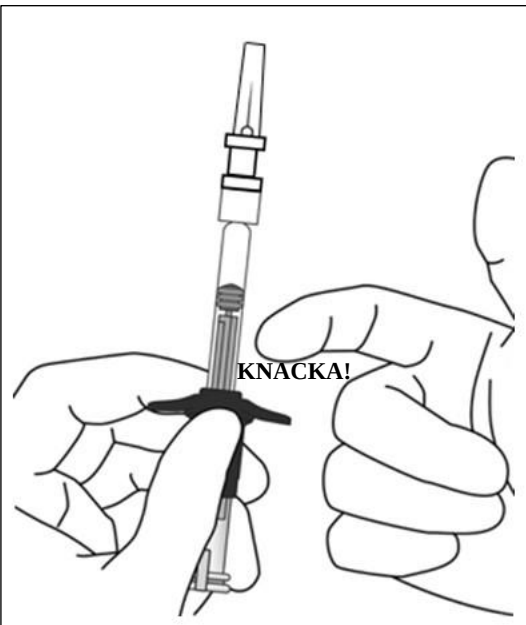
Kontrollera etiketten på den förfyllda sprutan med OcuClick doseringssystem för att säkerställa att styrkan på Eylea är den du avser att använda. För 8 mg-dosen måste Eylea 114,3 mg/ml förfylld spruta användas.

Den intravitreal injektionen ska utföras med en 30 G × ½ inch injektionsnål (medföljer inte). Användning av en nål med en mindre storlek (högre gauge) än den rekommenderade 30 G × ½ inch injektionsnålen kan leda till högre injektionstryck.

Beskrivning av förfylld spruta med integrerat OcuClick doseringssystem

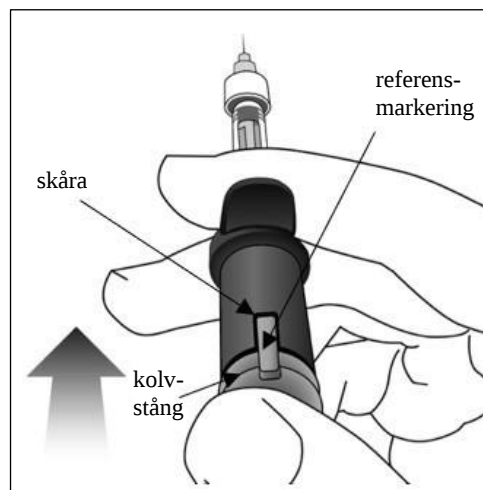


1.	Förbered När du är redo att administrera Eylea 114,3 mg/ml, öppna kartongen och ta ut det sterila blistret. Öppna blistret försiktigt för att garantera att innehållet förblir sterilt. Låt sprutan ligga i den sterila brickan tills du är redo att montera injektionsnålen. Använd aseptisk teknik för att utföra steg 2-9.
2.	Ta ut sprutan Ta ut sprutan ur det sterila blistret.
3.	Inspektera spruta och injektionsvätska, lösning Använd inte den förfyllda sprutan om - partiklar, grumligheter eller missfärgningar är synliga - någon del av den förfyllda sprutan med OcuClick doseringssystem är skadad eller lös - sprutlocket har lossnat från Luer-lock.

4.	Snäpp av sprutlocket Snäpp av (vrid inte av) sprutlocket genom att hålla sprutan i den ena handen och sprutlocket mellan tummen och pekfingret i den andra handen. Observera: Dra inte tillbaka kolvstången. 
5.	Montera nålen Vrid fast 30 G × ½ inch injektionsnålen ordentligt på Luer-lock-sprutans spets. 
6.	Ta bort luftbubblor Håll sprutan med nålen pekande uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt. 

7.	Ta bort luft och överskottsvolym (prima) Sprutan har ingen doseringslinje eftersom den är utformad för att mekaniskt ställa in dosen enligt beskrivningen nedan. Priming och inställning av dosen måste ske med följande steg. Ta bort alla luftbubblor och allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolvstången (vänster bild nedan) tills det tar stopp, dvs. när referensmarkeringen på kolvstången når fingergreppet (höger bild nedan). Säkerställ att alla luftbubblor ligger högst upp och kan tryckas ut.
8.	Ställ in dosen Vrid änden på kolvstången 90 grader medurs eller moturs, tills referensmarkeringen på kolvstången är i linje med skåran. Du kan höra ett "klick". Observera: Nu är sprutan redo för dosering. Tryck inte ned kolvstången innan dosen ska injiceras i ögat.

9.	Administrera injektionen För in nålen i det okulära injektionsstället. Injicera lösningen genom att trycka ned kolvstången tills det tar stopp, dvs. tills referensmarkeringen är helt införd i skåran. Tryck inte mer när referensmarkeringen är införd i skåran. Det är normalt att se en liten mängd restlösning i sprutan.
10.	Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsadministrering och engångsbruk. Efter injektionen ska den förfyllda sprutan kasseras i en behållare för stickande/skärande avfall.



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/797/003 - Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning
EU/1/12/797/004 - Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 november 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 13 juli 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

eller

Regeneron Ireland Designated Activity Company
Raheen Business Park Ballycummin
Limerick
Irland

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

• **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning har samtyckt till att tillhandahålla utbildningsmaterial för Eylea inom EU. Före marknadsföringen i medlemslandet och under produktens livscykel ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med de nationella myndigheterna om det finala utbildningsmaterialet.

Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig efter diskussion och i samråd med nationella myndigheter i varje medlemsland i vilka Eylea marknadsförs, att förse alla oftalmologikliniker där Eylea förväntas användas med ett uppdaterat informationspaket till läkare med följande innehåll:

- Information till läkare
- Video om intravitreal injektionsprocedur
- Piktogram över intravitreal injektionsprocedur
- Patientinformationspaket (endast för den vuxna befolkningen)

Informationen till läkare i utbildningsmaterialet innehåller följande huvudinnehåll:

- Intravitreal injektionstekniker inklusive användning av en 30 G nål och injektionsvinkeln
- Injektionsflaskan och den förfyllda sprutan är endast avsedda för engångsbruk.
- Nödvändigheten att göra sig av med överskottsvolym i sprutan för att undvika överdosering (endast för den vuxna befolkningen)
- Kontroll av patienter efter intravitreal injektion inklusive kontroll av synskärpa och ökning av intraokulärt tryck efter injektion
- Viktiga tecken och symtom på IVT-injektionsrelaterade biverkningar inklusive endoftalmit, intraokulär inflammation, ökat intraokulärt tryck, ruptur på retinalt pigmentepitel och katarakt
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod och gravida kvinnor ska inte använda Eylea (endast för den vuxna befolkningen)

Följande huvudinnehåll är specifika för ROP (prematur retinopati) indikationen:

- Användning av det pediatrika doseringshjälpmedlet är obligatoriskt
- Behovet av att förbereda det pediatrika doseringshjälpmedlet ordentligt före injektion
- Det pediatrika doseringshjälpmedlet är endast avsett för engångsbruk

Patientinformationspaketet i utbildningsmaterialet för den vuxna befolkningen innehåller en patientguide och dess ljudversion. Patientguiden innehåller i huvudsak följande:

- Bipacksedel
- Vem som ska behandlas med Eylea
- Hur man förbereder sig inför behandlingen med Eylea

- Vad sker efter behandlingen med Eylea
- Viktiga tecken och symtom på allvarliga biverkningar inklusive endoftalmit, intraokulär inflammation, ökat intraokulärt tryck, ruptur på retinalt pigmentepitel, katarakt
- När vård bör uppsökas omgående
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod och gravida kvinnor ska inte använda Eylea

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG
Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
aflibercept

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 förfylld spruta innehåller 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml lösning (40 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: E 432, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, natriumklorid, sackaros, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta innehåller 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml lösning (40 mg/ml).
Ger 1 enkeldos på 2 mg/0,05 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravitreal användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Sterilt blister får endast öppnas i ett rent administreringsrum.
Överskott ska avlägsnas före injicering.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/797/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

För lokal information, skanna här för att öppna webbsidan <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-koden länkar till bipacksedeln.

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTRET
Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska, lösning
aflibercept

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 förfylld spruta innehåller 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml lösning (40 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 förfylld spruta innehåller 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml lösning (40 mg/ml).
Ger 1 enkeldos på 2 mg/0,05 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravitreal användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Sterilt blister får endast öppnas i ett rent administreringsrum.
Överskott ska avlägsnas före injicering.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/797/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT
Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska
aflibercept
Intravitreal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Extraherbar volym 0,09 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN
KARTONG
Injektionsflaska

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska, lösning, i en injektionsflaska
aflibercept

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska innehåller 4 mg aflibercept i 0,1 ml lösning (40 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: E 432, natriumdivätefosfatmonohydrat, dinatriumvätefosfatheptahydrat, natriumklorid, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska innehåller 4 mg aflibercept i 0,1 ml lösning (40 mg/ml).

18G filternål

Ger 1 enkeldos på 2 mg/0,05 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravitreal användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Överskott ska avlägsnas före injicering.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/797/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

För lokal information, skanna här för att öppna webbsidan <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.
QR-koden länkar till bipacksedeln.

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT
Injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska
aflibercept
Intravitreal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

Extraherbar volym 0,1 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning
aflibercept

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 injektionsflaska innehåller 30,1 mg aflibercept i 0,263 ml lösning (114,3 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, argininhydroklorid, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor.

1. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 injektionsflaska innehåller 30,1 mg aflibercept i 0,263 ml lösning (114,3 mg/ml).
18 G filternål

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravitreal användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
30,1 mg/0,263 ml
Enkeldos: 8 mg/0,07 ml
Överskott ska avlägsnas före injektion.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/797/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

För lokal information, skanna här för att öppna webbsidan <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.
QR-koden länkar till bipacksedeln.

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**ETIKETT - INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska
aflibercept
Intravitreal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCK I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

30,1 mg/0,263 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG – FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
aflibercept

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

1 förfylld spruta innehåller 21 mg aflibercept i 0,184 ml lösning (114,3 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: sackaros, argininhydroklorid, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbat 20, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
1 förfylld spruta med OcuClick doseringssystem

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravitreal användning
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
21 mg/0,184 ml
Enkeldos: 8 mg/0,07 ml
Överskottsvolym ska avlägsnas före injektion.
Läs alla anvisningar för att administrera rätt dos.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp. Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/12/797/004

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING**

För lokal information, skanna här för att öppna webbsidan <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.
QR-koden länkar till bipacksedeln.

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

AVDRAGBAR ETIKETT FÄST PÅ KARTONGENS INNERLOCK – FÖRFYLLED SPRUTA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Eylea 114,3 mg/ml

2. UTGÅNGSDATUM

EXP

3. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTERFOLIE – FÖRFYLLED SPRUTA****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
aflibercept

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

21 mg/0,184 ml

Enkeldos: 8 mg/0,07 ml

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR ETIKETT – FÖRFYLLED SPRUTA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska
aflibercept
Intravitreal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

21 mg/0,184 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till den vuxna patienten

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta aflibercept

VUXNA

För information för vårdnadshavare till för tidigt födda barn, vänligen se andra sidan av den här bipacksedeln. [gäller för 1 språk]

För information för vårdnadshavare till för tidigt födda barn, vänligen se längre ner på sidan. [gäller för 2 eller fler språk]

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Eylea är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Eylea
3. Hur du får Eylea
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eylea ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eylea är och vad det används för

Eylea är en lösning som injiceras i ögat för att behandla ögonsjukdomar hos vuxna som kallas:

- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (våt AMD)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (grenvensocklusion (BRVO) eller centralvensocklusion (CRVO))
- nedsatt syn till följd av diabetiska makulaödem (DME)
- nedsatt syn till följd av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV).

Aflibercept, den aktiva substansen i Eylea, blockerar aktiviteten hos en grupp faktorer som kallas vaskulär endotel tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (PlGF).

Hos patienter med våt AMD och myopisk CNV bidrar ett överskott av dessa faktorer till ett onormalt bildande av nya blodkärl i ögat. Dessa nya blodkärl kan leda till läckage av blodkomponenter i ögat och eventuellt orsaka skada på de vävnader som svarar för synen.

Hos patienter med CRVO sker en blockering i det stora blodkärl som transporterar blod från retina (nätthinna). VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till nätthinna och orsakar därmed svullnad av gula fläcken (den del av nätthinna som svarar för detaljseendet), vilket kallas makulaödem. När gula fläcken svullnar upp med vätska blir centralseendet suddigt.

Hos patienter med BRVO sker en blockering i en eller flera grenar av det stora blodkärl som transporterar blod från retina (nähinnan). VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till näthinnan och orsakar därmed makulaödem.

