

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 40 mg aflibercept*.

1 ferdigfylt sprøyte inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,09 ml, som tilsvarer minst 3,6 mg aflibercept. Dette gir en enkeltdose til administrering på 0,05 ml som inneholder 2 mg aflibercept hos voksne pasienter eller en enkeltdose på 0,01 ml som inneholder 0,4 mg aflibercept hos premature spedbarn.

*Fusjonsprotein som består av deler av ekstracellulære domener av human VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor)-reseptor 1 og -2, koblet til Fc-delen av humant IgG1 og produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon)

Oppløsningen er en klar, fargeløs til svakt gul og isoosmotisk oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Eylea er indisert til behandling av

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) (se pkt. 5.1)
- nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO) (se pkt. 5.1)
- nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME) (se pkt. 5.1)
- nedsatt syn som følge av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se pkt. 5.1).

Eylea er indisert til premature spedbarn for behandling av

- Prematuritetsretinopati (ROP) med sone I (stadie 1+, 2+, 3 eller 3+), sone II (stadie 2+ eller 3+) eller AP-ROP (aggressiv posterior ROP)-sykdom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Eylea skal kun brukes til intravitreal injeksjon.

Eylea skal kun administreres av en kvalifisert lege med erfaring med intravitreal injeksjon.

Dosering

våt AMD

Den anbefalte dosen av Eylea er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 0,05 ml.

Behandling med Eylea initieres med én injeksjon per måned i tre påfølgende måneder, deretter forlenges injeksjonsintervallet til to måneder.

Legen vil gjøre en vurdering av syn og/eller anatomi og på bakgrunn av dette bestemme om injeksjonsintervallet på to måneder skal opprettholdes eller utvides ytterligere med trinn på 2 eller 4 uker for å opprettholde stabile resultater på syn og/eller anatomi (treat-and-extend doseringsregime). Dersom syn og/eller anatomi forverres bør injeksjonsintervallet forkortes deretter.

Det kreves ikke oppfølging mellom injeksjonene. Legen skal vurdere behovet for hyppigere kontroller enn planlagte legetimer for injeksjonene.

Injeksjonsintervaller lengre enn 4 måneder eller kortere enn 4 uker er ikke undersøkt (se pkt. 5.1).

Makulaødem sekundært til RVO (grenvene RVO eller sentralvene RVO)

Den anbefalte dosen av Eylea er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 0,05 ml.

Etter den første injeksjonen gis behandlingen månedlig. Intervallet mellom to doser bør ikke være kortere enn én måned.

Dersom resultater på syn og anatomi viser at pasienten ikke har nytte av fortsatt behandling, skal Eylea seponeres.

Månedlig behandling fortsetter inntil maksimal synsskarphet oppnås og/eller inntil det ikke er tegn på sykdomsaktivitet. Det kan være behov for tre eller flere påfølgende månedlige injeksjoner.

Behandling kan deretter fortsette med et “treat-and-extend”-regime med gradvis økende injeksjonsintervaller for å opprettholde stabile resultater på syn og anatomi. Det er imidlertid utilstrekkelige data til å kunne angi lengden på disse intervallene. Dersom resultater på syn og anatomi blir dårligere, bør injeksjonsintervallet forkortes deretter.

Plan for oppfølging og behandling bestemmes av behandlende lege og baseres på pasientens individuelle respons.

Overvåking av sykdomsaktivitet kan omfatte klinisk undersøkelse, funksjonstester eller avbildningsteknikker (f.eks. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Diabetisk makulaødem

Den anbefalte dosen av Eylea er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 0,05 ml.

Behandling med Eylea initieres med én injeksjon per måned i fem påfølgende måneder, deretter gis én injeksjon annenhver måned.

Basert på legens vurdering av resultater på syn og/eller anatomi, kan injeksjonsintervallet opprettholdes på 2 måneder eller tilpasses individuelt, f.eks. med et “treat-and-extend”-doseringsregime, hvor injeksjonsintervallene vanligvis økes i intervaller på to uker for å opprettholde stabile resultater på syn og/eller anatomi. Det finnes begrensede data om behandlingsintervaller som er lenger enn 4 måneder. Dersom resultater på syn og anatomi blir dårligere, bør injeksjonsintervallet forkortes deretter. Behandlingsintervaller kortere enn 4 uker har ikke blitt undersøkt (se pkt. 5.1).

Plan for oppfølging skal bestemmes av behandlende lege.

Dersom resultater på syn og anatomi tyder på at pasienten ikke har nytte av fortsatt behandling, bør Eylea seponeres.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Den anbefalte dosen av Eylea er én enkelt intravitreal injeksjon med 2 mg aflibercept, tilsvarende 0,05 ml.

Ytterligere doser kan administreres hvis resultater på syn og/eller anatomi indikerer at sykdommen

vedvarer. Tilbakefall bør behandles som en ny manifestasjon av sykdommen.

Plan for oppfølging bestemmes av behandlende lege.

Intervallet mellom to doser bør ikke være kortere enn én måned.

Prematuritetsretinopati (ROP)

Den anbefalte dosen for Eylea er en enkelt intravitreal injeksjon på 0,4 mg aflibercept tilsvarende 0,01 ml.

Behandling av ROP startes med en enkelt injeksjon per øye og kan gis bilateralt samme dag. Totalt kan opptil 2 injeksjoner per øye gis innen 6 måneder etter behandlingsstart dersom det er tegn på sykdomsaktivitet. Behandlingsintervallet mellom de 2 dosene injisert i samme øye bør være minst 4 uker.

Spesielle populasjoner

Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier med Eylea hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

Tilgjengelige data tyder ikke på at det er noe behov for dosejustering av Eylea hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Eldre

Det er ikke nødvendig å ta spesielle forholdsregler. Det er begrenset erfaring med DME hos pasienter som er eldre enn 75 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Eylea hos barn og ungdom under 18 år for behandling av andre indikasjoner enn ROP har ikke blitt undersøkt (se pkt. 4.4). Bruk av Eylea er ikke relevant for den pediatriske populasjonen ved indikasjonene våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

Administrasjonsmåte

Intravitreale injeksjoner skal utføres i henhold til medisinske standarder og gjeldende retningslinjer av en kvalifisert lege med erfaring med intravitreal injeksjon. Generelt skal det sørges for adekvat anestesi og aseptiske forhold, inkludert topisk bredspektret mikrobicid (f.eks. påføring av povidonjod på periokulær hud, øyelokk og okulær overflate). Kirurgisk desinfeksjon av hender, sterile hansker, en steril duk og et sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende) anbefales.

Umiddelbart etter den intravitreale injeksjonen skal pasienten overvåkes mht. økning i det intraokulære trykket. Egnert overvåking kan bestå av kontroll av perfusjon av synsnervehodet eller tonometri. Hvis det er nødvendig skal sterilt utstyr for parasentese være tilgjengelig.

Etter intravitreal injeksjon skal voksne pasienter anmodes om å umiddelbart rapportere symptomer som kan tyde på endoftalmitt (f.eks. øyesmerter, rødhet i øyet, fotofobi, tåkesyn).

Pasienter med ROP skal observeres av helsepersonell for alle tegn som tyder på endoftalmitt (f.eks. rødhet/irritasjon av øyet, øyeutflod, hevelse i øyelokket, fotofobi).

Foreldre og omsorgspersoner skal også anmodes om å observere og umiddelbart rapportere alle tegn som tyder på endoftalmitt.

Hver ferdigfylte sprøyte skal kun brukes til behandling av ett enkelt øye. Å bruke en ferdigfylt sprøyte til å gi flere doser kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Voksne

Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml injeksjonsvæske, oppløsning). Hele mengden ekstraherbart volum i sprøyten er den mengden

som kan presses ut av sprøyten, og hele denne mengden skal ikke brukes. For Eylea ferdigfylt sprøyte er det ekstraherbare volumet minst 0,09 ml. **Overflødig volum må fjernes før injisering av den anbefalte dosen** (se pkt. 6.6).

Injeksjon av hele volumet i den ferdigfylte sprøyten kan føre til overdosering. For å fjerne luftbobler sammen med overflødig legemiddel, presses stampelet sakte inn **inntil basen på det avrundede stampelet (ikke tuppen av stampelet) er på linje med doseringsstreken på sprøyten** (tilsvarer 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept) (se pkt. 4.9 og 6.6).

Injeksjonskanylen bør settes 3,5–4,0 mm bak limbus og inn i glasslegemet, unngå den horisontale meridianen og sikt mot midten av øyeeplet. Deretter injiseres injeksjonsvolumet på 0,05 ml. Et annet skleralt injeksjonssted bør brukes ved påfølgende injeksjoner.

Etter injeksjonen skal eventuelt ubrukt legemiddel kastes.

Pediatrisk populasjon

For behandling av premature spedbarn må PICLEO pediatrisk doseringsutstyr brukes i kombinasjon med den ferdigfylte sprøyten til administrering av en enkeltdose på 0,4 mg aflibercept (tilsvarer 0,01 ml injeksjonsvæske, oppløsning) (se pkt. 6.6).

Injeksjonskanylen skal settes inn i øyet 1,0 til 2,0 mm fra limbus med kanylen pekende mot synsnerven.

Etter injeksjonen skal eventuelt ubrukt legemiddel kastes.

For håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet aflibercept eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Aktiv eller mistenkt okulær eller periokulær infeksjon. Aktiv alvorlig intraokulær betennelse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Reaksjoner forbundet med intravitreale injeksjoner

Intravitreale injeksjoner, inkludert injeksjoner med Eylea, har vært forbundet med endoftalmitt, intraokulær betennelse, regmatogen netthinnelesning, netthinnerift, iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Passende aseptiske injeksjonsteknikker må alltid brukes ved administrering av Eylea. I tillegg skal pasientene følges opp i uken etter injeksjonen for å kunne gi tidlig behandling dersom en infeksjon oppstår.

Voksne pasienter skal anmodes om umiddelbart å rapportere alle symptomer som tyder på endoftalmitt eller noen av de ovennevnte hendelsene.

Pasienter med ROP skal observeres av helsepersonell for alle tegn som tyder på endoftalmitt (f.eks. rødhet/irritasjon av øyet, øyeutflod, hevelse i lokket, fotofobi).

Foreldre og omsorgspersoner skal også instrueres om å observere og umiddelbart rapportere alle tegn som tyder på endoftalmitt.

Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml) for voksne pasienter. Overflødig volum må fjernes før administrering (se pkt. 4.2 og 6.6). Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 0,4 mg (tilsvarer 0,01 ml) for premature spedbarn (se pkt. 6.6). Den ferdigfylte sprøyten må brukes i kombinasjon med PICLEO

pediatrisk doseringsenhet for å unngå et høyere volum enn anbefalt som kan resultere i økt intraokulært trykk (se pkt. 4.9 og 6.6).

Økt intraokulært trykk er sett i løpet av 60 minutter etter intravitreal injeksjon, inkludert injeksjon med Eylea (se pkt. 4.8). Spesielle forholdsregler er nødvendig hos pasienter med dårlig kontrollert glaukom (Eylea skal ikke injiseres dersom det intraokulære trykket er ≥ 30 mmHg). I alle tilfeller skal både det intraokulære trykket og perfusjonen av synsnervehodet derfor overvåkes og behandles på egnet måte.

Immunogenitet

Da dette er et terapeutisk protein, er det et potensiale for immunogenitet ved bruk av Eylea (se pkt. 4.8). Pasientene bør anmodes om å rapportere ethvert tegn eller symptom på intraokulær betennelse, f.eks. smerter, fotofobi eller rødhet, da dette kan være kliniske tegn som skyldes overfølsomhet.

Systemiske effekter

Systemiske bivirkninger som ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hendelser har vært rapportert etter intravitreal injeksjon med VEGF-hemmere, og det er en teoretisk risiko for at disse kan være forbundet med VEGF-hemming. Det er begrensede data vedrørende sikkerhet ved behandling av pasienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV som har hatt slag eller transitorisk iskemisk angrep eller myokardinfarkt i løpet av de siste 6 månedene. Det må utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter.

Annet

Som for andre intravitreale anti-VEGF-behandlinger for AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV gjelder også følgende:

- Sikkerhet og effekt av Eylea-behandling med administrering til begge øyne samtidig er ikke systematisk undersøkt (se pkt. 5.1). Dersom bilateral behandling utføres samtidig kan dette føre til økt systemisk eksponering, noe som kan øke risikoen for systemiske bivirkninger.
- Samtidig bruk av andre legemidler med anti-VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor) Det er ingen data tilgjengelig på samtidig bruk av Eylea med andre legemidler med anti-VEGF (systemiske eller okulære).
- Risikofaktorer forbundet med utvikling av rift i retinalt pigmentepitel etter anti-VEGF-behandling av våt AMD, inkluderer en omfattende og/eller høy grad av retinal pigmentepitelløsning. Når behandling med Eylea innledes skal forsiktighet utvises hos pasienter med disse risikofaktorene for rifter i retinalt pigmentepitel.
- Behandling skal ikke gis til pasienter med regmatogen netthinneløsning eller hull i makula av grad 3 eller 4.
- Ved skader på retina skal dosen holdes tilbake, og behandling skal ikke gjenopptas inntil skaden er tilstrekkelig helet.
- Dosen skal holdes tilbake og behandlingen skal ikke gjenopptas tidligere enn neste planlagte behandling i tilfeller med:
 - en reduksjon i optimalt korrigert synsskarphet (BCVA) med ≥ 30 bokstaver sammenlignet med siste vurdering av synsskarphet
 - en subretinal blødning sentralt i fovea, eller hvis omfanget av blødningen er ≥ 50 % av det totale lesjonsområdet.
- Dosen skal holdes tilbake i 28 dager før og/eller etter utført eller planlagt intraokulær kirurgi.
- Eylea må ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier den mulige risikoen for fosteret (se pkt. 4.6).
- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter siste intravitreale injeksjon av aflibercept (se pkt. 4.6).
- Det er begrenset erfaring med behandling av pasienter med iskemisk CRVO og BRVO. Behandlingen anbefales ikke hos pasienter som har kliniske tegn på irreversibelt, iskemisk synstap.

Pediatrisk populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene for voksne gjelder også for premature spedbarn med ROP. Den langsiktige sikkerhetsprofilen hos premature spedbarn har ikke blitt fastslått.

Populasjoner med begrensede data

Det er kun begrenset erfaring med behandling av personer med DME som følge av diabetes type I eller hos diabetiske pasienter med en HbA1c over 12 % eller med proliferativ diabetisk retinopati. Eylea har ikke blitt undersøkt hos pasienter med aktive systemiske infeksjoner eller hos pasienter som også har øyelidelser som netthinneløsning eller maculahull. Det er heller ingen erfaring med behandling med Eylea hos diabetiske pasienter med ukontrollert hypertensjon. Denne mangelen på informasjon må vurderes av legen ved behandling av slike pasienter.

Det er ingen erfaring med behandling av myopisk CNV med Eylea hos ikke-asiatiske pasienter, pasienter som tidligere har fått behandling for myopisk CNV eller pasienter med ekstrafoveale lesjoner.

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Bruk av fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin i tillegg til Eylea er ikke undersøkt, og en sikkerhetsprofil er derfor ikke fastslått.

Pediatrisk populasjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter siste intravitreale injeksjon av aflibercept (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av aflibercept hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3).

Selv om den systemiske eksponeringen etter okulær administrering er svært lav, bør Eylea ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Basert på svært begrensede humane data, kan aflibercept skilles ut i morsmelk hos mennesker i lave nivåer. Aflibercept er et stort proteinmolekyl og mengden legemiddel som absorberes av spedbarnet forventes å være minimal. Effekten av aflibercept på et nyfødt/spedbarn som ammes er ukjent.

Som en forholdsregel anbefales ikke amming under bruk av Eylea.

Fertilitet

Resultater fra dyrestudier med høy systemisk eksponering tyder på at aflibercept kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3). Slike effekter forventes ikke etter okulær administrering med svært lav systemisk eksponering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Injeksjon med Eylea har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner pga. mulige midlertidige synsforstyrrelser forbundet med enten injeksjonen eller øyeundersøkelsen. Pasienten skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner før synet er tilfredsstillende igjen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 3102 pasienter utgjorde sikkerhetspopulasjonen i de åtte fase III-studiene. Av disse ble 2501 pasienter behandlet med den anbefalte dosen på 2 mg.

Det ble sett alvorlige okulære bivirkninger i studieøyet forbundet med injeksjonsprosedyren i færre enn 1 av 1900 intravitreale injeksjoner med Eylea, og omfattet blindhet, endoftalmitt, netthinneløsning, traumatisk katarakt, katarakt, glasslegemeblødning, glasslegemeløsning og økt intraokulært trykk (se pkt. 4.4).

De hyppigst observerte bivirkningene (hos minst 5 % av pasientene behandlet med Eylea) var konjunktivalblødning (25 %), retinalblødning (11 %), nedsatt synsskarphet (11 %), øyesmerter (10 %), katarakt (8 %), økt intraokulært trykk (8 %), glasslegemeløsning (7 %) og flytende flekker i synsfeltet (7 %).

Bivirkninger i tabellform

Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor inkluderer alle bivirkninger fra de åtte fase III-studiene for indikasjonene våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV som antas å ha mulig årsakssammenheng med injeksjonsprosedyren eller legemidlet.

Bivirkningene er oppført etter organklasser og frekvens ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Alle rapporterte bivirkninger som oppstod eller ble forverret under behandling hos pasienter i fase III-studier (samlede data fra fase III-studiene for indikasjonene våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV) eller etter markedsføring

Organklassesytem	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet***	
Øyesykdommer	Nedsatt synsskarphet, retinal-blødning, konjunktival-blødning, øyesmerte	Rift i retinalt pigmentepitel*, retinal pigmentepitelløsning, degenerering av netthinnen, glasslegemeblødning, katarakt, kortikal katarakt, kjernekatarrakt, subkapsulær katarakt, hornhinneerosjon, hornhinneabrasjon, økt intraokulært trykk, tåkesyn, flytende flekker i synsfeltet, glasslegemeløsning, smerte på injeksjonsstedet, følelse av fremmedlegeme i øyet, økt tåreutskillelse, øyelokkødem, blødning på injeksjonsstedet, punktkeratitt, konjunktival hyperemi, okulær hyperemi	Endoftalmitt**, netthinneløsning, netthinnerift, iritt, uveitt, iridosyklitt, opasitet i linsen, skader på hornhinnens epitel, irritasjon på injeksjonsstedet, unormal følelse i øyet, øyelokkirritasjon, "flare" i fremre kammer, hornhinneødem	Blindhet, traumatisk katarakt, vitritt, hypopyon

* Tilstander som er kjent å være forbundet med våt AMD. Kun observert i våt AMD-studiene.

** Endoftalmitt, positiv kultur og negativ kultur

***Etter markedsføring er det rapportert overfølsomhet, inkludert utslett, kløe, urtikaria og isolerte tilfeller av anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I fase III-studiene med våt AMD var det en økt insidens av konjunktivalblødning hos pasienter som fikk antitrombotiske midler. Denne økte insidensen var tilsvarende for pasienter behandlet med ranibizumab og Eylea.

Arterielle tromboemboliske hendelser er bivirkninger som kan være forbundet med systemisk VEGF-hemming. Det er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hendelser, inkludert slag og myokardinfarkt, etter intravitreal bruk av VEGF-hemmere.

Det ble observert en lav insidens av arterielle tromboemboliske hendelser i kliniske studier med Eylea hos pasienter med AMD, DME, RVO, myopisk CNV og ROP. Det ble ikke sett noen betydelig

forskjell på tvers av indikasjonene mellom gruppene behandlet med aflibercept og de respektive gruppene de ble sammenlignet med.

Som for alle terapeutiske proteiner kan det utvikles immunogenitet ved bruk av Eylea.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten av Eylea for behandling av ROP ble evaluert i en 6-måneders fase III-studie, som inkluderte 75 premature spedbarn behandlet med aflibercept 0,4 mg ved baseline. Den langsiktige sikkerhetsprofilen hos premature spedbarn har ikke blitt fastslått.

Bivirkninger rapportert hos mer enn én pasient behandlet med aflibercept 0,4 mg var netthinneblødning, netthinneblødning, konjunktivalblødning, blødning på injeksjonsstedet, økt intraokulært trykk og øyelokkødem.

Bivirkninger etablert for voksne indikasjoner anses gjeldende for premature spedbarn med ROP, men ikke alle ble observert i fase III-studien.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier er doser på opptil 4 mg i månedlige intervaller blitt brukt og i isolerte tilfeller har det forekommet overdoser med 8 mg.

Overdosering med økt injeksjonsvolum kan øke det intraokulære trykket. Ved overdose skal derfor det intraokulære trykket overvåkes, og hvis det anses som nødvendig av behandlende lege, skal adekvat behandling innledes (se pkt. 6.6).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler / Antineovaskulariserende midler
ATC-kode: S01L A05

Aflibercept er et rekombinant fusjonsprotein som består av deler av ekstracellulære domener av human VEGF-reseptor 1 og -2, koblet til Fc-delen av humant IgG1.

Aflibercept er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept virker som en løselig "lokke"-reseptor som binder VEGF-A og placentale vekstfaktor (PIGF) med høyere affinitet enn deres naturlige reseptorer, og kan dermed hemme bindingen og aktiveringen av disse beslektede VEGF-reseptorene.

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vekstfaktor-A (VEGF-A) og placentale vekstfaktor (PIGF) tilhører VEGF-familien av angiogene faktorer som kan virke som potente mitogene, kjemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF virker via to tyrosinkinasereseptorer, VEGFR-1 og VEGFR-2, som finnes på overflaten av endotelceller. PIGF bindes kun til VEGFR-1, som også finnes på overflaten av leukocytter. For høy aktivering av disse reseptorene av VEGF-A kan føre til patologisk neovaskularisering og for høy vaskulær permeabilitet. PIGF kan synergere med VEGF-A i

disse prosessene, og er også kjent for å fremme leukocytinfiltrering og vaskulær inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

Våt AMD

Våt AMD kjennetegnes ved patologisk koroidal neovaskularisering (CNV). Lekkasje av blod og væske fra CNV kan forårsake fortykkelse av retina eller retinalt ødem og/eller sub-/intraretinal blødning, noe som fører til tap av synsskarphet.

Hos pasienter behandlet med Eylea (én injeksjon per måned i tre påfølgende måneder, etterfulgt av én injeksjon annenhver måned) ble sentral netthinnetykkelse (CRT) redusert like etter at behandling var innledet, og gjennomsnittlig størrelse på CNV-lesjon ble redusert, noe som samsvarer med resultatene som er sett med ranibizumab 0,5 mg hver måned.

I VIEW1-studien var det en gjennomsnittlig reduksjon i CRT målt ved optisk koherens tomografi (OCT) (-130 og -129 mikrometer i uke 52 for gruppen som fikk henholdsvis Eylea 2 mg annenhver måned og ranibizumab 0,5 mg hver måned). Også i uke 52 var det gjennomsnittlige reduksjoner i CRT i VIEW2-studien målt ved OCT (-149 og -139 mikrometer for gruppen som fikk henholdsvis Eylea 2 mg annenhver måned og ranibizumab 0,5 mg hver måned). Reduksjonen av størrelsen av CNV-lesjonen og CRT ble vanligvis opprettholdt i studienes andre år.

ALTAIR-studien utført hos japanske pasienter med ikke tidligere behandlet våt AMD viste tilsvarende resultater som VIEW-studiene med initielt månedlige injeksjoner med 2 mg Eylea i 3 måneder, etterfulgt av én injeksjon etter ytterligere 2 måneder og deretter et "treat-and-extend"-doseringsregime med ulike injeksjonsintervaller (intervallet justeres med to eller fire uker) med opptil maksimalt 16 ukers intervall i henhold til forhåndsspesifiserte kriterier. I uke 52 var gjennomsnittlig reduksjon i CRT målt ved OCT på -134,4 og -126,1 mikrometer i gruppene som ble justert med henholdsvis to uker og fire uker. Andelen pasienter uten væske på OCT i uke 52 var 68,3 % og 69,1 % i gruppene som ble justert med henholdsvis to uker og fire uker. Reduksjon i CRT ble generelt opprettholdt i begge behandlingsarmene i ALTAIR-studiens andre år.

ARIES-studien ble designet for å undersøke "non-inferiority" for et "treat-and-extend"-doseringsregime med Eylea 2 mg som ble innledet etter administrering av 3 initielle månedlige injeksjoner og en ytterligere injeksjon etter 2 måneder vs. et "treat-and-extend"-doseringsregime som ble innledet etter ett års behandling. For pasientene som hadde behov for en hyppigere dosering enn hver åttende uke (Q8) minst én gang i løpet av studien, forble CRT høyere. Gjennomsnittlig reduksjon i CRT fra baseline til uke 104 var -160,4 mikrometer, og var sammenlignbar med CRT hos de pasientene som ble behandlet hver åttende uke (Q8) eller med mindre hyppigere intervaller.

Makulaødem sekundært til CRVO og BRVO

Ved CRVO og BRVO oppstår retinal iskemi og signaliserer frigjøring av VEGF, som destabiliserer de okkluderende celleforbindelsene, og fremmer proliferasjon av endotelceller. Oppregulering av VEGF er forbundet med nedbryting av blod-retinabarrieren, økt vaskulær permeabilitet, retinaødem og neovaskulariseringskomplikasjoner.

Hos pasienter behandlet med 6 påfølgende månedlige injeksjoner med Eylea 2 mg ble det observert en jevn, rask og kraftig morfologisk respons (målt ved forbedring i gjennomsnittlig CRT). I uke 24 var reduksjonen i CRT statistisk bedre enn kontrollen i alle de tre studiene (COPERNICUS i CRVO: -457 vs. -145 mikrometer, GALILEO i CRVO: -449 vs. -169 mikrometer, VIBRANT i BRVO: -280 vs. -128 mikrometer). Denne reduksjonen i CRT fra baseline ble opprettholdt til slutten av hver studie, uke 100 i COPERNICUS, uke 76 i GALILEO, og uke 52 i VIBRANT.

Diabetisk makulaødem

Diabetisk makulaødem oppstår som følge av diabetisk retinopati og karakteriseres av økt

vasopermeabilitet og skade på netthinnens kapillærer, noe som kan resultere i tap av synsskarphet.

Hos pasienter behandlet med Eylea, der de fleste var klassifisert med diabetes type II, ble det sett en rask og kraftig respons i morfologi (CRT, DRSS-nivå).

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene ble det sett en statistisk signifikant større gjennomsnittlig reduksjon i CRT fra baseline til uke 52 hos pasienter som ble behandlet med Eylea enn i laserkontrollgruppen, med henholdsvis -192,4 og -181,3 mikrometer i 2Q8 Eylea-gruppene, og -66,2 og -73,3 mikrometer i kontrollgruppene. I uke 100 i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene var reduksjonen opprettholdt med henholdsvis -195,8 og -191,1 mikrometer i 2Q8 Eylea-gruppene og -85,7 og -83,9 mikrometer i kontrollgruppene.

I VIVID^{DME} og VISTA^{DME} ble en ≥ 2 -trinns bedring i DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Score) vurdert etter forhånds spesifiserte kriterier. DRSS-scoren var gradert hos 73,7 % av pasientene i VIVID^{DME} og 98,3 % av pasientene i VISTA^{DME}. I uke 52 ble det sett en ≥ 2 -trinns bedring i DRSS på 27,7 % og 29,1 % i Eylea 2Q8-gruppene, og 7,5 % og 14,3 % i kontrollgruppene. I uke 100 var prosentandelene henholdsvis 32,6 % og 37,1 % i Eylea 2Q8-gruppene og 8,2 % og 15,6 % i kontrollgruppene.

VIOLET-studien sammenlignet tre forskjellige doseringsregimer med Eylea 2 mg for behandling av DME etter minst ett års behandling ved faste intervaller, der behandling ble initiert med 5 påfølgende månedlige doser etterfulgt av dosering hver 2. måned. Ved uke 52 og uke 100 av studien, dvs. andre og tredje år med behandling, var de gjennomsnittlige endringene i CRT klinisk tilsvarende for «treat-and-extend» (2T&E), *pro re nata* (2PRN) og 2Q8, henholdsvis -2,1, 2,2 og -18,8 mikrometer ved uke 52 og 2,3, -13,9 og -15,5 mikrometer ved uke 100.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) er en vanlig årsak til synstap hos voksne med patologisk myopi. Det utvikles som en sårtilhelingsmekanisme som en følge av rupturer i Bruchs membran og er den hendelsen som kan gi størst skade på synet ved patologisk myopi.

Hos pasienter som ble behandlet med Eylea i MYRROR-studien (én injeksjon gitt ved behandlingsstart, med ytterligere injeksjoner gitt ved vedvarende sykdom eller tilbakefall), ble CRT redusert kort tid etter at behandlingen ble innledet, i favør av Eylea ved uke 24 (-79 mikrometer og -4 mikrometer for henholdsvis behandlingsgruppen med Eylea 2 mg og kontrollgruppen). Dette ble opprettholdt til og med uke 48. I tillegg ble gjennomsnittlig størrelse av CNV-lesjoner redusert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Våt AMD

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, multisenterstudier med aktiv kontroll hos pasienter med våt AMD (VIEW1 og VIEW2), der totalt 2412 pasienter ble behandlet og vurdert med hensyn til effekt (1817 med Eylea). Pasientene var i alderen 49 til 99 år, med en gjennomsnittsalder på 76 år. I disse kliniske studiene var ca. 89 % (1616/1817) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 63 % (1139/1817) var 75 år eller eldre. I hver studie ble pasientene tilfeldig tildelt 1 av 4 doseringsregimer i forholdet 1:1:1:1:

- 1) Eylea administrert som 2 mg hver 8. uke etter 3 innledende månedlige doser (Eylea 2Q8)
- 2) Eylea administrert som 2 mg hver 4. uke (Eylea 2Q4)
- 3) Eylea administrert som 0,5 mg hver 4. uke (Eylea 0,5Q4)
- 4) ranibizumab administrert som 0,5 mg hver 4. uke (ranibizumab 0,5Q4).

I det andre året av studiene fikk pasientene fortsatt dosen som de opprinnelig ble randomisert til, men etter et modifisert doseringsskjema ut fra resultater på syn og anatomi, med et maksimalt doseringsintervall på 12 uker som definert i protokollen.

I begge studiene var det primære endepunktet for effekt andelen av pasienter i per-protokoll-populasjonen som opprettholdt synet, dvs. tap av <15 bokstaver av synsskarphet i uke 52 fra baseline.

I VIEW1-studien opprettholdt 95,1 % av pasientene i Eylea 2Q8-gruppen synet i uke 52, sammenlignet med 94,4 % av pasientene i ranibizumab 0,5Q4-gruppen. I VIEW2-studien opprettholdt 95,6 % av pasientene i Eylea 2Q8-gruppen synet i uke 52, sammenlignet med 94,4 % av pasientene i ranibizumab 0,5Q4-gruppen. I begge studiene ble det vist at Eylea var ”non-inferior” og klinisk ekvivalent med ranibizumab 0,5Q4-gruppen.

Detaljerte resultater fra analysen av sammenslåtte data fra begge studiene er vist i tabell 2 og figur 1 nedenfor.

Tabell 2: Effekresultater i uke 52 (primæranalyse) og uke 96. Sammenslåtte data fra studiene VIEW1 og VIEW2^{B)}

Effekresultater	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg hver 8. uke etter 3 innledende månedlige doser) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg hver 4. uke) (N = 595)	
	Uke 52	Uke 96	Uke 52	Uke 96
Gjennomsnittlig antall injeksjoner fra baseline	7,6	11,2	12,3	16,5
Gjennomsnittlig antall injeksjoner fra uke 52 til 96		4,2		4,7
Andel pasienter med tap av <15 bokstaver fra baseline (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Forskjell ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	0,9 % (-1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3, 3,8) ^{F)}		
Gjennomsnittlig endring i BCVA, målt med ETDRS ^{A)} bokstavscore fra baseline	8,40	7,62	8,74	7,89
Forskjell i LS ^{A)} gjennomsnittlig endring (ETDRS-bokstaver) ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Andel pasienter med forbedring på ≥15 bokstaver fra baseline	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Forskjell ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

^{A)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA

PPS: Per-protokoll-populasjon

^{B)} Fullt analysesett (Full Analysis Set, FAS), siste observasjon (Last Observation Carried Forward, LOCF) for alle analyser bortsett fra andelen pasienter som opprettholdt synsskarphet i uke 52 i henhold til PPS

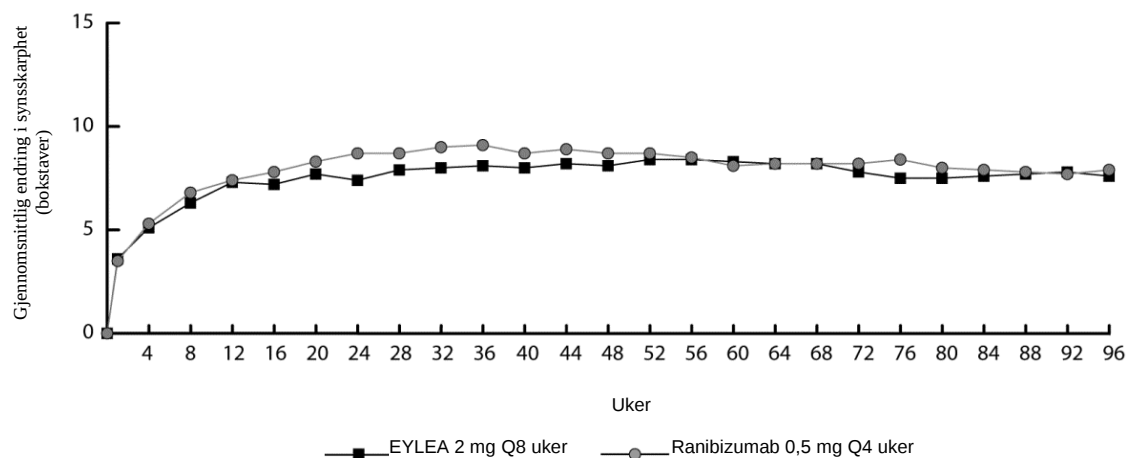
^{C)} Forskjellen er verdien i Eylea-gruppen minus verdien i ranibizumab-gruppen. En positiv verdi er i favør av Eylea.

^{D)} Konfidensintervall (KI) beregnet ved tilnærming til normalfordeling

^{E)} Etter innledende behandling med tre månedlige doser

^{F)} Et konfidensintervall som ligger helt over -10 % indikerer ”non-inferiority” for Eylea sammenlignet med ranibizumab

Figur 1. Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 96 for sammenslåtte data fra studiene View1 og View2



I analysen av sammenslåtte data fra VIEW1 og VIEW2 ble det vist at Eylea førte til klinisk betydningsfulle endringer fra baseline i prespesifisert sekundært endepunkt for effekt, spørreskjemaet National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), uten forskjeller fra ranibizumab av klinisk betydning. Omfanget av disse endringene samsvarer med det som er sett i publiserte studier, og som tilsvarer en forbedring på 15 bokstaver i BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

I det andre året av studiene ble effekten generelt opprettholdt til og med den siste vurderingen i uke 96, og 2-4 % av pasientene hadde behov for alle injeksjonene på månedlig basis, og en tredjedel av pasientene hadde behov for minst én injeksjon med et injeksjonsintervall på kun én måned.

Reduksjoner i gjennomsnittlig CNV-område var tydelig i alle dosegrupper i begge studiene.

Effektresultater i alle evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, kjønn, rase, synsskarphet ved baseline, lesjonstype, lesjonsstørrelse) i hver studie og i analysen av sammenslåtte data samsvarte med resultatene i de samlede populasjonene.

ALTAIR var en 96 ukers multisenter, randomisert, åpen studie med 247 japanske pasienter med ikke tidligere behandlet våt AMD, designet for å vurdere effekt og sikkerhet av Eylea med et “treat-and-extend”-doseringsregime med to ulike justeringer av intervallet (to uker og fire uker).

Alle pasientene fikk månedlige doser med 2 mg Eylea i 3 måneder, etterfulgt av én injeksjon etter ytterligere et intervall på 2 måneder. I uke 16 ble pasientene randomisert 1:1 i to behandlingsgrupper: 1) Eylea “treat-and-extend”-doseringsregime med justeringer av intervallet på to uker og 2) Eylea “treat-and-extend”-doseringsregime med justeringer av intervallet på fire uker. Forlengelse eller redusering av injeksjonsintervallet ble bestemt basert på kriterier for syn og/eller anatomi, som var definert i protokollen med et maksimalt injeksjonsintervall på 16 uker for begge gruppene.

Det primære endepunktet for effekt var gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 52. De sekundære endepunktene for effekt var andelen av pasienter som ikke tapte ≥ 15 bokstaver og andelen av pasienter som oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA fra baseline til uke 52.