Diabetiska makulaödem är en svullnad av näthinnan som drabbar patienter med diabetes på grund av att vätska läcker ut från blodkärlen i makula (gula fläcken). Makula är den del av näthinnan som svarar för synskärpan. När makula svullnar upp med vätska blir synen suddig.

Eylea har visat sig stoppa tillväxten av nya onormala blodkärl i ögat som ofta läcker vätska eller blöder. Eylea kan stabilisera och i många fall förbättra den syn som förlorats i samband med våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV.

2. Vad du behöver veta innan du får Eylea

Du får inte behandlas med Eylea

- om du är **allergisk** mot aflibercept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har en aktiv eller misstänkt infektion i eller runt ögat (okulär eller periokulär infektion)
- om du har en allvarlig inflammation i ögat (visar sig genom smärta eller rodnad).

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du får Eylea:

- om du har grön starr (glaukom)
- om du tidigare har sett ljusblixtar eller prickar/fläckar i synfältet och om du upplever en plötslig ökning i antalet och storleken på prickarna/fläckarna
- om en operation av ögat har utförts de senaste fyra veckorna eller planeras inom de kommande fyra veckorna
- om du har en allvarlig form av CRVO eller BRVO (ischemisk CRVO eller BRVO) rekommenderas inte Eylea-behandling.

Dessutom är det viktigt att du vet att:

- säkerheten och effekten för Eylea inte har studerats när det administreras i båda ögonen samtidigt, och kan ge ökad risk för biverkningar om det används på det sättet
- injektioner med Eylea kan orsaka en ökning av trycket i ögat (intraokulärt tryck) hos vissa patienter inom 60 minuter efter injektionen. Din läkare kommer att kontrollera detta efter varje injektion.
- om du utvecklar en infektion eller inflammation i ögat (endofthalmit) eller får andra komplikationer, kan du få ögonsmärta eller ökat obehag, förvärring av ögonrodnad, suddig eller sämre syn samt ökad ljuskänslighet. Det är viktigt att alla symtom diagnostiseras och behandlas så fort som möjligt
- din läkare kommer att kontrollera om du har andra riskfaktorer som kan öka risken för bristning eller avlossning av ett av skikten i de bakre delarna av ögat (nähinneavlossning/ -ruptur och ruptur/avlossning på det retinala pigmentepitelet), i så fall måste Eylea ges med försiktighet
- Eylea ska inte användas vid graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet.
- fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista injektionen av Eylea.

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar de som finns i Eylea, är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion i ögat med Eylea. Det finns begränsade data om säkerheten vid behandling av patienter med CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV som har haft en stroke eller en

ministroke (transitorisk ischemisk attack) eller en hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna. Om något av detta gäller dig, ska Eylea ges med försiktighet.

Det finns endast begränsad erfarenhet vid behandling av:

- patienter med DME på grund av typ I-diabetes
- diabetespatienter med mycket höga genomsnittliga blodsockervärden (HbA1c över 12 %)
- diabetespatienter med en ögonsjukdom orsakad av diabetes som kallas proliferativ diabetesretinopati.

Det saknas erfarenhet av behandling av:

- patienter med akuta infektioner
- patienter med andra ögonsjukdomar, t.ex. näthinneavlossning eller makulahål
- patienter med okontrollerat högt blodtryck
- icke-asiatiska patienter med myopisk CNV
- patienter som tidigare behandlats för myopisk CNV
- myopisk CNV hos patienter med skada utanför den mittersta delen av gula fläcken (extrafoveala lesioner).

Om något av ovanstående gäller dig, kommer läkaren att överväga denna avsaknad av information när du behandlas med Eylea.

Barn och ungdomar

Användning av Eylea till barn och ungdomar under 18 år för andra indikationer än prematur retinopati (ROP) har inte studerats.

Andra läkemedel och Eylea

Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista injektionen av Eylea.
- Det finns ingen erfarenhet av att använda Eylea till gravida kvinnor. Eylea ska inte användas under graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet. Om du är gravid eller planerar att skaffa barn, diskutera detta med läkaren före behandling med Eylea.
- Små mängder av Eylea kan gå över i bröstmjolk. Effekterna på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända. Eylea rekommenderas inte under amning. Om du är en ammande kvinna, ska du diskutera detta med din läkare innan du behandlas med Eylea.

Körförmåga och användning av maskiner

Efter en injektion av Eylea kan du uppleva tillfälliga synstörningar. Kör inte bil och använd inte maskiner så länge dessa kvarstår.

Eylea innehåller

- mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.
- 0,015 mg polysorbat 20 per 0,05 ml dos, motsvarande 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du får Eylea

En läkare med erfarenhet av att ge ögoninjektion kommer att injicera Eylea i ögat under aseptiska (rena och sterila) förhållanden.

Den rekommenderade dosen är 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Eylea ges som en injektion i ögat (intravitreal injektion).

Före injektionen kommer läkaren att använda en desinficerande ögontvätt för att noggrant rengöra ögat för att förhindra infektion. Läkaren ger dig också lokalbedövning för att minska eller förhindra den smärta du kan uppleva i samband med injektionen.

Våt AMD

Patienter med våt AMD behandlas med en injektion i månaden under tre månader i följd och får därefter en till injektion efter ytterligare två månader.

Din läkare kommer sedan att besluta om behandlingsintervallet med en injektion varannan månad kan kvarstå eller om intervallet gradvis ska utökas med 2 eller 4 veckor om ditt tillstånd har varit stabilt. Om ditt tillstånd försämras kan intervallet mellan injektionerna förkortas.

Om du inte upplever några problem, eller har fått ett annat råd av läkaren, behöver du inte besöka din läkare mellan injektionerna.

Makulaödem sekundärt till RVO (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)

Din läkare kommer att avgöra vilket behandlingsschema som är lämpligast för dig. Din behandling kommer att starta med Eylea-injektioner en gång i månaden.

Intervallet mellan två injektioner ska inte vara kortare än en månad.

Läkaren kan besluta att avsluta behandlingen med Eylea om du inte har någon nytta av fortsatt behandling.

Behandlingen ska fortsätta med en injektion en gång i månaden tills tillståndet är stabilt. Det kan behövas tre eller flera injektioner.

Läkaren övervakar hur du svarar på behandling och kan fortsätta din behandling genom att gradvis öka intervallet mellan injektionerna för att bevara ett stabilt tillstånd. Om ditt tillstånd börjar försämras med längre behandlingsintervall, kan läkaren förkorta intervallet.

Baserat på hur du svarar på behandlingen beslutar läkaren om uppföljningsundersökningar och behandlingar.

Diabetiska makulaödem (DME)

Patienter med DME får behandling med en injektion en gång i månaden för de första fem doserna och därefter en injektion varannan månad.

Behandlingsintervallet kan hållas till varannan månad eller anpassas efter ditt tillstånd, utifrån läkarens bedömning. Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.

Om det fastställs att du inte har nytta av fortsatt behandling kan din läkare besluta att avsluta behandlingen med Eylea.

Myopisk CNV

Patienter med myopisk CNV behandlas med en engångsinjektion. Du kommer endast att få ytterligare injektioner om läkarens undersökning visar att ditt tillstånd inte har förbättrats.

Intervallet mellan två injektioner ska inte vara kortare än en månad.

Om ditt tillstånd försvinner och sedan kommer tillbaka kan läkaren börja om med behandlingen.

Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.

En detaljerad bruksanvisning finns i slutet av bipacksedeln under ”Beredning och administrering av Eylea till vuxna”.

Om man missar att ge dig en dos av Eylea

Boka ett nytt besök för undersökning och injektion.

Innan behandlingen med Eylea stoppas

Kontakta läkare innan du slutar med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner (överkänslighet) kan eventuellt förekomma. **Dessa kan vara allvarliga och kräva att du omedelbart kontaktar läkaren.**

Vid administrering av Eylea kan det förekomma biverkningar som påverkar ögonen på grund av injektionsproceduren. Vissa av dessa kan vara **allvarliga** och omfatta **blindhet, en allvarlig infektion eller inflammation i ögat** (endoftalmit), **avlossning, bristning eller blödning i det ljuskänsliga skiktet i bakre delen av ögat** (nätthinneavlossning eller -ruptur), **grumling av ögonlinsen** (katarakt), **blödning i ögat** (glaskroppsblödning), **avlossning av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan** (glaskroppsavlossning) och **ökning av trycket i ögat**, se avsnitt 2. Dessa allvarliga biverkningar som påverkar ögonen inträffade vid färre än 1 av 1 900 injektioner i kliniska studier.

Om du upplever plötslig försämring av synen, eller en ökning av smärta och rodnad i ögat efter injektionen, ska du **omedelbart kontakta läkaren.**

Lista över rapporterade biverkningar

Följande förteckning är en lista över biverkningar som rapporterats och som har ett eventuellt samband med injektionsproceduren eller läkemedlet. Bli inte rädd, du kanske inte drabbas av någon av dessa. Diskutera alltid misstänkta biverkningar med läkaren.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- försämring av syn
- blödning i bakre delen av ögat (blödning i näthinnan)
- röda ögon som en följd av blödning från små blodkärl i ögats yttre lager
- ögonsmärta

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- avlossning eller bristning i ett av skikten i ögats bakre del vilket ger ljusblixtar med synfläckar och kan ibland utvecklas till förlust av synen (ruptur*/avlossning på det retinala pigmentepitelet, nätthinneavlossning/ -ruptur)
 - * Tillstånd som förknippas med våt AMD, endast observerat hos patienter med våt AMD
- degenerering av näthinnan som förorsakar synstörning
- blödning i ögat (glaskroppsblödning)
- vissa typer av grumling av linsen (katarakt)
- skada på det främre skiktet av ögongloben (hornhinnan)
- ökat tryck i ögat
- rörliga fläckar i synfältet (grumlingar)
- avlossning av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan (glaskroppsavlossning som förorsakar ljusblixtar med synfläckar)
- känsla av att ha något främmande i ögat
- ökat tårflöde

- svullna ögonlock
- blödning vid injektionsstället
- röda ögon.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- allergiska reaktioner (överkänslighet)**
 - o ** Allergiska reaktioner såsom utslag, klåda (pruritus), nässelutslag (urtikaria) och några fall av allvarliga allergiska (anafylaktiska/anafylaktoida) reaktioner har rapporterats.
- allvarlig inflammation eller infektion i ögat (endofthalmit)
- inflammation i iris eller andra delar av ögat (irit, uveit, iridocyklit, ljusväg i främre kammaren)
- onormal känsla i ögat
- ögonlocksirritation
- svullnad av det främre skiktet av ögongloben (hornhinneödem).

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- blindhet
- grumling av linsen på grund av skada (traumatisk katarakt)
- inflammation i gelliknande substansen i ögat
- var i ögat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- inflammation i den vita delen av ögat i samband med rodnad och smärta (sklerit).

I kliniska studier har det rapporterats en ökad förekomst av blödning från små blodkärl i ögats yttre vävnadslager (konjunktival blödning) hos patienter med våt AMD som får blodförtunnande medel. Den ökade förekomsten var likartad mellan patienter behandlade med ranibizumab och Eylea.

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar dem som finns i Eylea, är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till en hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion av Eylea i ögat.

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns en risk för en immunreaktion (bildande av antikroppar) med Eylea.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eylea ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.
- Det öppnade blistret kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är: aflibercept. En förfylld spruta innehåller en extraherbar volym på minst 0,09 ml, motsvarande minst 3,6 mg aflibercept. En förfylld spruta ger en dos på 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Övriga innehållsämnen är: polysorbat 20 (E 432), natriumdivätefosfatmonohydrat (för pH justering), dinatriumvätefosfatheptahydrat (för pH justering), natriumklorid, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

Se ”Eylea innehåller” i avsnitt 2 för mer information.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eylea är en injektionsvätska, lösning (injektion) i en förfylld spruta. Lösningen är färglös till blekt gul. Förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

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

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

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

Suomi/Finland

Bayer Oy

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

Sverige

Bayer AB

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

För lokal information, skanna här för att öppna webbsidan <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-koden länkar till bipacksedeln.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering av Eylea till vuxna

Den förfyllda sprutan ska endast användas **för behandling av ett öga**. Öppna inte det sterila blistret med den förfyllda sprutan utanför det rena administreringsrummet.

Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml). Överskottsvolymen måste kasseras före administrering.