I uke 52 oppnådde pasienter i “treat-and-extend”-armen med justeringer på to uker en gjennomsnittlig forbedring på 9,0 bokstaver fra baseline sammenlignet med 8,4 bokstaver for pasienter i gruppen med justeringer på fire uker [LS gjennomsnittlig endring i bokstaver (95 % KI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Andelen pasienter som ikke tapte ≥ 15 bokstaver i de to behandlingsarmene var tilsvarende (96,7 % i gruppen med justeringer på to uker og 95,9 % i gruppen med justeringer på fire uker). Andelen pasienter som oppnådde en forbedring på ≥ 15 bokstaver i uke 52 var 32,5 % i gruppen

med justeringer på to uker og 30,9 % i gruppen med justeringer på fire uker. Andelen pasienter som forlenget injeksjonsintervallet til 12 uker eller mer var 42,3 % i gruppen med justeringer på to uker og 49,6 % i gruppen med justeringer på fire uker. I tillegg ble intervallet forlenget til 16 uker hos 40,7 % av pasientene i gruppen med justeringer på fire uker. Ved siste legebesøk før uke 52 ble neste planlagte injeksjon satt opp med et intervall på 12 uker eller mer hos 56,8 % og 57,8 % av pasientene i gruppen med justeringer på henholdsvis to og fire uker.

I det andre året av studien ble effekten generelt opprettholdt til og med siste vurdering i uke 96. Gjennomsnittlig forbedring fra baseline var på 7,6 bokstaver i gruppen som ble justert med to uker og 6,1 bokstaver i gruppen som ble justert med fire uker. Andelen pasienter som forlenget injeksjonsintervallet til 12 uker eller mer var 56,9 % i gruppen som ble justert med to uker og 60,2 % i gruppen som ble justert med fire uker. Ved siste legebesøk før uke 96 ble neste planlagte injeksjon satt opp med et intervall på 12 uker eller mer hos 64,9 % og 61,2 % av pasientene i gruppen som ble justert med henholdsvis to og fire uker. I løpet av det andre behandlingsåret fikk pasientene i gjennomsnitt 3,6 og 3,7 injeksjoner i gruppen som ble justert med henholdsvis to og fire uker. I løpet av behandlingsperioden på to år fikk pasientene i gjennomsnitt 10,4 injeksjoner.

Okulær og systemisk sikkerhetsprofil var tilsvarende sikkerheten som er sett i de pivotale studiene VIEW 1 og VIEW 2.

ARIES var en 104-ukers randomisert, åpen multisenterstudie med aktiv kontroll med 269 pasienter. Pasientene hadde ikke tidligere fått behandling for våt AMD, og studien var designet for å undersøke "non-inferiority" med hensyn på effekt, samt sikkerhet ved et "treat-and-extend"-doseringsregime som ble innledet etter administrering av 3 initielle månedlige injeksjoner etterfulgt av en forlengelse til 2 måneders behandlingsintervall vs. et "treat-and-extend"-doseringsregime som ble innledet etter det første året med behandling.

I ARIES-studien ble det også undersøkt om prosentandelen pasienter som, basert på utprøvers avgjørelse, hadde behov for hyppigere behandling enn hver 8. uke. 62 av 269 pasienter fikk hyppigere behandling minst én gang i løpet av studien. Disse pasientene fortsatte i studien og fikk behandling i henhold til utprøvers beste kliniske skjønn, men ikke hyppigere enn hver 4. uke, og behandlingsintervallene kunne senere forlenges. Gjennomsnittlig behandlingsintervall etter at det ble bestemt at de skulle få hyppigere behandling var 6,1 uker. BCVA i uke 104 var redusert hos pasienter som hadde behov for mer intensiv behandling minst én gang i løpet av studien sammenlignet med pasienter som ikke hadde dette behovet, og gjennomsnittlig BCVA fra baseline på slutten av studien var $+2,3 \pm 15,6$ bokstaver. Blant pasientene som ble behandlet hyppigere beholdt 85,5 % synet, dvs. tapte færre enn 15 bokstaver, og 19,4 % oppnådde en forbedring på 15 bokstaver eller mer. Sikkerhetsprofilene til pasientene som ble behandlet hyppigere enn hver 8. uke var sammenlignbare med sikkerhetsdata i VIEW 1 og VIEW 2-studiene.

Makulaødem sekundært til CRVO

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier med simulert kontroll hos pasienter med makulaødem sekundært til CRVO (COPERNICUS og GALILEO), der totalt 358 pasienter ble behandlet og vurdert med hensyn til effekt (217 med Eylea). Pasientene var i alderen 22-89 år med en gjennomsnittsalder på 64 år. I CRVO-studiene var ca. 52 % (112/217) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 18 % (38/217) var 75 år eller eldre. I begge studiene ble pasientene tilfeldig fordelt i et 3:2 forhold til enten 2 mg Eylea administrert hver 4. uke (2Q4) eller til kontrollgruppen som fikk simulerte injeksjoner hver 4. uke med totalt 6 injeksjoner.

Etter 6 påfølgende månedlige injeksjoner fikk pasientene kun behandling hvis de oppfylte de forhåndsspesifiserte behandlingskriteriene, bortsett fra pasienter i kontrollgruppen i GALILEO-studien som fortsatte å få simulerte injeksjoner (kontroll til kontroll) inntil uke 52. Fra og med dette tidspunktet ble samtlige pasienter behandlet hvis de forhåndsspesifiserte kriteriene var oppfylt.

I begge studiene var det primære endepunktet for effekt andelen av pasienter som oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA ved uke 24 sammenlignet med baseline. En sekundær effektvariabel var endring i synsskarphet ved uke 24 sammenlignet med baseline.

Forskjellen mellom behandlingsgruppene var statistisk signifikant i favør av Eylea i begge studiene. Maksimal forbedring av synsskarphet ble oppnådd ved 3. måned med etterfølgende stabilisering av synsskarphet og CRT inntil 6 måneder. Den statistisk signifikante forskjellen ble opprettholdt til og med uke 52.

Detaljerte resultater fra analysen av begge studiene er vist i tabell 3 og figur 2 under.

Tabell 3: Effekteresultater ved uke 24, uke 52 og uke 76/100 (Fullt analysesett med LOCF^{C)}) i COPERNICUS- og GALILEO-studiene

Effekteresultater	COPERNICUS						GALILEO					
	24 uker		52 uker		100 uker		24 uker		52 uker		76 uker	
	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 pasienter med forbedring på ≥15 bokstaver fra baseline	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vektet forskjell ^{A,B,E)} (95 % KI) p-verdi	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	
Gjennomsnittlig endring i BCVA ^{C)} målt ved ETDRS ^{C)} bokstavscore fra baseline (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{A,C,D,E)} (95 % KI) p-verdi	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) Forskjellen er Eylea 2 mg Q4 uker minus kontroll

B) Forskjellen og konfidensintervallet (KI) beregnes ved Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justert for region (Amerika vs. resten av verden for COPERNICUS og Europa vs. Asia/Stillehavet for GALILEO) og baseline BCVA kategori (> 20/200 og ≤ 20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: Standard deviation (Standardavvik)

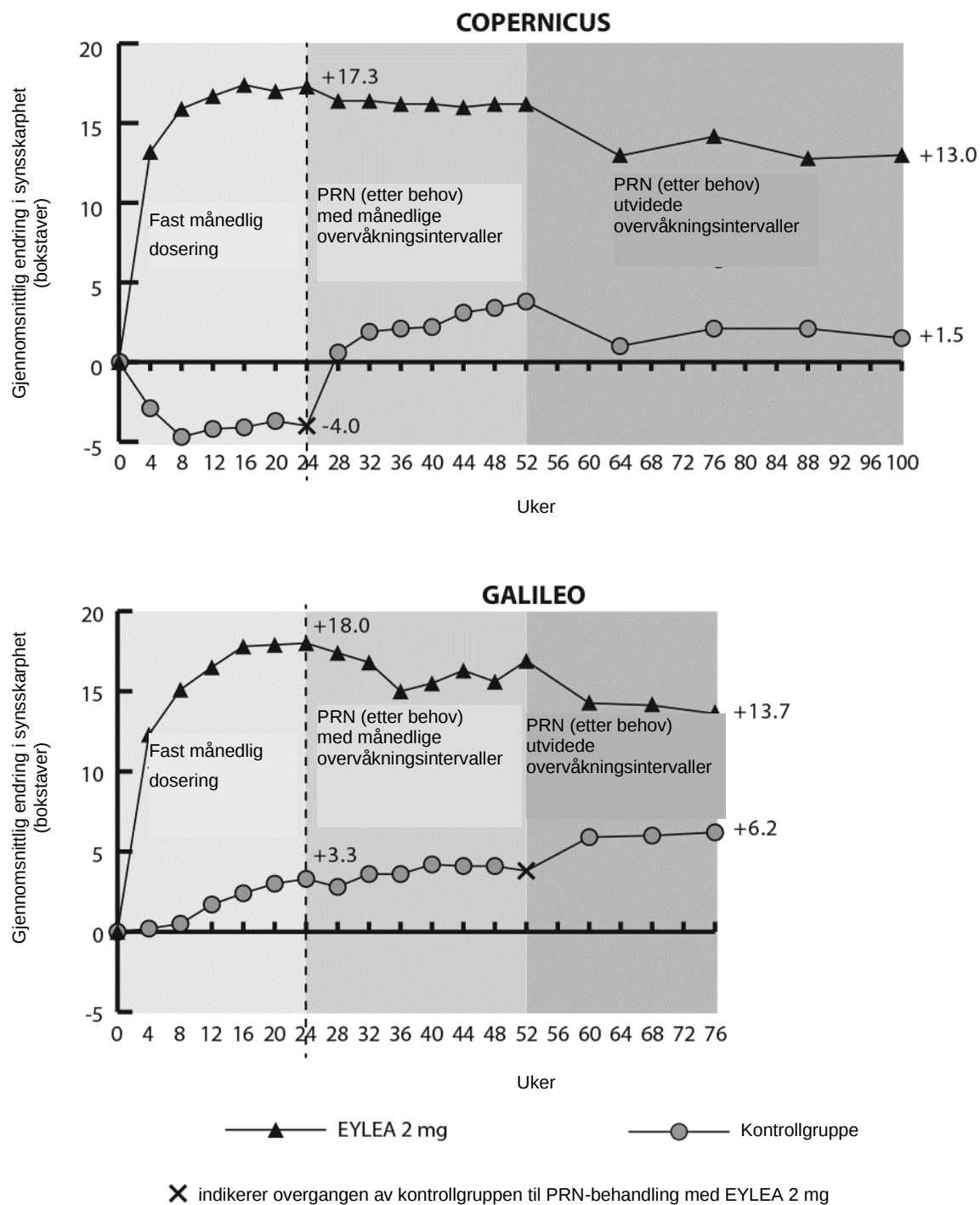
LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA

D) Forskjell i gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) og konfidensintervall (KI) basert på ANCOVA-modell med faktorbehandlingsgruppe, region (Amerika vs. resten av verden for COPERNICUS og Europa vs. Asia/Stillehavet for GALILEO) og baseline BCVA-kategori (> 20/200 og ≤ 20/200)

E) I COPERNICUS-studien fikk kontrollgruppen Eylea etter behov så ofte som hver 4. uke fra uke 24 til uke 52; pasientene gikk til kontroll hver 4. uke.

- F) I COPERNICUS-studien fikk både kontrollgruppen og Eylea 2 mg-pasienter Eylea 2 mg etter behov så ofte som hver 4. uke fra uke 52 til uke 96; pasientene gikk til obligatoriske, kvartalsvise kontroller, men kunne gå så ofte som hver 4. uke ved behov.
- G) I GALILEO-studien fikk kontrollgruppen og Eylea 2 mg-pasienter Eylea etter behov hver 8. uke fra uke 52 til uke 68; pasientene gikk til obligatoriske kontroller hver 8. uke.

Figur 2: Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 76/100 per behandlingsgruppe for COPERNICUS- og GALILEO-studiene (Fullt analysesett)



I GALILEO hadde 86,4 % (n=89) i Eylea-gruppen og 79,4 % (n=54) i gruppen som fikk simulert behandling, CRVO med perfusjon ved baseline. Ved uke 24 var prosentandelen 91,8 % (n=89) i Eylea-gruppen og 85,5 % (n=47) i gruppen som fikk simulert behandling. Disse forholdene var opprettholdt ved uke 76, med 84,3 % (n=75) i Eylea-gruppen og 84,0 % (n=42) i gruppen som fikk simulert behandling.

I COPERNICUS hadde 67,5 % (n=77) i Eylea-gruppen og 68,5 % (n = 50) i gruppen som fikk simulert behandling, CRVO med perfusjon ved baseline. Ved uke 24 var prosentandelen 87,4 % (n=90) i Eylea-gruppen og 58,6 % (n=34) i gruppen som fikk simulert behandling. Disse forholdene var opprettholdt ved uke 100, med 76,8 % (n=76) i Eylea-gruppen og 78 % (n=39) i gruppen som fikk simulert behandling. Pasienter i gruppen som fikk simulert behandling var berettiget til behandling med Eylea fra uke 24.

De positive effektene av Eylea-behandling på synsfunksjonen var lik i subgruppene av pasienter med og uten perfusjon ved baseline. Behandlingseffekter i andre evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, kjønn, rase, synsskarphet ved baseline, varighet av CRVO) i hver studie var generelt i samsvar med resultatene i generelle populasjoner.

I kombinerte dataanalyser av GALILEO og COPERNICUS viste Eylea endringer av klinisk betydning fra baseline på sekundært forhåndsspesifisert effektendepunkt, National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Størrelsen av disse endringene var like de som er sett i publiserte studier, som tilsvarte en forbedring på 15 bokstaver i Best Corrected Visual Activity (BCVA).

Makulaødem sekundært til BRVO

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie med aktiv kontroll hos pasienter med makulaødem sekundært til BRVO (VIBRANT), som omfattet hemiretinal veneokklusjon. Totalt 181 pasienter ble behandlet og vurdert med hensyn til effekt (91 med Eylea). Pasientene var i alderen 42-94 år med en gjennomsnittsalder på 65 år. I BRVO-studien var ca. 58 % (53/91) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 23 % (21/91) var 75 år eller eldre. I studien ble pasientene tilfeldig fordelt i et 1:1-forhold til enten 2 mg Eylea administrert hver 8. uke etter 6 innledende månedlige injeksjoner eller fotokoagulasjon med laser administrert ved baseline (laserkontrollgruppe). Pasientene i laserkontrollgruppen kunne få ytterligere fotokoagulasjon med laser (kalt "rescue"-laserbehandling) fra uke 12 med et minimumsintervall på 12 uker. Basert på forhåndsspesifiserte kriterier, kunne pasienter i lasergruppen få "rescue"-behandling med 2 mg Eylea fra uke 24, administrert hver 4. uke i 3 måneder, deretter hver 8. uke.

I VIBRANT-studien var det primære endepunktet for effekt andelen av pasienter som oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA ved uke 24 sammenlignet med baseline, og Eylea-gruppen var bedre enn laserkontrollgruppen.

Et sekundært effektendepunkt var endring i synsskarphet ved uke 24 sammenlignet med baseline, og dette var statistisk signifikant i favør av Eylea i VIBRANT-studien. Det ble raskt oppnådd forbedret syn, med en topp i 3. måned, og denne effekten ble opprettholdt inntil 12. måned.

I lasergruppen fikk 67 pasienter "rescue"-behandling med Eylea fra uke 24 (aktiv kontroll/gruppen med 2 mg Eylea). Dette førte til en forbedring i synsskarphet med ca. 5 bokstaver fra uke 24 til 52.

Detaljerte resultater fra analysen av VIBRANT-studien er vist i tabell 4 og figur 3 nedenfor.

Tabell 4: Effekteresultater ved uke 24 og uke 52 (Fullt analysesett med LOCF) i VIBRANT-studien

Effekteresultater	VIBRANT			
	24 uker		52 uker	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Aktiv kontroll (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktiv kontroll (laser)/Eylea 2mg ^{E)} (N = 90)
Andel pasienter med forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vektet forskjell ^{A,B)} (%) (95 % KI) p-verdi	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS bokstavscore fra baseline (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{A,C)} (95 % KI) p-verdi	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

A) Forskjellen er Eylea 2 mg Q4 uker minus laserkontroll

B) Forskjellen og 95 % KI beregnes ved Mantel-Haenszel vektleggingsskjema justert for region (Nord-Amerika vs. Japan) og baseline BCVA-kategori (>20/200 og ≤20/200)

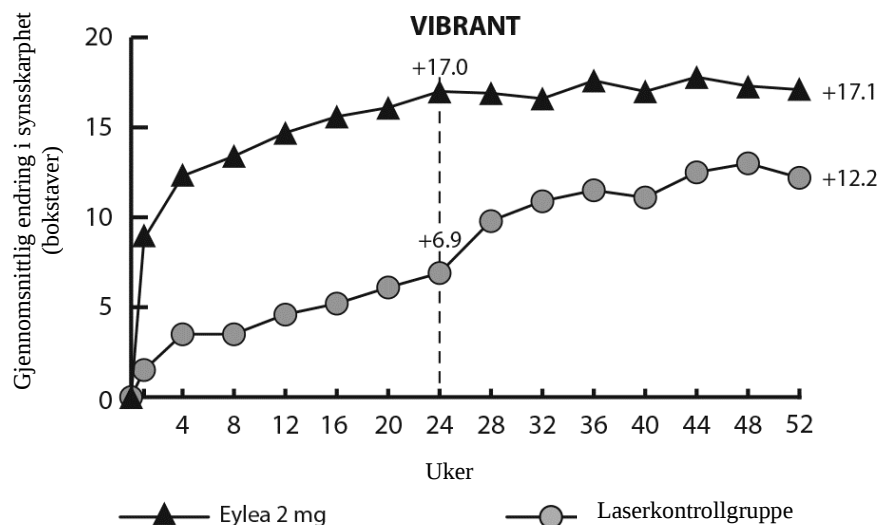
C) Forskjell i gjennomsnittlig LS og 95 % KI, basert på ANCOVA-modell med behandlingsgruppe, baseline BCVA-kategori (>20/200 og ≤20/200) og region (Nord-Amerika vs. Japan) som fastlagte parametere og baseline BCVA som kovariat.

D) Fra uke 24 ble injeksjonsintervallet i Eylea-gruppen forlenget for alle individene fra 4 til 8 uker i løpet av uke 48.

E) Fra uke 24 kunne individer fra lasergruppen motta "rescue"-behandling med Eylea, dersom de oppfylte minst et av de forhåndsspesifiserte kriteriene. Totalt mottok 67 individer i denne gruppen "rescue"-behandling med Eylea. Det fastsatte regimet for "rescue"-behandling med Eylea var tre ganger 2 mg Eylea hver 4. uke etterfulgt av injeksjoner hver 8. uke.

F) Nominell p-verdi

Figur 3: Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS bokstavscore fra baseline til uke 52 i VIBRANT-studien



Ved baseline var andelen av pasienter med perfusjon i Eylea- og lasergruppen henholdsvis 60 % og 68 %. Ved uke 24 var disse andelenene henholdsvis 80 % og 67 %. I Eylea-gruppen var andelen av pasienter med perfusjon opprettholdt ut uke 52. I lasergruppen, der pasienter var berettiget "rescue"-behandling med Eylea fra uke 24, økte andelen pasienter med perfusjon til 78 % i løpet av uke 52.

Diabetisk makulaødem

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, multisenterstudier med aktiv kontroll med pasienter med DME (VIVID^{DME} og VISTA^{DME}). Totalt ble 862 pasienter behandlet og vurdert med hensyn til effekt, 576 med Eylea. Pasientene var i alderen 23-87 år med en gjennomsnittsalder på 63 år. I DME-studiene var ca. 47 % (268/576) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 9 % (52/576) var 75 år eller eldre. De fleste av pasientene i begge studiene hadde diabetes type II.

I begge studiene ble pasientene tilfeldig fordelt i et 1:1:1-forhold til 1 av 3 doseringsregimer:

- 1) Eylea administrert som 2 mg hver 8. uke etter 5 innledende månedlige injeksjoner (Eylea 2Q8)
- 2) Eylea administrert som 2 mg hver 4. uke (Eylea 2Q4), og
- 3) fotokoagulasjon med laser på makula (aktiv kontroll).

Fra uke 24 var pasienter som oppfylte forhåndsspesifisert grense for synstap, kvalifiserte til å få ytterligere behandling: pasienter i Eylea-gruppene kunne få laser, og pasienter i kontrollgruppen kunne få Eylea.

I begge studiene var det primære effektendepunktet gjennomsnittlig endring i BCVA ved uke 52 sammenlignet med baseline, og både Eylea 2Q8- og Eylea 2Q4-gruppen viste statistisk signifikans og var bedre enn kontrollgruppen. Denne effekten ble opprettholdt til og med uke 100.

Detaljerte resultater fra analysen av VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene er vist i tabell 5 og figur 4 nedenfor.

Tabell 5: Effektresultater ved uke 52 og uke 100 (Fullt analysesett med LOCF) i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene

Effektresultater	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 uker			100 uker			52 uker			100 uker		
	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)
Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS ^E –bokstavscore fra baseline	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{B,C,E} (97,5 % KI)	9,1 (6,3, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Andel pasienter med forbedring på ≥15 bokstaver fra baseline	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justert forskjell ^{D,C,E} (97,5 % KI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0, 29,9)	26,1 % (14,8, 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6, 30,6)	25,8 % (15,1, 36,6)	

^A Etter innledende behandling med 5 månedlige injeksjoner

^B Gjennomsnittlig LS og KI er basert på en ANCOVA-modell med baseline BCVA-måling som kovariat og en faktor for behandlingsgruppe. I tillegg var region (Europa/Australia vs. Japan) inkludert som en faktor for VIVID^{DME}, og tidligere myokardinfarkt og/eller korrigert synsskarphet som en faktor for VISTA^{DME}

^C Forskjell er Eylea-gruppe minus aktiv kontrollgruppe (laser)

^D Forskjell med konfidensintervall (KI) og statistisk test beregnes ved bruk av Mantel-Haenszel-vektleggingsskjemaet justert etter region (Europa/Australia vs. Japan) for VIVID^{DME} og tidligere myokardinfarkt eller korrigert synsskarphet for VISTA^{DME}

^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

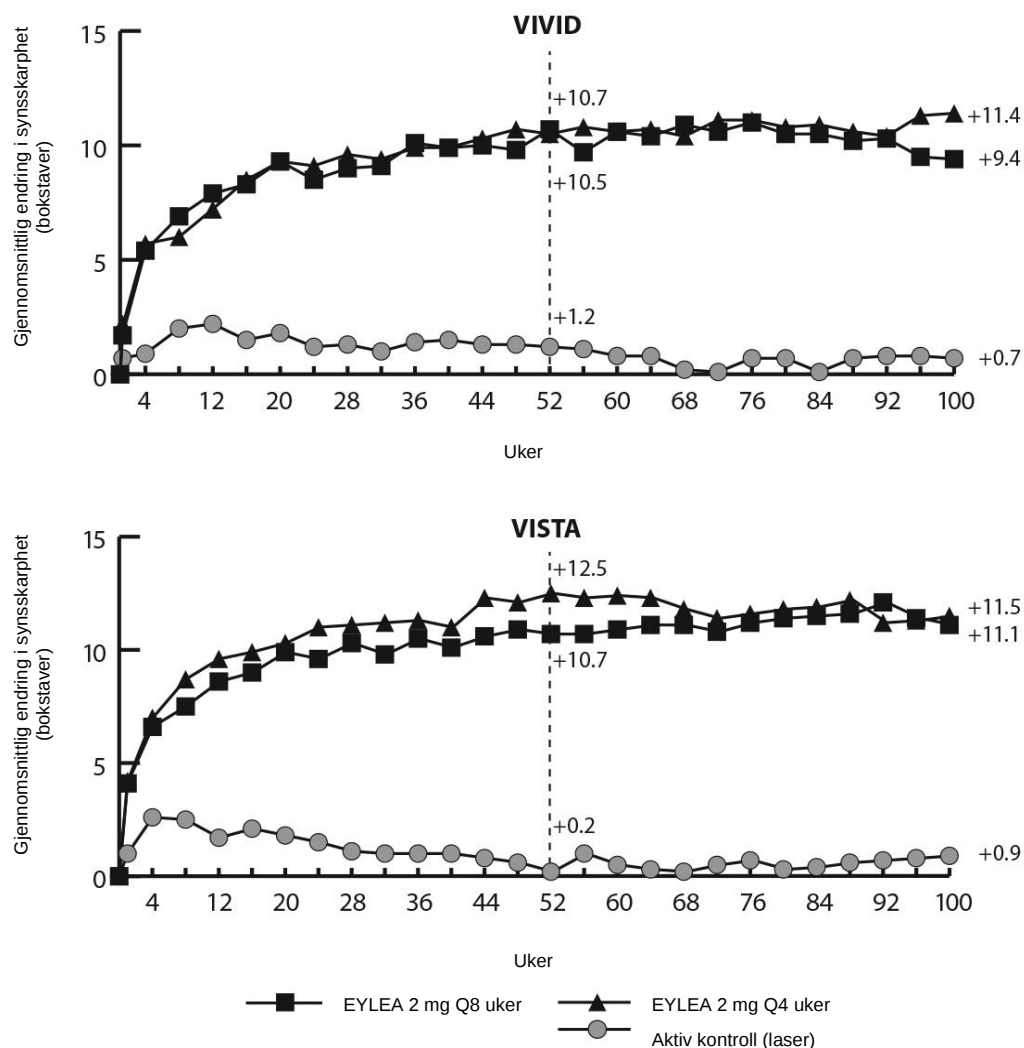
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA

KI: Konfidensintervall

Figur 4: Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS-bokstavscore fra baseline til uke 100 i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene



Behandlingseffekter i evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, kjønn, etnisitet, HbA1c ved baseline, synsskarphet ved baseline, tidligere anti-VEGF-behandling) i hver studie og i analysen av sammenslåtte data samsvarte med resultatene for de samlede populasjonene.

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene hadde henholdsvis 36 (9 %) og 197 (43 %) av pasientene fått tidligere anti-VEGF-behandling etterfulgt av en periode uten legemidler på 3 måneder eller mer. Behandlingseffekter i undergruppen pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med en VEGF-hemmer, var tilsvarende som hos pasienter som ikke tidligere hadde fått VEGF-hemmer.

Pasienter med bilateral sykdom var kvalifiserte til å få anti-VEGF-behandling i det andre øyet dersom legen vurderte dette som nødvendig. I VISTA^{DME}-studien fikk 217 (70,7 %) av Eylea-pasientene bilaterale Eylea-injeksjoner frem til uke 100. I VIVID^{DME}-studien fikk 97 (35,8 %) av Eylea-pasientene en annen anti-VEGF-behandling i det andre øyet.

I en uavhengig, sammenlignende studie (DRCR.net Protocol T) ble det brukt et fleksibelt doseringsregime basert på kriterier for gjentatt behandling kun basert på OCT og syn. For behandlingsgruppen med aflibercept (n = 224) ved uke 52 resulterte dette behandlingsregimet i at pasienter fikk gjennomsnittlig 9,2 injeksjoner, noe som tilsvarer antall doser som ble administrert i Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}, mens total effekt av aflibercept i Protocol T var

tilsvarende som i Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. I Protocol T ble det observert en gjennomsnittlig forbedring på 13,3 bokstaver, der 42 % av pasientene oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver fra baseline. Sikkerhetsresultater viste at den totale forekomsten av okulære og ikke-okulære bivirkninger (inkludert arterielle tromboemboliske hendelser) var sammenlignbar på tvers av alle behandlingsgruppene i hver av studiene og mellom studiene.

VIOLET, en 100-ukers multisenter, randomisert, åpen aktiv-kontrollert studie hos pasienter med DME, sammenlignet tre forskjellige doseringsregimer med Eylea 2 mg for behandling av DME etter minst ett års behandling ved faste intervaller, der behandling ble initiert med 5 påfølgende månedlige doser etterfulgt av dosering hver 2. måned. Studien evaluerte "non-inferiority" for Eylea 2 mg dosert i henhold til et treat-and-extend-regime (2T&E der injeksjonsintervaller ble holdt til minst 8 uker og gradvis utvidet basert på kliniske og anatomiske utfall) og Eylea 2 mg dosert etter behov (2PRN der pasienter ble observert hver 4. uke og injisert etter behov basert på kliniske og anatomiske utfall), sammenlignet med Eylea 2 mg dosert hver 8. uke (2Q8) i det andre og tredje behandlingsåret.

Det primære effektendepunktet (endring i BCVA fra baseline til uke 52) var $0,5 \pm 6,7$ bokstaver i 2T&E-gruppen og $1,7 \pm 6,8$ bokstaver i 2PRN-gruppen sammenlignet med $0,4 \pm 6,7$ bokstaver i 2Q8-gruppen, noe som oppnådde statistisk "non-inferiority" ($p < 0,0001$ for begge sammenligninger; NI-margin 4 bokstaver). Endringene i BSVA fra baseline til uke 100 var tilsvarende resultater fra uke 52: $-0,1 \pm 9,1$ bokstaver i 2T&E-gruppen og $1,8 \pm 9,0$ bokstaver i 2PRN-gruppen sammenlignet med $0,1 \pm 7,2$ bokstaver i 2Q8-gruppen. Det gjennomsnittlige antallet injeksjoner over 100 uker var 12,3, 10,0 og 11,5 for henholdsvis 2Q8fix, 2T&E og 2PRN.

De okulære og systemiske sikkerhetsprofilene i alle tre behandlingsgrupper var tilsvarende de som ble observert i de pivotale studiene VIVID og VISTA.

I 2T&E-gruppen ble trinnvise økninger og reduksjoner opp til utprøverens skjønn. Studien anbefalte trinnvise økninger på 2 uker.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind multisenterstudie med simulert kontroll hos tidligere ubehandlede asiatiske pasienter med myopisk CNV. Totalt ble 121 pasienter behandlet og vurdert med hensyn til effekt (90 med Eylea). Pasientene var i alderen 27 til 83 år med en gjennomsnittsalder på 58 år. I myopisk CNV-studien var ca. 36 % (33/91) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 10 % (9/91) var 75 år eller eldre.

Pasienter ble tilfeldig fordelt i forholdet 3:1 og fikk enten 2 mg Eylea intravitrealt eller simulerte injeksjoner én gang ved studiestart, med ytterligere injeksjoner hver måned ved vedvarende sykdom eller tilbakefall frem til uke 24, da det primære endepunktet ble vurdert. I uke 24 var pasientene som innledningsvis var randomisert til simulerte injeksjoner kvalifisert til å få den første dosen med Eylea. Etter dette var pasientene i begge gruppene kvalifisert til å få ytterligere injeksjoner ved vedvarende sykdom eller tilbakefall.

I uke 24 var forskjellen mellom behandlingsgruppene statistisk signifikant i favør av Eylea for det primære endepunktet (endring i BCVA) og det bekreftende sekundære endepunktet for effekt (andel pasienter som økte med 15 bokstaver i BCVA), sammenlignet med baseline. Forskjellene for begge endepunktene ble opprettholdt til og med uke 48.

Detaljerte resultater fra analysen i MYRROR-studien er angitt i tabell 6 og figur 5 nedenfor.

Tabell 6: Effekteresultater ved uke 24 (primæranalyse) og uke 48 i MYRROR-studien (fullt analysesett med LOCF^{A)})

Effekteresultater	MYRROR			
	24 uker		48 uker	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Simulert behandling (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Simulert behandling/ Eylea 2 mg (N = 31)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ^{B)} målt ved ETDRS bokstavscore fra baseline (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{C,D,E)} (95 % KI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Andel pasienter med forbedring på >15 bokstaver fra baseline	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vektet forskjell ^{D,F)} (95 % KI)	29,2 % (14,4, 44,0)		21,0 % (1,9, 40,1)	

^{A)} LOCF: Last Observation Carried Forward

^{B)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standardavvik

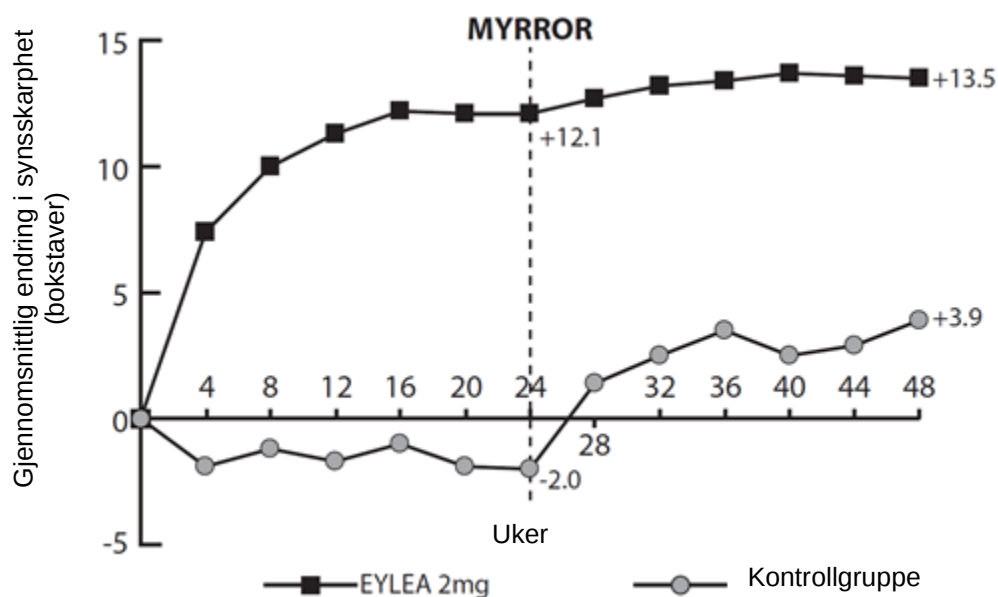
^{C)} Gjennomsnittlig LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA-modell

^{D)} KI: Konfidensintervall

^{E)} Gjennomsnittlig LS-forskjell og 95 % KI basert på en ANCOVA-modell med behandlingsgruppe og land som faste parametre og baseline BCVA som kovariat.

^{F)} Forskjell og 95 % KI beregnes ved Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justert for land

Figur 5: Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 48 etter behandlingsgruppe for MYRROR-studien (fullt analysesett, LOCF)



Pediatrisk populasjon

Prematuritetsretinopati (ROP)

Effekten, sikkerheten og toleransen av Eylea 0,4 mg for behandling av ROP hos premature spedbarn ble vurdert basert på 6-måneders data fra en multisenter, randomisert, 2-armet, åpen parallellgruppestudie kalt FIREFLEYE, som var designet for å vurdere Eylea 0,4 mg gitt som intravitreal injeksjon sammenlignet med laserfotokoagulasjonsbehandling (laser). Kvalifiserte pasienter hadde behandlingsnaiv ROP klassifisert i henhold til *International Classification for Retinopathy of Prematurity* i minst ett øye med ett av følgende retinale funn:

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

Kvalifiserte pasienter hadde en maksimal svangerskapsalder ved fødsel på 32 uker eller en maksimal fødselsvekt på 1500 g. Pasientene veide >800 g på behandlingsdagen.

Pasientene ble randomisert i forholdet 2:1 for å motta intravitreal Eylea 0,4 mg eller laserbehandling. Alle 113 pasienter behandlet ved baseline (Eylea 0,4 mg n=75; laser n=38) ble evaluert for den primære effektanalysen.

Behandlingssuksess ble definert som fravær av aktiv ROP og ugunstige strukturelle utfall i begge øyne 24 uker etter starten av studiebehandlingen. Suksesskriteriet (non-inferiority av behandling med Eylea 0,4 mg til konvensjonell laserterapi) ble statistisk sett ikke oppfylt, selv om behandlingssuksessen var numerisk litt høyere med Eylea 0,4 mg (85,5 %) sammenlignet med laser (82,1 %) etter 24 uker. Imidlertid har tilgjengelige data fra spedbarn ved 2 års alder i forlengelsesstudien FIREFLEYE NEXT (54 spedbarn: 36 i gruppe med Eylea 0,4 mg og 18 i lasergruppen) en tendens til å bekrefte langtidseffekten av Eylea 0,4 mg.

Flertallet av pasientene behandlet med Eylea 0,4 mg fikk en enkelt injeksjon per øye (78,7 %) og ble behandlet bilateralt (94,7 %). Ingen pasienter fikk mer enn 2 injeksjoner per øye.

Tabell 7: Resultater ved uke 24 (FIREFLEYE)

Behandling	Behandlingssuksess		Sammenligning	Behandlingsforskjell ¹	90 % CI ^{2, 3}
	Estimert responssannsynlighet ¹	90 % CI ²			
Eylea 0,4 mg (N=75)	85,5 %	(78,0 %, 91,3 %)	Eylea 0,4 mg vs. laser	3,4 %	(-8 %, 16,2 %)
Laser (N=38)	82,1 %	(70,5 %, 90,8 %)			

Resultater basert på en Bayesiansk analyse ved bruk av ikke-informative tidligere distribusjoner.

¹ Median av posterior distribusjon

² CI: Konfidensintervall

³ Suksesskriterium: Nedre grense på 90 % CI over -5 %

I løpet av de 24 ukene av studien byttet en lavere andel av pasientene i Eylea 0,4 mg-gruppen til en annen behandlingsmodalitet på grunn av manglende respons sammenlignet med lasergruppen (10,7 % vs. 13,2 %).

Ugunstige strukturelle utfall ble rapportert hos en sammenlignbar andel pasienter i Eylea 0,4 mg-gruppen (6 pasienter, 8 %) sammenlignet med laser (3 pasienter, 7,9 %).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Eylea i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved våt AMD, CRVO, BRVO, DME og populasjoner med myopisk CNV (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk). I tillegg har det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Eylea i følgende undergrupper av den pediatriske populasjonen ved ROP: terminfødte spedbarn, spedbarn, barn og ungdom.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eylea administreres direkte i glasslegemet for å gi lokale effekter i øyet.

Absorpsjon/distribusjon

Aflibercept absorberes langsomt fra øyet og over i den systemiske sirkulasjonen etter intravitreal administrering og observeres hovedsakelig i den systemiske sirkulasjonen som et inaktivt, stabilt kompleks med VEGF. Kun "fritt aflibercept" kan imidlertid bindes til endogent VEGF.

I en farmakokinetisk understudie med 6 pasienter med neovaskulær våt AMD med hyppig prøvetaking, var maksimale plasmakonsentrasjoner av fritt aflibercept (systemisk C_{max}) lave, med et gjennomsnitt på ca. 0,02 mikrogram/ml (i området 0–0,054) innen 1–3 dager etter en intravitreal injeksjon på 2 mg, og kunne ikke påvises to uker etter dosering hos nesten alle pasientene. Aflibercept akkumuleres ikke i plasma når det administreres intravitrealt hver 4. uke.

Den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av fritt aflibercept er ca. 50–500 ganger lavere enn afliberceptkonsentrasjonen som kreves for å hemme den biologiske aktiviteten til systemisk VEGF med 50 % i dyremodeller, der blodtrykksendringer ble observert da nivåer av sirkulerende fritt aflibercept nådde ca. 10 mikrogram/ml og gikk tilbake til baseline når nivåene falt til ca. 1 mikrogram/ml. Etter intravitreal administrering av 2 mg til pasienter, er det anslått at gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av fritt aflibercept er mer enn 100 ganger lavere enn afliberceptkonsentrasjonen som kreves for å binde halvparten av maksimalt systemisk VEGF (2,91 mikrogram/ml) i en studie med friske frivillige. Det er derfor lite sannsynlig at det oppstår systemiske farmakodynamiske effekter som blodtrykksendringer.

I farmakokinetiske understudier hos pasienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var gjennomsnittlig $C_{\max}$ av fritt aflibercept i plasma omtrent lik med verdier i området 0,03-0,05 mikrogram/ml og individuelle verdier på maksimalt 0,14 mikrogram/ml. Plasmakonsentrasjonene av fritt aflibercept sank deretter til verdier under eller nær nedre grense for kvantifisering, vanligvis i løpet av én uke. Hos alle pasientene ble ikke-detekterbare konsentrasjoner oppnådd før neste administrering 4 uker senere.

Eliminasjon

Ettersom Eylea er et proteinbasert legemiddel er det ikke utført studier av metabolismen.

Fritt aflibercept bindes til VEGF og danner et stabilt, inert kompleks. Som for andre store proteiner, er det forventet at både fritt og bundet aflibercept elimineres via proteolytisk katabolisme.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført spesielle studier med Eylea hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetiske analyser hos pasienter i VIEW2-studien, der 40 % hadde nedsatt nyrefunksjon (24 % lett, 15 % moderat og 1 % alvorlig), viste ingen forskjeller i plasmakonsentrasjonene av aktivt legemiddel etter intravitreal administrering hver 4. eller 8. uke.

Lignende resultater ble sett hos pasienter med CRVO i GALILEO-studien, hos pasienter med DME i VIVID^{DME}-studien og hos pasienter med myopisk CNV i MYRROR-studien.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetiske egenskaper av aflibercept ble evaluert hos premature spedbarn med ROP i en dose på 0,4 mg aflibercept (per øye). Etter intravitreal injeksjon var konsentrasjoner av fritt og bundet aflibercept høyere enn de som ble observert hos voksne pasienter med våt AMD som fikk 2 mg (i ett øye), men lavere enn etter i.v. administrering av maksimal tolerert dose på 1 mg/kg hos voksne pasienter. Gjennomsnittlig konsentrasjon av fritt aflibercept falt til ca. 0,13 mikrogram/ml ved uke 4 etter dosering. Plasmakonsentrasjoner av fritt aflibercept falt til verdier under eller nær nedre grense for kvantifisering i løpet av ca. 8 uker. Gjennomsnittlig konsentrasjon av justert bundet aflibercept økte opptil 1,34 mikrogram/ml ved uke 4 og falt deretter.

En eksplorativ PK/PD-analyse viste ingen sammenheng mellom systemiske afliberceptkonsentrasjoner og farmakodynamiske effekter som blodtrykksendringer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det observert effekter i toksisitetstester ved gjentatt dosering bare ved systemisk eksponering tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering etter intravitreal administrering av tiltenkt klinisk dose, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Det ble sett erosjoner og ulcerasjoner i det respiratoriske epitelet i nesemuslingene hos aper behandlet med aflibercept intravitrealt ved systemisk eksponering større enn maksimal human eksponering. Ved dosenivået uten observerte bivirkninger (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) på 0,5 mg/øye hos aper for fritt aflibercept, var den systemiske eksponeringen 42 og 56 ganger høyere basert på $C_{\max}$ og AUC sammenlignet med korresponderende verdier sett hos voksne pasienter, og 2 ganger høyere basert på $C_{\max}$ sammenlignet med korresponderende verdier sett hos premature spedbarn.

Det er ikke utført studier av det mutagene eller karsinogene potensialet til aflibercept.

Det ble påvist en effekt av aflibercept på intrauterin utvikling i embryoføtale utviklingsstudier med drektige kaniner med intravenøs (3 til 60 mg/kg) og subkutan (0,1 til 1 mg/kg) administrering. Dosene for maternal NOAEL var henholdsvis 3 mg/kg eller 1 mg/kg. Utvikling av NOAEL ble ikke identifisert. Ved dosen på 0,1 mg/kg var den systemiske eksponeringen basert på $C_{\max}$ og kumulativ AUC for fritt aflibercept henholdsvis ca. 17 og 10 ganger høyere enn tilsvarende verdier observert hos mennesker etter en intravitreal dose på 2 mg.

Effekter på fertilitet hos hanner og hunner ble vurdert som en del av en 6 måneders studie med aper

med intravenøs administrering av aflibercept ved doser fra 3–30 mg/kg. Fraværende eller uregelmessige blødninger forbundet med endringer i nivå av reproduksjonshormoner hos hunner og endringer i sperm morfologi og -motilitet ble sett ved alle dosenivåer. Basert på C_{max} og AUC for fritt aflibercept observert ved en intravenøs dose på 3 mg/kg, var systemisk eksponering henholdsvis ca. 4900 ganger og 1500 ganger høyere enn eksponering sett hos mennesker etter en intravitreal dose på 2 mg. Alle endringene var reversible.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Polysorbat 20 (E 432)
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (til pH-justering)
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (til pH-justering)
Natriumklorid
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Uåpnet blister kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer. Aseptisk teknikk brukes etter at blisteret er åpnet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oppløsning i en ferdigfylt sprøyte (type I-glass) merket med en doseringsstrek, med en stempelpropp (gummielastomer) og en Luer-lockadapter med beskyttelseshette på tuppen (gummielastomer). Hver ferdigfylte sprøyte inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,09 ml. Pakningsstørrelse: 1 ferdigfylt sprøyte.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk og brukes kun til ett øye. Optrekkning av flere doser fra en ferdigfylt sprøyte kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon. Den sterile blisterpakningen med ferdigfylt sprøyte skal ikke åpnes utenfor det rene administreringsrommet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml) hos voksne pasienter og 0,4 mg aflibercept (tilsvarende 0,01 ml) hos premature spedbarn. Se følgende avsnitt «Bruk i den voksne populasjonen» og «Bruk i den pediatriske populasjonen».

Oppløsningen skal sjekkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging eller andre fysiske endringer før administrering. Dersom noe av dette observeres skal legemidlet kastes.

Bruk en injeksjonskanyle på 30 G x ½" til intravitreal injeksjon.

Bruksanvisning for ferdigfylt sprøyte:

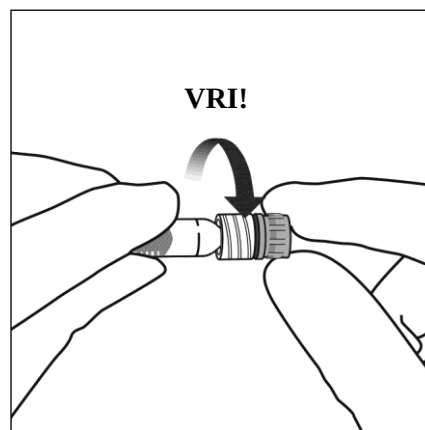
Bruk i den pediatriske populasjonen

For å klargjøre den ferdigfylte sprøyten for administrering til premature spedbarn, følg trinn 1 og 2 nedenfor og følg deretter bruksanvisningen som er inkludert i pakken til PICLEO pediatrik doseringsutstyr.

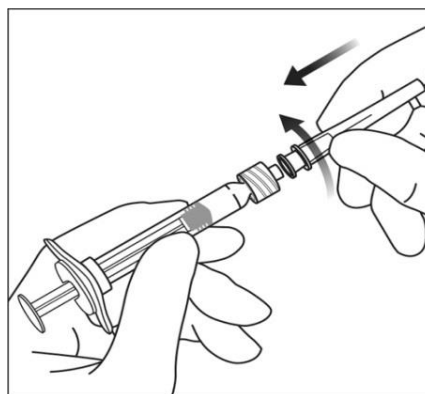
Bruk i den voksne populasjonen

For å klargjøre den ferdigfylte sprøyten til voksne, følg alle trinnene nedenfor.

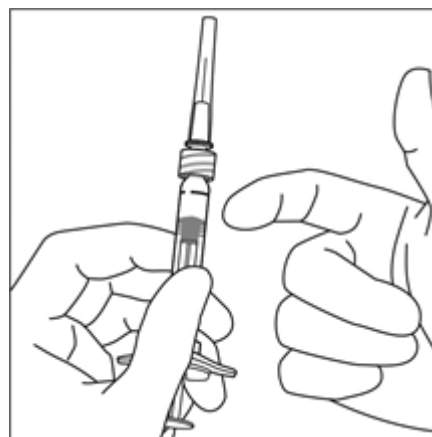
1. Når Eylea skal administreres, åpnes esken og det sterile blisteret tas ut. Åpne blisteret forsiktig og pass på at innholdet forblir sterilt. La sprøyten ligge i det sterile brettet helt til du skal sette den sammen.
2. Bruk aseptisk teknikk og ta sprøyten ut av det sterile blisteret.
3. For å ta av hetten på sprøyten skal du holde sprøyten i den ene hånden, mens du bruker den andre hånden til å ta tak i sprøyteheten med tommel- og pekefinger. Merk: Du skal vri (ikke knekke) sprøyteheten av.



4. For å holde preparatet sterilt må du unngå å trekke stempelet tilbake.
5. Bruk aseptisk teknikk og skru injeksjonskanylen godt fast på tuppen av Luer-lock-sprøyten.

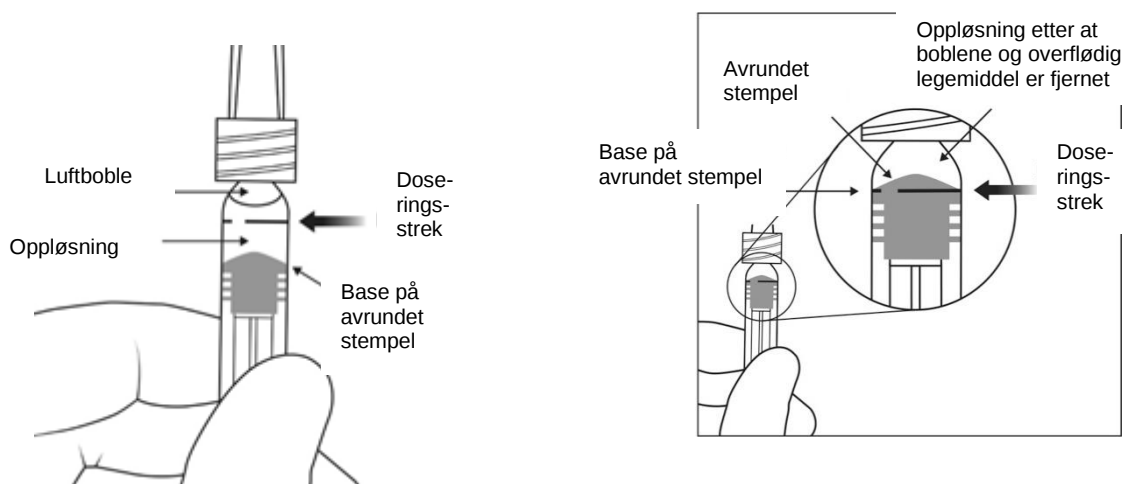


6. Hold sprøyten med kanylen pekende oppover og kontroller om det er bobler i sprøyten. Dersom det er bobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen.



7. Overflødig volum må kasseres før administrering. Fjern alle boblene og **overflødig legemiddel ved å presse stempelet langsomt inn slik at basen på det avrundede stempelet (ikke tuppen av stempelet) er på linje med doseringsstrekken på sprøyten** (tilsvarer 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept).

Merk: Det er svært viktig å plassere stempelet i nøyaktig posisjon, fordi en uriktig plassering av stempelet kan føre til administrering av en høyere eller lavere dose enn det som er anbefalt.



8. Stempelet presses forsiktig inn og med et konstant trykk under injisering. Ikke press ytterligere når stempelet har nådd bunnen av sprøyten. **Ikke administrer rester som er igjen i sprøyten.**
9. Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Å bruke en ferdigfylt sprøyte til å gi flere doser kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/797/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2012

Dato for siste fornyelse: 13. juli 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 40 mg aflibercept*.

Ett hetteglass inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,1 ml, som tilsvarer minst 4 mg aflibercept. Dette gir en enkeltdose til administrering på 0,05 ml som inneholder 2 mg aflibercept.

*Fusjonsprotein som består av deler av ekstracellulære domener av human VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor)-reseptor 1 og -2, koblet til Fc-delen av humant IgG1 og produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon)

Oppløsningen er en klar, fargeløs til svakt gul og isoosmotisk oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Eylea er indisert til behandling av

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) (se pkt. 5.1)
- nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO) (se pkt. 5.1)
- nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME) (se pkt. 5.1)
- nedsatt syn som følge av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Eylea skal kun brukes til intravitreal injeksjon.

Eylea skal kun administreres av en kvalifisert lege med erfaring med intravitreal injeksjon.

Dosering

våt AMD

Den anbefalte dosen av Eylea er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 0,05 ml.

Behandling med Eylea initieres med én injeksjon per måned i tre påfølgende måneder, deretter forlenges injeksjonsintervallet til to måneder.

Legen vil gjøre en vurdering av syn og/eller anatomi og på bakgrunn av dette bestemme om injeksjonsintervallet på to måneder skal opprettholdes eller utvides ytterligere med trinn på 2 eller 4 uker for å opprettholde stabile resultater på syn og/eller anatomi (treat-and-extend doseringsregime). Dersom syn og/eller anatomi forverres bør injeksjonsintervallet forkortes deretter.

Det kreves ikke oppfølging mellom injeksjonene. Legen skal vurdere behovet for hyppigere kontroller enn planlagte legetimer for injeksjonene.

Injeksjonsintervaller lengre enn 4 måneder eller kortere enn 4 uker er ikke undersøkt (se pkt. 5.1).

Makulaødem sekundært til RVO (grenvene RVO eller sentralvene RVO)

Den anbefalte dosen av Eylea er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 0,05 ml.

Etter den første injeksjonen gis behandlingen månedlig. Intervallet mellom to doser bør ikke være kortere enn én måned.

Dersom resultater på syn og anatomi viser at pasienten ikke har nytte av fortsatt behandling, skal Eylea seponeres.

Månedlig behandling fortsetter inntil maksimal synsskarpheit oppnås og/eller inntil det ikke er tegn på sykdomsaktivitet. Det kan være behov for tre eller flere påfølgende månedlige injeksjoner.

Behandling kan deretter fortsette med et “treat-and-extend”-regime med gradvis økende injeksjonsintervaller for å opprettholde stabile resultater på syn og anatomi. Det er imidlertid utilstrekkelige data til å kunne angi lengden på disse intervallene. Dersom resultater på syn og anatomi blir dårligere, bør injeksjonsintervallet forkortes deretter.

Plan for oppfølging og behandling bestemmes av behandlende lege og baseres på pasientens individuelle respons.

Overvåking av sykdomsaktivitet kan omfatte klinisk undersøkelse, funksjonstester eller avbildningsteknikker (f.eks. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Diabetisk makulaødem

Den anbefalte dosen av Eylea er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 0,05 ml.

Behandling med Eylea initieres med én injeksjon per måned i fem påfølgende måneder, deretter gis én injeksjon annenhver måned.

Basert på legens vurdering av resultater på syn og/eller anatomi, kan injeksjonsintervallet opprettholdes på 2 måneder eller tilpasses individuelt, f.eks. med et “treat-and-extend”-doseringsregime, hvor injeksjonsintervallene vanligvis økes i intervaller på to uker for å opprettholde stabile resultater på syn og/eller anatomi. Det finnes begrensede data om behandlingsintervaller som er lenger enn 4 måneder. Dersom resultater på syn og anatomi blir dårligere, bør injeksjonsintervallet forkortes deretter. Behandlingsintervaller kortere enn 4 uker har ikke blitt undersøkt (se pkt. 5.1).

Plan for oppfølging skal bestemmes av behandlende lege.

Dersom resultater på syn og anatomi tyder på at pasienten ikke har nytte av fortsatt behandling, bør Eylea seponeres.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Den anbefalte dosen av Eylea er én enkelt intravitreal injeksjon med 2 mg aflibercept, tilsvarende 0,05 ml.

Ytterligere doser kan administreres hvis resultater på syn og/eller anatomi indikerer at sykdommen vedvarer. Tilbakefall bør behandles som en ny manifestasjon av sykdommen.

Plan for oppfølging bestemmes av behandlende lege.

Intervallet mellom to doser bør ikke være kortere enn én måned.

Spesielle populasjoner

Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier med Eylea hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

Tilgjengelige data tyder ikke på at det er noe behov for dosejustering av Eylea hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Eldre

Det er ikke nødvendig å ta spesielle forholdsregler. Det er begrenset erfaring med DME hos pasienter som er eldre enn 75 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Eylea har ikke blitt fastslått hos barn og ungdom. Bruk av Eylea er ikke relevant for den pediatriske populasjonen ved indikasjonene våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

Administrasjonsmåte

Intravitreale injeksjoner skal utføres i henhold til medisinske standarder og gjeldende retningslinjer av en kvalifisert lege med erfaring med intravitreal injeksjon. Generelt skal det sørges for adekvat anestesi og aseptiske forhold, inkludert topisk bredspektret mikrobicid (f.eks. påføring av povidonjod på periokulær hud, øyelokk og okulær overflate). Kirurgisk desinfeksjon av hender, sterile hansker, en steril duk og et sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende) anbefales.

Injeksjonskanylen bør settes 3,5–4,0 mm bak limbus og inn i glasslegemet, unngå den horisontale meridianen og sikt mot midten av øyeeplet. Deretter injiseres injeksjonsvolumet på 0,05 ml. Et annet skleralt injeksjonssted bør brukes ved påfølgende injeksjoner.

Umiddelbart etter den intravitreale injeksjonen skal pasienten overvåkes mht. økning i det intraokulære trykket. Egnert overvåking kan bestå av kontroll av perfusjon av synsnervhodet eller tonometri. Hvis det er nødvendig skal sterilt utstyr for parasentese være tilgjengelig.

Etter intravitreal injeksjon skal pasientene anmodes om å umiddelbart rapportere symptomer som kan tyde på endoftalmitt (f.eks. øyesmerter, rødhet i øyet, fotofobi, tåkesyn).

Hvert hetteglass skal kun brukes til behandling av ett enkelt øye. Opptrekk av flere doser fra et hetteglass kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Hetteglasset inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml injeksjonsvæske, oppløsning). Hele mengden ekstraherbart volum i hetteglasset er den mengden som kan trekkes ut av hetteglasset, og hele denne mengden skal ikke brukes. For Eylea hetteglass er det ekstraherbare volumet minst 0,1 ml. **Overflødig volum må fjernes før injisering av den anbefalte dosen** (se pkt. 6.6).

Injeksjon av hele volumet i hetteglasset kan føre til overdosering. For å fjerne luftbobler sammen med overflødig legemiddel, presses stampelet langsomt inn til den flate stempelkanten er på linje med doseringsstreken på 0,05 ml på sprøyten (tilsvarer 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept) (se pkt. 4.9 og 6.6).

Etter injeksjonen skal eventuelt ubrukt legemiddel kastes.

For håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet aflibercept eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
Aktiv eller mistenkt okulær eller periokulær infeksjon.
Aktiv alvorlig intraokulær betennelse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Reaksjoner forbundet med intravitreale injeksjoner

Intravitreale injeksjoner, inkludert injeksjoner med Eylea, har vært forbundet med endoftalmitt, intraokulær betennelse, regmatogen netthinnelesning, netthinnefukt, iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Passende aseptiske injeksjonsteknikker må alltid brukes ved administrering av Eylea. I tillegg skal pasientene følges opp i uken etter injeksjonen for å kunne gi tidlig behandling dersom en infeksjon oppstår. Pasientene skal anmodes om umiddelbart å rapportere symptomer som kan tyde på endoftalmitt, eller noen av de andre hendelsene nevnt ovenfor.

Hetteglasset inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml).

Overflødig volum må fjernes før administrering (se pkt. 4.2 og 6.6).

Økt intraokulært trykk er sett i løpet av 60 minutter etter intravitreal injeksjon, inkludert injeksjon med Eylea (se pkt. 4.8). Spesielle forholdsregler er nødvendig hos pasienter med dårlig kontrollert glaukom (Eylea skal ikke injiseres dersom det intraokulære trykket er ≥ 30 mmHg). I alle tilfeller skal både det intraokulære trykket og perfusjonen av synsnervehodet derfor overvåkes og behandles på egnet måte.

Immunogenitet

Da dette er et terapeutisk protein, er det et potensiale for immunogenitet ved bruk av Eylea (se pkt. 4.8). Pasientene bør anmodes om å rapportere ethvert tegn eller symptom på intraokulær betennelse, f.eks. smerter, fotofobi eller rødhet, da dette kan være kliniske tegn som skyldes overfølsomhet.

Systemiske effekter

Systemiske bivirkninger som ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hendelser har vært rapportert etter intravitreal injeksjon med VEGF-hemmere, og det er en teoretisk risiko for at disse kan være forbundet med VEGF-hemming. Det er begrensede data vedrørende sikkerhet ved behandling av pasienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV som har hatt slag eller transitorisk iskemisk attack eller myokardinfarkt i løpet av de siste 6 månedene. Det må utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter.

Annet

Som for andre intravitreale anti-VEGF-behandlinger for AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV gjelder også følgende:

- Sikkerhet og effekt av Eylea-behandling med administrering til begge øyne samtidig er ikke systematisk undersøkt (se pkt. 5.1). Dersom bilateral behandling utføres samtidig kan dette føre til økt systemisk eksponering, noe som kan øke risikoen for systemiske bivirkninger.
- Samtidig bruk av andre legemidler med anti-VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor)
Det er ingen data tilgjengelig på samtidig bruk av Eylea med andre legemidler med anti-VEGF (systemiske eller okulære).
- Risikofaktorer forbundet med utvikling av rift i retinalt pigmentepitel etter anti-VEGF-behandling av våt AMD, inkluderer en omfattende og/eller høy grad av retinal pigmentepitelløsning. Når behandling med Eylea innledes skal forsiktighet utvises hos pasienter med disse risikofaktorene for rift i retinalt pigmentepitel.
- Behandling skal ikke gis til pasienter med regmatogen netthinnelesning eller hull i makula av grad 3 eller 4.

- Ved skader på retina skal dosen holdes tilbake, og behandling skal ikke gjenopptas inntil skaden er tilstrekkelig helet.
- Dosen skal holdes tilbake og behandlingen skal ikke gjenopptas tidligere enn neste planlagte behandling i tilfeller med:
 - en reduksjon i optimalt korrigert synsskarphet (BCVA) med ≥ 30 bokstaver sammenlignet med siste vurdering av synsskarphet
 - en subretinal blødning sentralt i fovea, eller hvis omfanget av blødningen er ≥ 50 % av det totale lesjonsområdet.
- Dosen skal holdes tilbake i 28 dager før og/eller etter utført eller planlagt intraokulær kirurgi.
- Eylea må ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier den mulige risikoen for fosteret (se pkt. 4.6).
- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter siste intravitreale injeksjon av aflibercept (se pkt. 4.6).
- Det er begrenset erfaring med behandling av pasienter med iskemisk CRVO og BRVO. Behandlingen anbefales ikke hos pasienter som har kliniske tegn på irreversibelt, iskemisk synstap.

Populasjoner med begrensede data

Det er kun begrenset erfaring med behandling av personer med DME som følge av diabetes type I eller hos diabetiske pasienter med en HbA1c over 12 % eller med proliferativ diabetisk retinopati. Eylea har ikke blitt undersøkt hos pasienter med aktive systemiske infeksjoner eller hos pasienter som også har øyelidelser som netthinneløsning eller maculahul. Det er heller ingen erfaring med behandling med Eylea hos diabetiske pasienter med ukontrollert hypertensjon. Denne mangelen på informasjon må vurderes av legen ved behandling av slike pasienter.

Det er ingen erfaring med behandling av myopisk CNV med Eylea hos ikke-asiatiske pasienter, pasienter som tidligere har fått behandling for myopisk CNV eller pasienter med ekstrafoveale lesjoner.

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Bruk av fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin i tillegg til Eylea er ikke undersøkt, og en sikkerhetsprofil er derfor ikke fastslått.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter siste intravitreale injeksjon av aflibercept (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av aflibercept hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3).

Selv om den systemiske eksponeringen etter okulær administrering er svært lav, bør Eylea ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Basert på svært begrensede humane data, kan aflibercept skilles ut i morsmelk hos mennesker i lave nivåer. Aflibercept er et stort proteinmolekyl og mengden legemiddel som absorberes av spedbarnet forventes å være minimal. Effekten av aflibercept på et nyfødt/spedbarn som ammes er ukjent.

Som en forholdsregel anbefales ikke amming under bruk av Eylea.

Fertilitet

Resultater fra dyrestudier med høy systemisk eksponering tyder på at aflibercept kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3). Slike effekter forventes ikke etter okulær administrering med svært lav systemisk eksponering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Injeksjon med Eylea har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner pga. mulige midlertidige synsforstyrrelser forbundet med enten injeksjonen eller øyeundersøkelsen. Pasienten skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner før synet er tilfredsstillende igjen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 3102 pasienter utgjorde sikkerhetspopulasjonen i de åtte fase III-studiene. Av disse ble 2501 pasienter behandlet med den anbefalte dosen på 2 mg.

Det ble sett alvorlige okulære bivirkninger i studieøyet forbundet med injeksjonsprosedyren i færre enn 1 av 1900 intravitreale injeksjoner med Eylea, og omfattet blindhet, endoftalmitt, netthinneblødning, traumatisk katarakt, katarakt, glasslegemeblødning, glasslegemeløsning og økt intraokulært trykk (se pkt. 4.4).

De hyppigst observerte bivirkningene (hos minst 5 % av pasientene behandlet med Eylea) var konjunktivalblødning (25 %), retinalblødning (11 %), nedsatt synsskarphet (11 %), øyesmerter (10 %), katarakt (8 %), økt intraokulært trykk (8 %), glasslegemeløsning (7 %) og flytende flekker i synsfeltet (7 %).

Bivirkninger i tabellform

Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor inkluderer alle bivirkninger fra de åtte fase III-studiene for indikasjonene våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV som antas å ha mulig årsakssammenheng med injeksjonsprosedyren eller legemidlet.

Bivirkningene er oppført etter organsystem og frekvens ved bruk av følgende konvensjon:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)

Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Alle rapporterte bivirkninger som oppstod eller ble forverret under behandling hos pasienter i fase III-studier (samlede data fra fase III-studiene for indikasjonene våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV) eller etter markedsføring

Organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhet***	
Øyesykdommer	Nedsatt synsskarphet, retinalblødning, konjunktivalblødning, øyesmerte	Rift i retinalt pigmentepitel*, retinal pigmentepitelløsning, degenerering av netthinnen, glasslegemeblødning, katarakt, kortikal katarakt, kjernekatarkt, subkapsulær katarakt, hornhinneerosjon, hornhinneabrasjon, økt intraokulært trykk, tåkesyn, flytende flekker i synsfeltet, glasslegemeløsning, smerte på injeksjonsstedet, følelse av fremmedlegeme i øyet, økt tåreutskillelse, øyelokkødem, blødning på injeksjonsstedet, punktkeratitt, konjunktival hyperemi, okulær hyperemi	Endoftalmitt**, netthinneløsning, netthinnerift, iritt, uveitt, iridosyklitt, opasitet i linsen, skader på hornhinnens epitel, irritasjon på injeksjonsstedet, unormal følelse i øyet, øyelokkirritasjon, "flare" i fremre kammer, hornhinneødem	Blindhet, traumatisk katarakt, vitritt, hypopyon

* Tilstander som er kjent å være forbundet med våt AMD. Kun observert i våt AMD-studiene.

** Endoftalmitt, positiv kultur og negativ kultur

*** Etter markedsføring er det rapportert overfølsomhet, inkludert utslett, kløe, urtikaria og isolerte tilfeller av anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I fase III-studiene med våt AMD var det en økt insidens av konjunktivalblødning hos pasienter som fikk antitrombotiske midler. Denne økte insidensen var tilsvarende for pasienter behandlet med ranibizumab og Eylea.

Arterielle tromboemboliske hendelser er bivirkninger som kan være forbundet med systemisk VEGF-hemming. Det er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hendelser, inkludert slag og myokardinfarkt, etter intravitreal bruk av VEGF-hemmere.

Det ble observert en lav insidens av arterielle tromboemboliske hendelser i kliniske studier med Eylea hos pasienter med AMD, DME, RVO og myopisk CNV. Det ble ikke sett noen betydelig forskjell på

tvers av indikasjonene mellom gruppene behandlet med aflibercept og de respektive gruppene de ble sammenlignet med.

Som for alle terapeutiske proteiner kan det utvikles immunogenitet ved bruk av Eylea.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier er doser på opptil 4 mg i månedlige intervaller blitt brukt og i isolerte tilfeller har det forekommet overdoser med 8 mg.

Overdosering med økt injeksjonsvolum kan øke det intraokulære trykket. Ved overdose skal derfor det intraokulære trykket overvåkes, og hvis det anses som nødvendig av behandlende lege, skal adekvat behandling innledes (se pkt. 6.6).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler / Antineovaskulariserende midler
ATC-kode: S01L A05

Aflibercept er et rekombinant fusjonsprotein som består av deler av ekstracellulære domener av human VEGF-reseptor 1 og -2, koblet til Fc-delen av humant IgG1.

Aflibercept er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept virker som en løselig ”lokke”-reseptor som binder VEGF-A og placentale vekstfaktor (PIGF) med høyere affinitet enn deres naturlige reseptorer, og kan dermed hemme bindingen og aktiveringen av disse beslektede VEGF-reseptorene.

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vekstfaktor-A (VEGF-A) og placentale vekstfaktor (PIGF) tilhører VEGF-familien av angiogene faktorer som kan virke som potente mitogene, kjemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF virker via to tyrosinkinasereseptorer, VEGFR-1 og VEGFR-2, som finnes på overflaten av endotelceller. PIGF bindes kun til VEGFR-1, som også finnes på overflaten av leukocytter. For høy aktivering av disse reseptorene av VEGF-A kan føre til patologisk neovaskularisering og for høy vaskulær permeabilitet. PIGF kan synergere med VEGF-A i disse prosessene, og er også kjent for å fremme leukocytinfiltrering og vaskulær inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

Våt AMD

Våt AMD kjennetegnes ved patologisk koroidal neovaskularisering (CNV). Lekkasje av blod og væske fra CNV kan forårsake fortykkelse av retina eller retinalt ødem og/eller sub-/intraretinal blødning, noe som fører til tap av synsskarphet.

Hos pasienter behandlet med Eylea (én injeksjon per måned i tre påfølgende måneder, etterfulgt av én injeksjon annenhver måned) ble sentral netthinnetykkelse (CRT) redusert like etter at behandling var

innledet, og gjennomsnittlig størrelse på CNV-lesjon ble redusert, noe som samsvarer med resultatene som er sett med ranibizumab 0,5 mg hver måned.

I VIEW1-studien var det en gjennomsnittlig reduksjon i CRT målt ved optisk koherens tomografi (OCT) (-130 og -129 mikrometer i uke 52 for gruppen som fikk henholdsvis Eylea 2 mg annenhver måned og ranibizumab 0,5 mg hver måned). Også i uke 52 var det gjennomsnittlige reduksjoner i CRT i VIEW2-studien målt ved OCT (-149 og -139 mikrometer for gruppen som fikk henholdsvis Eylea 2 mg annenhver måned og ranibizumab 0,5 mg hver måned). Reduksjonen av størrelsen av CNV-lesjonen og CRT ble vanligvis opprettholdt i studienes andre år.

ALTAIR-studien utført hos japanske pasienter med ikke tidligere behandlet våt AMD viste tilsvarende resultater som VIEW-studiene med initielt månedlige injeksjoner med 2 mg Eylea i 3 måneder, etterfulgt av én injeksjon etter ytterligere 2 måneder og deretter et "treat-and-extend"-doseringsregime med ulike injeksjonsintervaller (intervallet justeres med to eller fire uker) med opptil maksimalt 16 ukers intervall i henhold til forhåndsspesifiserte kriterier. I uke 52 var gjennomsnittlig reduksjon i CRT målt ved OCT på -134,4 og -126,1 mikrometer i gruppene som ble justert med henholdsvis to uker og fire uker. Andelen pasienter uten væske på OCT i uke 52 var 68,3 % og 69,1 % i gruppene som ble justert med henholdsvis to uker og fire uker. Reduksjonen i CRT ble generelt opprettholdt i begge behandlingsarmene i ALTAIR-studiens andre år.

ARIES-studien ble designet for å undersøke "non-inferiority" for et "treat-and-extend"-doseringsregime med Eylea 2 mg som ble innledet umiddelbart etter administrering av 3 initielle månedlige injeksjoner og en ytterligere injeksjon etter 2 måneder vs. et "treat-and-extend"-doseringsregime som ble innledet etter ett års behandling. For pasientene som hadde behov for en hyppigere dosering enn hver åttende uke (Q8) minst én gang i løpet av studien, forble CRT høyere. Gjennomsnittlig reduksjon i CRT fra baseline til uke 104 var -160,4 mikrometer, og var sammenlignbar med CRT hos de pasientene som ble behandlet hver åttende uke (Q8) eller med mindre hyppigere intervaller.

Makulaødem sekundært til CRVO og BRVO

Ved CRVO og BRVO oppstår retinal iskemi og signaliserer frigjøring av VEGF, som destabiliserer de okkluderende celled forbindelsene, og fremmer proliferasjon av endotelceller. Oppregulering av VEGF er forbundet med nedbryting av blod-retinabarrieren, økt vaskulær permeabilitet, retinaødem og neovaskulariseringskomplikasjoner.

Hos pasienter behandlet med 6 påfølgende månedlige injeksjoner med Eylea 2 mg ble det observert en jevn, rask og kraftig morfologisk respons (målt ved forbedring i gjennomsnittlig CRT). I uke 24 var reduksjonen i CRT statistisk bedre enn kontrollen i alle de tre studiene (COPERNICUS i CRVO: -457 vs. -145 mikrometer, GALILEO i CRVO: -449 vs. -169 mikrometer, VIBRANT i BRVO: -280 vs. -128 mikrometer). Denne reduksjonen i CRT fra baseline ble opprettholdt til slutten av hver studie, uke 100 i COPERNICUS, uke 76 i GALILEO og uke 52 i VIBRANT.

Diabetisk makulaødem

Diabetisk makulaødem oppstår som følge av diabetisk retinopati og karakteriseres av økt vasopermeabilitet og skade på netthinnens kapillærer, noe som kan resultere i tap av synsskarphet.

Hos pasienter behandlet med Eylea, der de fleste var klassifisert med diabetes type II, ble det sett en rask og kraftig respons i morfologi (CRT, DRSS-nivå).

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene ble det sett en statistisk signifikant større gjennomsnittlig reduksjon i CRT fra baseline til uke 52 hos pasienter som ble behandlet med Eylea enn i laserkontrollgruppen, med henholdsvis -192,4 og -181,3 mikrometer i 2Q8 Eylea-gruppene, og -66,2 og -73,3 mikrometer i kontrollgruppene. I uke 100 i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene var reduksjonen opprettholdt med henholdsvis -195,8 og -191,1 mikrometer i 2Q8 Eylea-gruppene og -85,7 og -83,9 mikrometer i kontrollgruppene.