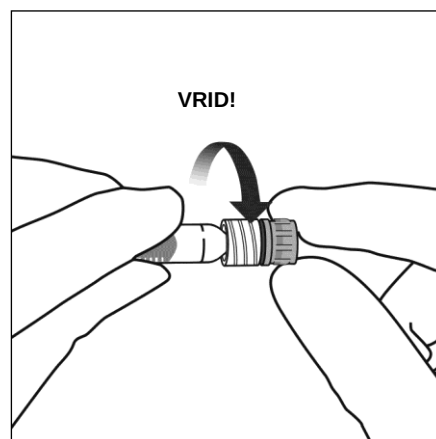
Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning för att upptäcka främmande partiklar och/eller missfärgning eller någon annan form av avvikelse. Om någon avvikelse förekommer ska läkemedlet kasseras.

Den öppnade blisterförpackningen kan förvaras utanför kylskåp (vid högst 25 °C) i upp till 24 timmar. Använd aseptisk teknik efter att blistret har öppnats.

Använd en 30 G x ½ inch injektionsnål för den intravitreal injektionen.

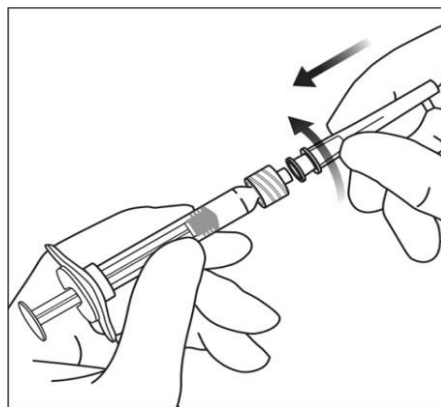
Bruksanvisning för den förfyllda sprutan:

1. När du är redo att administrera Eylea, öppna kartongen och ta ut det sterila blistret. Öppna blistret försiktigt och se till att innehållet förblir sterilt. Förvara sprutan i den sterila brickan tills du är redo att montera den.
2. Använd aseptisk teknik och ta ut sprutan ur det sterila blistret.
3. Ta bort sprutans lock genom att hålla sprutan i en hand samtidigt som du med den andra handen tar tag i sprutans lock med tummen och pekfingeret. Observera! Du ska vrida av (inte bryta av) sprutans lock.

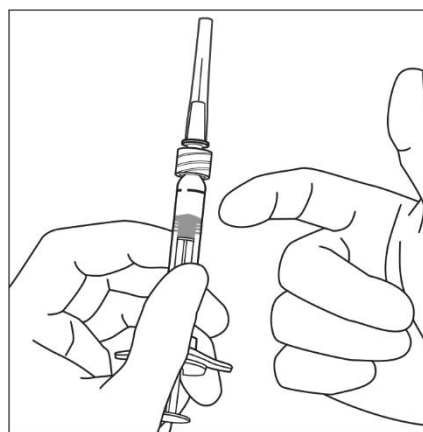


4. Dra inte upp kolven, för att inte äventyra produktens sterilitet.

5. Använd aseptisk teknik och skruva fast injektionsnålen ordentligt på sprutans Luer-lock-spets.

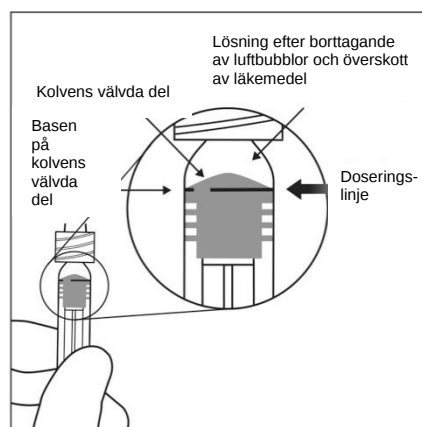
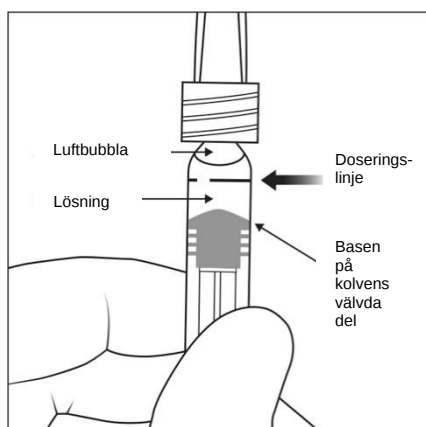


6. Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns luftbubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt.



7. Ta bort alla luftbubblor och **allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att basen på kolvens välvda del (inte toppen på den välvda delen) kommer i nivå med doseringslinjen på sprutan** (vilket motsvarar 0,05 ml, d.v.s. 2 mg aflibercept).

OBS: Korrekt placering av kolven är mycket viktigt eftersom felaktig placering av kolven kan leda till att för mycket eller för lite av den rekommenderade dosen administreras.



8. Injicera genom att försiktigt trycka ned kolven med ett jämnt tryck. Tryck inte ytterligare på kolven när den har nått botten av sprutan. **Injicera inte kvarvarande lösning i sprutan.**

9. Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk. Administrering av flera doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till vårdnadshavare till för tidigt födda barn

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta aflibercept

FÖR TIDIGT FÖDDA BARN

För information för vuxna, vänligen se andra sidan av den här bipacksedeln. [gäller för 1 språk]

För information för vuxna, vänligen se överst på sidan. [gäller för 2 eller fler språk]

Läs noga igenom denna bipacksedel innan barnet får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till barnets läkare.
- Om du märker symtom på biverkningar, tala med barnets läkare. Detta gäller även eventuella symtom och biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Eylea är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan barnet får Eylea
3. Hur barnet får Eylea
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eylea ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eylea är och vad det används för

Eylea är en lösning som injiceras i ögat. Eylea tillhör en grupp läkemedel som kallas antineovaskulariserande medel. Det innehåller den aktiva substansen aflibercept.

Eylea används till för tidigt födda barn för att behandla ett tillstånd i ögonen som kallas prematur retinopati (ROP). Spädbarn med ROP har onormal tillväxt av nya blodkärl i bakre delen av ögat (nätinnan) som induceras av vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF). Detta kan orsaka synnedsättning och i svåra fall permanent blindhet.

Aflibercept, den aktiva substansen i Eylea, blockerar aktiviteten hos en grupp faktorer som kallas vaskulär endotel tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (P1GF).

Eylea har visat sig stoppa tillväxten av nya onormala blodkärl i ögat som ofta läcker vätska eller blöder. Eylea kan stabilisera och i många fall förbättra den syn som förlorats i samband med ROP.

2. Vad du behöver veta innan barnet får Eylea

Barnet får inte behandlas med Eylea

- om han eller hon är **allergisk** mot aflibercept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om han eller hon har en aktiv eller misstänkt infektion i eller runt ögat (okulär eller periokulär infektion)
- om han eller hon har en allvarlig inflammation i ögat (visar sig genom smärta eller rodnad).

Varningar och försiktighet

Tala med barnets läkare innan barnet får Eylea:

- om en operation av ögat har utförts de senaste fyra veckorna eller planeras inom de kommande fyra veckorna.

Dessutom är det viktigt att du vet att:

- injektioner med Eylea kan orsaka en ökning av trycket i ögat (intraokulärt tryck) hos vissa patienter inom 60 minuter efter injektionen. Barnets läkare kommer att kontrollera detta efter varje injektion
- om barnet utvecklar en infektion eller inflammation i ögat (endofthalmit) eller får andra komplikationer, kan barnet få **rodnad/irritation i ögat, vätskande öga, svullet ögonlock och ökad ljuskänslighet**. Det är viktigt att alla symtom diagnostiseras och behandlas så fort som möjligt.

Tala omedelbart om för barnets läkare om barnet utvecklar några av de beskrivna tecknen eller symtomen.

- barnets läkare kommer att kontrollera om barnet har andra riskfaktorer som kan öka risken för bristning eller avlossning av ett av skikten i de bakre delarna av ögat (nätthinneavlossning/-ruptur), i så fall måste Eylea ges med försiktighet.

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar de som finns i Eylea, är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion i ögat med Eylea.

Det saknas erfarenhet av behandling av:

- patienter med akuta infektioner
- patienter med andra ögonsjukdomar, t.ex. nätthinneavlossning eller makulahål.

Om något av ovanstående gäller barnet, kommer barnets läkare att överväga denna avsaknad av information när barnet behandlas med Eylea.

Andra läkemedel och Eylea

Tala om för barnets läkare om barnet får, nyligen har fått eller kan tänkas få andra läkemedel.

Eylea innehåller

- mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
- 0,003 mg polysorbat 20 per 0,01 ml dos, motsvarande 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergier. Tala om för din läkare om ditt barn har några kända allergier.

3. Hur barnet får Eylea

En läkare med erfarenhet av att ge ögoninjektion kommer att injicera Eylea i ögat under aseptiska (rena och sterila) förhållanden.

Den rekommenderade dosen är 0,4 mg aflibercept (0,01 ml).

Eylea ges som en injektion i ögat (intravitreal injektion).

Före injektionen kommer barnets läkare att använda en desinficerande ögontvätt för att noggrant rengöra ögat för att förhindra infektion. Läkaren ger också barnet lokalbedövning för att minska eller förhindra den smärta barnet kan uppleva i samband med injektionen.

Behandlingen inleds med en engångsinjektion i vardera öga och kan ges i det andra ögat på samma dag. Barnets läkare övervakar tillståndet i barnets öga/ögon. Beroende på hur barnet svarar på behandlingen, beslutar barnets läkare om och när ytterligare behandling behövs.

Behandlingsintervallet mellan injektionen av de två doserna i samma öga ska vara minst 4 veckor.

Detaljerad bruksanvisning finns i slutet av bipacksedeln under ”Beredning och administrering av Eylea till prematura spädbarn”.

Innan behandlingen med Eylea stoppas

Om du övervägar att stoppa barnets behandling med Eylea, ska du diskutera detta med barnets läkare vid nästa besök. Barnets läkare ger dig råd och beslutar hur länge barnet ska behandlas med Eylea.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta barnets läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

De biverkningar som rapporterades hos fler än ett för tidigt fött barn var

- **avlossning av skiktet i bakre delen av ögat** (näthinneavlossning)
- **blödning i bakre delen av ögat** (retinal blödning)
- **blodsprängt öga** orsakat av blödning från små blodkärl i ögats yttre skikt (konjunktivalblödning)
- **blödning vid injektionsstället**
- **ökat tryck i ögat**
- **svullet ögonlock** (ögonlocksödem).

Ytterligare biverkningar som har rapporterats med Eylea **hos vuxna** listas nedan. Dessa biverkningar kan också förekomma hos för tidigt födda barn.

- **allergiska reaktioner** (överkänslighet)

Dessa kan vara allvarliga och kräva att du omedelbart kontaktar läkaren.

Biverkningar som påverkar ögonen på grund av injektionsproceduren kan vara **allvarliga** och omfatta

- **blindhet**
- en allvarlig **infektion eller inflammation** i ögat (endoftalmit)
- **avlossning, bristning eller blödning** i det ljuskänsliga skiktet i bakre delen av ögat (näthinneavlossning eller -ruptur)
- **grumling av ögonlinsen** (katarakt)
- **blödning i ögat** (glaskroppsblödning)
- **avlossning** av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan (glaskroppsavlossning)
- **ökning av trycket i ögat** (intraokulär tryckökning), se avsnitt 2.

Dessa allvarliga biverkningar som påverkar ögonen inträffade vid färre än 1 av 1 900 injektioner i kliniska studier på vuxna.

Det är viktigt att så tidigt som möjligt identifiera och behandla allvarliga biverkningar, som infektion i ögat eller näthinneavlossning.

Tala omedelbart om för barnets läkare om du märker symtom i barnets öga efter injektionen såsom

- **rodnad/irritation**
- **vätskande öga**
- **svullet ögonlock**
- **ökad ljuskänslighet.**

Övriga biverkningar observerade hos vuxna beskrivs nedan.