I VIVID^{DME} og VISTA^{DME} ble en ≥ 2 -trinns bedring i DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Score) vurdert etter forhåndsspesifiserte kriterier. DRSS-scoren var gradert hos 73,7 % av pasientene i VIVID^{DME} og 98,3 % av pasientene i VISTA^{DME}. I uke 52 ble det sett en ≥ 2 -trinns bedring i DRSS på 27,7 % og 29,1 % i Eylea 2Q8-gruppene, og 7,5 % og 14,3 % i kontrollgruppene. I uke 100 var prosentandelene henholdsvis 32,6 % og 37,1 % i Eylea 2Q8-gruppene og 8,2 % og 15,6 % i kontrollgruppene.

VIOLLET-studien sammenlignet tre forskjellige doseringsregimer med Eylea 2 mg for behandling av DME etter minst ett års behandling ved faste intervaller, der behandling ble initiert med 5 påfølgende månedlige doser etterfulgt av dosering hver 2. måned. Ved uke 52 og uke 100 av studien, dvs. andre og tredje år med behandling, var de gjennomsnittlige endringene i CRT klinisk tilsvarende for «treat-and-extend» (2T&E), *pro re nata* (2PRN) og 2Q8, henholdsvis -2,1, 2,2 og -18,8 mikrometer ved uke 52 og 2,3, -13,9 og -15,5 mikrometer ved uke 100.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) er en vanlig årsak til synstap hos voksne med patologisk myopi. Det utvikles som en sårtilhelingsmekanisme som en følge av rupturer i Bruchs membran og er den hendelsen som kan gi størst skade på synet ved patologisk myopi.

Hos pasienter som ble behandlet med Eylea i MYRROR-studien (én injeksjon gitt ved behandlingsstart, med ytterligere injeksjoner gitt ved vedvarende sykdom eller tilbakefall), ble CRT redusert kort tid etter at behandlingen ble innledet, i favør av Eylea ved uke 24 (-79 mikrometer og -4 mikrometer for henholdsvis behandlingsgruppen med Eylea 2 mg og kontrollgruppen). Dette ble opprettholdt til og med uke 48. I tillegg ble gjennomsnittlig størrelse av CNV-lesjoner redusert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Våt AMD

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, multisenterstudier med aktiv kontroll hos pasienter med våt AMD (VIEW1 og VIEW2), der totalt 2412 pasienter ble behandlet og vurdert med hensyn til effekt (1817 med Eylea). Pasientene var i alderen 49 til 99 år, med en gjennomsnittsalder på 76 år. I disse kliniske studiene var ca. 89 % (1616/1817) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 63 % (1139/1817) var 75 år eller eldre. I hver studie ble pasientene tilfeldig tildelt 1 av 4 doseringsregimer i forholdet 1:1:1:1:

- 1) Eylea administrert som 2 mg hver 8. uke etter 3 innledende månedlige doser (Eylea 2Q8)
- 2) Eylea administrert som 2 mg hver 4. uke (Eylea 2Q4)
- 3) Eylea administrert som 0,5 mg hver 4. uke (Eylea 0,5Q4)
- 4) ranibizumab administrert som 0,5 mg hver 4. uke (ranibizumab 0,5Q4).

I det andre året av studiene fikk pasientene fortsatt dosen som de opprinnelig ble randomisert til, men etter et modifisert doseringsskjema ut fra resultater på syn og anatomi, med et maksimalt doseringsintervall på 12 uker som definert i protokollen.

I begge studiene var det primære endepunktet for effekt andelen av pasienter i per-protokollpopulasjonen som opprettholdt synet, dvs. tap av <15 bokstaver av synsskarphet i uke 52 fra baseline.

I VIEW1-studien opprettholdt 95,1 % av pasientene i Eylea 2Q8-gruppen synet i uke 52, sammenlignet med 94,4 % av pasientene i ranibizumab 0,5Q4-gruppen. I VIEW2-studien opprettholdt 95,6 % av pasientene i Eylea 2Q8-gruppen synet i uke 52, sammenlignet med 94,4 % av pasientene i ranibizumab 0,5Q4-gruppen. I begge studiene ble det vist at Eylea var "non-inferior" og klinisk ekvivalent med ranibizumab 0,5Q4-gruppen.

Detaljerte resultater fra analysen av sammenslåtte data fra begge studiene er vist i tabell 2 og figur 1

nedenfor.

Tabell 2: Effekresultater i uke 52 (primæranalyse) og uke 96. Sammenslåtte data fra studiene VIEW1 og VIEW2^{B)}

Effekresultater	Eylea 2Q8 ^{E)} (Eylea 2 mg hver 8. uke etter 3 innledende månedlige doser) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg hver 4. uke) (N = 595)	
	Uke 52	Uke 96	Uke 52	Uke 96
Gjennomsnittlig antall injeksjoner fra baseline	7,6	11,2	12,3	16,5
Gjennomsnittlig antall injeksjoner fra uke 52 til 96		4,2		4,7
Andel pasienter med tap av <15 bokstaver fra baseline (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Forskjell ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	0,9 % (-1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3, 3,8) ^{F)}		
Gjennomsnittlig endring i BCVA, målt med ETDRS ^{A)} bokstavscore fra baseline	8,40	7,62	8,74	7,89
Forskjell i LS ^{A)} gjennomsnittlig endring (ETDRS-bokstaver) ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Andel pasienter med forbedring på ≥15 bokstaver fra baseline	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Forskjell ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

^{A)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA

PPS: Per-protokoll-populasjon

^{B)} Fullt analysesett (Full Analysis Set, FAS), siste observasjon (Last Observation Carried Forward, LOCF) for alle analyser bortsett fra andelen pasienter som opprettholdt synsskarphet i uke 52 i henhold til PPS

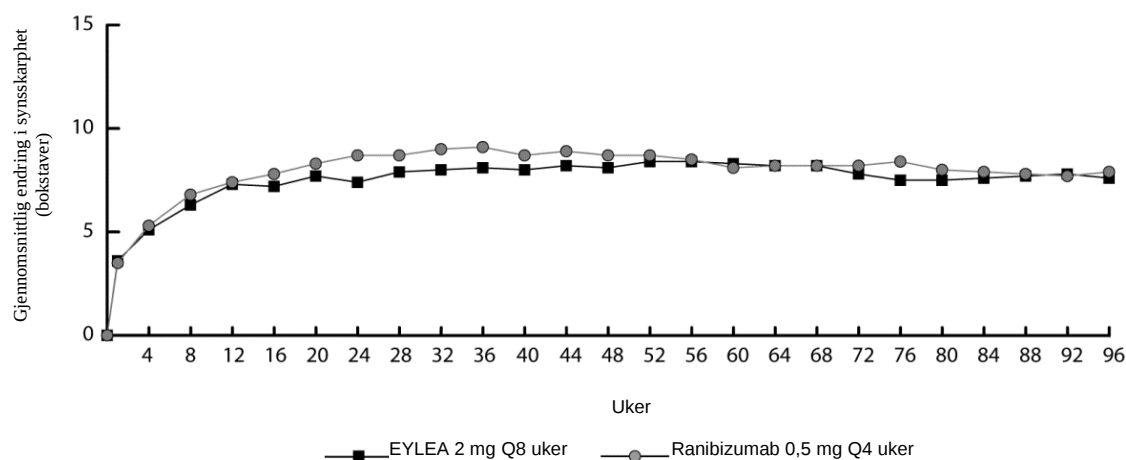
^{C)} Forskjellen er verdien i Eylea-gruppen minus verdien i ranibizumab-gruppen. En positiv verdi er i favør av Eylea.

^{D)} Konfidensintervall (KI) beregnet ved tilnærming til normalfordeling

^{E)} Etter innledende behandling med tre månedlige doser

^{F)} Et konfidensintervall som ligger helt over -10 % indikerer "non-inferiority" for Eylea sammenlignet med ranibizumab

Figur 1. Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 96 for sammenslåtte data fra studiene View1 og View2



I analysen av sammenslåtte data fra VIEW1 og VIEW2 ble det vist at Eylea førte til klinisk betydningsfulle endringer fra baseline i prespesifisert sekundært endepunkt for effekt, spørreskjemaet National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), uten forskjeller fra ranibizumab av klinisk betydning. Omfanget av disse endringene samsvarer med det som er sett i publiserte studier, og som tilsvarer en forbedring på 15 bokstaver i BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

I det andre året av studiene ble effekten generelt opprettholdt til og med den siste vurderingen i uke 96, og 2-4 % av pasientene hadde behov for alle injeksjonene på månedlig basis, og en tredjedel av pasientene hadde behov for minst én injeksjon med et injeksjonsintervall på kun én måned.

Reduksjoner i gjennomsnittlig CNV-område var tydelig i alle dosegrupper i begge studiene.

Effektresultater i alle evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, kjønn, rase, synsskarphet ved baseline, lesjonstype, lesjonsstørrelse) i hver studie og i analysen av sammenslåtte data samsvarte med resultatene i de samlede populasjonene.

ALTAIR var en 96 ukers multisenter, randomisert, åpen studie med 247 japanske pasienter med ikke tidligere behandlet våt AMD, designet for å vurdere effekt og sikkerhet av Eylea med et “treat-and-extend”-doseringsregime med to ulike justeringer av intervallet (to uker og fire uker).

Alle pasientene fikk månedlige doser med 2 mg Eylea i 3 måneder, etterfulgt av én injeksjon etter ytterligere et intervall på 2 måneder. I uke 16 ble pasientene randomisert 1:1 i to behandlingsgrupper: 1) Eylea “treat-and-extend”-doseringsregime med justeringer av intervallet på to uker og 2) Eylea “treat-and-extend”-doseringsregime med justeringer av intervallet på fire uker. Forlengelse eller reduksjon av injeksjonsintervallet ble bestemt basert på kriterier for syn og/eller anatomi, som var definert i protokollen med et maksimalt injeksjonsintervall på 16 uker for begge gruppene.

Det primære endepunktet for effekt var gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 52. De sekundære endepunktene for effekt var andelen av pasienter som ikke tapte ≥ 15 bokstaver og andelen av pasienter som oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA fra baseline til uke 52.

I uke 52 oppnådde pasienter i “treat-and-extend”-armen med justeringer på to uker en gjennomsnittlig forbedring på 9,0 bokstaver fra baseline sammenlignet med 8,4 bokstaver for pasienter i gruppen med justeringer på fire uker [LS gjennomsnittlig endring i bokstaver (95 % KI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Andelen pasienter som ikke tapte ≥ 15 bokstaver i de to behandlingsarmene var tilsvarende (96,7 % i gruppen med justeringer på to uker og 95,9 % i gruppen med justeringer på fire

uker). Andelen pasienter som oppnådde en forbedring på ≥ 15 bokstaver i uke 52 var 32,5 % i gruppen med justeringer på to uker og 30,9 % i gruppen med justeringer på fire uker. Andelen pasienter som forlenget injeksjonsintervallet til 12 uker eller mer var 42,3 % i gruppen med justeringer på to uker og 49,6 % i gruppen med justeringer på fire uker. I tillegg ble intervallet forlenget til 16 uker hos 40,7 % av pasientene i gruppen med justeringer på fire uker. Ved siste legebesøk før uke 52 ble neste planlagte injeksjon satt opp med et intervall på 12 uker eller mer hos 56,8 % og 57,8 % av pasientene i gruppen med justeringer på henholdsvis to og fire uker.

I det andre året av studien ble effekten generelt opprettholdt til og med siste vurdering i uke 96. Gjennomsnittlig forbedring fra baseline var på 7,6 bokstaver i gruppen som ble justert med to uker og 6,1 bokstaver i gruppen som ble justert med fire uker. Andelen pasienter som forlenget injeksjonsintervallet til 12 uker eller mer var 56,9 % i gruppen som ble justert med to uker og 60,2 % i gruppen som ble justert med fire uker. Ved siste legebesøk før uke 96 ble neste planlagte injeksjon satt opp med et intervall på 12 uker eller mer hos 64,9 % og 61,2 % av pasientene i gruppen som ble justert med henholdsvis to og fire uker. I løpet av det andre behandlingsåret fikk pasientene i gjennomsnitt 3,6 og 3,7 injeksjoner i gruppen som ble justert med henholdsvis to og fire uker. I løpet av behandlingsperioden på to år fikk pasientene i gjennomsnitt 10,4 injeksjoner.

Okulær og systemisk sikkerhetsprofil var tilsvarende sikkerheten som er sett i de pivotale studiene VIEW1 og VIEW2.

ARIES var en 104-ukers randomisert, åpen multisenterstudie med aktiv kontroll med 269 pasienter. Pasientene hadde ikke tidligere fått behandling for våt AMD, og studien var designet for å undersøke "non-inferiority" med hensyn på effekt, samt sikkerhet ved et "treat-and-extend"-doseringsregime som ble innledet etter administrering av doser i 3 initielle månedlige injeksjoner etterfulgt av en forlengelse til 2 måneders behandlingsintervall vs. et "treat-and-extend"-doseringsregime som ble innledet etter det første året med behandling.

I ARIES-studien ble det også undersøkt om prosentandelen pasienter som, basert på utprøvers avgjørelse, hadde behov for hyppigere behandling enn hver 8. uke. 62 av 269 pasienter fikk hyppigere behandling minst én gang i løpet av studien. Disse pasientene fortsatte i studien og fikk behandling i henhold til utprøvers beste kliniske skjønn, men ikke hyppigere enn hver 4. uke, og behandlingsintervallene kunne senere forlenges. Gjennomsnittlig behandlingsintervall etter at det ble bestemt at de skulle få hyppigere behandling var 6,1 uker. BCVA i uke 104 var redusert hos pasienter som hadde behov for mer intensiv behandling minst én gang i løpet av studien sammenlignet med pasienter som ikke hadde dette behovet, og gjennomsnittlig BCVA fra baseline på slutten av studien var $+2,3 \pm 15,6$ bokstaver. Blant pasientene som ble behandlet hyppigere beholdt 85,5 % synet, dvs. tapte færre enn 15 bokstaver, og 19,4 % oppnådde en forbedring på 15 bokstaver eller mer. Sikkerhetsprofilene til pasientene som ble behandlet hyppigere enn hver 8. uke var sammenlignbare med sikkerhetsdata i VIEW 1 og VIEW 2.

Makulaødem sekundært til CRVO

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier med simulert kontroll hos pasienter med makulaødem sekundært til CRVO (COPERNICUS og GALILEO), der totalt 358 pasienter ble behandlet og vurdert med hensyn til effekt (217 med Eylea). Pasientene var i alderen 22-89 år med en gjennomsnittsalder på 64 år. I CRVO-studiene var ca. 52 % (112/217) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 18 % (38/217) var 75 år eller eldre. I begge studiene ble pasientene tilfeldig fordelt i et 3:2 forhold til enten 2 mg Eylea administrert hver 4. uke (2Q4) eller til kontrollgruppen som fikk simulerte injeksjoner hver 4. uke med totalt 6 injeksjoner.

Etter 6 påfølgende månedlige injeksjoner fikk pasientene kun behandling hvis de oppfylte de forhåndsspesifiserte behandlingskriteriene, bortsett fra pasienter i kontrollgruppen i GALILEO-studien som fortsatte å få simulerte injeksjoner (kontroll til kontroll) inntil uke 52. Fra og med dette tidspunktet ble samtlige pasienter behandlet hvis de forhåndsspesifiserte kriteriene var oppfylt.

I begge studiene var det primære endepunktet for effekt andelen av pasienter som oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA ved uke 24 sammenlignet med baseline. En sekundær effektvariabel var endring i synsskarphet ved uke 24 sammenlignet med baseline.

Forskjellen mellom behandlingsgruppene var statistisk signifikant i favør av Eylea i begge studiene. Maksimal forbedring av synsskarphet ble oppnådd ved 3. måned med etterfølgende stabilisering av synsskarphet og CRT inntil 6 måneder. Den statistisk signifikante forskjellen ble opprettholdt til og med uke 52.

Detaljerte resultater fra analysen av begge studiene er vist i tabell 3 og figur 2 under.

Tabell 3: Effekteresultater ved uke 24, uke 52 og uke 76/100 (Fullt analysesett med LOCF^{C)}) i COPERNICUS- og GALILEO-studiene

Effekteresultater	COPERNICUS						GALILEO					
	24 uker		52 uker		100 uker		24 uker		52 uker		76 uker	
	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 pasienter med forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vektet forskjell ^{A,B,E)} (95 % KI) p-verdi	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	
Gjennomsnittlig endring i BCVA ^{C)} målt ved ETDRS ^{C)} bokstavscore fra baseline (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{A,C,D,E)} (95 % KI) p-verdi	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) Forskjellen er Eylea 2 mg Q4 uker minus kontroll

B) Forskjellen og konfidensintervallet (KI) beregnes ved Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justert for region (Amerika vs. resten av verden for COPERNICUS og Europa vs. Asia/Stillehavet for GALILEO) og baseline BCVA kategori ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

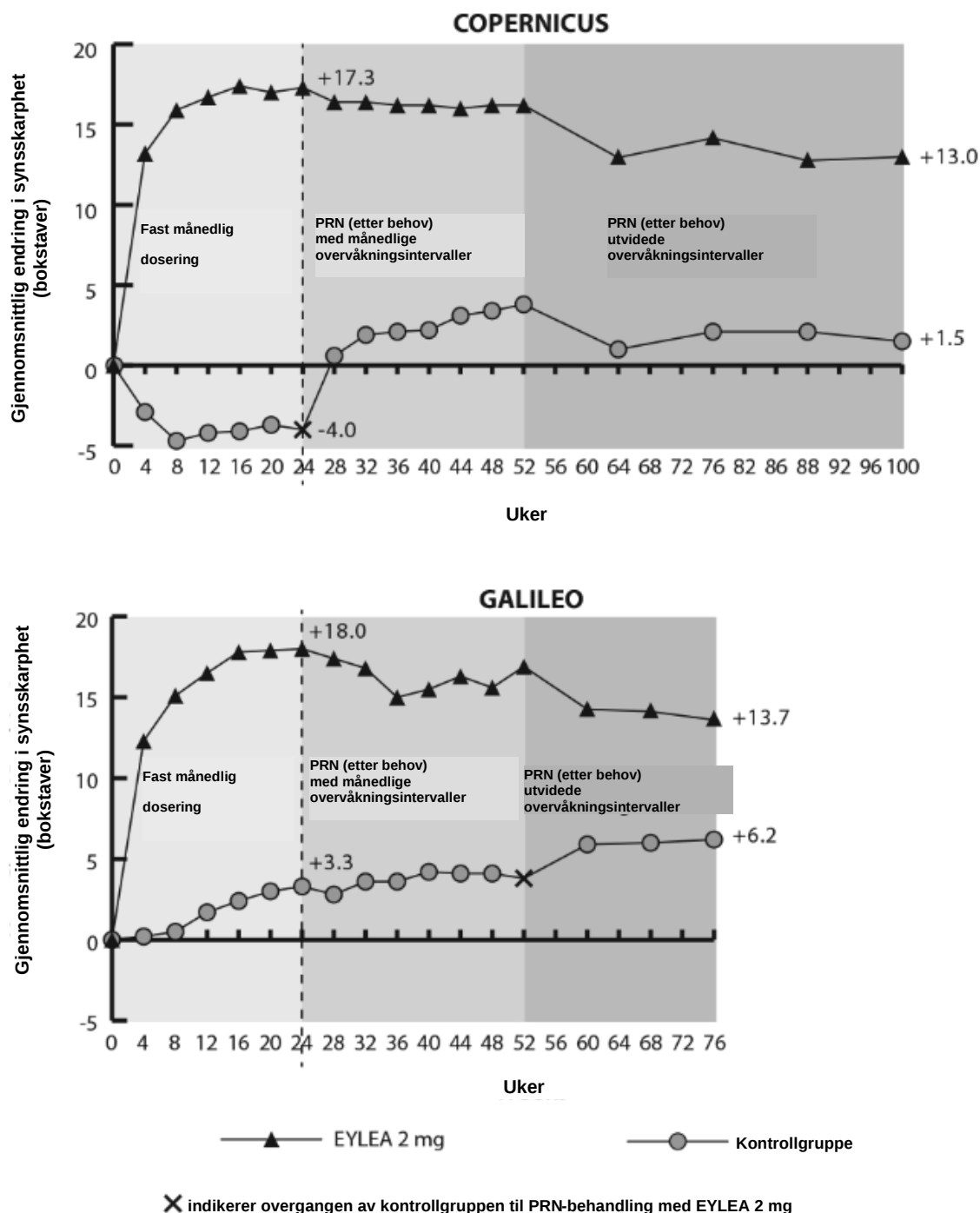
LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: Standard deviation (Standardavvik)

LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA

- D) Forskjell i gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) og konfidensintervall (KI) basert på ANCOVA-modell med faktorbehandlingsgruppe, region (Amerika vs. resten av verden for COPERNICUS og Europa vs. Asia/Stillehavet for GALILEO) og baseline BCVA-kategori ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)
- E) I COPERNICUS-studien fikk kontrollgruppen Eylea etter behov så ofte som hver 4. uke fra uke 24 til uke 52; pasientene gikk til kontroll hver 4. uke.
- F) I COPERNICUS-studien fikk både kontrollgruppen og Eylea 2 mg-pasienter Eylea 2 mg etter behov så ofte som hver 4. uke fra uke 52 til uke 96; pasientene gikk til obligatoriske, kvartalsvise kontroller, men kunne gå så ofte som hver 4. uke ved behov.
- G) I GALILEO-studien fikk kontrollgruppen og Eylea 2 mg-pasienter Eylea etter behov hver 8. uke fra uke 52 til uke 68; pasientene gikk til obligatoriske kontroller hver 8. uke.

Figur 2: Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 76/100 per behandlingsgruppe for COPERNICUS- og GALILEO-studiene (Fullt analysesett)



I GALILEO hadde 86,4 % (n=89) i Eylea-gruppen og 79,4 % (n=54) i gruppen som fikk simulert behandling, CRVO med perfusjon ved baseline. Ved uke 24 var prosentandelen 91,8 % (n=89) i Eylea-gruppen og 85,5 % (n=47) i gruppen som fikk simulert behandling. Disse forholdene var opprettholdt ved uke 76, med 84,3 % (n=75) i Eylea-gruppen og 84,0 % (n=42) i gruppen som fikk simulert behandling.

I COPERNICUS hadde 67,5 % (n=77) i Eylea-gruppen og 68,5 % (n = 50) i gruppen som fikk simulert behandling, CRVO med perfusjon ved baseline. Ved uke 24 var prosentandelen 87,4 %

(n=90) i Eylea-gruppen og 58,6 % (n=34) i gruppen som fikk simulert behandling. Disse forholdene var opprettholdt ved uke 100, med 76,8 % (n=76) i Eylea-gruppen og 78 % (n=39) i gruppen som fikk simulert behandling. Pasienter i gruppen som fikk simulert behandling var berettiget til behandling med Eylea fra uke 24.

De positive effektene av Eylea-behandling på synsfunksjonen var lik i subgruppene av pasienter med og uten perfusjon ved baseline. Behandlingseffekter i andre evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, kjønn, rase, synsskarphet ved baseline, varighet av CRVO) i hver studie var generelt i samsvar med resultatene i generelle populasjoner.

I kombinerte dataanalyser av GALILEO og COPERNICUS viste Eylea endringer av klinisk betydning fra baseline på sekundært forhåndsspesifisert effektendepunkt, National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Størrelsen av disse endringene var like de som er sett i publiserte studier, som tilsvarte en forbedring på 15 bokstaver i Best Corrected Visual Activity (BCVA).

Makulaødem sekundært til BRVO

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie med aktiv kontroll hos pasienter med makulaødem sekundært til BRVO (VIBRANT), som omfattet hemiretinal veneokklusjon. Totalt 181 pasienter ble behandlet og vurdert med hensyn til effekt (91 med Eylea). Pasientene var i alderen 42-94 år med en gjennomsnittsalder på 65 år. I BRVO-studien var ca. 58 % (53/91) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 23 % (21/91) var 75 år eller eldre. I studien ble pasientene tilfeldig fordelt i et 1:1-forhold til enten 2 mg Eylea administrert hver 8. uke etter 6 innledende månedlige injeksjoner eller fotokoagulasjon med laser administrert ved baseline (laserkontrollgruppe). Pasientene i laserkontrollgruppen kunne få ytterligere fotokoagulasjon med laser (kalt "rescue"-laserbehandling) fra uke 12, med et minimumsintervall på 12 uker. Basert på forhåndsspesifiserte kriterier, kunne pasienter i lasergruppen få "rescue"-behandling med 2 mg Eylea fra uke 24, administrert hver 4. uke i 3 måneder, deretter hver 8. uke.

I VIBRANT-studien var det primære endepunktet for effekt andelen av pasienter som oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA ved uke 24 sammenlignet med baseline, og Eylea-gruppen var bedre enn laserkontrollgruppen.

Et sekundært effektendepunkt var endring i synsskarphet ved uke 24 sammenlignet med baseline, og dette var statistisk signifikant i favør av Eylea i VIBRANT-studien. Det ble raskt oppnådd forbedret syn, med en topp i 3. måned, og denne effekten ble opprettholdt inntil 12. måned.

I lasergruppen fikk 67 pasienter "rescue"-behandling med Eylea fra uke 24 (aktiv kontroll/gruppen med 2 mg Eylea). Dette førte til en forbedring i synsskarphet med ca. 5 bokstaver fra uke 24 til 52.

Detaljerte resultater fra analysen av VIBRANT-studien er vist i tabell 4 og figur 3 nedenfor.

Tabell 4: Effekteresultater ved uke 24 og uke 52 (Fullt analysesett med LOCF) i VIBRANT-studien

Effekteresultater	VIBRANT			
	24 uker		52 uker	
	Eylea 2mg Q4 (N = 91)	Aktiv kontroll (laser) (N = 90)	Eylea 2mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktiv kontroll (laser)/Eylea 2mg ^{E)} (N = 90)
Andel pasienter med forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vektet forskjell ^{A,B)} (%) (95 % KI) p-verdi	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS bokstavscore fra baseline (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{A,C)} (95 % KI) p-verdi	10,5 (7,1, 14,0) p<0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Forskjellen er Eylea 2 mg Q4 uker minus laserkontroll

^{B)} Forskjellen og 95 % KI beregnes ved Mantel-Haenszel vektleggingsskjema justert for region (Nord-Amerika vs. Japan) og baseline BCVA-kategori ($>20/200$ og $\leq 20/200$)

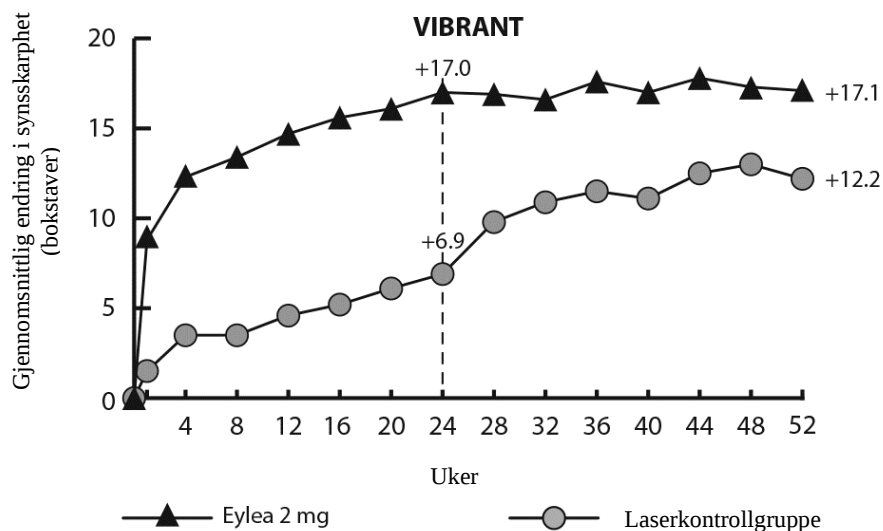
^{C)} Forskjell i gjennomsnittlig LS og 95 % KI, basert på ANCOVA-modell med behandlingsgruppe, baseline BCVA-kategori ($>20/200$ og $\leq 20/200$) og region (Nord-Amerika vs. Japan) som fastlagte parametere og baseline BCVA som kovariat.

^{D)} Fra uke 24 ble injeksjonsintervallet i Eylea-gruppen forlenget for alle individene fra 4 til 8 uker i løpet av uke 48.

^{E)} Fra uke 24 kunne individer fra lasergruppen motta "rescue"-behandling med Eylea, dersom de oppfylte minst et av de forhåndsspesifiserte kriteriene. Totalt mottok 67 individer i denne gruppen "rescue"-behandling med Eylea. Det fastsatte regimet for "rescue"-behandling med Eylea var tre ganger 2 mg Eylea hver 4. uke etterfulgt av injeksjoner hver 8. uke.

^{F)} Nominell p-verdi

Figur 3: Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS bokstavscore fra baseline til uke 52 i VIBRANT-studien.



Ved baseline var andelen av pasienter med perfusjon i Eylea- og lasergruppen henholdsvis 60 % og 68 %. Ved uke 24 var disse andelenene henholdsvis 80 % og 67 %. I Eylea-gruppen var andelen av pasienter med perfusjon opprettholdt ut uke 52. I lasergruppen, der pasienter var berettiget "rescue"-behandling med Eylea fra uke 24, økte andelen pasienter med perfusjon til 78 % i løpet av uke 52.

Diabetisk makulaødem

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, multisenterstudier med aktiv kontroll med pasienter med DME (VIVID^{DME} og VISTA^{DME}). Totalt ble 862 pasienter behandlet og vurdert med hensyn til effekt, 576 med Eylea. Pasientene var i alderen 23-87 år med en gjennomsnittsalder på 63 år. I DME-studiene var ca. 47 % (268/576) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 9 % (52/576) var 75 år eller eldre. De fleste av pasientene i begge studiene hadde diabetes type II.

I begge studiene ble pasientene tilfeldig fordelt i et 1:1:1-forhold til 1 av 3 doseringsregimer:

- 1) Eylea administrert som 2 mg hver 8. uke etter 5 innledende månedlige injeksjoner (Eylea 2Q8)
- 2) Eylea administrert som 2 mg hver 4. uke (Eylea 2Q4), og
- 3) fotokoagulasjon med laser på makula (aktiv kontroll).

Fra uke 24 var pasienter som oppfylte forhåndsspesifisert grense for synstap, kvalifiserte til å få ytterligere behandling: pasienter i Eylea-gruppene kunne få laser, og pasienter i kontrollgruppen kunne få Eylea.

I begge studiene var det primære effektendepunktet gjennomsnittlig endring i BCVA ved uke 52 sammenlignet med baseline, og både Eylea 2Q8- og Eylea 2Q4-gruppen viste statistisk signifikans og var bedre enn kontrollgruppen. Denne effekten ble opprettholdt til og med uke 100.

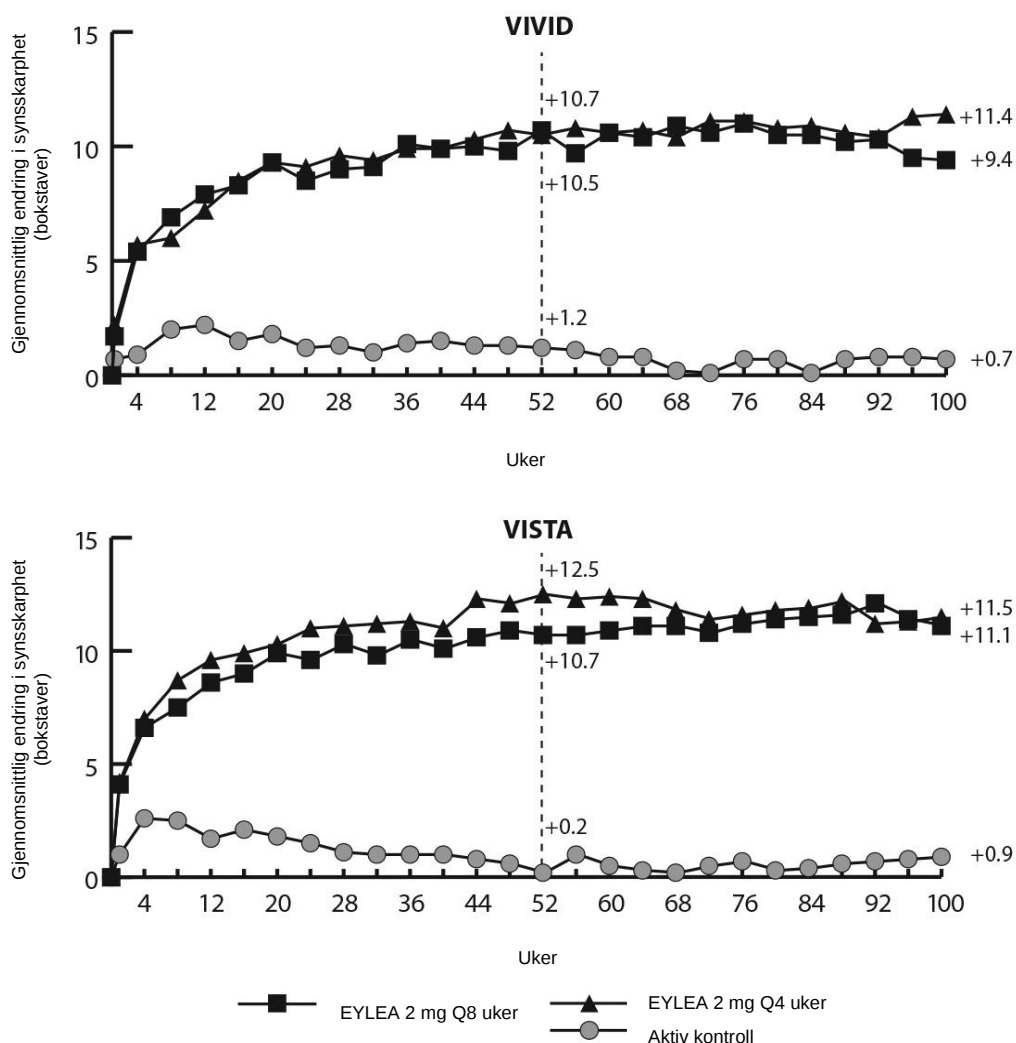
Detaljerte resultater fra analysen av VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene er vist i tabell 5 og figur 4 nedenfor.

Tabell 5: Effekteresultater ved uke 52 og uke 100 (Fullt analysesett med LOCF) i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene

Effekteresultater	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 uker			100 uker			52 uker			100 uker		
	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)
Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS ^E – bokstavscore fra baseline	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{B,C,E} (97,5 % KI)	9,1 (6,3, 11,8)	9,3 (6,5, 12,0)		8,2 (5,2, 11,3)	10,7 (7,6, 13,8)		10,45 (7,7, 13,2)	12,19 (9,4, 15,0)		10,1 (7,0, 13,3)	10,6 (7,1, 14,2)	
Andel pasienter med forbedring på ≥15 bokstaver fra baseline	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justert forskjell ^{D,C,E} (97,5 % KI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (12,6, 33,9)		19,0 % (8,0, 29,9)	26,1 % (14,8, 37,5)		23 % (13,5, 33,1)	34 % (24,1, 44,4)		20,1 % (9,6, 30,6)	25,8 % (15,1, 36,6)	

- ^A Etter innledende behandling med 5 månedlige injeksjoner
 - ^B Gjennomsnittlig LS og KI er basert på en ANCOVA-modell med baseline BCVA-måling som kovariat og en faktor for behandlingsgruppe. I tillegg var region (Europa/Australia vs. Japan) inkludert som en faktor for VIVID^{DME}, og tidligere myokardinfarkt og/eller korrigert synsskarphet som en faktor for VISTA^{DME}.
 - ^C Forskjell er Eylea-gruppe minus aktiv kontrollgruppe (laser)
 - ^D Forskjell med konfidensintervall (KI) og statistisk test beregnes ved bruk av Mantel-Haenszel-vektleggingsskjemaet justert etter region (Europa/Australia vs. Japan) for VIVID^{DME} og tidligere myokardinfarkt eller korrigert synsskarphet for VISTA^{DME}
 - ^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)
- ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LOCF: Last Observation Carried Forward
LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA
KI: Konfidensintervall

Figur 4: Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS-bokstavscore fra baseline til uke 100 i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene



Behandlingseffekter i evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, kjønn, etnisitet, HbA1c ved baseline, synsskarphet ved baseline, tidligere anti-VEGF-behandling) i hver studie og i analysen av sammenslåtte data samsvarte med resultatene for de samlede populasjonene.

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene hadde henholdsvis 36 (9 %) og 197 (43 %) av pasientene fått tidligere anti-VEGF-behandling etterfulgt av en periode uten legemidler på 3 måneder eller mer. Behandlingseffekter i undergruppen pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med en VEGF-hemmer, var tilsvarende som hos pasienter som ikke tidligere hadde fått VEGF-hemmer.

Pasienter med bilateral sykdom var kvalifiserte til å få anti-VEGF-behandling i det andre øyet dersom legen vurderte dette som nødvendig. I VISTA^{DME}-studien fikk 217 (70,7 %) av Eylea-pasientene bilaterale Eylea-injeksjoner frem til uke 100. I VIVID^{DME}-studien fikk 97 (35,8 %) av Eylea-pasientene en annen anti-VEGF-behandling i det andre øyet.