Lista över rapporterade biverkningar

Följande förteckning är en lista över biverkningar som rapporterats och som har ett eventuellt samband med injektionsproceduren eller läkemedlet. Bli inte rädd, barnet kanske inte drabbas av någon av dessa. Diskutera alltid misstänkta biverkningar med barnets läkare.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- försämring av syn
- blödning i bakre delen av ögat (blödning i näthinnan)
- röda ögon som en följd av blödning från små blodkärl i ögats yttre lager (konjunktival blödning)
- ögonsmärta

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- avlossning eller bristning i ett av skikten i ögats bakre del vilket ger ljusblixtar med synfläckar och kan ibland utvecklas till förlust av synen (ruptur*/avlossning på det retinala pigmentepitelet, näthinneavlossning/-ruptur)
 - o * Tillstånd som förknippas med våt åldersrelaterad makuladegeneration (AMD), bara observerat hos patienter med våt AMD.
- degenerering av näthinnan (som förorsakar synstörning)
- blödning i ögat (glaskroppsblödning)
- vissa typer av grumling av linsen (katarakt)
- skada på det främre skiktet av ögongloben (hornhinnan)
- ökat tryck i ögat
- rörliga fläckar i synfältet (grumlingar)
- avlossning av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan (glaskroppsavlossning som förorsakar ljusblixtar med synfläckar)
- känsla av att ha något främmande i ögat
- ökat tårflöde
- svullna ögonlock
- blödning vid injektionsstället
- röda ögon.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- allergiska reaktioner (överkänslighet)**
 - o **Allergiska reaktioner såsom utslag, klåda (pruritus), nässelutslag (urtikaria) och några fall av allvarliga allergiska (anafylaktiska/anafylaktoida) reaktioner har rapporterats.
- allvarlig inflammation eller infektion i ögat (endoftalmit)
- inflammation i iris eller andra delar av ögat (irit, uveit, iridocyklit, ljusväg i främre kammaren)
- onormal känsla i ögat
- ögonlocksirritation
- svullnad av det främre skiktet av ögongloben (hornhinneödem).

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- blindhet
- grumling av linsen på grund av skada (traumatisk katarakt)
- inflammation i gelliknande substansen i ögat
- var i ögat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- inflammation i den vita delen av ögat i samband med rodnad och smärta (sklerit).

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar dem som finns i Eylea, är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till en hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion av Eylea i ögat.

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns en risk för en immunreaktion (bildande av antikroppar) med Eylea.

Tala med barnets läkare om du har frågor om biverkningar.

Rapportering av biverkningar

Om du observerar biverkningar hos barnet, tala med barnets läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eylea ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.
- Det öppnade blistret kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är: aflibercept. En förfylld spruta innehåller en extraherbar volym på minst 0,09 ml, motsvarande minst 3,6 mg aflibercept. En förfylld spruta ger en enkeldos på 0,4 mg aflibercept i 0,01 ml.
- Övriga innehållsämnen är: polysorbat 20 (E 432), natriumdivätefosfatmonohydrat (för pH justering), dinatriumvätefosfatheptahydrat (för pH justering), natriumklorid, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

Se "Eylea innehåller" i avsnitt 2 för mer information.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eylea är en injektionsvätska, lösning (injektion) i en förfylld spruta. Lösningen är färglös till blekt gul. Förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

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

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

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

Suomi/Finland

Bayer Oy

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

Sverige

Bayer AB

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

För lokal information, skanna här för att öppna webbsidan <https://www.pi.bayer.com/eylea1>.
QR-koden länkar till bipacksedeln.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering av Eylea till prematura spädbarn

Den förfyllda sprutan ska endast användas **för behandling av ett öga**. Extraktion av flera doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontamination och efterföljande infektion.

Öppna inte det sterila blistret med den förfyllda sprutan utanför det rena administreringsrummet. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras i enlighet med gällande anvisningar.

Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 0,4 mg aflibercept (motsvarande 0,01 ml). Vid behandling av prematura spädbarn måste den pediatrika doseringsenheten PICLEO användas i kombination med den förfyllda sprutan för administrering av en enkeldos på 0,4 mg aflibercept (motsvarande 0,01 ml). Se följande avsnitt ”**Bruksanvisning för den förfyllda sprutan**”.

Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning för att upptäcka främmande partiklar och/eller missfärgning eller någon annan form av avvikelse. Om någon avvikelse förekommer ska läkemedlet kasseras.

Den öppnade blisterförpackningen kan förvaras utanför kylskåp (vid högst 25 °C) i upp till 24 timmar. Använd aseptisk teknik efter att blistret har öppnats.
Använd en 30 G x ½ inch injektionsnål för den intravitreal injektionen.

Bruksanvisning för den förfyllda sprutan:

Förbered den förfyllda sprutan för administrering till prematura spädbarn genom att följa steg 1 och 2 nedan och sedan följa bruksanvisningen i bipacksedeln till det pediatrika doseringshjälpmedlet PICLEO.

1. När Eylea är redo att administreras, öppna kartongen och ta bort det steriliserade blistret. Dra bort blistret försiktigt för att säkerställa innehållets sterilitet. Förvara sprutan i den sterila lådan tills du är redo för montering.
2. Ta bort sprutan från det steriliserade blistret genom att använda en aseptisk teknik.

Bipacksedel: Information till patienten

Eylea 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska aflibercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Eylea är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Eylea
3. Hur du får Eylea
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eylea ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eylea är och vad det används för

Eylea är en lösning som injiceras i ögat för att behandla ögonsjukdomar hos vuxna som kallas

- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (våt AMD)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (grenvensocklusion (BRVO) eller centralvensocklusion (CRVO))
- nedsatt syn till följd av diabetiska makulaödem (DME)
- nedsatt syn till följd av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV).

Aflibercept, den aktiva substansen i Eylea, blockerar aktiviteten hos en grupp faktorer som kallas vaskulär endotel tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (P1GF).

Hos patienter med våt AMD och myopisk CNV bidrar ett överskott av dessa faktorer till ett onormalt bildande av nya blodkärl i ögat. Dessa nya blodkärl kan leda till läckage av blodkomponenter i ögat och eventuellt orsaka skada på de vävnader som svarar för synen.

Hos patienter med CRVO sker en blockering i det stora blodkärl som transporterar blod från retina (nähinnan). VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till näthinnan och orsakar därmed svullnad av gula fläcken (den del av näthinnan som svarar för detaljseendet), vilket kallas makulaödem. När gula fläcken svullnar upp med vätska blir centralseendet suddigt.

Hos patienter med BRVO sker en blockering i en eller flera grenar av det stora blodkärl som transporterar blod från retina (nähinnan). VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till näthinnan och orsakar därmed makulaödem.

Diabetiska makulaödem är en svullnad av näthinnan som drabbar patienter med diabetes på grund av att vätska läcker ut från blodkärlen i makula (gula fläcken). Makula är den del av näthinnan som svarar för synskärpan. När makula svullnar upp med vätska, blir synen suddig.

Eylea har visat sig stoppa tillväxten av nya onormala blodkärl i ögat som ofta läcker vätska eller blöder. Eylea kan stabilisera och i många fall förbättra den syn som förlorats i samband med våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV.

2. Vad du behöver veta innan du får Eylea

Du får inte behandlas med Eylea

- om du är allergisk mot aflibercept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har en aktiv eller misstänkt infektion i eller runt ögat (okulär eller periokulär infektion)
- om du har en allvarlig inflammation i ögat (visar sig genom smärta eller rodnad).

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du får Eylea:

- om du har grön starr (glaukom)
- om du tidigare har sett ljusblixtar eller prickar/fläckar i synfältet och om du upplever en plötslig ökning i antalet och storleken på prickarna/fläckarna
- om en operation av ögat har utförts de senaste fyra veckorna eller planeras inom de kommande fyra veckorna
- om du har en allvarlig form av CRVO eller BRVO (ischemisk CRVO eller BRVO) rekommenderas inte Eylea-behandling.

Dessutom är det viktigt att du vet att:

- säkerheten och effekten för Eylea inte har studerats när det administreras i båda ögonen samtidigt, och kan ge ökad risk för biverkningar om det används på det sättet
- injektioner med Eylea kan orsaka en ökning av trycket i ögat (intraokulärt tryck) hos vissa patienter inom 60 minuter efter injektionen. Din läkare kommer att kontrollera detta efter varje injektion
- om du utvecklar en infektion eller inflammation i ögat (endoftalmit) eller får andra komplikationer, kan du få ögonsmärta eller ökat obehag, förvärring av ögonrodnad, suddig eller sämre syn samt ökad ljuskänslighet. Det är viktigt att alla symtom diagnostiseras och behandlas så fort som möjligt
- din läkare kommer att kontrollera om du har andra riskfaktorer som kan öka risken för bristning eller avlossning av ett av skikten i de bakre delarna av ögat (näthinneavlossning/-ruptur och ruptur/avlossning på det retinala pigmentepitelet), i så fall måste Eylea ges med försiktighet
- Eylea ska inte användas vid graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet
- fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista injektionen av Eylea.

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar de som finns i Eylea, är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion i ögat med Eylea. Det finns begränsade data om säkerheten vid behandling av patienter med CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV som har haft en stroke eller en ministroke (transitorisk ischemisk attack) eller en hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna. Om något av detta gäller dig, ska Eylea ges med försiktighet.

Det finns endast begränsad erfarenhet vid behandling av:

- patienter med DME på grund av typ I-diabetes
- diabetespatienter med mycket höga genomsnittliga blodsockervärden (HbA1c över 12 %)
- diabetespatienter med en ögonsjukdom orsakad av diabetes som kallas proliferativ diabetesretinopati.

Det saknas erfarenhet av behandling av:

- patienter med akuta infektioner
- patienter med andra ögonsjukdomar, t.ex. näthinneavlossning eller makulahål

- patienter med okontrollerat högt blodtryck
- icke-asiatiska patienter med myopisk CNV
- patienter som tidigare behandlats för myopisk CNV
- myopisk CNV hos patienter med skada utanför den mittersta delen av gula fläcken (extrafoveala lesioner).

Om något av ovanstående gäller dig, kommer läkaren att överväga denna avsaknad av information när du behandlas med Eylea.

Barn och ungdomar

Användning av Eylea till barn och ungdomar under 18 år har inte studerats då våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV främst drabbar vuxna. Därför är användning hos den här åldersgruppen inte relevant.

Andra läkemedel och Eylea

Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista injektionen av Eylea.
- Det finns ingen erfarenhet av att använda Eylea till gravida kvinnor. Eylea ska inte användas under graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet. Om du är gravid eller planerar att skaffa barn, diskutera detta med läkaren före behandling med Eylea.
- Små mängder av Eylea kan gå över i bröstmjolk. Effekterna på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända. Eylea rekommenderas inte under amning. Om du är en ammande kvinna, ska du diskutera detta med din läkare innan du behandlas med Eylea

Körförmåga och användning av maskiner

Efter en injektion av Eylea kan du uppleva tillfälliga synstörningar. Kör inte bil och använd inte maskiner så länge dessa kvarstår.

Eylea innehåller

- mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenheter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".
- 0,015 mg polysorbat 20 per 0,05 ml dos, motsvarande 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Talas om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du får Eylea

En läkare med erfarenhet av att ge ögoninjektion kommer att injicera Eylea i ögat under aseptiska (rena och sterila) förhållanden.

Den rekommenderade dosen är 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Eylea ges som en injektion i ögat (intravitreal injektion).

Före injektionen kommer läkaren att använda en desinficerande ögontvätt för att noggrant rengöra ögat för att förhindra infektion. Läkaren ger dig också lokalbedövning för att minska eller förhindra den smärta du kan uppleva i samband med injektionen.

Våt AMD

Patienter med våt AMD behandlas med en injektion i månaden under tre månader i följd och får därefter en till injektion efter ytterligare två månader.

Din läkare kommer sedan att besluta om behandlingsintervallet med en injektion varannan månad kan kvarstå eller om intervallet gradvis ska utökas med 2 eller 4 veckor, om ditt tillstånd har varit stabilt. Om ditt tillstånd försämras kan intervallet mellan injektionerna förkortas.

Om du inte upplever några problem, eller har fått ett annat råd av läkaren, behöver du inte besöka din läkare mellan injektionerna.

Makulaödem sekundärt till RVO (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)

Din läkare kommer att avgöra vilket behandlingsschema som är lämpligast för dig. Din behandling kommer att starta med Eylea-injektioner en gång i månaden.

Intervallet mellan två injektioner ska inte vara kortare än en månad.

Läkaren kan besluta att avsluta behandlingen med Eylea om du inte har någon nytta av fortsatt behandling.

Behandlingen ska fortsätta med en injektion en gång i månaden tills tillståndet är stabilt. Det kan behövas tre eller flera injektioner.

Läkaren övervakar hur du svarar på behandling och kan fortsätta din behandling genom att gradvis öka intervallet mellan injektionerna för att bevara ett stabilt tillstånd. Om ditt tillstånd börjar försämras med längre behandlingsintervall, kan läkaren förkorta intervallet.

Baserat på hur du svarar på behandlingen beslutar läkaren om uppföljningsundersökningar och behandlingar.

Diabetiska makulaödem (DME)

Patienter med DME får behandling med en injektion en gång i månaden för de första fem doserna och därefter en injektion varannan månad.

Behandlingsintervallet kan hållas till varannan månad eller anpassas efter ditt tillstånd, utifrån läkarens bedömning. Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.

Om det fastställs att du inte har nytta av fortsatt behandling kan din läkare besluta att avsluta behandlingen med Eylea.