I en uavhengig, sammenlignende studie (DRCR.net Protocol T) ble det brukt et fleksibelt doseringsregime basert på kriterier for gjentatt behandling kun basert på OCT og syn. For behandlingsgruppen med aflibercept (n = 224) ved uke 52 resulterte dette behandlingsregimet i at pasienter fikk gjennomsnittlig 9,2 injeksjoner, noe som tilsvarer antall doser som ble administrert i Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}, mens total effekt av aflibercept i Protocol T var tilsvarende som i Eylea 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. I Protocol T ble det observert en gjennomsnittlig forbedring på 13,3 bokstaver, der 42 % av pasientene oppnådde en forbedring på

minst 15 bokstaver fra baseline. Sikkerhetsresultater viste at den totale forekomsten av okulære og ikke-okulære bivirkninger (inkludert arterielle tromboemboliske hendelser) var sammenlignbar på tvers av alle behandlingsgruppene i hver av studiene og mellom studiene.

VIOLET, en 100-ukers multisenter, randomisert, åpen aktiv-kontrollert studie hos pasienter med DME, sammenlignet tre forskjellige doseringsregimer med Eylea 2 mg for behandling av DME etter minst ett års behandling ved faste intervaller, der behandling ble initiert med 5 påfølgende månedlige doser etterfulgt av dosering hver 2. måned. Studien evaluerte "non-inferiority" for Eylea 2 mg dosert i henhold til et treat-and-extend-regime (2T&E der injeksjonsintervaller ble holdt til minst 8 uker og gradvis utvidet basert på kliniske og anatomiske utfall) og Eylea 2 mg dosert etter behov (2PRN der pasienter ble observert hver 4. uke og injisert etter behov basert på kliniske og anatomiske utfall), sammenlignet med Eylea 2 mg dosert hver 8. uke (2Q8) i det andre og tredje behandlingsåret.

Det primære effektendepunktet (endring i BCVA fra baseline til uke 52) var $0,5 \pm 6,7$ bokstaver i 2T&E-gruppen og $1,7 \pm 6,8$ bokstaver i 2PRN-gruppen sammenlignet med $0,4 \pm 6,7$ bokstaver i 2Q8-gruppen, noe som oppnådde statistisk "non-inferiority" ($p < 0,0001$ for begge sammenligninger; NI-margin 4 bokstaver). Endringene i BSVA fra baseline til uke 100 var tilsvarende resultater fra uke 52: $-0,1 \pm 9,1$ bokstaver i 2T&E-gruppen og $1,8 \pm 9,0$ bokstaver i 2PRN-gruppen sammenlignet med $0,1 \pm 7,2$ bokstaver i 2Q8-gruppen. Det gjennomsnittlige antallet injeksjoner over 100 uker var 12,3, 10,0 og 11,5 for henholdsvis 2Q8fix, 2T&E og 2PRN.

De okulære og systemiske sikkerhetsprofilene i alle tre behandlingsgrupper var tilsvarende de som ble observert i de pivotale studiene VIVID og VISTA.

I 2T&E-gruppen ble trinnvise økninger og reduksjoner opp til utprøverens skjønn. Studien anbefalte trinnvise økninger på 2 uker.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Sikkerhet og effekt av Eylea ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind multisenterstudie med simulert kontroll hos tidligere ubehandlede asiatiske pasienter med myopisk CNV. Totalt ble 121 pasienter behandlet og vurdert med hensyn til effekt (90 med Eylea). Pasientene var i alderen 27 til 83 år med en gjennomsnittsalder på 58 år. I myopisk CNV-studien var ca. 36 % (33/91) av pasientene som ble randomisert til Eylea-behandling 65 år eller eldre, og ca. 10 % (9/91) var 75 år eller eldre.

Pasienter ble tilfeldig fordelt i forholdet 3:1 og fikk enten 2 mg Eylea intravitrealt eller simulerte injeksjoner én gang ved studiestart, med ytterligere injeksjoner hver måned ved vedvarende sykdom eller tilbakefall frem til uke 24, da det primære endepunktet ble vurdert. I uke 24 var pasientene som innledningsvis var randomisert til simulerte injeksjoner kvalifisert til å få den første dosen med Eylea. Etter dette var pasientene i begge gruppene kvalifisert til å få ytterligere injeksjoner ved vedvarende sykdom eller tilbakefall.

I uke 24 var forskjellen mellom behandlingsgruppene statistisk signifikant i favør av Eylea for det primære endepunktet (endring i BCVA) og det bekreftende sekundære endepunktet for effekt (andel pasienter som økte med 15 bokstaver i BCVA), sammenlignet med baseline. Forskjellene for begge endepunktene ble opprettholdt til og med uke 48.

Detaljerte resultater fra analysen i MYRROR-studien er angitt i tabell 6 og figur 5 nedenfor.

Tabell 6: Effektresultater ved uke 24 (primæranalyse) og uke 48 i MYRROR-studien (fullt analysesett med LOCF^{A)})

Effektresultater	MYRROR			
	24 uker		48 uker	
	Eylea 2 mg (N = 90)	Simulert behandling (N = 31)	Eylea 2 mg (N = 90)	Simulert behandling/ Eylea 2 mg (N = 31)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ^{B)} målt ved ETDRS bokstavscore fra baseline (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{C,D,E)} (95 % KI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Andel pasienter med forbedring på >15 bokstaver fra baseline	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vektet forskjell ^{D,F)} (95 % KI)	29,2 % (14,4, 44,0)		21,0 % (1,9, 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standardavvik

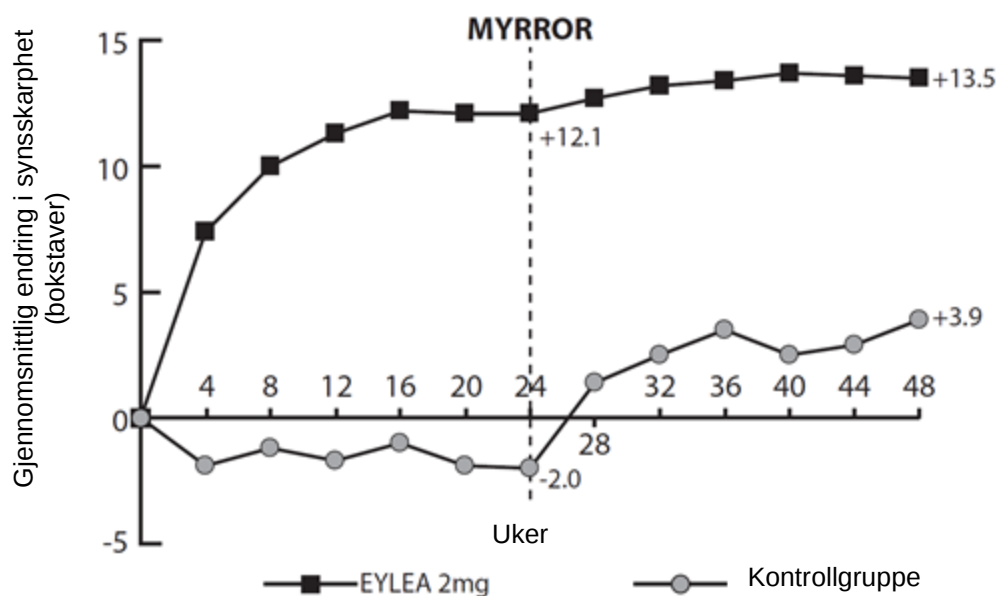
C) Gjennomsnittlig LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA-modell

D) KI: Konfidensintervall

E) Gjennomsnittlig LS-forskjell og 95 % KI basert på en ANCOVA-modell med behandlingsgruppe og land som faste parametre og baseline BCVA som kovariat.

F) Forskjell og 95 % KI beregnes ved Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justert for land

Figur 5: Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 48 etter behandlingsgruppe for MYRROR-studien (fullt analysesett, LOCF)



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Eylea i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved våt AMD, CRVO, BRVO, DME og populasjoner med myopisk CNV (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Eylea administreres direkte i glasslegemet for å gi lokale effekter i øyet.

Absorpsjon/distribusjon

Aflibercept absorberes langsomt fra øyet og over i den systemiske sirkulasjonen etter intravitreal administrering og observeres hovedsakelig i den systemiske sirkulasjonen som et inaktivt, stabilt kompleks med VEGF. Kun "fritt aflibercept" kan imidlertid bindes til endogent VEGF.

I en farmakokinetisk understudie med 6 pasienter med neovaskulær våt AMD med hyppig prøvetaking, var maksimale plasmakonsentrasjoner av fritt aflibercept (systemisk C_{max}) lave, med et gjennomsnitt på ca. 0,02 mikrogram/ml (i området 0–0,054) innen 1–3 dager etter en intravitreal injeksjon på 2 mg, og kunne ikke påvises to uker etter dosering hos nesten alle pasientene. Aflibercept akkumuleres ikke i plasma når det administreres intravitrealt hver 4. uke.

Den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av fritt aflibercept er ca. 50–500 ganger lavere enn afliberceptkonsentrasjonen som kreves for å hemme den biologiske aktiviteten til systemisk VEGF med 50 % i dyremodeller, der blodtrykksendringer ble observert da nivåer av sirkulerende fritt aflibercept nådde ca. 10 mikrogram/ml og gikk tilbake til baseline når nivåene falt til ca. 1 mikrogram/ml. Etter intravitreal administrering av 2 mg til pasienter, er det anslått at gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av fritt aflibercept er mer enn 100 ganger lavere enn afliberceptkonsentrasjonen som kreves for å binde halvparten av maksimalt systemisk VEGF (2,91 mikrogram/ml) i en studie med friske frivillige. Det er derfor lite sannsynlig at det oppstår systemiske farmakodynamiske effekter som blodtrykksendringer.

I farmakokinetiske understudier hos pasienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var gjennomsnittlig C_{max} av fritt aflibercept i plasma omtrent lik med verdier i området 0,03–0,05 mikrogram/ml og individuelle verdier på maksimalt 0,14 mikrogram/ml. Plasmakonsentrasjonene av fritt aflibercept sank deretter til verdier under eller nær nedre grense for kvantifisering, vanligvis i løpet av én uke. Hos alle pasientene ble ikke-detekterbare konsentrasjoner oppnådd før neste administrering 4 uker senere.

Eliminasjon

Ettersom Eylea er et proteinbasert legemiddel er det ikke utført studier av metabolismen.

Fritt aflibercept bindes til VEGF og danner et stabilt, inert kompleks. Som for andre store proteiner, er det forventet at både fritt og bundet aflibercept elimineres via proteolytisk katabolisme.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført spesielle studier med Eylea hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetiske analyser hos pasienter i VIEW2-studien, der 40 % hadde nedsatt nyrefunksjon (24 % lett, 15 % moderat og 1 % alvorlig), viste ingen forskjeller i plasmakonsentrasjonene av aktivt legemiddel etter intravitreal administrering hver 4. eller 8. uke.

Lignende resultater ble sett hos pasienter med CRVO i GALILEO-studien, hos pasienter med DME i VIVID^{DME}-studien og hos pasienter med myopisk CNV i MYRROR-studien.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det observert effekter i toksisitetstester ved gjentatt dosering bare ved systemisk eksponering tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering etter intravitreal administrering av tiltenkt klinisk dose, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Det ble sett erosjoner og ulcerasjoner i det respiratoriske epitelet i nesemuslingene hos aper behandlet med aflibercept intravitrealt ved systemisk eksponering større enn maksimal human eksponering. Den systemiske eksponeringen basert på C_{max} og AUC for fritt aflibercept var henholdsvis ca. 200 og

700 ganger høyere enn tilsvarende verdier observert hos mennesker etter en intravitreal dose på 2 mg. Ved dosenivået uten observerte bivirkninger (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) på 0,5 mg/øye hos aper var den systemiske eksponeringen 42 og 56 ganger høyere basert på henholdsvis $C_{\max}$ og AUC.

Det er ikke utført studier av det mutagene eller karsinogene potensialet til aflibercept.

Det ble påvist en effekt av aflibercept på intrauterin utvikling i embryoføtale utviklingsstudier med drektige kaniner med intravenøs (3 til 60 mg/kg) og subkutan (0,1 til 1 mg/kg) administrering. Dosene for maternal NOAEL var henholdsvis 3 mg/kg eller 1 mg/kg. Utvikling av NOAEL ble ikke identifisert. Ved dosen på 0,1 mg/kg var den systemiske eksponeringen basert på $C_{\max}$ og kumulativ AUC for fritt aflibercept henholdsvis ca. 17 og 10 ganger høyere enn tilsvarende verdier observert hos mennesker etter en intravitreal dose på 2 mg.

Effekter på fertilitet hos hanner og hunner ble vurdert som en del av en 6 måneders studie med aper med intravenøs administrering av aflibercept ved doser fra 3–30 mg/kg. Fraværende eller uregelmessige blødninger forbundet med endringer i nivå av reproduksjonshormoner hos hunner og endringer i sperm morfologi og -motilitet ble sett ved alle dosenivåer. Basert på $C_{\max}$ og AUC for fritt aflibercept observert ved en intravenøs dose på 3 mg/kg, var systemisk eksponering henholdsvis ca. 4900 ganger og 1500 ganger høyere enn eksponering sett hos mennesker etter en intravitreal dose på 2 mg. Alle endringene var reversible.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Polysorbat 20 (E 432)
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (til pH-justering)
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (til pH-justering)
Natriumklorid
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer. Aseptisk teknikk brukes etter at hetteglasset er åpnet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oppløsning i hetteglass (type I-glass) med en propp (gummielastomer) og en filterkanyle på 18 G. Hvert hetteglass inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,1 ml. Pakningsstørrelse: 1 hetteglass + 1 filterkanyle.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglasset er kun til engangsbruk og brukes kun til ett øye.

Hetteglasset inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml). Overflødig volum må fjernes før administrering.

Oppløsningen skal sjekkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging eller andre fysiske endringer før administrering. Dersom noe av dette observeres skal legemidlet kastes.

Filterkanyle:

BD opptrekkskanyle med butt spiss og filter, skal ikke brukes til injeksjoner under huden.

BD opptrekkskanyle med butt spiss og filter skal ikke autoklaveres.

Filterkanylen er pyrogenfri. Skal ikke brukes dersom indre pakning er skadet.

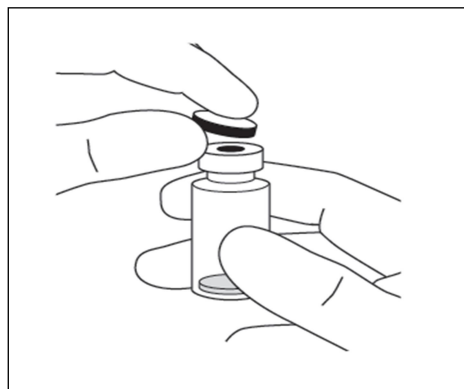
Brukt BD opptrekkskanyle med butt spiss og filter, skal kastes i en godkjent beholder for skarpe gjenstander.

Advarsel: Gjentatt bruk av filterkanylen kan føre til infeksjoner eller annen sykdom/skade.

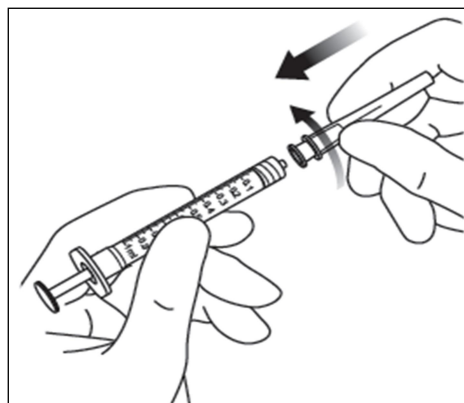
Bruk en injeksjonskanyle på 30 G x ½" til intravitreal injeksjon.

Bruksanvisning for hetteglass:

1. Ta av plasthetten og desinfiser den ytre delen av gummiproppen på hetteglasset.

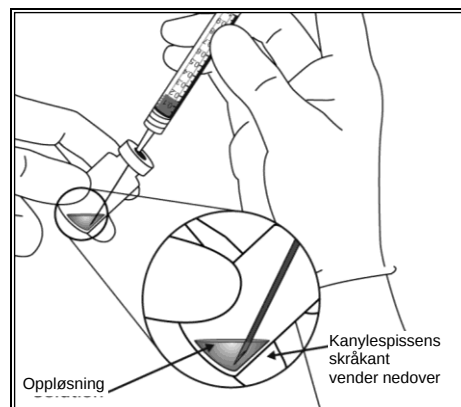
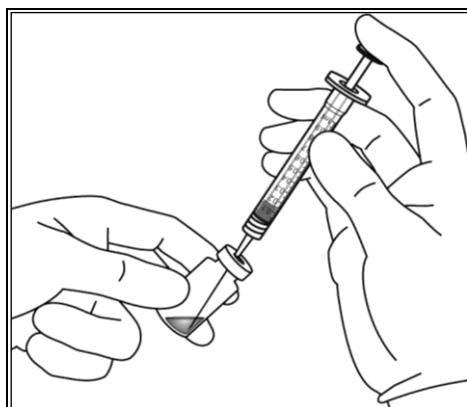


2. Filterkanylen (18 G 5 mikron) som følger med i esken, festes til en 1 ml steril Luer-lock-sprøyte.

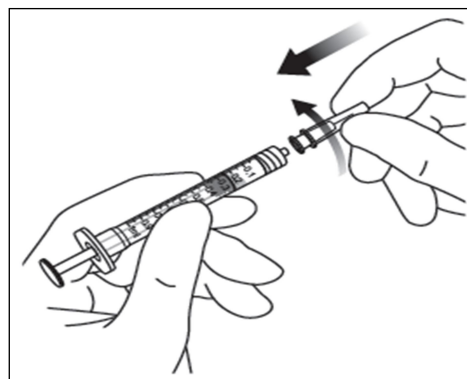


3. Stikk filterkanylen inn i midten av hetteglassproppen til kanylen er stukket helt inn i hetteglasset og spissen kommer i kontakt med bunnen eller kanten av hetteglassbunnen.

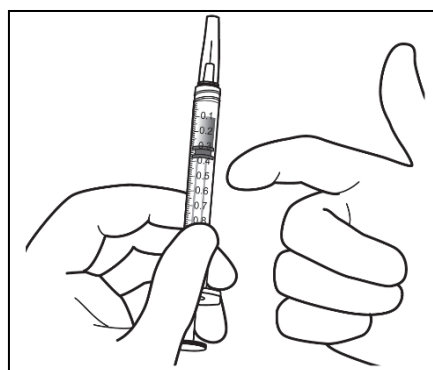
4. Bruk aseptisk teknikk og trekk hele innholdet i hetteglasset med Eylea opp i sprøyten ved å holde hetteglasset i opprett posisjon og litt på skrå for å forenkle opptrekkingen. Sørg for at filterkanylens skråskjærte spiss er nede i væsken for å hindre at luft trekkes opp. Fortsett å holde hetteglasset på skrå under opptrekkingen slik at kanylens skråskjærte spiss er nede i væsken.



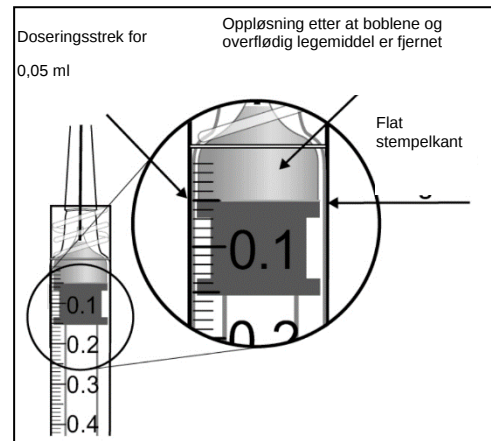
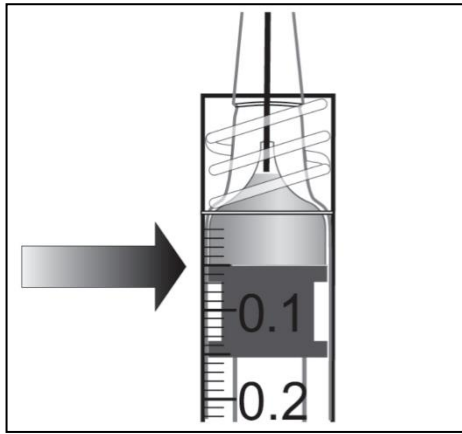
5. Sørg for at stempelstangen er trukket tilstrekkelig tilbake når hetteglasset tømmes slik at filterkanylen tømmes helt.
6. Fjern filterkanylen og kast den i henhold til gjeldende retningslinjer. Merk: Filterkanylen skal ikke brukes til intravitreal injeksjon.
7. Bruk aseptisk teknikk og skru en 30 G x ½"-injeksjonskanyle godt fast til tuppen av Luer-lock-sprøyten.



8. Hold sprøyten med sprøytespissen pekende oppover og kontroller om det er bobler i sprøyten. Dersom det er bobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen.



9. For å fjerne alle boblene og overflødig legemiddel, presses stempelet langsomt inn slik at den flate stempelkanten er på linje med streken som markerer 0,05 ml på sprøyten.



10. Hetteglasset er kun til engangsbruk. Opptrekk av flere doser fra et hetteglass kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.
Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/797/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2012
Dato for siste fornyelse: 13. juli 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eylea 114,3 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning, inneholder 114,3 mg aflibercept*.

1 hetteglass inneholder 30,1 mg aflibercept i 0,263 ml oppløsning. Dette gir en enkeltdose til administrering på 0,07 ml som inneholder 8 mg aflibercept.

*Aflibercept er et fusjonsprotein som består av deler av human VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor)-reseptor 1 og -2, ekstracellulære domener koblet til Fc-delen av humant IgG1 og produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon)

Klar til lett opalisert, fargeløs til svakt gul, isoosmotisk oppløsning, pH 5,8.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Eylea er indisert til behandling av

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD) (se pkt. 5.1),
- nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Eylea skal kun administreres av en kvalifisert lege med erfaring med intravitreal injeksjon.

Dosering

Den anbefalte dosen er 8 mg aflibercept, som tilsvarer 0,07 ml oppløsning. Doseringen er den samme for nAMD- og DME-indikasjonene. For dosen på 8 mg trenger man hetteglasset med Eylea 114,3 mg/ml.

Behandling med Eylea innledes med 1 injeksjon per måned i 3 påfølgende doser. Injeksjonsintervaller kan deretter forlenges opptil hver 4. måned basert på legens vurdering av visuelle og/eller anatomiske utfall. Deretter kan behandlingsintervallene forlenges ytterligere opp til 5 måneder, for eksempel med et behandle-og-forlenge doseringsregime, samtidig som stabile resultater på visuelle og/eller anatomi utfall opprettholdes (se pkt. 5.1).

Hvis visuelle og/eller anatomiske utfall forverres, skal behandlingsintervallet forkortes tilsvarende basert på legens skjønn. Det korteste intervallet mellom 2 injeksjoner er 2 måneder i vedlikeholdsfasen.

Månedlige doser på 8 mg har ikke blitt undersøkt med Eylea i mer enn 3 påfølgende doser.

Hyppigheten av overvåkingsbesøk skal være basert på pasientens status og etter legens skjønn. Se pkt. 4.4 for hendelser der behandlingen skal holdes tilbake.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Tilgjengelige data tyder ikke på at det er noe behov for dosejustering av Eylea hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Eldre

Tilgjengelige data tyder ikke på at det er noe behov for dosejustering av Eylea hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Eylea 114,3 mg/ml hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det er ingen relevant bruk av Eylea 114,3 mg/ml hos den pediatriske populasjonen i nAMD- og DME-indikasjonene.

Administrasjonsmåte

Eylea skal kun brukes til intravitreal injeksjon.

Intravitreale injeksjoner skal utføres i henhold til medisinske standarder og gjeldende retningslinjer av en kvalifisert lege med erfaring med intravitreal injeksjon. Generelt skal det sørges for adekvat anestesi og aseptiske forhold, inkludert topisk bredspektret mikrobicid (f.eks. påføring av povidonjod på periokulær hud, øyelokk og okulær overflate). Kirurgisk desinfeksjon av hender, sterile hansker, en steril duk og et sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende) anbefales.

Injeksjonsnålen skal føres inn 3,5 til 4,0 mm bak limbus inn i glasslegemet, unngå den horisontale meridianen og sikt mot midten av øyeeplet. Deretter injiseres injeksjonsvolumet på 0,07 ml. Et annet skleralt injeksjonssted bør brukes ved påfølgende injeksjoner.

Umiddelbart etter den intravitreale injeksjonen skal pasienten overvåkes mht. økning i det intraokulære trykket. Egnet overvåking kan bestå av kontroll av perfusjon av synsnervhodet eller tonometri. Hvis det er nødvendig, skal sterilt utstyr for parasentese være tilgjengelig.

Etter intravitreal injeksjon skal pasienter anmodes om å umiddelbart rapportere symptomer som kan tyde på endoftalmitt (f.eks. øyesmerter, rødhet i øyet, fotofobi, tåkesyn).

Hvert hetteglass skal kun brukes til behandling av ett enkelt øye.

Etter injeksjonen skal eventuelt ubrukt legemiddel eller avfallsprodukt kastes i henhold til lokale forskrifter.

For håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Okulær eller periokulær infeksjon.
- Aktiv alvorlig intraokulær betennelse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Intravitreale injeksjonsrelaterte reaksjoner

Intravitreale injeksjoner, inkludert de med Eylea, har vært assosiert med endoftalmitt, intraokulær betennelse, netthinnelesning, netthinnerift og traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Riktige aseptiske injeksjonsteknikker må alltid brukes ved administrering av Eylea. Pasienter bør instrueres til så snart som mulig å rapportere alle symptomer som tyder på endoftalmitt eller noen av de ovennevnte hendelsene, og disse og skal behandles på riktig måte.

Økt intraokulært trykk

Forbigående økt intraokulært trykk er sett i løpet av 60 minutter etter en intravitreal injeksjon, inkludert injeksjon med Eylea (se pkt. 4.8). Både det intraokulære trykket og perfusjonen av synsnervhodet skal derfor overvåkes og behandles på egnet måte. Spesielle forholdsregler er nødvendig hos pasienter med dårlig kontrollert glaukom (Eylea skal ikke injiseres dersom det intraokulære trykket er ≥ 30 mmHg).

Immunogenisitet

Da dette er et terapeutisk protein, er det et potensiale for immunogenisitet ved bruk av aflibercept (se pkt. 5.1). Pasientene bør anmodes om å rapportere ethvert tegn eller symptom på intraokulær betennelse, f.eks. smerter, fotofobi eller rødhet, da dette kan være kliniske tegn som skyldes overfølsomhet.

Systemiske effekter

Systemiske bivirkninger inkludert ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hendelser er rapportert etter intravitreal injeksjon av VEGF-hemmere, og det er en teoretisk risiko for at disse kan relateres til VEGF-hemming (se pkt. 4.8).

Det er begrensede data om sikkerhet ved behandling av pasienter med nAMD og DME som har hatt hjerneslag, forbigående iskemiske anfall eller hjerteinfarkt i løpet av de siste 6 månedene. Forsiktighet skal utvises ved behandling av slike pasienter.

Bilateral behandling

Sikkerhet og effekt av bilateral behandling med Eylea 114,3 mg/ml i hvert øye er ikke undersøkt (se pkt. 5.1). Dersom bilateral behandling utføres samtidig, kan dette føre til økt systemisk eksponering, noe som kan øke risikoen for systemiske bivirkninger.

Samtidig bruk av andre legemidler med anti-VEGF

Det er begrenset mengde data tilgjengelig om samtidig bruk av Eylea med andre legemidler med anti-VEGF (systemiske eller okulære).

Tilbakeholdelse av behandling

Behandling skal holdes tilbake dersom det oppstår:

- en reduksjon i optimalt korrigert synsskarphet (BCVA) med ≥ 30 bokstaver sammenlignet med siste vurdering av synsskarphet
- regmatogen netthinnelesning eller hull i makula av grad 3 eller 4
- skader på netthinnen
- en subretinal blødning sentralt i fovea, eller hvis omfanget av blødningen er ≥ 50 % av det totale lesjonsområdet.
- 28 dager før og/eller etter utført eller planlagt intraokulær kirurgi.

Rift i netthinnens pigmentepitel

Risikofaktorer forbundet med utvikling av rift i retinalt pigmentepitel etter anti-VEGF-behandling av nAMD, inkluderer en omfattende og/eller høy grad av retinal pigmentepitelløsning. Når behandling med aflibercept innledes, skal forsiktighet utvises hos pasienter med disse risikofaktorene for rifter i retinalt pigmentepitel.

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 4 måneder etter siste intravitreale injeksjon med Eylea 114,3 mg/ml (se pkt. 4.6).

Populasjoner med begrensede data

Det er kun begrenset erfaring med behandling med Eylea av diabetiske pasienter med en HbA1c over 12 % eller med proliferativ diabetisk retinopati.

Eylea har ikke blitt undersøkt hos pasienter med aktive systemiske infeksjoner eller hos pasienter som også har øyelidelser som netthinneløsning eller makulahull. Det er heller ingen erfaring med behandling med Eylea hos diabetiske pasienter med ukontrollert hypertensjon. Denne mangelen på informasjon må vurderes av legen ved behandling av slike pasienter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 4 måneder etter siste intravitreale injeksjon med Eylea 114,3 mg/ml.

Graviditet

Det er begrensede data på bruk av aflibercept hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml skal ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Basert på svært begrensede humane data, kan aflibercept skilles ut i morsmelk hos mennesker i lave nivåer. Aflibercept er et stort proteinmolekyl og mengden legemiddel som absorberes av spedbarnet forventes å være minimal. Effekten av aflibercept på et nyfødt/spedbarn som ammes er ukjent. Som en forholdsregel anbefales ikke amming under bruk av Eylea 114,3 mg/ml.

Fertilitet

Det er ingen data på fertilitet hos mennesker. Resultater fra dyrestudier med høy systemisk eksponering indikerer at aflibercept kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Injeksjon med Eylea har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner pga. mulige midlertidige synsforstyrrelser forbundet med enten injeksjonen eller øyeundersøkelsen. Pasienten skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner før synet er tilfredsstillende igjen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Alvorlige bivirkninger var katarakt (4,0 %), netthinneblødning (2,6 %), økt intraokulært trykk (2,4 %), glasslegemeblødning (1,0 %), subkapsulær katarakt (0,5 %), netthinneblødning (0,4 %) og netthinnerift (0,3 %).

De hyppigst observerte bivirkningene hos pasientene behandlet med Eylea 114,3 mg/ml var katarakt (4,0 %), flytende flekker i synsfeltet (3,5 %), nedsatt synsskarphet (3,2 %), konjunktivalblødning (3,1 %), glasslegemeløsning (2,9 %), retinalblødning (2,6 %) og økt intraokulært trykk (2,4 %).

Den observerte sikkerhetsprofilen for de 3 kliniske studiene var lignende for pasienter behandlet med Eylea 114,3 mg/ml (N=1 217) og Eylea 40 mg/ml (N=556), og for pasienter med nAMD og DME.

Bivirkningstabell

Totalt 1 217 pasienter behandlet med Eylea 114,3 mg/ml utgjorde sikkerhetspopulasjonen i de 3 kliniske fase II-/III-studiene (CANDELA, PULSAR, PHOTON).

Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor inkluderer alle bivirkninger rapportert, som antas å ha mulig årsakssammenheng med injeksjonsprosedyren eller legemidlet.

Bivirkningene er oppført etter organklasser og frekvens ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$).

Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Alle rapporterte bivirkninger som oppstod eller ble forverret under behandling av pasienter med nAMD eller DME med Eylea 114,3 mg/ml i fase II-/III-studier

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet*	
Øyesykdommer	Katarakt, økt intraokulært trykk, flytende flekker i synsfeltet, glasslegemeløsning, glasslegemeblødning, netthinneblødning, nedsatt synsskarphet, øyesmerte, konjunktival blødning, punktkeratitt	Netthinneblødning, netthinnerift, rift i retinal pigmentepitel, retinal pigmentepitelløsning, iritt, iridosyklitt, vitritt, kortikal katarakt, kjernekatarrakt, subkapsulær katarakt, hornhinneerosjon, hornhinneabrasjon, tåkesyn, smerte på injeksjonsstedet, følelse av fremmedlegeme i øyet, økt tåreutskillelse, blødning på injeksjonsstedet, konjunktival hyperemi	Blindhet, Uveitt, øyelokkødem, irritasjon på injeksjonsstedet, hornhinneødem

* rapport om overfølsomhet, inkludert utslett, kløe og urtikaria

Følgende bivirkninger som oppsto under behandling med Eylea 40 mg/ml anses også som forventede bivirkninger med Eylea 114,3 mg/ml, men har ikke blitt rapportert fra kliniske studier med Eylea 114,3 mg/ml: okulær hyperemi, degenerering av netthinnen, unormal følelse i øyet, opasitet i linsen, skade på hornhinnens epitel, "flare" i fremre kammer, irritasjon på øyelokk, endoftalmitt, traumatisk katarakt, hypopyon, alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner.

Bivirkninger tilknyttet produktklasse

Arterielle tromboemboliske hendelser er bivirkninger som kan være forbundet med systemisk VEGF-hemming. Det er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hendelser, inkludert slag og myokardinfarkt, etter intravitreal bruk av VEGF-hemmere. Det ble observert en lav insidens av arterielle tromboemboliske hendelser i kliniske studier med aflibercept hos pasienter med nAMD og DME. Det ble ikke sett noen betydelig forskjell på tvers av indikasjonene mellom gruppene behandlet med Eylea 114,3 mg/ml og sammenligningsgruppen behandlet med Eylea 40 mg/ml.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering med økt injeksjonsvolum kan øke det intraokulære trykket. Ved overdose skal derfor det intraokulære trykket overvåkes, og hvis det anses som nødvendig av behandlende lege, skal adekvat behandling innledes (se pkt. 4.4 og 6.6).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler / Antineovaskulariserende midler, ATC-kode: S01L A05

Aflibercept er et rekombinant fusjonsprotein som består av deler av ekstracellulære domener av human VEGF-reseptor 1 og -2, koblet til Fc-delen av humant IgG1.

Aflibercept er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vekstfaktor-A (VEGF-A) og placentar vekstfaktor (PlGF) tilhører VEGF-familien av angiogene faktorer som kan virke som potente mitogene, kjemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF virker via to tyrosinkinasereseporer, VEGFR-1 og VEGFR-2, som finnes på overflaten av endotelceller. PlGF bindes kun til VEGFR-1, som også finnes på overflaten av leukocytter. For høy aktivering av disse reseptorene av VEGF-A kan føre til patologisk neovaskularisering og for høy vaskulær permeabilitet. PlGF kan aktivere med VEGFR-1 på egenhånd og fremme en inflammatorisk respons i netthinnen, og er kjent for å fremme patologiske tilstander som nAMD, diabetisk retinopati (DR), DME og retinal veneokklusjon (RVO).

Farmakodynamiske effekter

Aflibercept virker som en løselig "lokke"-reseptor som binder VEGF-A og placentar vekstfaktor (PlGF) med høyere affinitet enn deres naturlige reseptorer, og kan dermed hemme bindingen og

aktivering av disse beslektede VEGF-reseptorene.

I dyrestudier kan aflibercept forhindre patologisk neovaskularisering og vaskulær lekkasje i en rekke ulike modeller for øyesykdom.

nAMD

nAMD kjennetegnes ved patologisk koroidal neovaskularisering (CNV). Lekkasje av blod og væske fra CNV kan forårsake retinalt ødem og/eller sub-/intraretinal blødning, noe som fører til tap av synsskarphet.

De farmakokinetiske effektene av aflibercept 114,3 mg/ml administrert hver 12. (8Q12) og hver 16. (8Q16) uke er beskrevet i sammenligning med aflibercept 40 mg/ml administrert hver 8. uke (2Q8) for indikasjonen nAMD. Disse effektene vises som endringen i CNV-størrelse fra baseline til uke 12. Endring i totalt lesjonsareal fra baseline til uke 48 og 60 og endring fra baseline i sentral netthinnetykkelse (CRT).

I den samlede pasientgruppen behandlet med 8Q12 eller 8Q16 var reduksjoner i CNV-størrelse (LS-gjennomsnitt, basert på en blandet modell for gjentatte målinger [MMRM]) ved uke 12 - 1,63 mm², sammenlignet med -1,17 mm² for pasienter behandlet med 2Q8.

Tabell 2: Farmakodynamisk parameter (fullt analysesett) i PULSAR-studien

Effektresultater	Uke	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Endring i totalt lesjonsareal fra baseline [mm²]				
LS-gjennomsnitt ^A	12	-0,55		-0,30
Aritmetisk gjennomsnitt (SD), observert	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS-gjennomsnitt (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Forskjell i LS-gjennomsnitt (95 % KI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Aritmetisk gjennomsnitt (SD), observert	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS-gjennomsnitt (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Forskjell i LS-gjennomsnitt (95 % KI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	

^A LS-gjennomsnitt, KI og p-verdi basert på en MMRM med baseline optimalt korrigert synsskarphet (BCVA)-måling som kovariat, behandlingsgruppe som faktor, besøk og stratifiseringsvariabler brukt for randomisering (geografisk region, kategorisk baseline BCVA) som faste faktorer også som vilkår for interaksjonen mellom baseline BCVA og besøk og for interaksjonen mellom behandling og besøk.

^B Absolutt forskjell er henholdsvis Eylea 8Q12- eller 8Q16-grupper minus 2Q8-grupper.

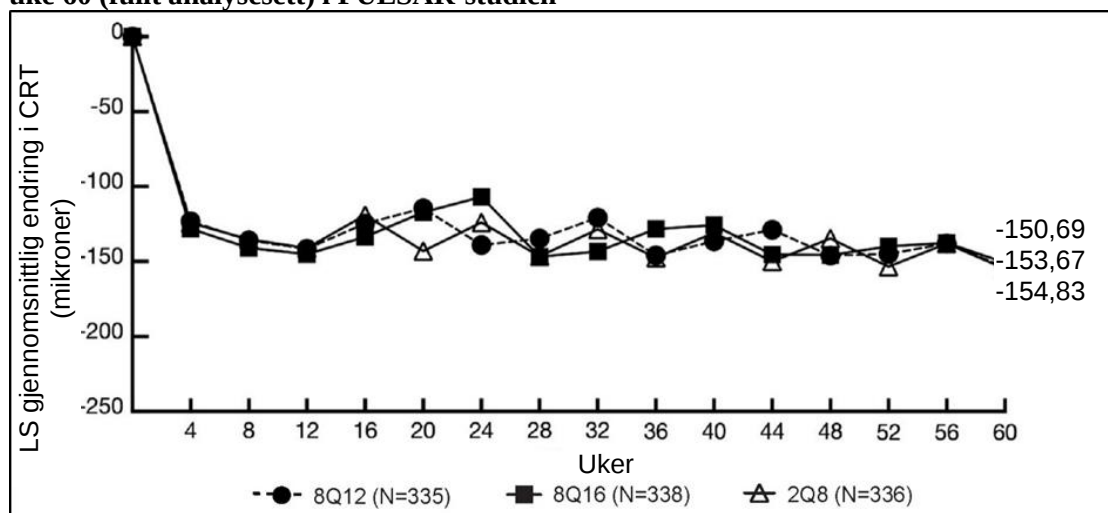
KI: Konfidensintervall

LS: Minste kvadrat

SD: Standardavvik

SE: Standardfeil

Figur 1: LS gjennomsnittlig endring i sentral netthinnetykkelse (CRT) fra baseline til og med uke 60 (fullt analysesett) i PULSAR-studien



DME

Diabetisk makulaødem karakteriseres av økt vasopermeabilitet og skade på netthinnens kapillærer, noe som kan resultere i tap av synsskarphet.

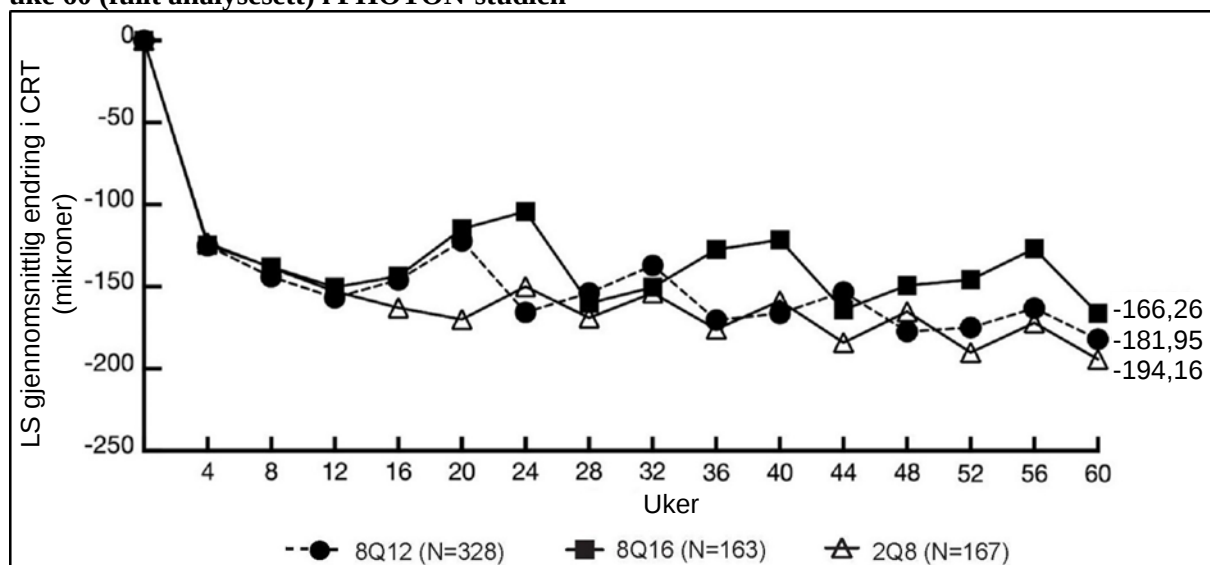
De farmakokinetiske effektene av aflibercept 114,3 mg/ml administrert hver 12. (8Q12) og hver 16. (8Q16) uke er beskrevet i sammenligning med aflibercept 40 mg/ml administrert hver 8. uke (2Q8) for indikasjonen DME. Disse effektene vises som endringen i lekkasjeområde fra baseline til uke 48 og 60.

Tabell 3: Farmakodynamisk parameter (fullt analysesett) i PHOTON-studien

Effektresultater	Uke	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Endring i lekkasjeområde fra baseline [mm²]				
Aritmetisk gjennomsnitt (SD), observert	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)

SD: Standardavvik

Figur 2: LS gjennomsnittlig endring i sentral netthinnetykkelse (CRT) fra baseline til og med uke 60 (fullt analysesett) i PHOTON-studien



Immunogenisitet

Etter dosering med Eylea 114,3 mg/ml i opptil 48 uker ble antistoffer mot Eylea 114,3 mg/ml påvist hos 1,2 % til 3,8 % av pasienter behandlet for DME og nAMD. Det ble ikke observert noe bevis på innvirkning av antistoffer på farmakokinetikk, effekt eller sikkerhet.

Klinisk effekt og sikkerhet

nAMD

Studiemål

Sikkerhet og effekt av Eylea 114,3 mg/ml ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind multisenterstudie med aktiv kontroll (PULSAR) hos pasienter med ikke tidligere behandlet nAMD.

Hovedmålet var å fastslå om behandling med Eylea 114,3 mg/ml med intervaller på 12 (8Q12) eller 16 (8Q16) uker gir ikke-inferior endring i optimalt korrigert synsskarpheit (BCVA) sammenlignet med Eylea 40 mg/ml hver 8. uke hos pasienter med nAMD.

De sekundære målene var å fastslå effekten av Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml på anatomiske og andre visuelle mål for respons, og å evaluere sikkerheten, immunogenisiteten og farmakokinetikken til aflibercept.

Det primære effektendepunktet var endringen fra baseline i BCVA målt ved bokstavscore i studien med tidlig behandling av diabetisk retinopati (ETDRS) ved uke 48.

De viktigste sekundære endepunktene var endringen i BCVA fra baseline ved uke 60 og andelen pasienter uten intraretinal væske (IRF) og uten subretinal væske (SRF) i sentralt subfelt ved uke 16. Ytterligere sekundære endepunkter var andelen pasienter som fikk minst 15 bokstaver forbedring i BCVA fra baseline ved uke 48, andelen pasienter som oppnådde en ETDRS-bokstavscore på minst 69 (omtrent 20/40 Snellen-ekvivalent) ved uke 48, og endringen fra baseline i National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) totalscore ved uke 48, blant annet.

I PULSAR-studien ble totalt 1 009 pasienter behandlet. Pasientene ble randomisert til 1 av 3 parallelle behandlingsgrupper i et 1:1:1-forhold:

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

Alle pasienter fikk 3 innledende injeksjoner av den tildelte dosen med 4 ukers intervaller. I henhold til studieprotokollen skulle intervallet for 8Q12- og 8Q16-gruppene forkortes hvis begge de følgende kriteriene var oppfylt:

1. > 5 bokstavstap i BCVA fra uke 12, og
2. > 25 mikron økning i CRT fra uke 12 eller ny foveal blødning eller ny foveal neovaskularisering.

I tillegg, fra og med uke 52, var alle pasienter i 8Q12- og 8Q16 gruppene som opprettholdt eller forkortet intervallet i år 1, per studieprotokoll kvalifisert for intervallforlengelse (med 4 ukers intervaller) hvis følgende kriterier var oppfylt:

1. < 5 bokstavstap i BCVA fra uke 12, og
2. ingen væske i det sentrale delfeltet på optisk koherenstomografi (OCT), og
3. ingen ny debut av foveal blødning eller foveal neovaskularisering.

For pasienter som ikke oppfylte kriteriene for forkorting eller forlengelse av intervallet, ble doseringsintervallet opprettholdt. Minimumsintervallet mellom injeksjonene var 8 uker i alle grupper. Pasienter med bilateral sykdom var kvalifisert til å motta Eylea 40 mg/ml-behandling eller et annet anti-VEGF-legemiddel i det andre øyet.

Pasientkarakteristikk ved baseline

Pasientalder varierte fra 50 til 96 år med et gjennomsnitt på 74,5 år.

Omtrent 92 % (309/335) og 87 % (295/338) av pasientene randomisert til henholdsvis 8Q12- og 8Q16-gruppene var 65 år eller eldre, og omtrent 51 % (172/335) og 51 % (171/338) var 75 år eller eldre.

Resultater

Pasienter i gruppene 8Q12, 8Q16 og 2Q8 som fullførte uke 48, fikk median i gjennomsnitt henholdsvis 6,0 (6,1); 5,0 (5,2) og 7,0 (6,9) injeksjoner.

I uke 48 i 8Q12-gruppen opprettholdt 79,4 % av pasientene Q12-intervaller mens i 8Q16-gruppen opprettholdt 76,6 % av pasientene Q16-intervaller.

Pasienter i gruppene 8Q12, 8Q16 og 2Q8 som fullførte uke 60, fikk i gjennomsnitt henholdsvis 7,0 (7,1); 6,0 (6,2) og 9,0 (8,8) injeksjoner.

Ved uke 60 ble 43,1 % av pasientene i 8Q12-gruppen forlenget til et doseringsintervall på 16 uker, og 38,5 % av pasientene i 8Q16-gruppen ble forlenget til et doseringsintervall på 20 uker.

Behandling med 8Q12 og 8Q16 ble vist å være non-inferior og klinisk ekvivalent med behandling med 2Q8 når det gjelder det primære effektendepunktet ”gjennomsnittlig endring i BCVA ved uke 48” og det sentrale sekundære effektendepunktet ”gjennomsnittlig endring i BCVA ved uke 60”.

Videre ble behandling med Eylea (sammenslåtte 8Q12- og 8Q16-grupper) vist å være overlegen behandling med 2Q8 når det gjelder det viktige sekundære effektendepunktet ”andel av pasienter uten intraretinal væske (IRF) og uten subretinal væske (SRF) i sentralt subfelt ved uke 16” (se tabell 4).

Tabell 4: Effekresultater fra PULSAR-studien

Effektresultater	Uke	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Endring i BCVA fra baseline målt med ETDRS-bokstavscore ^D				
Aritmetisk gjennomsnitt (SD), observert	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS-gjennomsnitt (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Forskjell i LS-gjennomsnitt (95 % KI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-verdi (ensidig non-inferioritetstest med en margin på 4 bokstaver) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Aritmetisk gjennomsnitt (SD), observert	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS-gjennomsnitt (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Forskjell i LS-gjennomsnitt (95 % KI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-verdi (ensidig non-inferioritetstest med en margin på 4 bokstaver) ^{A,B}		0,0002	< 0,0001	
Pasienter uten IRF og uten SRF i det sentrale subfeltet ^D				
Andel (LOCF)	16	63,3 %		51,6 %
Justert forskjell i andel (95 % KI) ^{B,C}		11,7 % (5,3 %; 18,2 %)		
p-verdi (ensidig superioritetstest) ^{B, C}		0,0002		
Andel (LOCF)	48	71,1 %	66,8 %	59,4 %
Justert forskjell 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 %
Justert forskjell i andel (95 % KI) ^{B,C}		0,0 % (-6,6 %; 6,7 %)	-2,2 % (-8,9 %; 4,4 %)	
Pasienter som oppnår en ETDRS-bokstavscore på minst 69 (omtrent 20/40 Snellen-ekvivalent) ^D				
Andel (LOCF)	48	56,9 %	54,3 %	57,9 %
Justert forskjell 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 %
Justert forskjell i andel (95 % KI) ^{B,C}		-1,1 % (-7,5 %; 5,3 %)	-2,3 % (-8,7 %; 4,1 %)	

Effektresultater	Uke	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Pasienter som forbedret minst 15 bokstaver i BCVA fra baseline ^D				
Andel (LOCF)	48	20,7 %	21,7 %	22,1 %
Justert forskjell 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 %
Justert forskjell i andel (95 % KI) ^{B,C}		0,1 % (-6,2 %; 6,3 %)	-0,7 % (-6,9 %; 5,5 %)	

^A LS-gjennomsnitt og KI basert på en MMRM med baseline optimalt korrigert synsskarphet (BCVA)-måling som kovariat, behandlingsgruppe som faktor, besøk og stratifiseringsvariabler brukt for randomisering (geografisk region, kategorisk baseline BCVA,) som faste faktorer samt som vilkår for interaksjonen mellom baseline BCVA og besøk og for interaksjonen mellom behandling og besøk.

^B Absolutt forskjell er henholdsvis Eylea 8Q12- eller 8Q16-grupper minus 2Q8-grupper.

^C Mantel-Haenszel-vektet behandlingsforskjell med stratifiseringsvariabler brukt for randomisering (geografisk region, kategorisk baseline BCVA) og KI beregnet ved bruk av normal tilnærming.

^D Fullt analysesett

KI: Konfidensintervall

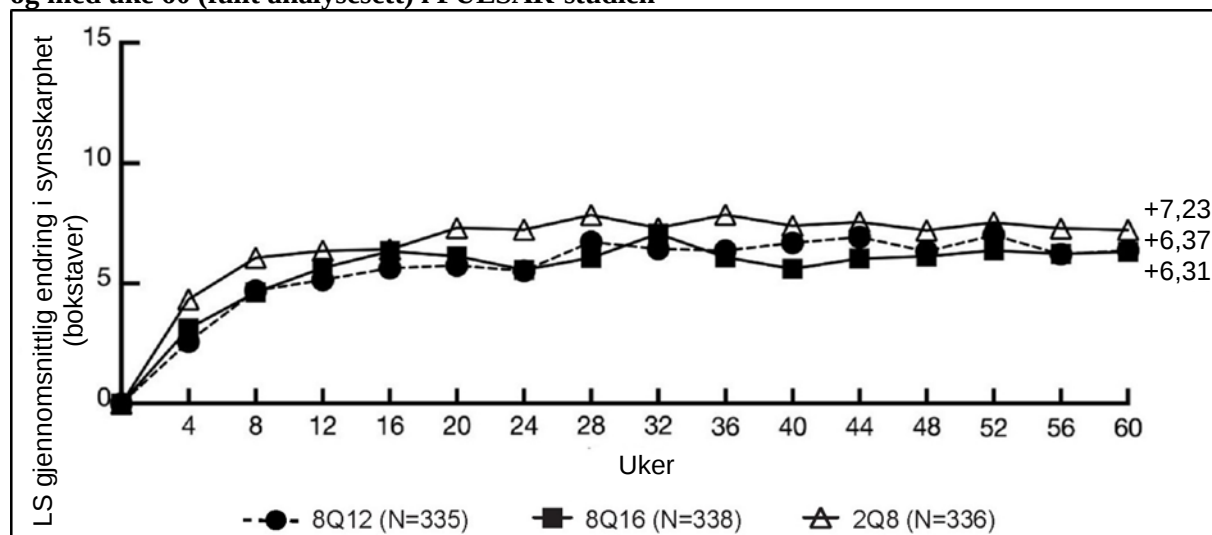
LOCF: Last observation carried forward

LS: Minste kvadrat

SD: Standardavvik

SE: Standardfeil

Figur 3: LS gjennomsnittlig endring i BCVA som malt med ETDRS-bokstavskår fra baseline til og med uke 60 (fullt analysesett) i PULSAR-studien



Aflibercept i alle doser (8Q12, 8Q16, 2Q8) viste en betydningsfull økning fra baseline i det forhåndsspesifiserte sekundære effektendepunktet National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25).

Ingen klinisk betydningsfulle forskjeller ble funnet mellom gruppene 8Q12, 8Q16 og 2Q8 i endringer i NEI VFQ-25-totalscore ved uke 48 fra baseline.

Effektresultater i evaluerbare undergrupper for alder, kjønn, geografisk region, etnisitet, rase, baseline BCVA og lesjonstype var i samsvar med resultatene i den samlede populasjonen.

Effekten ble generelt opprettholdt gjennom uke 60.

DME

Studiens formål

Sikkerhet og effekt av Eylea 114,3 mg/ml ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind multisenterstudie med aktiv kontroll (PHOTON) for pasienter med DME.

Hovedformålet var å fastslå om behandling med Eylea 114,3 mg/ml med intervaller på 12 (8Q12) eller

16 uker (8Q16) gir non-inferior BCVA-endring sammenlignet med Eylea 40 mg/ml hver 8. uke. De sekundære målene var å fastslå effekten av Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml på anatomiske og andre visuelle mål for respons, og å evaluere sikkerheten, immunogenisiteten og farmakokinetikken til aflibercept.

Det primære effektendepunktet var endringen fra baseline i BCVA målt ved bokstavscore i studien med tidlig behandling av diabetisk retinopati (ETDRS) ved uke 48.

En av de viktigste sekundære endepunktet var endringen i BCVA fra baseline ved uke 60.

Ytterligere sekundære endepunkter var andelen pasienter som fikk minst 15 bokstavers forbedring i BCVA fra baseline ved uke 48, andelen pasienter som oppnådde en ETDRS-bokstavscore på minst 69 (omtrent 20/40 Snellen-ekvivalent) ved uke 48, og endringen fra baseline i National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) totalscore ved uke 48, blant annet.

I PHOTON-studien ble totalt 658 pasienter behandlet. Pasientene ble randomisert til 1 av 3 parallelle behandlingsgrupper i et 2:1:1-forhold:

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

Alle pasienter i 8Q12- og 8Q16-gruppene fikk 3 innledende injeksjoner og alle pasientene i 2Q8-gruppen fikk 5 innledende injeksjoner 4 ukers intervaller.

I henhold til studieprotokollen skulle intervallet til 8Q12- og 8Q16-gruppene forkortes hvis begge de følgende kriteriene var oppfylt:

1. > 10 bokstavtap i BCVA fra uke 12 i forbindelse med vedvarende eller forverret DME, og
2. > 50 mikron økning i CRT fra uke 12.

I tillegg, fra og med uke 52, var alle pasienter i 8Q12- og 8Q16-gruppene som opprettholdt eller forkortet intervallet i år 1, per studieprotokoll kvalifisert for intervallforlengelse (med 4 ukers intervaller) hvis følgende kriterier var oppfylt:

1. < 5 bokstavtap i BCVA fra uke 12, og
2. CRT < 300 mikron på SD-OCT (eller < 320 mikron hvis målt inkludert RPE).

For pasienter som ikke oppfylte kriteriene for forkorting eller forlengelse av intervallet, ble doseringsintervallet opprettholdt. Minimumsintervallet mellom injeksjonene var 8 uker i alle grupper. Pasienter med bilateral sykdom var kvalifisert til å få Eylea 40 mg/ml behandling i det andre øyet.

Pasientkarakteristikker ved baseline

Pasientalder varierte fra 24 til 90 år med et gjennomsnitt på 62,3 år.

Omtrent 44 % (143/328) og 44 % (71/163) av pasientene som ble randomisert til henholdsvis 8Q12- og 8Q16 gruppene, var 65 år eller eldre, og omtrent 11 % (36/328) og 14 % (14/163) var 75 år eller eldre.

Andelen pasienter som tidligere ble behandlet for DME, var balansert mellom behandlingsgruppene (43,6 % i 8Q12-, 43,6 % i 8Q16-, 44,3 % i 2Q8-gruppen).

Resultater

Pasienter i gruppene 8Q12, 8Q16 og 2Q8 som fullførte uke 48, fikk gjennomsnittlig henholdsvis 6,0 (6,0); 5,0 (5,0) og 8,0 (7,9) injeksjoner.

I uke 48 i 8Q12-gruppen opprettholdt 91,0 % av pasientene Q12-intervaller mens i 8Q16-gruppen opprettholdt 89,1 % av pasientene Q16-intervaller.

Pasienter i gruppene 8Q12, 8Q16 og 2Q8 som fullførte uke 60, fikk gjennomsnittlig henholdsvis 7,0 (7,0); 6,0 (6,0) og 10,0 (9,8) injeksjoner. Ved uke 60 ble 42,6 % av pasientene i 8Q12-gruppen forlenget til et doseringsintervall på 16 uker, og 34,2 % av pasientene i 8Q16-gruppen ble forlenget til et doseringsintervall på 20 uker.

Behandling med Eylea (både 8Q12- og 8Q16-gruppene) ble vist å være non-inferior og klinisk ekvivalent med behandling med 2Q8 når det gjelder det primære effektendepunktet "gjennomsnittlig

endring i BCVA ved uke 48” og det sentrale sekundære effektendepunktet ”gjennomsnittlig endring i BCVA ved uke 60”.

Tabell 5: Effekresultater fra PHOTON-studien

Effektresultater	Uke	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Endring i BCVA fra baseline målt med ETDRS-bokstavscore ^D				
Aritmetisk gjennomsnitt (SD), observert	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS-gjennomsnitt (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Forskjell i LS-gjennomsnitt (95 % KI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-verdi (ensidig non-inferioritetstest med en margin på 4 bokstaver) ^{A,B}		< 0,0001	0,0031	
Aritmetisk gjennomsnitt (SD), observert	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS-gjennomsnitt (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Forskjell i LS-gjennomsnitt (95 % KI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-verdi (ensidig non-inferioritetstest med en margin på 4 bokstaver) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Pasienter med en forbedret ETDRS-bokstavscore på minst 69 (omtrent 20/40 Snellen-ekvivalent) ^D				
Andel (LOCF)	48	65,3 %	62,6 %	63,0 %
Justert forskjell 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 %
Justert forskjell i andel (95 % KI) ^{B,C}		4,34 % (-4,72 %; 13,40 %)	1,63 % (-8,91 %; 12,17 %)	
Pasienter med en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA fra baseline ^D				
Andel (LOCF)	48	18,7 %	16,6 %	23,0 %
Justert forskjell 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 %
Justert forskjell i andel (95 % KI) ^{B,C}		-5,01 % (-13,04 %; 3,02 %)	-10,78 % (-19,27 %; -2,29 %)	

^A LS gjennomsnitt og KI basert på en MMRM med baseline optimalt korrigert synsskarphet (BCVA)-måling som kovariat, behandlingsgruppe som faktor, besøk og stratifiseringsvariabler brukt for randomisering (geografisk region, kategorisk baseline BCVA) som faste faktorer samt som vilkår for interaksjonen mellom baseline BCVA og besøk og for interaksjonen mellom behandling og besøk.

^B Absolutt forskjell er henholdsvis Eylea 8Q12- eller 8Q16-grupper minus 2Q8-grupper.

^C Mantel Haenszel-vektet behandlingsforskjell med stratifiseringsvariabler brukt for randomisering (geografisk region, kategorisk baseline BCVA) og KI beregnet ved bruk av normal tilnærming.

^D Fullt analysesett

KI: Konfidensintervall

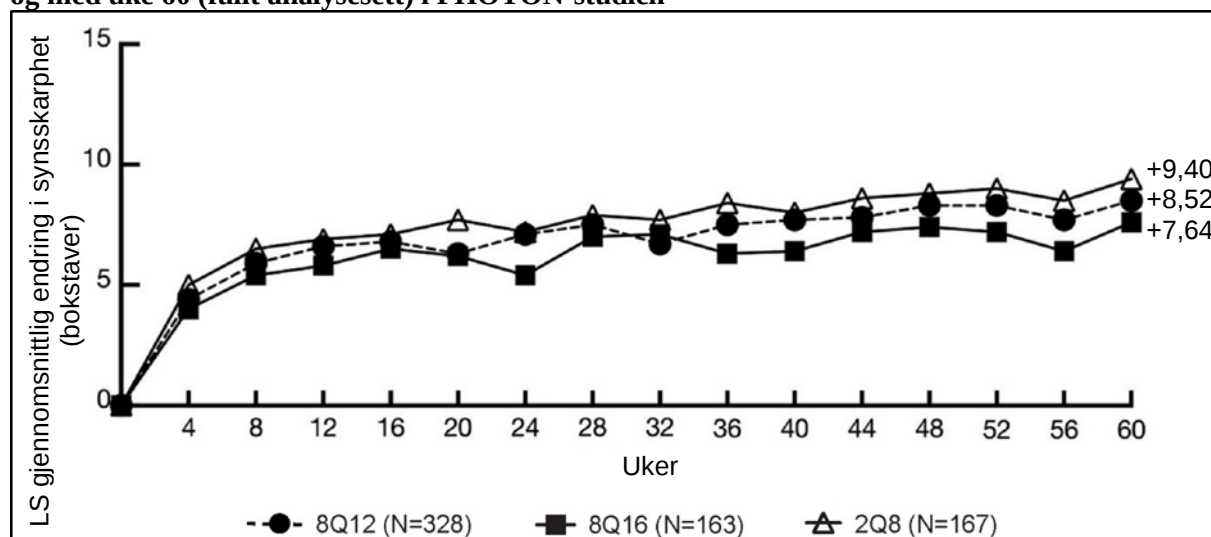
LOCF: Last observation carried forward

LS: Minste kvadrat

SD: Standardavvik

SE: Standardfeil

Figur 4: LS gjennomsnittlig endring i BCVA som malt med ETDRS-bokstavskår fra baseline til og med uke 60 (fullt analysesett) i PHOTON-studien



Eylea ved alle doser (8Q12, 8Q16, 2Q8) viste en betydningsfull økning fra baseline i det forhåndsspesifiserte sekundære effektendepunktet National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI VFQ-25).

Ingen klinisk betydningsfulle forskjeller ble funnet mellom gruppene 8Q12, 8Q16 og 2Q8 i endringer i NEI VFQ-25 totalscore ved uke 48 fra baseline.

Effektresultater i evaluerbare undergrupper for alder, kjønn, geografisk region, etnisitet, rase, baseline BCVA og baseline CRT og tidligere DME-behandling var i samsvar med resultatene i den samlede populasjonen.

Effekten ble generelt opprettholdt gjennom uke 60.

Behandlingseffekter i undergruppen av tidligere behandlede pasienter var lik de som ble sett hos pasienter som var behandlingsnaive.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med aflibercept i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved nAMD og DME (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon/distribusjon

Aflibercept absorberes langsomt fra øyet og over i den systemiske sirkulasjonen etter intravitreal administrering og observeres hovedsakelig i den systemiske sirkulasjonen som et inaktivt, stabilt kompleks med VEGF. Kun "fritt aflibercept" kan imidlertid bindes til endogent VEGF.

Etter unilateral intravitreal administrasjon av 8 mg aflibercept, var gjennomsnittlig (SD) C_{max} av fritt aflibercept i plasma 0,25 (0,21) mg/l, og gjennomsnittstiden til maksimal konsentrasjon var 1 dag i nAMD- og DME-populasjonen kombinert. Akkumuleringen av fritt aflibercept i plasma etter 3 innledende månedlige doser var minimal. Deretter ble det ikke observert ytterligere akkumulering. Disse dataene støttes også av farmakokinetiske populasjonsanalyser.

Eliminasjon

Aflibercept er et proteinbasert terapeutisk legemiddel, og ingen studier på metabolisme er utført.

Aflibercept forventes å gjennomgå eliminering både gjennom målmediert disposisjon via binding til fri endogen VEGF og metabolisme via proteolyse. Mediantiden for å nå den siste kvantifiserbare konsentrasjonen av fritt aflibercept i plasma for 8 mg administrert intravitreal var 3 uker.

Nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Ingen spesielle studier på pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon har blitt utført med Eylea 114,3 mg/ml.

Systemisk eksponering for aflibercept hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon var lik som hos de med normal nyrefunksjon. Begrensede tilgjengelige data hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon indikerer ikke en påvirkning på systemisk eksponering for aflibercept sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Det ble sett erosjoner og ulcerasjoner i det respiratoriske epitelet i nesemuslingene hos aper behandlet med aflibercept intravitreal ved systemisk eksponering større enn maksimal human eksponering. Ved dosenivået uten observerte bivirkninger (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) på 0,5 mg/øye hos aper for fritt aflibercept, var den systemiske eksponeringen 26 og 33 ganger høyere basert på C_{max} og AUC, sammenlignet med korresponderende verdier sett hos voksne pasienter gitt en intravitreal dose på 8 mg. Ved No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) på 0,5 mg/øye hos aper var den systemiske eksponeringen 3,2 og 3,8 ganger høyere basert på C_{max} og AUC sammenlignet med korresponderende verdier sett hos voksne pasienter.

Det er ikke utført studier av det mutagene eller karsinogene potensialet til aflibercept.

Det ble påvist en effekt av aflibercept på intrauterin utvikling i embryoføtale utviklingsstudier med drektige kaniner med intravenøs (3 til 60 mg/kg) og subkutan (0,1 til 1 mg/kg) administrering. Dosene for maternal NOAEL var henholdsvis 3 mg/kg eller 1 mg/kg. En utviklingsmessig NOAEL ble ikke identifisert. Ved dosen på 0,1 mg/kg var den systemiske eksponeringen for fritt aflibercept henholdsvis ca. 1,0 og 1,0 ganger høyere, basert på C_{max} og kumulativ AUC, enn tilsvarende verdier hos voksne pasienter etter en intravitreal dose på 8 mg.

Effekter på fertilitet hos hanner og hunner ble vurdert som en del av en 6 måneders studie med aper med intravenøs administrering av aflibercept ved doser fra 3-30 mg/kg. Fraværende eller uregelmessige blødninger forbundet med endringer i nivå av reproduksjonshormoner hos hunner og endringer i sperm morfologi og -motilitet ble sett ved alle dosenivåer. Basert på C_{max} og AUC for fritt aflibercept observert ved en intravenøs dose på 3 mg/kg, var systemisk eksponering henholdsvis ca. 377 ganger og 104 ganger høyere enn eksponering sett hos mennesker etter en intravitreal dose på 8 mg. Alle endringene var reversible.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Sukrose
Argininhydroklorid
Histidinhydroklorid monohydrat
Histidin
Polysorbat 20
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass (type I-glass) med en grå gummipropp (klorbutyl), forseglet med en aluminiumhette med hvitt lokk og en 18 G, 5-mikron opptrekkskanyle.

Hvert hetteglass inneholder 0,263 ml oppløsning.

Pakningsstørrelse: 1 hetteglass og 1 opptrekkskanyle.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglasset er kun til engangsbruk og brukes kun til ett øye. Opptrekking av flere doser fra et hetteglass kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Skal ikke brukes dersom pakningen eller komponenter av denne er utløpt, skadet eller har blitt tuklet med. Sjekk etiketten på hetteglasset for å sikre at du har den styrken av Eylea som du har tenkt å bruke. Dosen på 8 mg krever bruk av hetteglasset med Eylea 114,3 mg/ml.

18 G, 5-mikron filterkanyle:

BD-opptrekkskanyle med butt spiss og filter, skal ikke brukes til injeksjoner under huden.

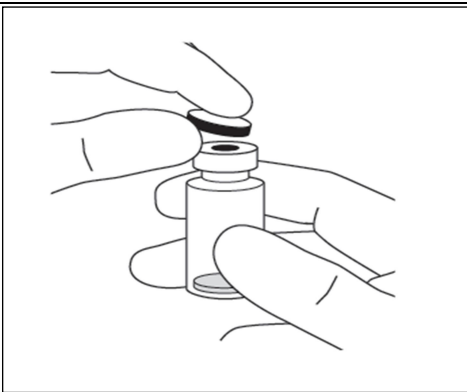
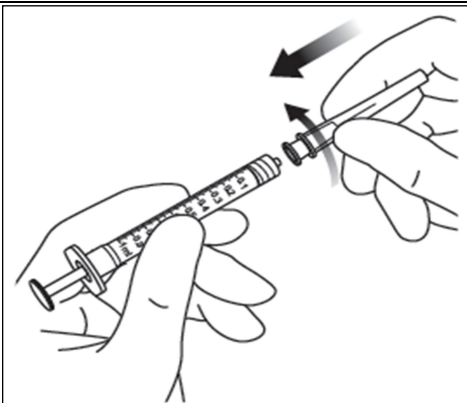
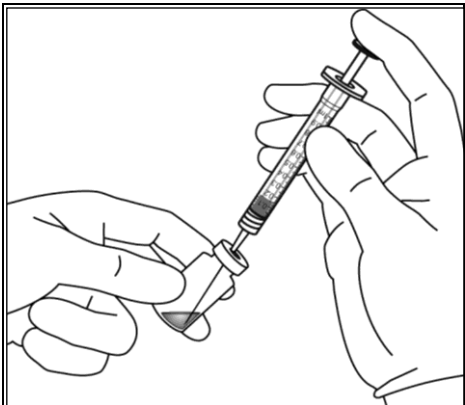
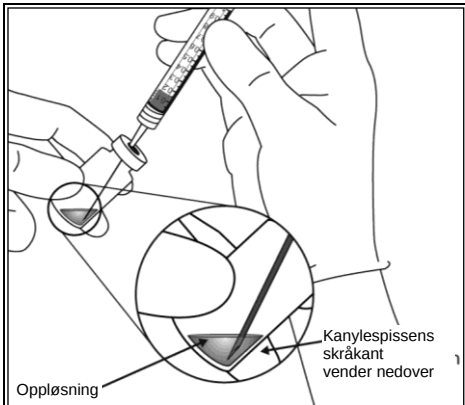
BD-opptrekkskanyle med butt spiss og filter skal ikke autoklaveres.

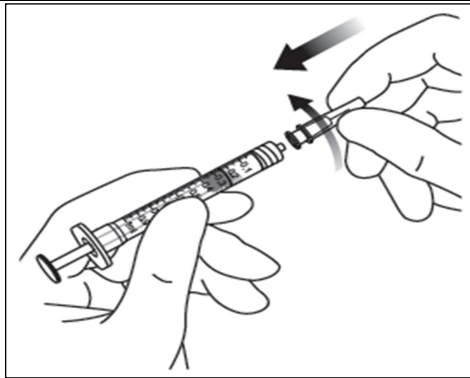
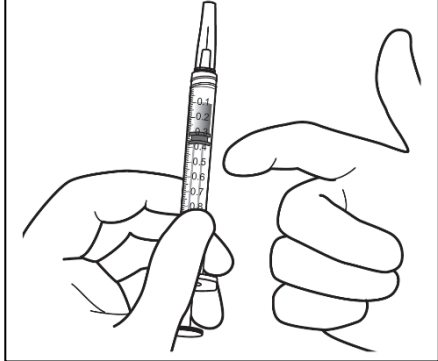
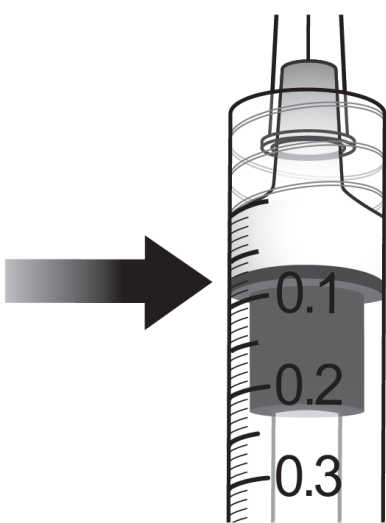
Filterkanylen er pyrogenfri. Skal ikke brukes dersom den indre pakningen er skadet.

Brukt BD-opptrekkskanyle med butt spiss og filter, skal kastes i en godkjent beholder for skarpe gjenstander.

Advarsel: Gjentatt bruk av filterkanylen kan føre til infeksjon eller annen sykdom/skade.

Den intravitreale injeksjonen skal gjøres med en injeksjonskanyle på 30 G × ½" (ikke inkludert).

1.	Kontroller løsningen visuelt før bruk. Skal ikke brukes dersom hetteglasset inneholder partikler, løsningen er uklar eller misfarget.	
2.	Ta av plasthetten og desinfiser den ytre delen av gummiproppen på hetteglasset.	
3.	Bruk aseptisk teknikk når trinn 3 til 10 utføres. Filterkanylen som følger med i esken, festes til en 1 ml steril Luer-lock-sprøyte.	
4.	Stikk filterkanylen inn i midten av hetteglassproppen til kanylen er stukket helt inn i hetteglasset og spissen kommer i kontakt med bunnen eller kanten av hetteglassbunnen.	
5.	Trekk hele innholdet i hetteglasset med Eylea opp i sprøyten ved å holde hetteglasset i opprett posisjon og litt på skrå for å forenkle opptrekkingen. Sørg for at filterkanylens skråskjærte spiss er nede i væsken for å hindre at luft trekkes opp. Fortsett å holde hetteglasset på skrå under opptrekkingen slik at kanylens skråskjærte spiss er nede i væsken.	
		