Myopisk CNV

Patienter med myopisk CNV behandlas med en engångsinjektion. Du kommer endast att få ytterligare injektioner om läkarens undersökning visar att ditt tillstånd inte har förbättrats.

Intervallet mellan två injektioner ska inte vara kortare än en månad.

Om ditt tillstånd försvinner och sedan kommer tillbaka kan läkaren börja om med behandlingen.

Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.

Om man missar att ge dig en dos av Eylea

Boka ett nytt besök för undersökning och injektion.

Innan behandlingen med Eylea stoppas

Kontakta läkare innan du slutar med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner (överkänslighet) kan eventuellt förekomma. **Dessa kan vara allvarliga och kräva att du omedelbart kontaktar läkaren.**

Vid administrering av Eylea kan det förekomma biverkningar som påverkar ögonen på grund av injektionsproceduren. Vissa av dessa kan vara **allvarliga** och omfatta **blindhet, en allvarlig infektion eller inflammation i ögat** (endoftalmit), **avlossning, bristning eller blödning i det ljuskänsliga skiktet i bakre delen av ögat** (nätthinneavlossning eller -ruptur), **grumling av ögonlinsen** (katarakt), **blödning i ögat** (glaskroppsblödning), **avlossning av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan** (glaskroppsavlossning) och **ökning av trycket i ögat**, se avsnitt 2. Dessa allvarliga biverkningar som påverkar ögonen inträffade vid färre än 1 av 1 900 injektioner i kliniska studier.

Om du upplever plötslig försämring av synen, eller en ökning av smärta och rodnad i ögat efter injektionen ska du **omedelbart kontakta läkaren.**

Lista över rapporterade biverkningar

Följande förteckning är en lista över biverkningar som rapporterats och som har ett eventuellt samband med injektionsproceduren eller läkemedlet. Bli inte rädd, du kanske inte drabbas av någon av dessa. Diskutera alltid misstänkta biverkningar med läkaren.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- försämring av syn
- blödning i bakre delen av ögat (blödning i näthinnan)
- röda ögon som en följd av blödning från små blodkärl i ögats yttre lager (konjunktival blödning)
- ögonsmärta

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- avlossning eller bristning i ett av skikten i ögats bakre del vilket ger ljusblixtar med synfläckar och kan ibland utvecklas till förlust av synen (ruptur*/avlossning på det retinala pigmentepitelet, nätthinneavlossning/ -ruptur)
- degenerering av näthinnan (som förorsakar synstörning)
- blödning i ögat (glaskroppsblödning)
- vissa typer av grumling av linsen (katarakt)
- skada på det främre skiktet av ögongloben (hornhinnan)
- ökat tryck i ögat
- rörliga fläckar i synfältet (grumlingar)
- avlossning av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan (glaskroppsavlossning som förorsakar ljusblixtar med synfläckar)
- känsla av att ha något främmande i ögat
- ökat tårflöde
- svullna ögonlock
- blödning vid injektionsstället
- röda ögon.

* Tillstånd som förknippas med våt AMD, bara observerat hos patienter med våt AMD.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- allergiska reaktioner (överkänslighet)**
- allvarlig inflammation eller infektion i ögat (endoftalmit)
- inflammation i iris eller andra delar av ögat (irit, uveit, iridocyklit, ljusväg i främre kammaren)
- onormal känsla i ögat
- ögonlocksirritation
- svullnad av det främre skiktet av ögongloben (hornhinneödem).

** Allergiska reaktioner såsom utslag, klåda (pruritus), nässelutslag (urtikaria) och några fall av allvarliga allergiska (anafylaktiska/anafylaktoida) reaktioner har rapporterats.

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- blindhet
- grumling av linsen på grund av skada (traumatisk katarakt)
- inflammation i gelliknande substansen i ögat
- var i ögat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- inflammation i den vita delen av ögat i samband med rodnad och smärta (sklerit).

I kliniska studier har det rapporterats ökad incidens av blödning från små blodkärl i ögats yttre vävnadslager (konjunktival blödning) hos patienter med våt AMD som får blodförtunnande medel. Den ökade incidensen var likartad mellan patienter behandlade med ranibizumab och Eylea.

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar dem som finns i Eylea, är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till en hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion av Eylea i ögat.

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns en risk för en immunreaktion (bildande av antikroppar) med Eylea.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet** listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eylea ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.
- Den öppnade injektionsflaskan kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aflibercept. En injektionsflaska innehåller en extraherbar volym på minst 0,1 ml, motsvarande minst 4 mg aflibercept. En injektionsflaska ger en dos på 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Övriga innehållsämnen är: polysorbat 20 (E 432), natriumdivätefosfatmonohydrat (för pH justering), dinatriumvätefosfatheptahydrat (för pH justering), natriumklorid, sackaros, vatten för injektionsvätskor.

Se ”Eylea innehåller” i avsnitt 2 för mer information.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eylea är en injektionsvätska, lösning (injektion) i en injektionsflaska. Lösningen är färglös till blekt gul.

Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska + 1 filternål.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

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

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

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

Slovenija

Bayer d. o. o.

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

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

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

Suomi/Finland

Bayer Oy

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

Sverige

Bayer AB

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

För lokal information, skanna här för att öppna webbsidan <https://www.pi.bayer.com/eylea2>.
QR-koden länkar till bipacksedeln.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Injektionsflaskan ska endast användas **för behandling av ett öga**.

Injektionsflaskan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml). Överskottsvolymen måste kasseras före administrering.

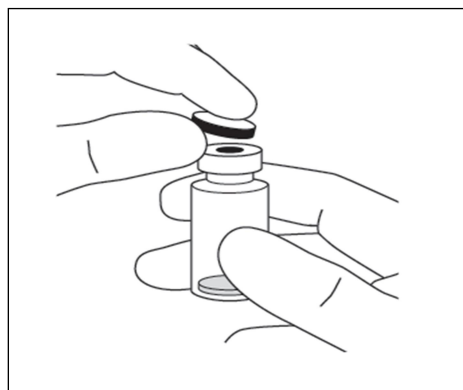
Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning för att upptäcka främmande partiklar och/eller missfärgning eller någon annan form av avvikelse. Om någon avvikelse förekommer ska läkemedlet kasseras.

Den öppnade injektionsflaskan kan förvaras utanför kylskåp (vid högst 25 °C) i upp till 24 timmar. Använd aseptisk teknik efter att injektionsflaskan har öppnats.

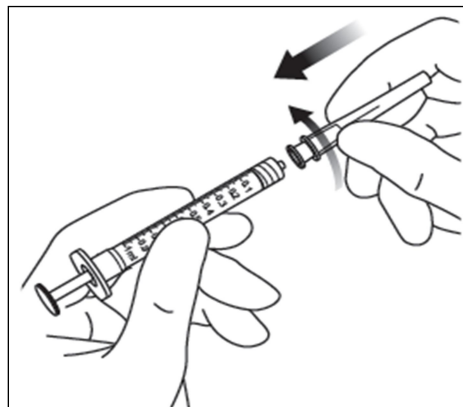
Använd en 30 G x ½ inch injektionsnål för den intravitreal injektionen.

Bruksanvisning för injektionsflaskan:

1. Ta bort plastlocket och desinficera den yttre delen av injektionsflaskans gummipropp.

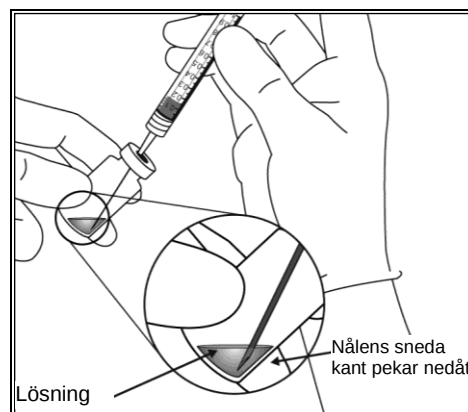
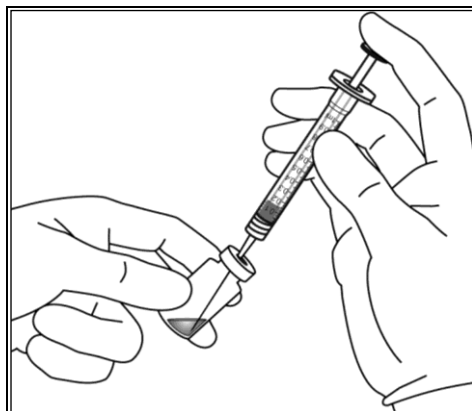


2. Anslut den 18 G, 5 mikrometer filternål som medföljer kartongen till en 1 ml steril, Luer-lock-spruta.

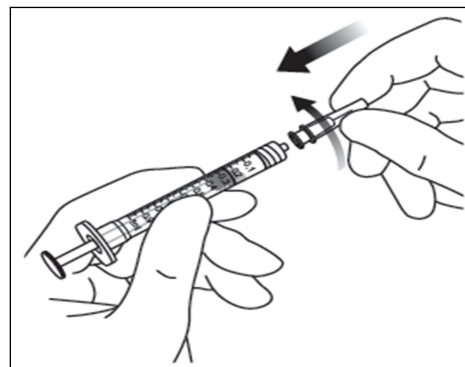


3. Tryck in filternålen i mitten på injektionsflaskans propp tills nålen når botten på injektionsflaskan eller kanten av injektionsflaskans botten.

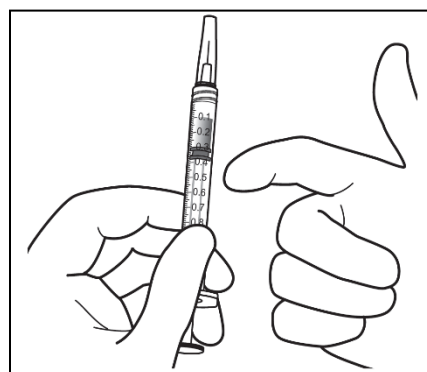
4. Använd aseptisk teknik och dra upp allt innehåll ur injektionsflaskan i sprutan samtidigt som du håller injektionsflaskan upprätt och lutar den något för att underlätta uppdragandet. Se till att avfasningen på filternålen är nedsänkt i lösningen, för att förhindra luft från att komma in. Fortsätt med att luta injektionsflaskan under uppdragandet för att hålla avfasningen på filternålen nedsänkt i lösningen.



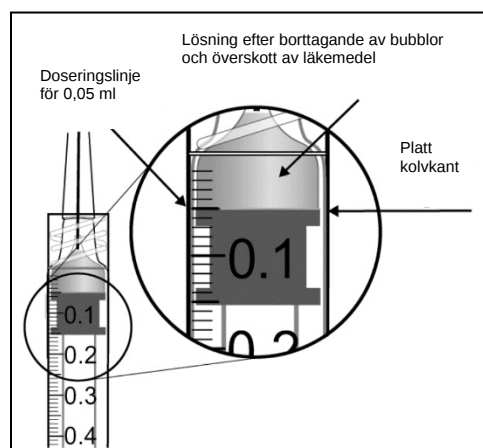
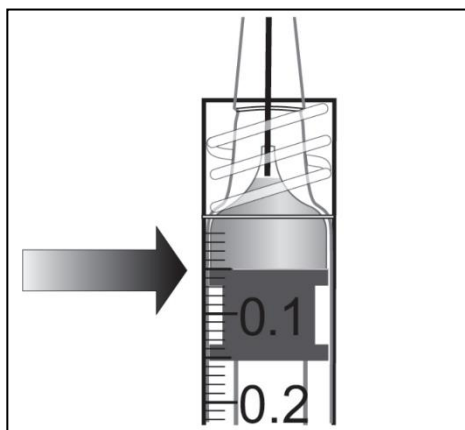
5. Kontrollera att kolvstången är tillräckligt uppdragen när du tömmer injektionsflaskan för att helt tömma filternålen.
6. Ta bort filternålen och kassera den enligt gällande riktlinjer. Obs! Filternålen får inte användas för intravitreal injektion.
7. Använd aseptisk teknik och skruva fast en 30 G x ½ inch injektionsnål ordentligt på Luer-lock-sprutans spets.



8. Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns luftbubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt.



9. Ta bort alla luftbubblor och allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att den platta kolvkanten ligger i linje med markeringen 0,05 ml på sprutan.



10. Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Uppdragning av flera doser ur en engångsflaska kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till patienten

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning aflibercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Eylea är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Eylea
3. Hur du får Eylea
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eylea ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eylea är och vad det används för

Vad Eylea är

Eylea innehåller den aktiva substansen aflibercept. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas antineovaskulära medel.

Läkaren injicerar Eylea i ögat för att behandla ögonsjukdomar hos vuxna som kallas:

- våt åldersrelaterad makuladegeneration (våt AMD)
- synnedsättning till följd av diabetiskt makulaödem (DME)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion, centralvensocklusion och hemiretinal venocklusion).