6.	Sørg for at stempelstangen er trukket tilstrekkelig tilbake når hetteglasset tømmes, slik at filterkanylen tømmes helt. Eventuell gjenværende løsning etter injeksjonen skal kasseres.	
7.	Fjern filterkanylen og kast den i henhold til gjeldende retningslinjer. Merk: Filterkanylen skal ikke brukes til intravitreal injeksjon.	

8.	Skru en 30 G × ½"-injeksjonskanyle godt fast til tuppen av Luer-lock-sprøyten.	
9.	Hold sprøyten med sprøytespissen pekende oppover og kontroller om det er bobler i sprøyten. Dersom det er bobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen.	
10.	For å fjerne alle boblene og overflødig legemiddel, presses stampelet langsamt inn slik at den flate stempelkanten er på linje med streken som markerer 0,07 ml på sprøyten.  Oppløsning etter at boblene og overflødig legemiddel er fjernet Doseringsstrek for 0,07 ml Flat stempelkant	

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/797/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. november 2012

Dato for siste fornyelse: 13. juli 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

Innehaveren av markedsføringstillatelsen har samtykket til å gjøre opplæringsmateriell for Eylea tilgjengelig i EU. Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil, før markedsføring og under hele preparatets livssyklus, bli enige med de nasjonale myndighetene i hvert enkelt medlemsland om endelig opplæringsmateriell.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil, etter diskusjoner og i overensstemmelse med nasjonale myndigheter i hvert medlemsland der Eylea er markedsført, sørge for at oftalmologiske klinikker og avdelinger der Eylea forventes brukt får tilsendt en oppdatert pakke med informasjonsmateriell til leger. Denne inneholder følgende elementer:

- Informasjon til lege
- Video som viser intravitreal injeksjonsprosedyre
- Piktogram som viser intravitreal injeksjonsprosedyre
- Pakker med pasientinformasjon (kun til voksne)

Informasjon til lege som inngår i opplæringsmaterialet inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- Teknikker for intravitreal injeksjon inkludert bruk av en 30 G kanyle, og injeksjonsvinkel
- Hetteglasset er kun til engangsbruk
- Nødvendigheten av å fjerne overskytende volum fra sprøyten før injisering av Eylea, for å unngå overdosering (kun hos voksne)
- Pasientoppfølging etter intravitreal injeksjon, inkludert overvåking av synsskarphet og økt intraokulært trykk etter injeksjonen
- Viktige tegn og symptomer på bivirkninger forbundet med intravitreal injeksjon inkludert endoftalmitt, intraokulær betennelse, forbigående økt intraokulært trykk, rift i netthinnens pigmentepitel og katarakt
- Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon og gravide skal ikke bruke Eylea (kun hos voksne)

Følgende elementer er spesifikke for 40 mg/ml:

- Den ferdigfylte sprøyten og det pediatrike doseringsutstyret er kun til engangsbruk

Følgende elementer er spesifikke for indikasjonen ROP (prematuritetsretinopati):

- Bruk av det pediatrike doseringsutstyret er obligatorisk
- Behov for å klargjøre det pediatrike doseringsutstyret på riktig måte før injeksjon

Pakke med pasientinformasjon som inngår i opplæringsmaterialet kun til voksne inneholder en veiledning med pasientinformasjon, samt en lydversjon av denne. Veiledningen inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- Pakningsvedlegg
- Hvem skal behandles med Eylea
- Hvordan forberede seg til behandling med Eylea
- Hva skjer etter behandling med Eylea
- Viktige tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger inkludert endoftalmitt, intraokulær betennelse, økt intraokulært trykk, rift i netthinnens pigmentepitel og katarakt
- Når skal man oppsøke øyeblikkelig hjelp hos helsepersonell
- Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon og gravide skal ikke bruke Eylea

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
aflibercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml oppløsning (40 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: E 432, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, natriumklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml oppløsning (40 mg/ml).
Gir 1 enkeltdose på 2 mg/0,05 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravitreal bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Sterilt blister skal kun åpnes i et rent administreringsrom.
Overflødig volum skal fjernes før injeksjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL
--

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/12/797/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER FOLIE**Ferdigfylt sprøyte****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning
aflibercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml oppløsning (40 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 3,6 mg i 0,09 ml oppløsning (40 mg/ml).
Gir 1 enkeltdose på 2 mg/0,05 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravitreal bruk
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Sterilt blister skal kun åpnes i et rent administreringsrom.
Overflødig volum skal fjernes før injeksjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/797/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**
Etikett
Ferdigfylt sprøyte

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske
aflibercept
Intravitreal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Uttrekkbart volum 0,09 ml

6. ANNET

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE
Hetteglass**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass
aflibercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 4 mg aflibercept i 0,1 ml oppløsning (40 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: E 432, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat, natriumklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass inneholder 4 mg aflibercept i 0,1 ml oppløsning (40 mg/ml).

18G filterkanyle

Gir 1 enkeltdose på 2 mg/0,05 ml.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravitreal bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Overflødig volum skal fjernes før injeksjon.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/797/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske
aflibercept
Intravitreal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Uttrekkbart volum 0,1 ml

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE – HETTEGLASS****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Eylea 114,3 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning til injeksjon
aflibercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 30,1 mg aflibercept i 0,263 ml oppløsning (114,3 mg/ml)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: sukrose, argininhydroklorid, histidinhydroklorid monohydrat, histidin, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass inneholder 30,1 mg aflibercept i 0,263 ml oppløsning (114,3 mg/ml)
18 G filterkanyler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravitreal bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
30,1 mg/0,263 ml
Enkeltdose: 8 mg/0,07 ml
Overflødig volum skal fjernes før injeksjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap. Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/12/797/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskript.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Eylea 114,3 mg/ml injeksjonsvæske
aflibercept
Intravitreal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

30,1 mg/0,263 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til den voksne pasienten

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte aflibercept

VOKSNE

For informasjon for foreldre/verger til premature spedbarn, se på den andre siden av dette pakningsvedlegget. [gjelder for 1 språk]

For informasjon for foreldre/verger til premature spedbarn, se lenger ned på siden. [gjelder for 2 eller flere språk]

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eylea er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Eylea
3. Hvordan du får Eylea
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eylea
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eylea er og hva det brukes mot

Eylea er en oppløsning som injiseres i øyet for å behandle øyetilstander hos voksne som kalles

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD)
- nedsatt syn på grunn av makulaødem etter veneokklusjon i netthinnen (grenvene RVO (BRVO) eller sentralvene RVO (CRVO))
- nedsatt syn på grunn av diabetisk makulaødem (DME)
- nedsatt syn på grunn av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV), (unormal oppsamling av blodårer i det beskyttende lag av øyevet)

Virkestoffet i Eylea, aflibercept, blokkerer aktiviteten til en gruppe faktorer som kalles vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) og placentar vekstfaktor (PIGF).

Dersom det er for mange av disse faktorene hos pasienter med våt AMD og myopisk CNV, kan disse bidra til at det dannes unormale blodårer i øyet. Disse nye blodårene kan forårsake lekkasje av blodkomponenter i øyet og mulig skade på vev i øyet som er ansvarlig for synet.

Hos pasienter med CRVO oppstår det blokkering i hovedblodåren som transporterer blodet bort fra netthinnen. Dette fører til forhøyede VEGF-nivåer som forårsaker lekkasje av væske inn i netthinnen, og dermed forårsaker en hevelse i makula (den delen av netthinnen som er ansvarlig for skarpsynet). Dette kalles makulaødem. Når makula hovner opp pga. væske, blir sentralsynet uklart.

Hos pasienter med BRVO er én eller flere av sidegrenene i hovedblodåren som transporterer blodet bort fra netthinnen blokkert. Dette fører til forhøyede VEGF-nivåer som forårsaker lekkasje av væske inn i netthinnen, og dermed forårsaker makulaødem.

Diabetisk makulaødem er en hevelse i netthinnen som forekommer hos pasienter med diabetes på grunn av lekkasje av væske fra blodårer i makula. Makula er den delen av netthinnen som er ansvarlig for skarpsynet. Når makula hovner opp pga. væske, blir sentralsynet uklart.

Eylea er vist å stanse veksten av nye, unormale blodårer i øyet som ofte lekker væske eller blør. Eylea kan bidra til å stabilisere, og i mange tilfeller, forbedre synstapet relatert til våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

2. Hva du må vite før du får Eylea

Eylea vil ikke bli gitt til deg dersom

- du er **allergisk** overfor aflibercept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du har eller kan ha infeksjon i eller rundt øyet (okulær eller periokulær infeksjon).
- du har alvorlig øyebetennelse (viser seg ved smerte eller rødhet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Eylea dersom

- du har grønn stær (glaukom).
- du tidligere har sett lysglimt eller flytende flekker, og dersom størrelse og antall flytende flekker plutselig øker.
- du har hatt eller det er planlagt et kirurgisk inngrep på øyet de foregående eller de påfølgende fire ukene.
- du har en alvorlig form for CRVO eller BRVO (iskemisk CRVO eller BRVO) anbefales ikke behandling med Eylea.

Det er dessuten viktig at du vet at

- sikkerhet og effekt av Eylea, når det blir administrert i begge øyne samtidig, ikke er undersøkt og kan gi økt risiko for bivirkninger dersom det brukes på denne måten.
- injeksjoner med Eylea kan forårsake økt trykk i øyet (intraokulært trykk) hos noen pasienter innen 60 minutter etter injeksjonen. Legen din vil overvåke dette etter hver injeksjon.
- dersom du får en infeksjon eller betennelse inne i øyet (endofthalmitt) eller andre komplikasjoner oppstår, kan du få smerter i øyet eller økt ubehag, forverret rødhet på øyet, tåkesyn eller nedsatt syn og økt følsomhet overfor lys. Det er viktig at disse symptomene diagnostiseres og behandles så snart som mulig.
- legen vil sjekke om du har andre risikofaktorer som kan øke sjansen for at et av lagene bak i øyet får en rift eller løsner (netthinne-løsning eller netthinnerift, og løsning av eller rift i netthinnens pigmentepitel). I så fall må Eylea gis med forsiktighet.
- Eylea skal ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier mulig risiko for det ufødte barnet.
- kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst tre måneder etter siste injeksjon av Eylea.

Bruk av VEGF-hemmere som tas opp i blodet (systemiske VEGF-hemmere), forbindelser som ligner de som finnes i Eylea, kan være forbundet med risiko for blodpropper som blokkerer blodårene (arterielle tromboemboliske hendelser), noe som kan føre til hjerteinfarkt eller slag. Det er en teoretisk risiko for at slike hendelser kan oppstå etter injeksjon med Eylea i øyet. Det er begrenset informasjon om sikkerhet ved behandling av pasienter med CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV som har hatt et slag eller et drypp (transitorisk iskemisk angrep) eller et hjerteinfarkt de siste 6 månedene. Hvis noe av

dette gjelder deg, må Eylea gis med forsiktighet.

Det er kun begrenset erfaring med behandling av

- pasienter med DME som følge av diabetes type I.
- diabetespasienter med svært høye gjennomsnittlige blodsukkerverdier (HbA1c over 12 %).
- diabetespasienter med øyesykdom forårsaket av diabetes, som kalles proliferativ diabetisk retinopati.

Det finnes ingen erfaring med behandling av:

- pasienter med akutte infeksjoner
- pasienter med andre øyelidelser slik som netthinneløsning eller et hull i makula
- diabetespasienter med ukontrollert høyt blodtrykk
- ikke-asiatiske pasienter med myopisk CNV
- pasienter som tidligere er behandlet for myopisk CNV
- pasienter med myopisk CNV med skade utenfor den sentrale delen av makula (ekstrafoveale lesjoner)

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, vil legen din vurdere denne mangelen på informasjon når du behandles med Eylea.

Barn og ungdom

Bruk av Eylea hos barn og ungdom under 18 år for andre indikasjoner enn prematuritetsretinopati (ROP) er ikke undersøkt.

Andre legemidler og Eylea

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og videre i minst 3 måneder etter siste injeksjon av Eylea.
- Det er ingen erfaring med bruk av Eylea hos gravide. Eylea skal ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier mulig risiko for det ufødte barnet. Rådfør deg med lege før du får Eylea dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Små mengder av Eylea kan gå over i morsmelken. Effekten på nyfødte/spedbarn som ammes er ukjent. Eylea anbefales ikke under amming. Dersom du er en ammende kvinne, snakk med legen din før behandling med Eylea.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter injeksjon av Eylea kan du få forbigående synsforstyrrelser. Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner så lenge disse vedvarer.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Eylea

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du får Eylea

En lege med erfaring i øyeinjeksjoner injiserer Eylea i øyet ditt under aspetiske (rene og sterile) forhold.

Den anbefalte dosen er 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Eylea gis som en injeksjon i øyet (intravitreal injeksjon).

Før injeksjonen bruker legen en desinfiserende øyeskyllevæske til rensing av øyet og for å forebygge

infeksjon. Legen gir også lokalbedøvelse for å redusere og forhindre mulige smerter under injeksjonen.

Våt AMD

Pasienter med våt AMD vil bli behandlet med én injeksjon per måned i tre påfølgende måneder, etterfulgt av én injeksjon etter ytterligere to måneder.

Dersom tilstanden din er stabil vil legen deretter bestemme om injeksjonsintervallene fortsatt skal være to måneder, eller om intervallene gradvis skal forlenges i trinn på 2 eller 4 uker.

Dersom tilstanden din forverres, kan intervallet mellom injeksjonene reduseres.

Med mindre du opplever noen problemer eller har fått andre anbefalinger av legen, er det ikke nødvendig å gå til lege mellom injeksjonene.

Makulaødem etter RVO (grenvene RVO eller sentralvene RVO)

Legen vil bestemme hva slags behandlingsopplegg som passer for deg. Du vil starte behandlingen med en serie av månedlige injeksjoner av Eylea.

Det bør gå minst én måned mellom to injeksjoner.

Legen kan bestemme at behandlingen med Eylea skal avbrytes, dersom du ikke har nytte av fortsatt behandling.

Behandlingen din vil fortsette med én månedlig injeksjon inntil tilstanden din er stabil. Det kan være behov for tre eller flere injeksjoner.

For å opprettholde en stabil tilstand vil legen din overvåke hvordan behandling virker på deg og legen kan fortsette behandlingen ved å gradvis forlenge tiden mellom hver injeksjon. Hvis tilstanden din blir verre ved lengre injeksjonsintervaller, vil legen korte tilsvarende ned på intervallene.

Basert på hvordan behandlingen virker på deg vil legen sette opp en plan for videre oppfølgingsundersøkelser og behandlinger.

Diabetisk makulaødem (DME)

Pasienter med DME vil bli behandlet med én injeksjon per måned de første fem månedene, etterfulgt av én injeksjon annenhver måned.

Injeksjonsintervallet kan opprettholdes annenhver måned eller tilpasses ditt behov basert på legens undersøkelse. Legen din vil bestemme planen for oppfølgingsundersøkelser.

Legen kan velge å avbryte behandlingen med Eylea dersom du ikke har nytte av fortsatt behandling.

Myopisk CNV

Pasienter med myopisk CNV vil bli behandlet med én enkelt injeksjon. Du vil få flere injeksjoner kun hvis legens undersøkelser viser at tilstanden din ikke har blitt bedre.

Det bør gå minst én måned mellom to injeksjoner.

Dersom tilstanden går over og så kommer tilbake, kan det hende legen din vil starte behandlingen på nytt.

Legen vil bestemme planen for oppfølgingsundersøkelser.

Detaljert bruksanvisning gis på slutten av pakningsvedlegget under «Hvordan Eylea skal klargjøres og gis til voksne».

Dersom det glemmes å gi en dose Eylea

Be om ny avtale for undersøkelse og injeksjon.

Dersom behandling med Eylea avbrytes

Kontakt lege før du avbryter behandlingen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er risiko for at **allergiske reaksjoner** (overfølsomhet) kan oppstå. **Disse kan være alvorlige og kan kreve at du kontakter lege umiddelbart.**

Ved administrering av Eylea kan det forekomme bivirkninger som påvirker øynene og som er forbundet med injeksjonsprosedyren. Noen av disse kan være **alvorlige** og inkluderer **blindhet, en alvorlig infeksjon eller betennelse inne i øyet** (endoftalmitt), **det lysfølsomme laget bak i øyet løsner, får en rift eller blødning** (netthinneløsning eller -rift), **blakking av linsen** (katarakt), **blødning i øyet** (glasslegemeblødning), **det geleaktige stoffet inne i øyet løsner fra netthinnen** (glasslegemeløsning) og **økt trykk inne i øyet**, se avsnitt 2. Disse alvorlige bivirkningene som påvirker øynene, forekom ved mindre enn 1 av 1900 injeksjoner i kliniske studier.

Oppsøk lege umiddelbart dersom du får plutselig nedsatt syn, eller smerter eller rødhet i øyet forverres etter injeksjonen.

Liste over rapporterte bivirkninger

Følgende er en liste over bivirkninger som er rapportert å muligens skyldes injeksjonsprosedyren eller legemidlet. Du må ikke bli urolig, det er ikke sikkert du får noen av dem. Snakk alltid med legen hvis du mistenker bivirkninger.

Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- forverring av syn
- blødning bakerst i øyet (blødning på netthinnen)
- blodskutt øye som følge av blødning fra små blodårer i øyets ytre lag
- øyesmerter

Vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):

- et av lagene bak i øyet løsner eller får en rift, noe som gir lysglimt med bevegelige flekker i synsfeltet og som noen ganger utvikler seg til synstap (rift i*/løsning av netthinnens pigmentepitel, løsning av/rift i netthinnen)
 - o *Tilstander som er kjent å være forbundet med våt AMD. Kun observert hos pasienter med våt AMD.
- nedbryting av netthinnen (som forårsaker forstyrret syn)
- blødning i øyet (glasslegemeblødning)
- visse former for blakking av linsen (katarakt (grå stær))
- skade på øyeeplets ytre hinne (hornhinnen)
- økt trykk i øyet
- bevegelige flekker i synsfeltet ("flyvende fluer")
- løsning av det geleaktige stoffet inne i øyet fra netthinnen (glasslegemeløsning, som forårsaker lysglimt med bevegelige flekker i synsfeltet)
- følelse av å ha noe i øyet
- økt tåreproduksjon

- hevelse i øyelokket
- blødning på injeksjonsstedet
- røde øyne

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):

- allergiske reaksjoner (overfølsomhet)**
 - o **Det er rapportert allergiske reaksjoner som utslett, kløe, elveblest (urtikaria) og noen få tilfeller av alvorlige allergiske (anafylaktiske/anafylaktoide) reaksjoner.
- alvorlig betennelse eller infeksjon inne i øyet (endofthalmitt)
- betennelse i iris eller andre deler av øyet (iritt, uveitt, iridosyklitt, ”flare” (proteiner) i fremre kammer)
- unormal følelse i øyet
- øyelokkirritasjon
- hevelse i den ytre hinnen i øyet (hornhinnen)

Sjeldne bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer):

- blindhet
- blakking av linsen pga. skade (traumatisk katarakt)
- betennelse i det geleaktige stoffet inne i øyet
- puss i øyet

I kliniske studier var det en økt risiko for å få blødninger fra de små blodårene i det ytre laget av øyet (konjunktivalblødning) hos pasienter med våt AMD som fikk blodfortynnende. Denne økningen i antall blødningstilfeller ved behandling med Eylea var omtrent som hos pasienter behandlet med ranibizumab.

Bruk av VEGF-hemmere som tas opp i blodet (systemiske VEGF-hemmere), forbindelser som ligner de som finnes i Eylea, kan være forbundet med risiko for blodpropper som blokkerer blodårene (arterielle tromboemboliske hendelser) noe som kan føre til hjerteattakk eller slag. Det er en teoretisk risiko for slike hendelser etter injeksjon med Eylea i øyet.

Som for alle proteiner som brukes til behandling kan det oppstå immunreaksjoner (dannelse av antistoffer) ved bruk av Eylea.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eylea

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
- Uåpnet blister kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eylea

- Virkestoff er: aflibercept. Én ferdigfylt sprøyte inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,09 ml, som tilsvarer minst 3,6 mg aflibercept. Én ferdigfylt sprøyte gir en dose på 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Andre innholdsstoffer er: polysorbat 20 (E 432), natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (til pH-justering), dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (til pH-justering), natriumklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Eylea ser ut og innholdet i pakningen

Eylea er en injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon), i en ferdigfylt sprøyte.

Oppløsningen er fargeløs til svakt gul.

Pakningstørrelse: 1 ferdigfylt sprøyte

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvordan Eylea skal klargjøres og gis til voksne

Den ferdigfylte sprøyten skal kun brukes **til behandling av ett øye.**

Det sterile blisteret med ferdigfylt sprøyte skal ikke åpnes utenfor det rene administreringsrommet.

Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml). Overflødig volum må fjernes før administrering.

Oppløsningen skal sjekkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging eller andre fysiske endringer før administrering. Dersom noe av dette observeres skal legemidlet kastes.

Uåpnet blister kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer. Aseptisk teknikk brukes etter at blisteret er åpnet.

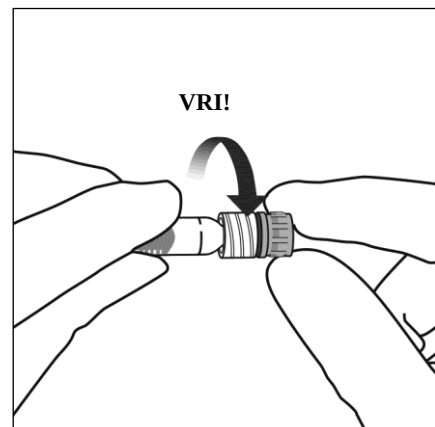
Bruk en injeksjonskanyle på 30 G x ½" til intravitreal injeksjon.

Bruksanvisning for ferdigfylt sprøyte:

1. Når Eylea skal administreres, åpnes esken og det sterile blisteret tas ut. Åpne blisteret forsiktig og pass på at innholdet forblir sterilt. La sprøyten ligge i det sterile brettet helt til du skal sette den sammen.

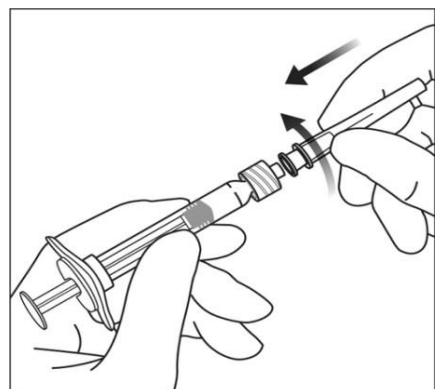
2. Bruk aseptisk teknikk og ta sprøyten ut av det sterile blisteret.

3. For å ta av hetten på sprøyten skal du holde sprøyten i den ene hånden, mens du bruker den andre hånden til å ta tak i sprøytehetten med tommel- og pekefinger. Merk: Du skal vri (ikke knekke) sprøytehetten av.

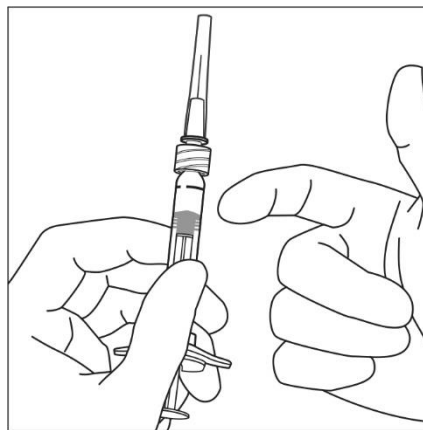


4. For å holde preparatet sterilt må du unngå å trekke stempelet tilbake.

5. Bruk aseptisk teknikk og skru injeksjonskanylen godt fast på tuppen av Luer-lock-sprøyten.

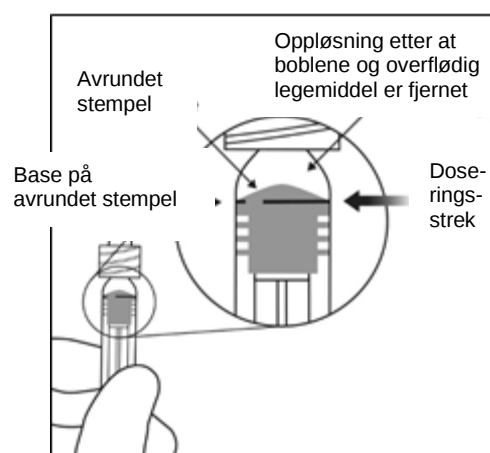
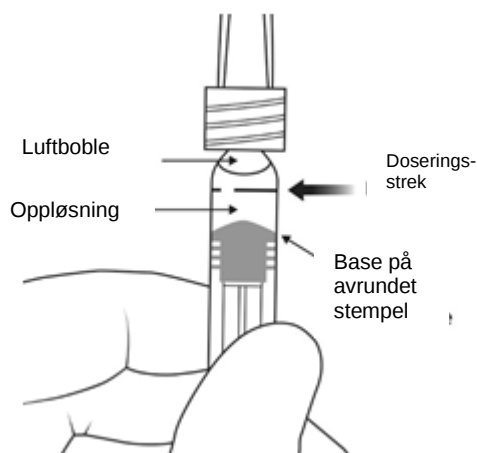


6. Hold sprøyten med kanylen pekende oppover og kontroller om det er bobler i sprøyten. Dersom det er bobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen.



7. Fjern alle boblene og **overflødig legemiddel ved å presse stempelet langsomt inn slik at basen på det avrundede stempelet (ikke tuppen av stempelet) er på linje med doseringsstreken på sprøyten** (som tilsvarer 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept).

Merk: Det er svært viktig å plassere stempelet i nøyaktig posisjon, fordi en uriktig plassering av stempelet kan føre til administrering av en høyere eller lavere dose enn det som er anbefalt.



8. Stempelet presses forsiktig inn og med et konstant trykk under injisering. Ikke press ytterligere når stempelet har nådd bunnen av sprøyten. **Ikke administrer rester som er igjen i sprøyten.**
9. Den ferdigfylte sprøyten er kun til engangsbruk. Å bruke en ferdigfylt sprøyte til å gi flere doser kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon for foreldre/verger til premature spedbarn

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt sprøyte aflibercept

PREMATURE SPEDBARN

For informasjon for voksne, se på den andre siden av dette pakningsvedlegget. [gjelder for 1 språk]

For informasjon for voksne, se øverst på siden. [gjelder for 2 eller flere språk]

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før spedbarnet får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør spedbarnets lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt spedbarnets lege dersom du legger merke til bivirkninger, inkludert mulige symptomer og bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eylea er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før spedbarnet får Eylea
3. Hvordan spedbarnet får Eylea
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eylea
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eylea er og hva det brukes mot

Eylea er en oppløsning som injiseres i øyet. Eylea tilhører en gruppe legemidler som kalles antineovaskulariseringsmidler. Den inneholder virkestoffet aflibercept.

Eylea brukes til premature babyer for å behandle en øyelidelse som kalles prematuritetsretinopati (ROP). Babyer med ROP har unormal vekst av nye blodårer på baksiden av øyet (retina) stimulert av vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF). Dette kan føre til nedsatt syn og i alvorlige tilfeller permanent blindhet.

Virkestoffet i Eylea, aflibercept, blokkerer aktiviteten til en gruppe faktorer som kalles vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) og placentale vekstfaktor (PIGF).

Eylea er vist å stanse veksten av nye, unormale blodårer i øyet som ofte lekker væske eller blør. Eylea kan bidra til å stabilisere, og i mange tilfeller, forbedre synstapet relatert til ROP.

2. Hva du må vite før spedbarnet får Eylea

Eylea vil ikke bli gitt til spedbarnet dersom han eller hun

- er **allergisk** overfor aflibercept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- har eller kan ha infeksjon i eller rundt øyet (okulær eller periokulær infeksjon).
- har alvorlig øyebetennelse (viser seg ved smerte eller rødhet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med spedbarnets lege før spedbarnet får Eylea dersom:

- det har hatt kirurgisk inngrepp innen de siste 4 uker eller det er planlagt et kirurgisk inngrep på spedbarnets øye innenfor de neste påfølgende fire ukene.

Det er dessuten viktig at du vet at:

- injeksjoner med Eylea kan forårsake økt trykk i øyet (intraokulært trykk) hos noen pasienter innen 60 minutter etter injeksjonen. Spedbarnets lege vil overvåke dette etter hver injeksjon.
- dersom spedbarnet får en infeksjon eller betennelse inne i øyet (endoftalmitt) eller andre komplikasjoner oppstår, kan spedbarnet få **rødhet/irritasjon på øyet, øyeutflod, hovent øyelokk og økt følsomhet overfor lys**. Det er viktig at disse symptomene diagnostiseres og behandles så fort som mulig.
Informér spedbarnets lege umiddelbart dersom spedbarnet utvikler noen tegn eller symptomer som er beskrevet.
- spedbarnets lege vil sjekke om spedbarnet har andre risikofaktorer som kan øke risikoen for at et av lagene bak i øyet får en rift eller løsner (netthinneløsning eller netthinnerift). I så fall må Eylea gis med forsiktighet.

Bruk av VEGF-hemmere som tas opp i blodet (systemiske VEGF-hemmere), forbindelser som ligner de som finnes i Eylea, kan være forbundet med risiko for blodpropper som blokkerer blodårene (arterielle tromboemboliske hendelser), noe som kan føre til hjerteinfarkt eller slag. Det er en teoretisk risiko for at slike hendelser kan oppstå etter injeksjon med Eylea i øyet.

Det finnes ingen erfaring med behandling av:

- pasienter med akutte infeksjoner
- pasienter med andre øyelidelser slik som netthinneløsning eller et hull i makula

Dersom noe av det ovenfor gjelder spedbarnet, vil spedbarnets lege vurdere denne mangelen på informasjon når spedbarnet behandles med Eylea.

Andre legemidler og Eylea

Snakk med spedbarnets lege dersom spedbarnet får, nylig har fått eller kan komme til å få andre legemidler.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Eylea

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan spedbarnet får Eylea

En lege med erfaring i øyeinjeksjoner injiserer Eylea i spedbarnets øye under aseptiske (rene og sterile) forhold.

Den anbefalte dosen er 0,4 mg aflibercept (0,01 ml).

Eylea gis som en injeksjon i spedbarnets øye (intravitreal injeksjon).

Før injeksjonen bruker spedbarnets lege en desinfiserende middel til rensing av øyet og for å forebygge infeksjon. Legen gir også lokalbedøvelse for å redusere og forhindre mulige smerter under injeksjonen.

Behandlingen startes med en enkelt injeksjon i hvert øye, og kan gis i det andre øyet samme dag. Spedbarnets lege vil overvåke tilstanden av spedbarnets øyne. Avhengig av hvordan spedbarnet

responderer på behandlingen, vil spedbarnets lege avgjøre om og når ytterligere behandling er nødvendig. Det bør gå minst 4 uker mellom to injeksjoner i samme øye.

Detaljert bruksanvisning gis på slutten av pakningsvedlegget under «Hvordan Eylea skal klargjøres og gis til premature spedbarn».

Dersom behandling med Eylea avbrytes

Hvis du vurderer å avbryte spedbarnets behandling med Eylea, skal du snakke med spedbarnets lege ved neste besøk. Spedbarnets lege vil gi deg råd og bestemme hvor lenge spedbarnet skal behandles med Eylea.

Spør spedbarnets lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Bivirkninger rapportert hos mer enn ett prematurt spedbarn var

- **løsning av laget bakerst i øyet** (netthinnelesning)
- **blødning bakerst i øyet** (retinal blødning)
- **blodskutt øye** forårsaket av blødning fra små blodårer i øyets ytre lag (konjunktival blødning)
- **blødning på injeksjonsstedet**
- **økning i øyetrykk**
- **hevelse i øyelokket** (øyelokkødem)

Ytterligere bivirkninger som er sett med Eylea hos voksne er angitt nedenfor. Disse bivirkningene kan også forekomme hos premature spedbarn

- **Allergiske reaksjoner** (overfølsomhet)

Disse kan være alvorlige og kreve at du kontakter spedbarnets lege umiddelbart.

Bivirkninger som påvirker øynene forbundet med injeksjonsprosedyren kan være **alvorlige** og inkluderer

- **blindhet**
- **en alvorlig infeksjon eller betennelse inne i øyet** (endofthalmitt)
- **det lysfølsomme laget bak i øyet løsner, får en rift eller blødning** (netthinnelesning eller -rift)
- **blakking av linsen** (katarakt)
- **blødning i øyet** (glasslegemeblødning)
- **det geleaktige stoffet inne i øyet løsner fra netthinnen** (glasslegemeløsning)
- **økt trykk inne i øyet** (økt intraokulært trykk), se avsnitt 2

Disse alvorlige bivirkningene som påvirker øynene, forekom ved mindre enn 1 av 1900 injeksjoner i kliniske studier hos voksne.

Det er viktig å identifisere og behandle alvorlige bivirkninger som infeksjon inne i øyet eller netthinnelesning så snart som mulig.

Snakk med spedbarnets lege umiddelbart dersom du merker symptomer i spedbarnets øye etter injeksjon, som for eksempel

- **rødhet/irritasjon**
- **øyeutflod**
- **hovent øyelokk**
- **økt lysfølsomhet**

Andre bivirkninger sett hos voksne er beskrevet nedenfor.

Liste over rapporterte bivirkninger

Følgende er en liste over bivirkninger som er rapportert og muligens skyldes injeksjonsprosedyren eller legemidlet. Du må ikke bli urolig, det er ikke sikkert spedbarnet får noen av dem. Snakk alltid med spedbarnets lege hvis du mistenker bivirkninger.

Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- forverring av syn
- blødning bakerst i øyet (blødning på netthinnen)
- blodskutt øye som følge av blødning fra små blodårer i øyets ytre lag
- øyesmerter

Vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):

- et av lagene bak i øyet løsner eller får en rift, noe som gir lysglimt med bevegelige flekker i synsfeltet og som noen ganger utvikler seg til synstap (rift i*/løsning av netthinnens pigmentepitel, løsning av/rift i netthinnen)
 - o * Tilstander som er kjent å være forbundet med våt AMD. Kun observert hos pasienter med våt AMD.
- funksjonstap av netthinnen (som forårsaker forstyrret syn)
- blødning i øyet (glasslegemeblødning)
- visse former for blakking av linsen (katarakt (grå stær))
- skade på øyeeplets ytre hinne (hornhinnen)
- økt trykk i øyet
- bevegelige flekker i synsfeltet ("flyvende fluer")
- løsning av det geleaktige stoffet inne i øyet fra netthinnen (glasslegemeløsning, som forårsaker lysglimt med bevegelige flekker i synsfeltet)
- følelse av å ha noe i øyet
- økt tåreproduksjon
- hevelse i øyelokket
- blødning på injeksjonsstedet
- røde øyne

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):

- allergiske reaksjoner (overfølsomhet)**
 - o **Det er rapportert allergiske reaksjoner som utslett, kløe, elveblest (urtikaria) og noen få tilfeller av alvorlige allergiske (anafylaktiske/anafylaktoide) reaksjoner.
- alvorlig betennelse eller infeksjon inne i øyet (endofthalmitt)
- betennelse i iris eller andre deler av øyet (iritt, uveitt, iridosyklitt, "flare" (reaksjon) i fremre kammer)
- unormal følelse i øyet
- øyelokkirritasjon
- hevelse i den ytre hinnen i øyet (hornhinnen)

Sjeldne bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer):

- blindhet
- blakking av linsen pga. skade (traumatisk katarakt)
- betennelse i det geleaktige stoffet inne i øyet
- puss i øyet

Bruk av VEGF-hemmere som tas opp i blodet (systemiske VEGF-hemmere), forbindelser som ligner de som finnes i Eylea, kan være forbundet med risiko for blodpropper som blokkerer blodårene (arterielle tromboemboliske hendelser) noe som kan føre til hjerteattakk eller slag. Det er en teoretisk risiko for slike hendelser etter injeksjon med Eylea i øyet.

Som for alle proteiner som brukes til behandling kan det oppstå immunreaksjoner (dannelse av antistoffer) ved bruk av Eylea.

Spør spedbarnets lege dersom du har noen spørsmål om bivirkninger.

Melding av bivirkninger

Kontakt spedbarnets lege dersom du legger merke til bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eylea

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
- Uåpnet blister kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eylea

- Virkestoff er: aflibercept. Én ferdigfylt sprøyte inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,09 ml, som tilsvarer minst 3,6 mg aflibercept. Én ferdigfylt sprøyte gir en enkelt dose på 0,4 mg aflibercept i 0,01 ml.
- Andre innholdsstoffer er: polysorbat 20 (E 432), natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (til pH-justering), dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (til pH-justering), natriumklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Eylea ser ut og innholdet i pakningen

Eylea er en injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon), i en ferdigfylt sprøyte.

Oppløsningen er fargeløs til svakt gul.

Pakningstørrelse: 1 ferdigfylt sprøyte

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hvordan Eylea skal klargjøres og gis til premature spedbarn

Den ferdigfylte sprøyten skal kun brukes **til behandling av ett øye**. Optrekkning av flere doser fra en ferdigfylt sprøyte kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Det sterile ferdigfylte blisteret skal ikke åpnes utenfor det rene administreringsrommet. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Den ferdigfylte sprøyten inneholder mer enn den anbefalte dosen på 0,4 mg aflibercept (tilsvarende 0,01 ml). For behandling av premature spedbarn må PICLEO pediatrik doseringsutstyr brukes i kombinasjon med den ferdigfylte sprøyten til administrering av en enkeltdose på 0,4 mg aflibercept (tilsvarende 0,01 ml). Se følgende avsnitt «**Bruksanvisning for ferdigfylt sprøyte**».

Oppløsningen skal sjekkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging eller andre fysiske endringer før administrering. Dersom noe av dette observeres skal legemidlet kastes.

Uåpnet blister kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer. Aseptisk teknikk brukes etter at blisteret er åpnet.

Bruk en injeksjonskanyle på 30 G x ½" til intravitreal injeksjon.

Bruksanvisning for ferdigfylt sprøyte:

For å klargjøre den ferdigfylte sprøyten for administrering til premature spedbarn, følg trinn 1 og 2 nedenfor og følg deretter bruksanvisningen som er inkludert i pakken til PICLEO pediatrik doseringsutstyr.

1. Når du er klar til å administrere Eylea, åpner du kartongen og fjerner den steriliserte blisterpakningen. Trekk forsiktig opp blisterpakningen for å sikre at innholdet forblir sterilt. Oppbevar sprøyten i det sterile brettet til du er klar for montering.
2. Ved bruk av aseptisk teknikk, fjern sprøyten fra den steriliserte blisterpakningen.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Eylea 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass aflibercept

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eylea er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Eylea
3. Hvordan du får Eylea
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eylea
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eylea er og hva det brukes mot

Eylea er en oppløsning som injiseres i øyet for å behandle øyetilstander hos voksne som kalles

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD)
- nedsatt syn på grunn av makulaødem etter veneokklusjon i netthinnen (grenvene RVO (BRVO) eller sentralvene RVO (CRVO))
- nedsatt syn på grunn av diabetisk makulaødem (DME)
- nedsatt syn på grunn av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV), (unormal oppsamling av blodårer i det beskyttende lag av øyvevet)

Virkestoffet i Eylea, aflibercept, blokkerer aktiviteten til en gruppe faktorer som kalles vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) og placentar vekstfaktor (PIGF).

Dersom det er for mange av disse faktorene hos pasienter med våt AMD og myopisk CNV, kan disse bidra til at det dannes unormale blodårer i øyet. Disse nye blodårene kan forårsake lekkasje av blodkomponenter i øyet og mulig skade på vev i øyet som er ansvarlig for synet.

Hos pasienter med CRVO oppstår det blokkering i hovedblodåren som transporterer blodet bort fra netthinnen. Dette fører til forhøyede VEGF-nivåer som forårsaker lekkasje av væske inn i netthinnen, og dermed forårsaker en hevelse i makula (den delen av netthinnen som er ansvarlig for skarpsynet). Dette kalles makulaødem. Når makula hovner opp pga. væske, blir sentralsynet uklart.

Hos pasienter med BRVO er én eller flere av sidegrenene i hovedblodåren som transporterer blodet bort fra netthinnen blokkert. Dette fører til forhøyede VEGF-nivåer som forårsaker lekkasje av væske inn i netthinnen, og dermed forårsaker makulaødem.

Diabetisk makulaødem er en hevelse i netthinnen som forekommer hos pasienter med diabetes på grunn av lekkasje av væske fra blodårer i makula. Makula er den delen av netthinnen som er ansvarlig for skarpsynet. Når makula hovner opp pga. væske, blir sentralsynet uklart.

Eylea er vist å stanse veksten av nye, unormale blodårer i øyet som ofte lekker væske eller blør. Eylea kan bidra til å stabilisere, og i mange tilfeller, forbedre synstapet relatert til våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

2. Hva du må vite før du får Eylea

Eylea vil ikke bli gitt til deg dersom

- du er allergisk overfor aflibercept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du har eller kan ha infeksjon i eller rundt øyet (okulær eller periokulær infeksjon).
- du har alvorlig øyebetennelse (viser seg ved smerte eller rødhet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Eylea dersom:

- du har grønn stær (glaukom).
- du tidligere har sett lysglimt eller flytende flekker, og dersom størrelse og antall flytende flekker plutselig øker.
- du har hatt eller det er planlagt et kirurgisk inngrep på øyet de foregående eller de påfølgende fire ukene.
- du har en alvorlig form for CRVO eller BRVO (iskemisk CRVO eller BRVO) anbefales ikke behandling med Eylea.

Det er dessuten viktig at du vet at:

- sikkerhet og effekt av Eylea, når det blir administrert i begge øyne samtidig, ikke er undersøkt og kan gi økt risiko for bivirkninger dersom det brukes på denne måten.
- injeksjoner med Eylea kan forårsake økt trykk i øyet (intraokulært trykk) hos noen pasienter innen 60 minutter etter injeksjonen. Legen din vil overvåke dette etter hver injeksjon.
- dersom du får en infeksjon eller betennelse inne i øyet (endofthalmitt) eller andre komplikasjoner oppstår, kan du få smerter i øyet eller økt ubehag, forverret rødhet på øyet, tåkesyn eller nedsatt syn og økt følsomhet overfor lys. Det er viktig at disse symptomene diagnostiseres og behandles så snart som mulig.
- legen vil sjekke om du har andre risikofaktorer som kan øke sjansen for at et av lagene bak i øyet får en rift eller løsner (netthinneløsning eller netthinnerift, og løsning av eller rift i netthinnens pigmentepitel). I så fall må Eylea gis med forsiktighet.
- Eylea skal ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier mulig risiko for det ufødte barnet.
- kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst tre måneder etter siste injeksjon av Eylea.

Bruk av VEGF-hemmere som tas opp i blodet (systemiske VEGF-hemmere), forbindelser som ligner de som finnes i Eylea, kan være forbundet med risiko for blodpropper som blokkerer blodårene (arterielle tromboemboliske hendelser), noe som kan føre til hjerteinfarkt eller slag. Det er en teoretisk risiko for at slike hendelser kan oppstå etter injeksjon med Eylea i øyet. Det er begrenset informasjon om sikkerhet ved behandling av pasienter med CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV som har hatt et slag eller et drypp (transitorisk iskemisk angrep) eller et hjerteinfarkt de siste 6 månedene. Hvis noe av dette gjelder deg, må Eylea gis med forsiktighet.

Det er kun begrenset erfaring med behandling av

- pasienter med DME som følge av diabetes type I.
- diabetespasienter med svært høye gjennomsnittlige blodsukkerverdier (HbA1c over 12 %).
- diabetespasienter med øyesykdom forårsaket av diabetes, som kalles proliferativ diabetisk retinopati.

Det finnes ingen erfaring med behandling av

- pasienter med akutte infeksjoner.
- pasienter med andre øyelidelser slik som netthinneløsning eller et hull i makula.

- diabetespasienter med ukontrollert høyt blodtrykk.
- ikke-asiatiske pasienter med myopisk CNV.
- pasienter som tidligere er behandlet for myopisk CNV.
- pasienter med myopisk CNV med skade utenfor den sentrale delen av makula (ekstrafoveale lesjoner).

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, vil legen din vurdere denne mangelen på informasjon når du behandles med Eylea.

Barn og ungdom

Bruk av Eylea hos barn og ungdom under 18 år er ikke undersøkt da våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV først og fremst forekommer hos voksne. Bruk i denne aldersgruppen er derfor ikke relevant.

Andre legemidler og Eylea

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og videre i minst 3 måneder etter siste injeksjon av Eylea.
- Det er ingen erfaring med bruk av Eylea hos gravide. Eylea skal ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier mulig risiko for det ufødte barnet. Rådfør deg med lege før du får Eylea dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Små mengder av Eylea kan gå over i morsmelken. Effekten på nyfødte/spedbarn som ammes er ukjent. Eylea anbefales ikke under amming. Dersom du er en ammende kvinne, snakk med legen din før behandling med Eylea.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter injeksjon av Eylea kan du få forbigående synsforstyrrelser. Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner så lenge disse vedvarer.

Viktige opplysninger om noen av innholdsstoffene i Eylea

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du får Eylea

En lege med erfaring i øyeinjeksjoner injiserer Eylea i øyet ditt under aseptiske (rene og sterile) forhold.

Den anbefalte dosen er 2 mg aflibercept (0,05 ml).
Eylea gis som en injeksjon i øyet (intravitreal injeksjon).

Før injeksjonen bruker legen en desinfiserende øyeskyllevæske til rensing av øyet og for å forebygge infeksjon. Legen gir også lokalbedøvelse for å redusere og forhindre mulige smerter under injeksjonen.

Våt AMD

Pasienter med våt AMD vil bli behandlet med én injeksjon per måned i tre påfølgende måneder, etterfulgt av én injeksjon etter ytterligere to måneder.

Dersom tilstanden din er stabil vil legen deretter bestemme om injeksjonsintervallene fortsatt skal være to måneder, eller om intervallene gradvis skal forlenges i trinn på 2 eller 4 uker.

Dersom tilstanden din forverres, kan intervallet mellom injeksjonene reduseres.

Med mindre du opplever noen problemer eller har fått andre anbefalinger av legen, er det ikke nødvendig å gå til lege mellom injeksjonene.

Makulaødem etter RVO (grenvene RVO eller sentralvene RVO)

Legen vil bestemme hva slags behandlingsopplegg som passer for deg. Du vil starte behandlingen med en serie av månedlige injeksjoner av Eylea.

Det bør gå minst én måned mellom to injeksjoner.

Legen kan bestemme at behandlingen med Eylea skal avbrytes, dersom du ikke har nytte av fortsatt behandling.

Behandlingen din vil fortsette med én månedlig injeksjon inntil tilstanden din er stabil. Det kan være behov for tre eller flere injeksjoner.

For å opprettholde en stabil tilstand vil legen din overvåke hvordan behandling virker på deg og legen kan fortsette behandlingen ved å gradvis forlenge tiden mellom hver injeksjon. Hvis tilstanden din blir verre ved lengre injeksjonsintervaller, vil legen korte tilsvarende ned på intervallene.

Basert på hvordan behandlingen virker på deg vil legen sette opp en plan for videre oppfølgingsundersøkelser og behandlinger.

Diabetisk makulaødem (DME)

Pasienter med DME vil bli behandlet med én injeksjon per måned de første fem månedene, etterfulgt av én injeksjon annenhver måned.

Injeksjonsintervallet kan opprettholdes annenhver måned eller tilpasses ditt behov basert på legens undersøkelse. Legen din vil bestemme planen for oppfølgingsundersøkelser.

Legen kan velge å avbryte behandlingen med Eylea dersom du ikke har nytte av fortsatt behandling.

Myopisk CNV

Pasienter med myopisk CNV vil bli behandlet med én enkelt injeksjon. Du vil få flere injeksjoner kun hvis legens undersøkelser viser at tilstanden din ikke har blitt bedre.

Det bør gå minst én måned mellom to injeksjoner.

Dersom tilstanden går over og så kommer tilbake, kan det hende legen din vil starte behandlingen på nytt.

Legen vil bestemme planen for oppfølgingsundersøkelser.

Dersom det glemmes å gi en dose Eylea

Be om ny avtale for undersøkelse og injeksjon.

Dersom behandling med Eylea avbrytes

Kontakt lege før du avbryter behandlingen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er risiko for at **allergiske reaksjoner** (overfølsomhet) kan oppstå. **Disse kan være alvorlige og kan kreve at du kontakter lege umiddelbart.**

Ved administrering av Eylea kan det forekomme bivirkninger som påvirker øynene og som er forbundet med injeksjonsprosedyren. Noen av disse kan være **alvorlige** og inkluderer **blindhet, en alvorlig infeksjon eller betennelse inne i øyet** (endofthalmitt), **det lysfølsomme laget bak i øyet løsner, får en rift eller blødning** (netthinneløsning eller -rift), **blakking av linsen** (katarakt), **blødning i øyet** (glasslegemeblødning), **det geleaktige stoffet inne i øyet løsner fra netthinnen** (glasslegemeløsning) og **økt trykk inne i øyet**, se avsnitt 2. Disse alvorlige bivirkningene som påvirker øynene, forekom ved mindre enn 1 av 1900 injeksjoner i kliniske studier.

Oppsøk lege umiddelbart dersom du får plutselig nedsatt syn, eller smerter eller rødhet i øyet forverres etter injeksjonen.

Liste over rapporterte bivirkninger

Følgende er en liste over bivirkninger som er rapportert å muligens skyldes injeksjonsprosedyren eller legemidlet. Du må ikke bli urolig, det er ikke sikkert du får noen av dem. Snakk alltid med legen hvis du mistenker bivirkninger.

Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- forverring av syn
- blødning bakerst i øyet (blødning på netthinnen)
- blodskutt øye som følge av blødning fra små blodårer i øyets ytre lag
- øyesmerter

Vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):

- et av lagene bak i øyet løsner eller får en rift, noe som gir lysglimt med bevegelige flekker i synsfeltet og som noen ganger utvikler seg til synstap (rift i*/løsning av netthinnens pigmentepitel, løsning av/rift i netthinnen)
- nedbryting av netthinnen (som forårsaker forstyrret syn)
- blødning i øyet (glasslegemeblødning)
- visse former for blakking av linsen (katarakt (grå stær))
- skade på øyeeplets ytre hinne (hornhinnen)
- økt trykk i øyet
- bevegelige flekker i synsfeltet ("flyvende fluer")
- løsning av det geleaktige stoffet inne i øyet fra netthinnen (glasslegemeløsning, som forårsaker lysglimt med bevegelige flekker i synsfeltet)
- følelse av å ha noe i øyet
- økt tåreproduksjon
- hevelse i øyelokket
- blødning på injeksjonsstedet
- røde øyne
- * Tilstander som er kjent å være forbundet med våt AMD. Kun observert hos pasienter med våt AMD.

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):

- allergiske reaksjoner (overfølsomhet)**
- alvorlig betennelse eller infeksjon inne i øyet (endofthalmitt)
- betennelse i iris eller andre deler av øyet (iritt, uveitt, iridosyklitt, "flare" (proteiner) i fremre kammer)
- unormal følelse i øyet
- øyelokkirritasjon

- hevelse i den ytre hinnen i øyet (hornhinnen)
- **** Det er rapportert allergiske reaksjoner som utslett, kløe, elveblest (urtikaria) og noen få tilfeller av alvorlige allergiske (anafylaktiske/anafylaktoide) reaksjoner.

Sjeldne bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer):

- blindhet
- blakking av linsen pga. skade (traumatisk katarakt)
- betennelse i det geleaktige stoffet inne i øyet
- puss i øyet

I kliniske studier var det en økt risiko for å få blødninger fra de små blodårene i det ytre laget av øyet (konjunktivalblødning) hos pasienter med våt AMD som fikk blodfortynnende. Denne økningen i antall blødningstilfeller ved behandling med Eylea var omtrent som hos pasienter behandlet med ranibizumab.

Bruk av VEGF-hemmere som tas opp i blodet (systemiske VEGF-hemmere), forbindelser som ligner de som finnes i Eylea, kan være forbundet med risiko for blodpropper som blokkerer blodårene (arterielle tromboemboliske hendelser) noe som kan føre til hjerteattakk eller slag. Det er en teoretisk risiko for slike hendelser etter injeksjon med Eylea i øyet.

Som for alle proteiner som brukes til behandling kan det oppstå immunreaksjoner (dannelse av antistoffer) ved bruk av Eylea.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eylea

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er til den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
- Uåpnet hetteglass kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eylea

- Virkestoff er: aflibercept. Ett hetteglass inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,1 ml som tilsvarende minst 4 mg aflibercept. Ett hetteglass gir en dose med 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Andre innholdsstoffer er: polysorbat 20 (E 432), natriumdihydrogenfosfatmonohydrat (til pH-justering), dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat (til pH-justering), natriumklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Eylea ser ut og innholdet i pakningen

Eylea er en injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon), i et hetteglass. Oppløsningen er fargeløs til svakt gul.

Pakningstørrelse: 1 hetteglass + 1 filterkanyle.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ

Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

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

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0)118 206 3000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hetteglasset skal kun brukes **til behandling av ett øye**.

Hetteglasset inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml). Overflødig volum må fjernes før administrering.

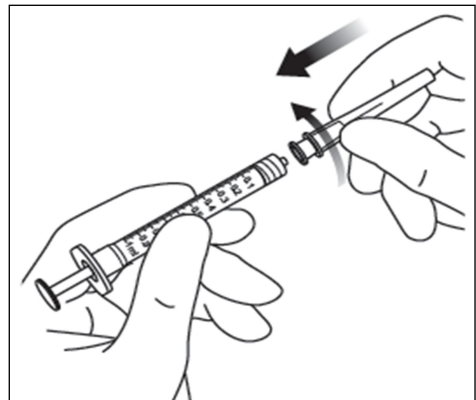
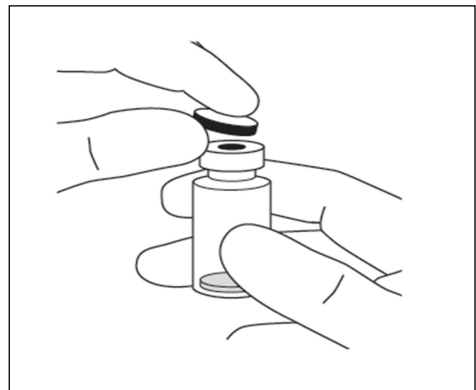
Oppløsningen skal sjekkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging eller andre fysiske endringer før administrering. Dersom noe av dette observeres skal legemidlet kastes.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer. Aseptisk teknikk brukes etter at hetteglasset er åpnet.

Bruk en injeksjonskanyle på 30 G x ½" til intravitreal injeksjon.

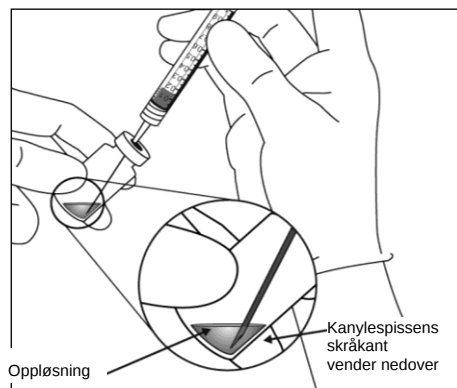
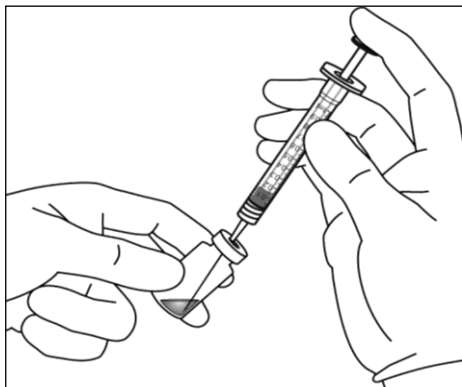
Bruksanvisning for hetteglass:

1. Ta av plasthetten og desinfiser den ytre delen av gummiproppen på hetteglasset.
2. Filterkanylen (18 G 5 mikron) som følger med i esken, festes til en 1 ml steril Luer-lock-sprøyte.

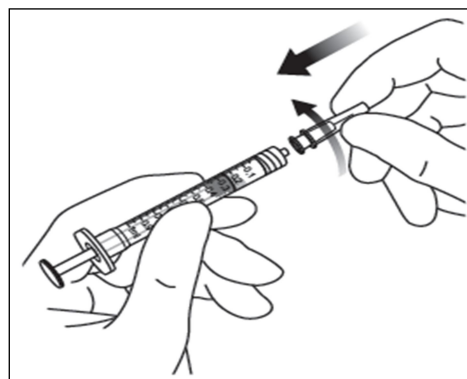


3. Stikk filterkanylen inn i midten av hetteglassproppen til kanylen er stukket helt inn i hetteglasset og spissen kommer i kontakt med bunnen eller kanten av hetteglassbunnen.

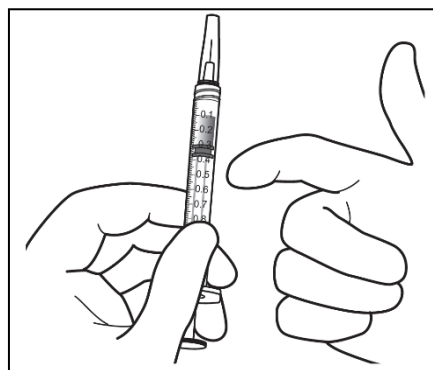
4. Bruk aseptisk teknikk og trekk hele innholdet med Eylea opp i sprøyten ved å holde hetteglasset i opprett posisjon og litt på skrå for å forenkle opptrekkingen. Sørg for at filterkanylens skråskjærte spiss er nede i væsken for å hindre at luft trekkes opp. Fortsett å holde hetteglasset på skrå under opptrekkingen slik at kanylens skråskjærte spiss er nede i væsken.



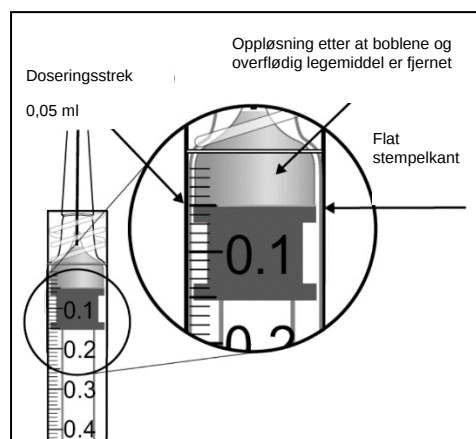
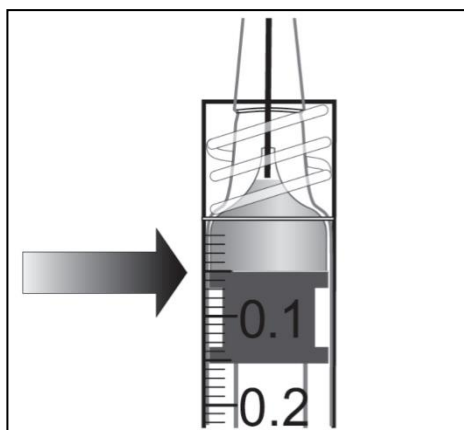
5. Sørg for at stempelstangen er trukket tilstrekkelig tilbake når hetteglasset tømmes slik at filterkanylen tømmes helt.
6. Fjern filterkanylen og kast den i henhold til gjeldende retningslinjer. Merk: Filterkanylen skal ikke brukes til intravitreal injeksjon.
7. Bruk aseptisk teknikk og skru en 30 G x 1/2" injeksjonskanyle godt fast til tuppen av Luer-lock-sprøyten.



8. Hold sprøyten med sprøytespissen pekende oppover og kontroller om det er bobler i sprøyten. Dersom det er bobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen.



9. For å fjerne alle boblene og overflødig legemiddel, presses stampelet langsomt inn slik at den flate stempelkanten er på linje med streken som markerer 0,05 ml på sprøyten.



10. Hetteglasset er kun til engangsbruk. Opptrekk av flere doser fra et hetteglass kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Eylea 114,3 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning aflibercept

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Eylea er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Eylea
3. Hvordan Eylea vil gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Eylea
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Eylea er og hva det brukes mot

Hva Eylea er

Eylea inneholder virkestoffet aflibercept. Den tilhører en gruppe legemidler som kalles anti-neovaskulariseringsmidler.

Legen vil injisere Eylea i øyet ditt for å behandle øyetilstander hos voksne som kalles

- våt aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD)
- nedsatt syn på grunn av diabetisk makulaødem (DME)

Disse tilstandene påvirker makula. Makula er den midtre delen av den lysfølsomme membranen bak i øyet. Den er ansvarlig for et skarpt syn.

Våt AMD forårsakes av at det dannes unormale blodårer under makula. Disse unormale blodårene kan lekket væske eller blod inn i øyet. Blodårer som lekker kan føre til hevelse i makula på grunn av DME. Begge tilstandene kan påvirke synet ditt.

Hvordan Eylea fungerer

Eylea stanser vekst av nye, unormale blodårer i øyet. Eylea kan bidra til å stabilisere, og i mange tilfeller, forbedre synet.

2. Hva du må vite før du får Eylea

Du vil ikke få Eylea dersom

- du er allergisk overfor aflibercept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du har en infeksjon i eller rundt øyet
- du har smerte eller rødhet i øyet (alvorlig øyebetennelse).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege **før du får** Eylea dersom du:

- har grønn stær (glaukom) – en øyetilstand som oppstår på grunn av høyt trykk i øyet
- tidligere har sett lysglimt eller mørke flytende flekker, og dersom størrelse og antall flytende flekker plutselig øker

- har hatt et kirurgisk inngrep på øyet eller det er planlagt et kirurgisk inngrep på øyet i de foregående eller påfølgende 4 ukene.

Gi legen din beskjed **umiddelbart dersom** du opplever:

- rødhet i øyet
- øyesmerte
- økende ubehag
- uklart eller nedsatt syn
- økt lysfølsomhet

Disse kan være symptomer på en betennelse eller infeksjon og legen din vil kanskje slutte å gi deg Eylea.

Det er dessuten viktig at du vet at:

- sikkerhet og effekt av Eylea når det blir administrert i begge øyne samtidig, ikke er undersøkt, og slik bruk kan gi økt risiko for bivirkninger.
- injeksjoner med Eylea kan forårsake økt trykk i øyet hos noen pasienter innen 60 minutter etter injeksjonen. Legen din vil overvåke dette etter hver injeksjon.
- legen vil sjekke andre risikofaktorer som kan øke sjansen for at et av lagene bak i øyet får en rift eller løsner. I slike tilfeller vil legen gi deg Eylea med forsiktighet.
- kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og videre i minst 4 måneder etter siste injeksjon av Eylea.

Bruk av forbindelser som ligner de som finnes i Eylea, kan være forbundet med risiko for blodpropper som blokkerer blodårene, noe som kan føre til hjerteinfarkt eller slag. Teoretisk sett kan dette også oppstå etter injeksjon med Eylea i øyet. Dersom du har hatt et slag, drypp eller et hjerteinfarkt innen de siste 6 månedene, vil legen gi deg Eylea med forsiktighet.

Barn og ungdom

Bruk av Eylea hos barn og ungdom under 18 år er ikke undersøkt da de indiserte sykdommene først og fremst forekommer hos voksne. Bruk i denne aldersgruppen er derfor ikke relevant.

Andre legemidler og Eylea

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og videre i minst 4 måneder etter siste injeksjon av Eylea.
- Det er ingen erfaring med bruk av Eylea hos gravide. Kvinner skal ikke få Eylea under graviditet med mindre mulig nytte for kvinnen oppveier mulig risiko for det ufødte barnet.
- Små mengder av Eylea kan gå over i morsmelken. Effekten på nyfødte/spedbarn som ammes er ukjent. Eylea anbefales ikke under amming.

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter injeksjon av Eylea kan du få forbigående synsforstyrrelser. Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner så lenge disse vedvarer.

3. Hvordan du vil få Eylea

Den anbefalte dosen er 8 mg aflibercept per injeksjon.

- Du vil få 1 injeksjon hver måned de første 3 månedene.
- Etter det kan du få injeksjoner opptil hver 5. måned. Legen din vil bestemme frekvensen basert på øyets tilstand.

Administrasjonsmåte

Legen din vil injisere Eylea i øyet ditt (intravitreal injeksjon).

Før injeksjonen bruker legen en desinfiserende øyeskyllevæske til rensing av øyet og for å forebygge infeksjon. Legen gir deg en øyedråpe (lokalbedøvelse) for å bedøve øyet, og slik redusere og forhindre mulige smerter under injeksjonen.

Dersom det glemmes å gi en dose Eylea

Få en ny timeavtale hos legen din så snart som mulig.

Før behandling med Eylea avbrytes

Snakk med lege før du avbryter behandlingen. Behandlingsstans kan øke din risiko for synstap og synet ditt kan forverres.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Bivirkningene av injeksjon med Eylea oppstår enten på grunn av legemidlet eller injeksjonsprosedyren og påvirker først og fremst øyet.

Enkelte bivirkninger kan være alvorlige

Kontakt legen din umiddelbart hvis du opplever noe av det følgende:

- vanlige bivirkninger, forekommer hos opptil 1 av 10 personer
 - blakking av linsen (katarakt/grå stær)
 - blødning bakerst i øyet (blødning på netthinnen)
 - økt trykk i øyet
 - blødning i øyet (glasslegemeblødning)
- Mindre vanlige bivirkninger, forekommer hos opptil 1 av 100 personer
 - visse former for blakking av linsen (subkapsulær katarakt)
 - løsning, rift eller blødning i det lysfølsomme laget bak i øyet som resulterer i lysglimt med ”flyvende fluer”, som noen ganger utvikler seg til synstap (netthinneavløsning eller rift)

Andre mulige bivirkninger

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):

- bevegelige flekker i synsfeltet (”flyvende fluer”)
- løsning av det geleaktige stoffet inne i øyet (glasslegemeløsning)
- redusert synsskarphet
- øyesmerter
- blødning i øyet (konjunktivalblødning)
- skade på øyets klare lag foran iris (punktat keratitt)

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):

- allergiske reaksjoner
- et av lagene bak i øyet løsner eller får en rift, som forårsaker lysglimt med bevegelige flekker i synsfeltet og noen ganger går videre til synstap (retinal rift i/løsning av pigmentepitel)
- betennelse i iris, i andre deler av øyet eller det gelelignende materialet i øyet (iritt, iridosyklitt, vitrititt)
- visse former for blakking av linsen (kortikal/nukleær katarakt)
- skade på øyeeplets ytre hinne (hornhinnestlitasje/-erosjon)
- tåkesyn
- øyesmerter ved injeksjonsstedet
- følelsen av å ha noe i øyet
- økt tåreproduksjon

- blødning på injeksjonsstedet
- røde øyne

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1 000 personer):

- blindhet
- betennelse i andre deler av øyet (uveitt)
- hevelse i øyelokket
- irritasjon på injeksjonsstedet
- hevelse i det fremre laget av øyeeplet (hornhinneødem)

I tillegg til det ovennevnte kan følgende bivirkninger forekomme selv om de ikke ble rapportert i kliniske studier:

- rødhet i øyet (okulær hyperemi)
- degenerasjon av den lysfølsomme membranen på øyets bakside (retinal degenerasjon)
- unormal følelse i øyet
- blakking av linsen (linseopaciteter), blakking av linsen på grunn av skade (traumatisk katarakt)
- skade på overflaten av det klare, fremre laget av øyet (hornhinneepiteldefekt)
- betennelse i andre deler av øyet ("flare" (proteiner) i fremre kammer)
- øyelokkirritasjon
- alvorlig betennelse eller infeksjon inne i øyet (endofthalmitt)
- puss i øyet (hypopyon)
- alvorlige allergiske reaksjoner

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Eylea

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
- Uåpnet hetteglass kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Eylea

- Virkestoff er aflibercept. 1 ml oppløsning inneholder 114,3 mg aflibercept. Hvert hetteglass inneholder 0,263 ml. Dette gir en enkelt dose på 0,07 ml som inneholder 8 mg aflibercept.
- De andre ingrediensene er: sukrose, argininhydroklorid, histidinhydroklorid monohydrat, histidin, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Eylea ser ut og innholdet i pakningen

Eylea er en injeksjonsløsning (injeksjon). Oppløsningen er fargeløs til svakt gul.
Pakningstørrelse: 1 hetteglass + 1 opptrekkskanyle.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Bayer AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0)118 206 3000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

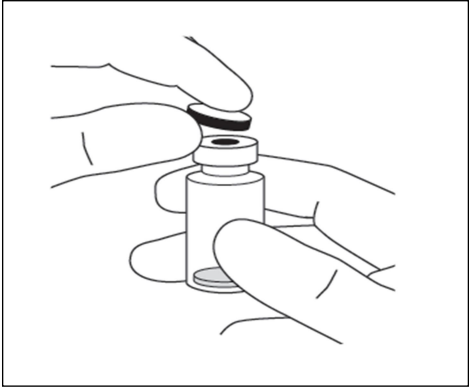
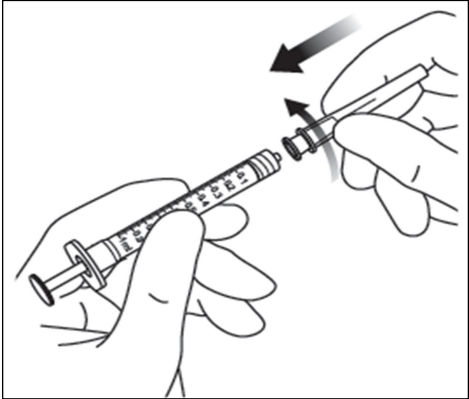
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

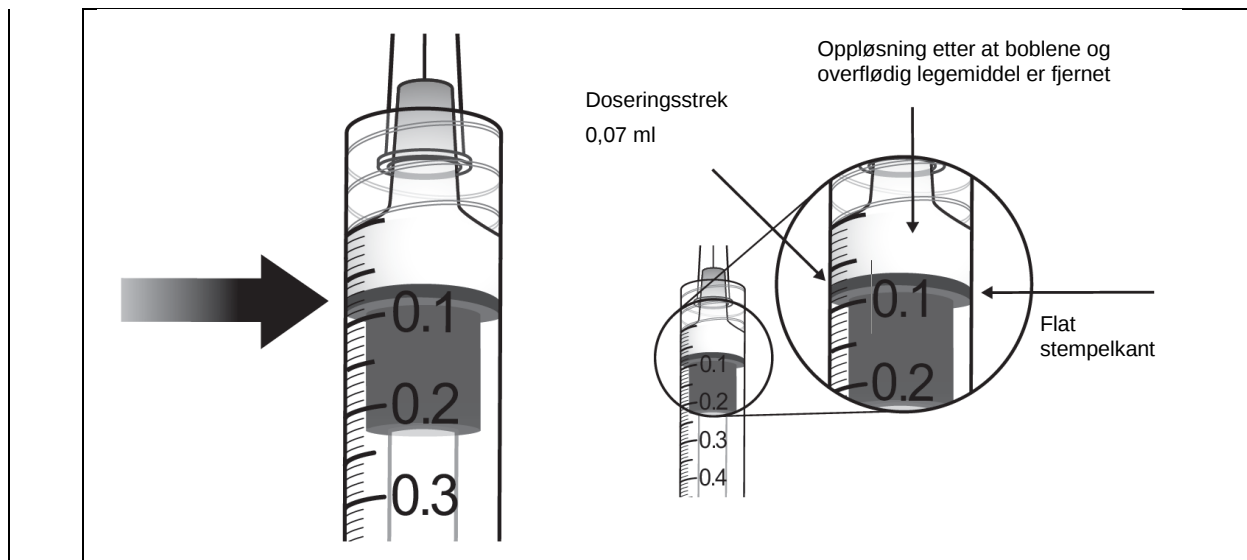
Hetteglasset er kun til engangsbruk og brukes kun til ett øye. Opptrekking av flere doser fra et hetteglass kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Skal ikke brukes dersom pakningen eller komponenter av denne er utløpt, skadet eller har blitt tuklet med. Sjekk etiketten på hetteglasset for å sikre at du har den styrken av Eylea som du har tenkt å bruke. Dosen på 8 mg krever bruk av hetteglasset med Eylea 114,3 mg/ml.

Den intravitreale injeksjonen skal gjøres med en injeksjonskanyle på 30 G $\times$ $\frac{1}{2}$ " (ikke inkludert).

1.	Kontroller løsningen visuelt før bruk. Skal ikke brukes dersom hetteglasset inneholder partikler, løsningen er uklar eller misfarget.	
2.	Ta av plasthetten og desinfiser den ytre delen av gummiproppen på hetteglasset.	
3.	Bruk aseptisk teknikk når trinn 3 til 10 utføres. Filterkanylen som følger med i esken, festes til en 1 ml steril Luer-lock-sprøyte.	
4.	Stikk filterkanylen inn i midten av hetteglassproppen til kanylen er stukket helt inn i hetteglasset og spissen kommer i kontakt med bunnen eller kanten av hetteglassbunnen.	

5.	Trekk hele innholdet i hetteglasset med Eylea opp i sprøyten ved å holde hetteglasset i opprett posisjon og litt på skrå for å forenkle opptrekkingen. Sørg for at filterkanylens skråskjærte spiss er nede i væsken for å hindre at luft trekkes opp. Fortsett å holde hetteglasset på skrå under opptrekkingen slik at kanylens skråskjærte spiss er nede i væsken.
6.	Sørg for at stempelstangen er trukket tilstrekkelig tilbake når hetteglasset tømmes, slik at filterkanylen tømmes helt. Eventuell gjenværende løsning etter injeksjonen skal kasseres.
7.	Fjern filterkanylen og kast den i henhold til gjeldende retningslinjer. Merk: Filterkaskanylen skal ikke brukes til intravitreal injeksjon.
8.	Skru en 30 G × ½" injeksjonskanyle godt fast til tuppen av Luer-lock-sprøyten.
9.	Hold sprøyten med sprøytespissen pekende oppover og kontroller om det er bobler i sprøyten. Dersom det er bobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen.
10.	For å fjerne alle boblene og overflødig legemiddel, presses stempelet langsomt inn slik at den flate stempelkanten er på linje med streken som markerer 0,07 ml på sprøyten.



Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.