Dessa sjukdomar påverkar makula (den gula fläcken). Makula är den centrala delen av det ljuskänsliga membranet i ögats bakre del och ansvarar för synskärpan.

Våt AMD uppstår när onormala blodkärl bildas och växer under makula. De onormala blodkärlen kan läcka vätska eller blod till ögat. Läckande blodkärl som orsakar svullnad i makula orsakar DME.

Hos patienter med RVO är ett eller flera blodkärl som transporterar blod från näthinnan blockerade.

VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till näthinnan och orsakar därmed svullnad av makula (den del av näthinnan som ansvarar för detaljseendet). Denna svullnad kallas makulaödem. När makula svullnar upp med vätska blir centralseendet suddig.

Dessa sjukdomar kan påverka synen.

Hur Eylea fungerar

Eylea stoppar tillväxt av nya onormala blodkärl i ögat. Eylea kan stabilisera och ofta förbättra synen.

2. Vad du behöver veta innan du får Eylea

Du får inte Eylea

- om du är allergisk mot aflibercept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har en infektion i eller runt ögat
- om du har smärta eller rodnad i ögat (allvarlig ögoninflammation).

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare **innan du får** Eylea om du:

- har grön starr (glaukom) – en ögonsjukdom som beror på ökat tryck i ögat
- tidigare har sett ljusblixtar eller mörka fläckar i synfältet och om du upplever en plötslig ökning av deras antal eller storlek
- har genomgått en ögonoperation under de senaste 4 veckorna eller om en ögonoperation planeras inom de kommande 4 veckorna.

Tala **omedelbart** om för läkare om du utvecklar:

- rodnad i ögat
- ögonsmärta
- ökat obehag
- suddig eller sämre syn
- ökad ljuskänslighet.

Dessa kan vara symptom på en inflammation eller infektion och läkaren kan sluta ge dig Eylea.

Dessutom är det viktigt att du vet att:

- säkerheten och effekten för Eylea inte har studerats när det administreras i båda ögonen samtidigt och sådan användning kan öka risken för biverkningar.
- injektioner med Eylea kan orsaka en ökning av trycket i ögat hos vissa patienter inom 60 minuter efter injektionen. Din läkare kommer att kontrollera detta efter varje injektion.
- din läkare kommer att kontrollera om du har andra riskfaktorer som kan öka risken för bristning eller avlossning av ett av skikten i de bakre delarna av ögat. I så fall måste Eylea ges med försiktighet.
- fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 4 månader efter den sista injektionen av Eylea.

Användning av substanser som liknar de som finns i Eylea är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl och det kan leda till hjärtinfarkt eller stroke. Teoretiskt sett kan detta hända efter en injektion i ögat med Eylea. Om du har haft en stroke eller en ministroke eller en hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna kommer Eylea att ges med försiktighet.

Barn och ungdomar

Användning av Eylea till barn och ungdomar under 18 år har inte studerats eftersom sjukdomarna som läkemedlet är avsett för främst drabbar vuxna. Därför är användning hos denna åldersgrupp inte relevant.

Andra läkemedel och Eylea

Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

- Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 4 månader efter den sista injektionen av Eylea.
- Det finns begränsad erfarenhet av att använda Eylea till gravida kvinnor. Kvinnor ska inte få Eylea under graviditet om inte de eventuella fördelarna för kvinnan överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet.
- Små mängder av Eylea kan gå över i bröstmjolk. Effekterna på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända. Eylea rekommenderas inte under amning.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, ska du därför rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Efter att du har fått Eylea kan du uppleva tillfälliga synproblem. Kör inte bil och använd inte maskiner så länge dessa kvarstår.

Eylea innehåller polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 0,021 mg polysorbat 20 per 0,07 ml dos, motsvarande 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du får Eylea

Rekommenderad dos är 8 mg aflibercept per injektion.

Våt AMD och DME

- Du kommer att få 1 injektion varje månad de första 3 månaderna.
- Efter detta kan du få injektioner upp till var 6:e månad. Din läkare kommer att bestämma doseringsfrekvensen utifrån ögats tillstånd.
- Om din läkare ändrar din behandling till Eylea 114,3 mg/ml, kommer läkaren att bestämma doseringsfrekvensen efter den första injektionen.

Makulaödem sekundärt till RVO

- Du kommer att få 1 injektion varje månad de första 3 månaderna.
- Efter detta kommer din läkare att bestämma doseringsfrekvensen utifrån ögats tillstånd.
- Om din läkare ändrar din behandling till Eylea 114,3 mg/ml, kommer läkaren att bestämma doseringsfrekvensen efter den första injektionen.

Administreringssätt

Läkaren ger Eylea som en injektion i ögat (intravitreal injektion).

Före injektionen kommer läkaren att använda en desinficerande ögontvätt för att noggrant rengöra ögat för att förhindra infektion. Läkaren ger dig också ögondroppar (lokalbedövning) för att bedöva ögat för att minska eller förhindra smärta i samband med injektionen.

Om man har missat att ge dig en dos av Eylea

Boka snarast möjligt ett nytt besök hos läkaren.

Innan behandlingen med Eylea stoppas

Tala med läkare innan du slutar med behandlingen. Om du slutar med behandlingen kan risken för synnedsättning öka och din syn kan försämrast.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna av en Eylea-injektion kan antingen bero på själva läkemedlet eller på injektionsproceduren och påverkar vanligen ögat.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Kontakta omedelbart läkare om du märker något av följande:

- vanliga biverkningar som kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
 - grumling av linsen (katarakt/grå starr)
 - ökat tryck i ögat
 - blödning i bakre delen av ögat (retinal blödning)
 - blödning inuti ögat (glaskroppsblödning).
- mindre vanliga biverkningar som kan förekomma hos 1 av 100 användare
 - vissa typer av grumling av linsen (subkapsulär/nukleär katarakt)

- avlossning, bristning eller blödning i det ljuskänsliga skiktet i bakre delen av ögat, vilket ger ljusblixtar med synfläckar som ibland utvecklas till synnedsättning (nähinneavlossning eller ruptur).

Övriga eventuella biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- allergiska reaktioner
- rörliga fläckar i synfältet (grumlingar)
- avlossning av den gelliknande substansen i ögat (glaskroppsavlossning)
- försämrad synskärpa
- ögonsmärta
- blödning i ögat (konjunktival blödning)
- skada på det främre genomskinliga skiktet av ögongloben framför iris (punktuell keratit, skrubbsår på hornhinnan).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- avlossning eller bristning i ett av skikten i ögats bakre del vilket ger ljusblixtar med synfläckar och kan ibland utvecklas till förlust av synen (ruptur/avlossning av det retinala pigmentepitelet)
- inflammation i iris, andra delar av ögat eller den gelliknande substansen i ögat (uveit, irit, iridocyklit, vitrit)
- vissa typer av grumling av linsen (kortikal katarakt)
- skada på det främre skiktet av ögongloben (korneal erosion)
- dimsyn
- ögonsmärta vid injektionsstället
- känsla av att ha något främmande i ögat
- ökat tårflöde
- blödning vid injektionsstället
- röda ögon
- linsgrumling
- svullna ögonlock
- rodnad i ögat (okulär hyperemi)
- irritation vid injektionsstället
- degenerering av det ljuskänsliga membranet i ögats bakre del (retinal degeneration)
- svullnad av det främre skiktet av ögongloben (hornhinneödem).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- blindhet
- allvarlig inflammation eller infektion i ögat (endoftalmit)
- ögonlocksirritation.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- inflammation i den vita delen av ögat i samband med rodnad och smärta (sklerit).

Utöver de ovanstående kan följande biverkningar förekomma:

- onormal känsla i ögat
- skada på ytan av ögats genomskinliga främre skikt (korneal epiteldefekt)
- inflammation i andra delar av ögat (ljusväg i främre kammaren)
- linsgrumling, grumling av linsen på grund av skada (traumatisk katarakt)
- var i ögat (hypopyon)
- allvarliga allergiska reaktioner.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eylea ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.
- Den öppnade injektionsflaskan kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.
- Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aflibercept. 1 ml lösning innehåller 114,3 mg/ml aflibercept. Varje injektionsflaska innehåller 0,263 ml. Denna mängd räcker till en enkeldos på 0,07 ml innehållande 8 mg aflibercept.
- Övriga innehållsämnen är: sackaros, argininhydroklorid, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbit 20, vatten för injektionsvätskor.

Se ”Eylea innehåller polysorbit 20” i avsnitt 2 för mer information.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eylea är en injektionsvätska, lösning (injektion). Lösningen är färglös till blekt gul.

Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska + 1 filternål.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 4247280

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39 02 397 8 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +37 05 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23 – 799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer spol. s r.o.

Tel. +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358- 20 785 21

Sverige

Bayer AB

Tel: +46 (0) 8 580 223 00

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

För lokal information, skanna här för att öppna webbsidan <https://www.pi.bayer.com/eylea3>.
QR-koden länkar till bipacksedeln.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

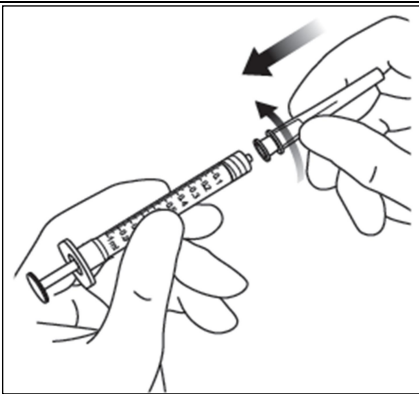
Injektionsflaskan är endast avsedd för användning till ett öga. Extraktion av flera doser från en injektionsflaska kan öka risken för kontamination och efterföljande infektion.

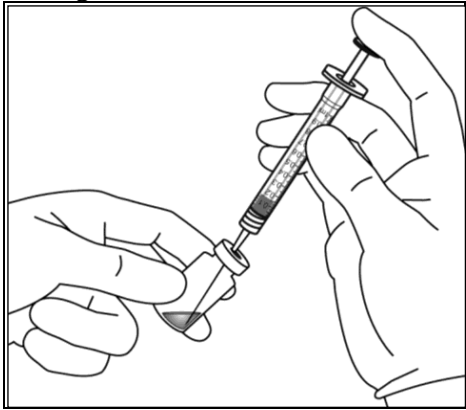
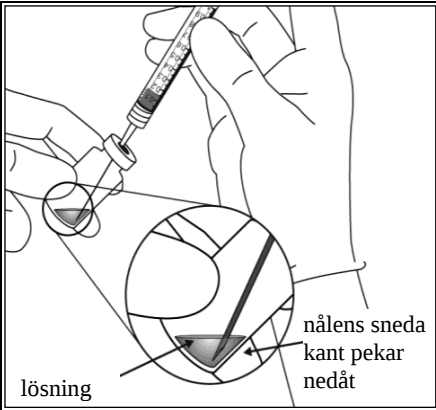
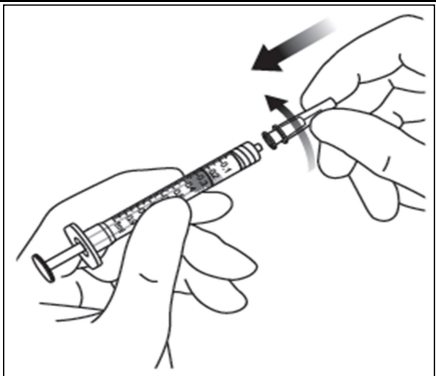
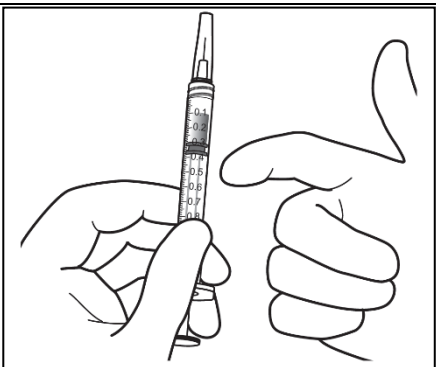
Använd **inte** om förpackningen eller dess komponenter har passerat utgångsdatum, är skadade eller har manipulerats.

Kontrollera etiketten på injektionsflaskan för att säkerställa att styrkan på Eylea är den som du avser att använda. För 8 mg-dosen måste Eylea 114,3 mg/ml injektionsflaska användas.

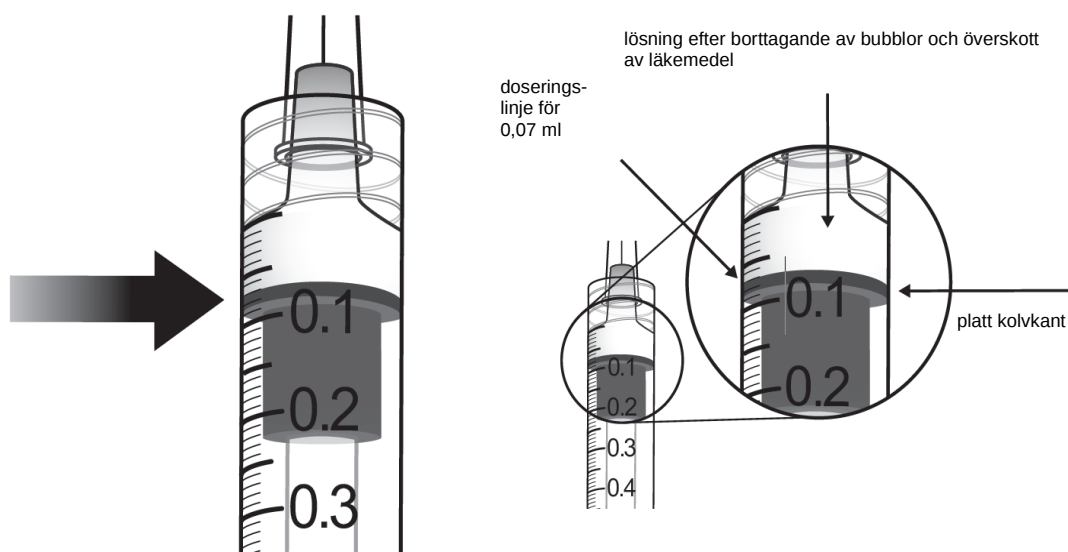
Den intravitreal injektionen ska utföras med en 30 G $\times$ ½ inch injektionsnål (medföljer inte).

Användning av en nål med en mindre storlek (högre gauge) än den rekommenderade 30 G $\times$ ½ inch injektionsnålen kan leda till högre injektionstryck.

1.	Inspektera lösningen visuellt före administrering. Använd inte injektionsflaskan om lösningen innehåller partiklar, är grumlig eller missfärgad.	
2.	Ta bort plastlocket och desinficera den yttre delen av injektionsflaskans gummipropp.	
3.	Använd aseptisk teknik till att utföra steg 3-10. Anslut filternålen som medföljer kartongen till en 1 ml steril Luer-lock-spruta.	
4.	Tryck in filternålen i mitten på injektionsflaskans propp tills nålen når botten på injektionsflaskan eller kanten av injektionsflaskans botten.	

5.	Dra upp allt innehåll ur injektionsflaskan i sprutan samtidigt som du håller injektionsflaskan upprätt och lutar den något för att underlätta uppdragandet. Se till att avfasningen på filternålen är nedsänkt i lösningen för att förhindra luft från att komma in. Fortsätt med att luta injektionsflaskan under uppdragandet för att hålla avfasningen på filternålen nedsänkt i lösningen.  
6.	Kontrollera att kolvstången är tillräckligt uppdragen när du tömmer injektionsflaskan för att helt tömma filternålen. Efter injektionen måste eventuellt överblivet läkemedel kasseras.
7.	Ta bort filternålen och kassera den enligt gällande riktlinjer. Obs! Filternålen får inte användas för den intravitreal injektionen.
8.	Vrid fast 30 G × ½ inch injektionsnålen ordentligt på Luer-lock-sprutans spets. 
9.	Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt. 

10. Ta bort alla luftbubblor och allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att den platta kolvkanten ligger i linje med markeringen **0,07 ml** på sprutan.



Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till patienten

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
aflibercept

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Eylea är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Eylea
3. Hur du får Eylea
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Eylea ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Eylea är och vad det används för

Vad Eylea är

Eylea innehåller den aktiva substansen aflibercept. Det tillhör en grupp läkemedel som kallas antineovaskulära medel.

Läkaren injicerar Eylea i ögat för att behandla ögonsjukdomar hos vuxna som kallas:

- våt åldersrelaterad makuladegeneration (våt AMD)
- synnedsättning till följd av diabetiskt makulaödem (DME)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion, centralvensocklusion och hemiretinal venocklusion).

Dessa sjukdomar påverkar makula (den gula fläcken). Makula är den centrala delen av det ljuskänsliga membranet i ögats bakre del och ansvarar för synskärpan.

Våt AMD uppstår när onormala blodkärl bildas och växer under makula. De onormala blodkärlen kan läcka vätska eller blod till ögat. Läckande blodkärl som orsakar svullnad i makula orsakar DME.

Hos patienter med RVO är ett eller flera blodkärl som transporterar blod från näthinnan blockerade.

VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till näthinnan och orsakar därmed svullnad av makula (den del av näthinnan som ansvarar för detaljseendet). Denna svullnad kallas makulaödem. När makula svullnar upp med vätska blir centralseendet suddig.

Dessa sjukdomar kan påverka synen.

Hur Eylea fungerar

Eylea stoppar tillväxt av nya onormala blodkärl i ögat. Eylea kan stabilisera och ofta förbättra synen.

2. Vad du behöver veta innan du får Eylea

Du får inte Eylea

- om du är allergisk mot aflibercept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har en infektion i eller runt ögat
- om du har smärta eller rodnad i ögat (allvarlig ögoninflammation).

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare **innan du får** Eylea om du:

- har grön starr (glaukom) – en ögonsjukdom som beror på ökat tryck i ögat
- tidigare har sett ljusblixtar eller mörka fläckar i synfältet och om du upplever en plötslig ökning av deras antal eller storlek
- har genomgått en ögonoperation under de senaste 4 veckorna eller om en ögonoperation planeras inom de kommande 4 veckorna.

Tala **omedelbart** om för läkare om du utvecklar:

- rodnad i ögat
- ögonsmärta
- ökat obehag
- suddig eller sämre syn
- ökad ljuskänslighet.

Dessa kan vara symptom på en inflammation eller infektion och läkaren kan sluta ge dig Eylea.

Dessutom är det viktigt att du vet att:

- säkerheten och effekten för Eylea inte har studerats när det administreras i båda ögonen samtidigt och sådan användning kan öka risken för biverkningar.
- injektioner med Eylea kan orsaka en ökning av trycket i ögat hos vissa patienter inom 60 minuter efter injektionen. Din läkare kommer att kontrollera detta efter varje injektion.
- din läkare kommer att kontrollera om du har andra riskfaktorer som kan öka risken för bristning eller avlossning av ett av skikten i de bakre delarna av ögat. I så fall måste Eylea ges med försiktighet.
- fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 4 månader efter den sista injektionen av Eylea.

Användning av substanser som liknar de som finns i Eylea är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl och det kan leda till hjärtinfarkt eller stroke. Teoretiskt sett kan detta även hända efter en injektion i ögat med Eylea. Om du har haft en stroke eller en ministroke eller en hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna kommer Eylea att ges med försiktighet.

Barn och ungdomar

Användning av Eylea till barn och ungdomar under 18 år har inte studerats eftersom sjukdomarna som läkemedlet är avsett för främst drabbar vuxna. Därför är användning hos denna åldersgrupp inte relevant.

Andra läkemedel och Eylea

Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning

- Fertila kvinnor måste använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 4 månader efter den sista injektionen av Eylea.
- Det finns begränsad erfarenhet av att använda Eylea till gravida kvinnor. Kvinnor ska inte få Eylea under graviditet om inte de eventuella fördelarna för kvinnan överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet.
- Små mängder av Eylea kan gå över i bröstmjolk. Effekterna på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända. Eylea rekommenderas inte under amning.

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, ska du därför rådfråga läkare innan du får detta läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Efter att du har fått Eylea kan du uppleva tillfälliga synproblem. Kör inte bil och använd inte maskiner så länge dessa kvarstår.

Eylea innehåller polysorbat 20

Detta läkemedel innehåller 0,021 mg polysorbat 20 per 0,07 ml dos, motsvarande 0,3 mg/ml. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du får Eylea

Rekommenderad dos är 8 mg aflibercept per injektion.

Våt AMD och DME

- Du kommer att få 1 injektion varje månad de första 3 månaderna.
- Efter detta kan du få injektioner upp till var 6:e månad. Din läkare kommer att bestämma doseringsfrekvensen utifrån ögats tillstånd.
- Om din läkare ändrar din behandling till Eylea 114,3 mg/ml, kommer läkaren att bestämma doseringsfrekvensen efter den första injektionen.

Makulaödem sekundärt till RVO

- Du kommer att få 1 injektion varje månad de första 3 månaderna.
- Efter detta kommer din läkare att bestämma doseringsfrekvensen utifrån ögats tillstånd.
- Om din läkare ändrar din behandling till Eylea 114,3 mg/ml, kommer läkaren att bestämma doseringsfrekvensen efter den första injektionen.

Administreringssätt

Läkaren ger Eylea som en injektion i ögat (intravitreal injektion).

Före injektionen kommer läkaren att använda en desinficerande ögontvätt för att noggrant rengöra ögat för att förhindra infektion. Läkaren ger dig också ögondroppar (lokalbedövning) för att bedöva ögat för att minska eller förhindra smärta i samband med injektionen.

Om man har missat att ge dig en dos av Eylea

Boka snarast möjligt ett nytt besök hos läkaren.

Innan behandlingen med Eylea stoppas

Tala med läkare innan du slutar med behandlingen. Om du slutar med behandlingen kan risken för synnedsättning öka och din syn kan försämrast.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Biverkningarna av en Eylea-injektion kan antingen bero på själva läkemedlet eller på injektionsproceduren och påverkar vanligen ögat.

Vissa biverkningar kan vara allvarliga

Kontakta omedelbart läkare om du märker något av följande:

- vanliga biverkningar som kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare
 - grumling av linsen (katarakt/grå starr)
 - ökat tryck i ögat
 - blödning i bakre delen av ögat (retinal blödning)
 - blödning inuti ögat (glaskroppsblödning).
- mindre vanliga biverkningar som kan förekomma hos 1 av 100 användare
 - vissa typer av grumling av linsen (subkapsulär/nukleär katarakt)

- avlossning, bristning eller blödning i det ljuskänsliga skiktet i bakre delen av ögat, vilket ger ljusblixtar med synfläckar som ibland utvecklas till synnedsättning (näthinneavlossning eller ruptur).

Övriga eventuella biverkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- allergiska reaktioner
- rörliga fläckar i synfältet (grumlingar)
- avlossning av den gelliknande substansen i ögat (glaskroppsavlossning)
- försämrad synskärpa
- ögonsmärta
- blödning i ögat (konjunktival blödning)
- skada på det främre genomskinliga skiktet av ögongloben framför iris (punktuell keratit, skrubbsår på hornhinnan).

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- avlossning eller bristning i ett av skikten i ögats bakre del vilket ger ljusblixtar med synfläckar och kan ibland utvecklas till förlust av synen (ruptur/avlossning av det retinala pigmentepitelet)
- inflammation i iris, andra delar av ögat eller den gelliknande substansen i ögat (uveit, irit, iridocyklit, vitrit)
- vissa typer av grumling av linsen (kortikal katarakt)
- skada på det främre skiktet av ögongloben (korneal erosion)
- dimsyn
- ögonsmärta vid injektionsstället
- känsla av att ha något främmande i ögat
- ökat tårflöde
- blödning vid injektionsstället
- röda ögon
- linsgrumling
- svullna ögonlock
- rodnad i ögat (okulär hyperemi)
- irritation vid injektionsstället
- degenerering av det ljuskänsliga membranet i ögats bakre del (retinal degeneration)
- svullnad av det främre skiktet av ögongloben (hornhinneödem).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- blindhet
- allvarlig inflammation eller infektion i ögat (endoftalmit)
-
- ögonlocksirritation.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- inflammation i den vita delen av ögat i samband med rodnad och smärta (sklerit).

Utöver de ovanstående kan följande biverkningar förekomma:

- onormal känsla i ögat
- skada på ytan av ögats genomskinliga främre skikt (korneal epiteldefekt)
- inflammation i andra delar av ögat (ljusväg i främre kammaren)
- linsgrumling, grumling av linsen på grund av skada (traumatisk katarakt)
- var i ögat (hypopyon)
- allvarliga allergiska reaktioner.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Eylea ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Får ej frysas.
- Förvara den förfyllda sprutan i dess blister i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
- Före användning kan det öppnade blistret förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är aflibercept. 1 ml lösning innehåller 114,3 mg/ml aflibercept. Varje förfylld spruta innehåller 0,184 ml. Denna mängd räcker till en enkel dos på 0,07 ml innehållande 8 mg aflibercept.
- Övriga innehållsämnen är: sackaros, argininhydroklorid, histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, polysorbit 20, vatten för injektionsvätskor.

Se ”Eylea innehåller polysorbit 20” i avsnitt 2 för mer information.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Eylea 114,3 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta är en injektionsvätska, lösning (injektion). Lösningen är färglös till blekt gul.

Förpackningsstorlek: 1 förfylld spruta.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 8565

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ: +30-210-61 87 500

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353-1-216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 8000

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +37 05 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36 14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +35 621 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386 (0)1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

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

Sverige

Bayer AB

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

För lokal information, skanna här för att öppna webbsidan <https://www.pi.bayer.com/eylea4>.
QR-koden länkar till bipacksedeln.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Den förfyllda sprutan med OcuClick doseringssystem är endast avsedd för engångsbruk i ett öga. Extraktion av flera doser från en förfylld spruta med OcuClick doseringssystem kan öka risken för kontamination och efterföljande infektion.

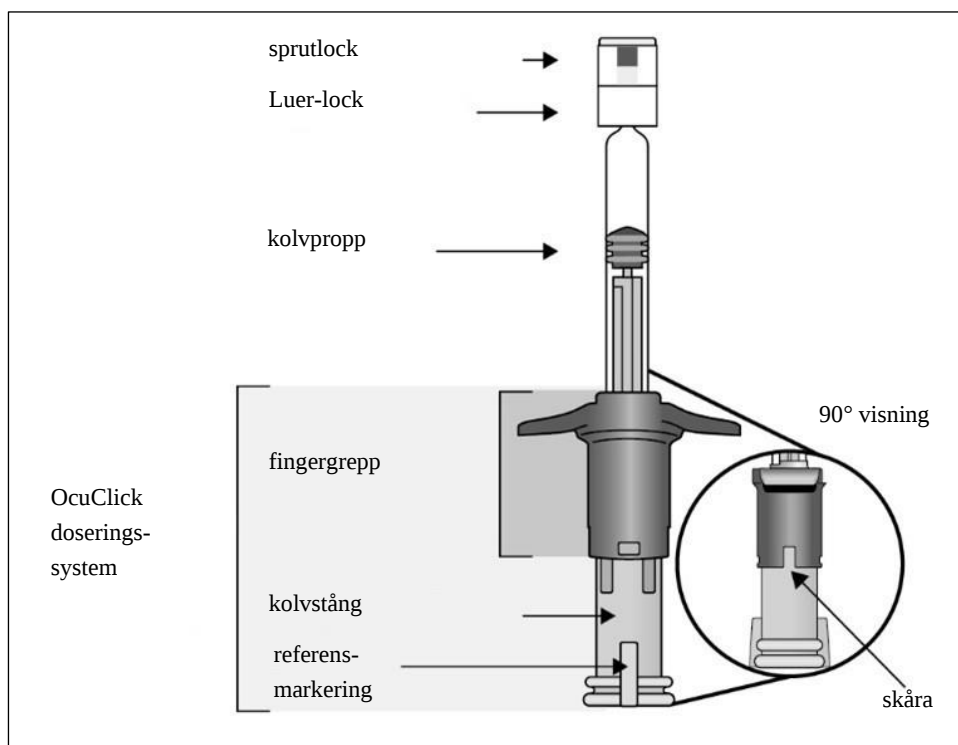
Använd inte om förpackningen eller dess komponenter har passerat utgångsdatum, är skadade eller har manipulerats.

Kontrollera etiketten på den förfyllda sprutan med OcuClick doseringssystem för att säkerställa att styrkan på Eylea är den du avser att använda. För 8 mg-dosen måste Eylea 114,3 mg/ml förfylld spruta användas.

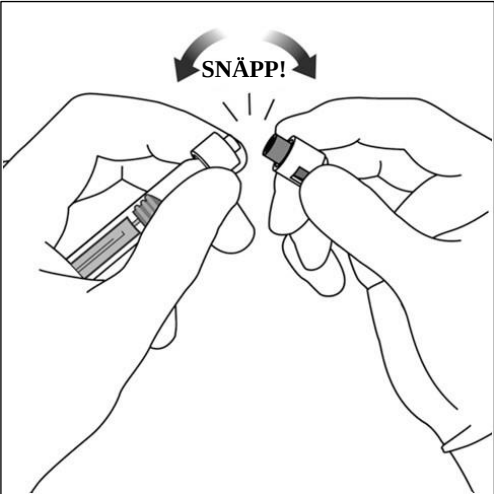
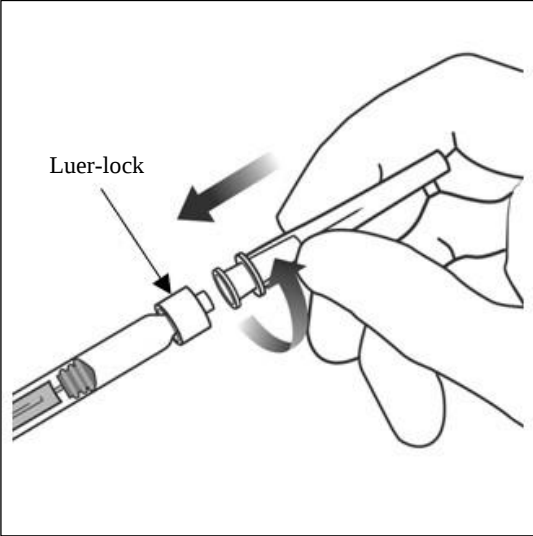
Den intravitreal injektionen ska utföras med en 30 G × ½ inch injektionsnål (medföljer inte).

Användning av en nål med en mindre storlek (högre gauge) än den rekommenderade 30 G × ½ inch injektionsnålen kan leda till högre injektionstryck.

Beskrivning av förfylld spruta med integrerat OcuClick doseringssystem

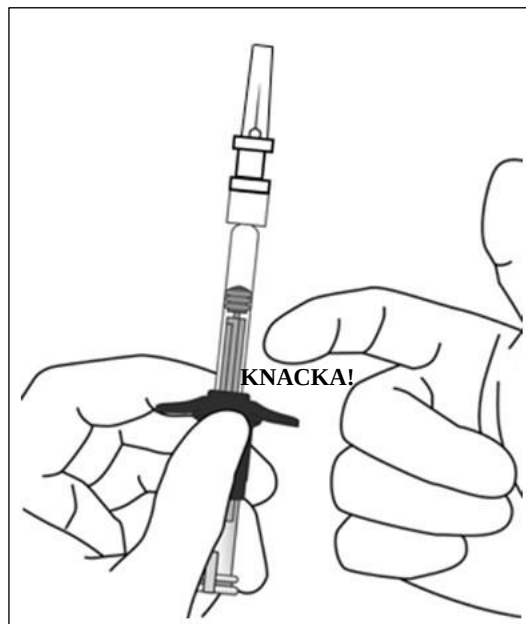


1.	Förbered När du är redo att administrera Eylea 114,3 mg/ml, öppna kartongen och ta ut det sterila blistret. Öppna blistret försiktigt för att garantera att innehållet förblir sterilt. Låt sprutan ligga i den sterila brickan tills du är redo att montera injektionsnålen. Använd aseptisk teknik för att utföra steg 2-9.
2.	Ta ut sprutan Ta ut sprutan ur det sterila blistret.

3.	Inspektera spruta och injektionsvätska, lösning Använd inte den förfyllda sprutan om - partiklar, grumligheter eller missfärgningar är synliga - någon del av den förfyllda sprutan med OcuClick doseringssystem är skadad eller lös - sprutlocket har lossnat från Luer-lock.
4.	Snäpp av sprutlocket Snäpp av (vrid inte av) sprutlocket genom att hålla sprutan i den ena handen och sprutlocket mellan tummen och pekfingret i den andra handen. Observera: Dra inte tillbaka kolvstången. 
5.	Montera nålen Vrid fast 30 G × ½ inch injektionsnålen ordentligt på Luer-lock-sprutans spets. 

6. Ta bort luftbubblor

Håll sprutan med nålen pekande uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt.

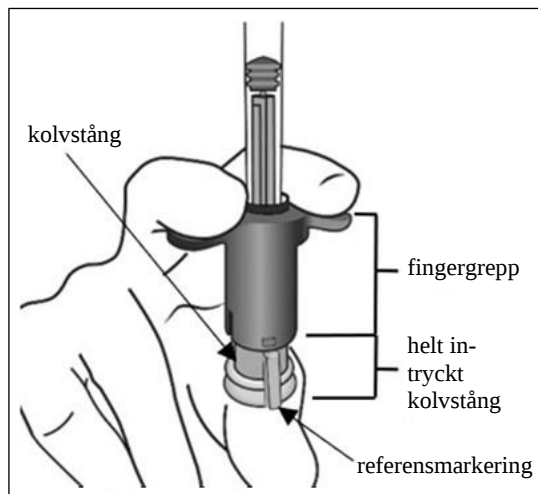
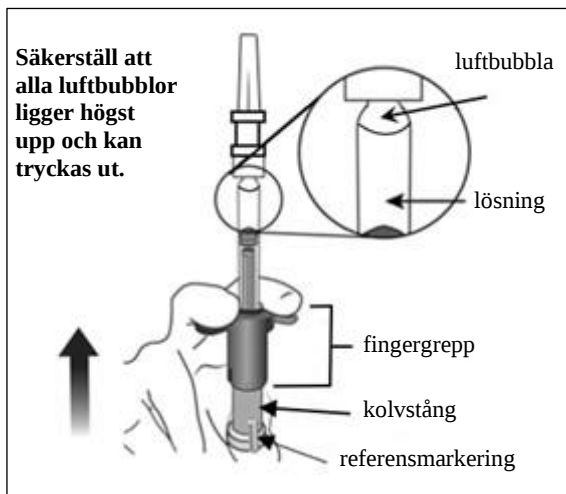


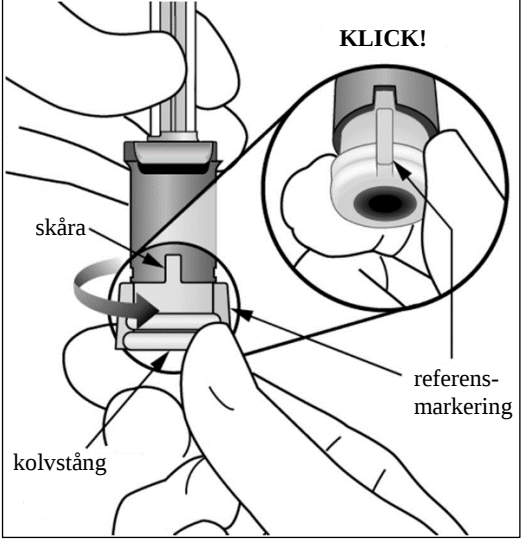
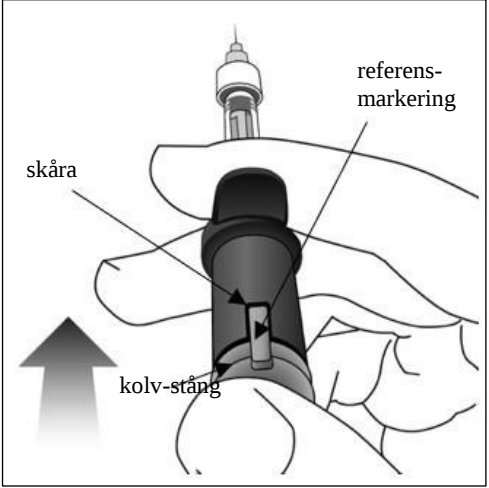
7. Ta bort luft och överskottsvolym (prima)

Sprutan har ingen doseringslinje eftersom den är utformad för att mekaniskt ställa in dosen enligt beskrivningen nedan.

Priming och inställning av dosen måste ske med följande steg.

Ta bort alla luftbubblor och allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolvstången (vänster bild nedan) tills det tar stopp, dvs. när referensmarkeringen på kolvstången når fingergreppet (höger bild nedan).



8.	Ställ in dosen Vrid änden på kolvstången 90 grader medurs eller moturs, tills referensmarkeringen på kolvstången är i linje med skåran. Du kan höra ett "klick". Observera: Nu är sprutan redo för dosering. Tryck inte ned kolvstången innan dosen ska injiceras i ögat. 
9.	Administrera injektionen För in nålen i det okulära injektionsstället. Injicera lösningen genom att trycka ned kolvstången tills det tar stopp, dvs. tills referensmarkeringen är helt införd i skåran. Tryck inte mer när referensmarkeringen är införd i skåran. Det är normalt att se en liten mängd restlösning i sprutan. 
10.	Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsadministrering och engångsbruk. Efter injektionen ska den förfyllda sprutan kasseras i en behållare för stickande/skärande avfall.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.