

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Aflibercept*.

Eine Fertigspritze enthält 90 Mikroliter, entsprechend 3,6 mg Aflibercept. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 50 Mikroliter, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.

*Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 1 und 2 und dem Fc-Fragment des humanen IgG1, hergestellt in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Lösung)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eylea ist nur als intravitreale Injektion anzuwenden.

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter.

Die Behandlung mit Eylea wird mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung

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

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

Ältere Patienten

Es sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen. In der Indikation feuchte AMD findet Eylea in diesen Altersgruppen keine relevante Anwendung.

Art der Anwendung

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

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

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

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

Jede Fertigspritze sollte nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Die Fertigspritze enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg. Das entnehmbare Volumen der Spritze (90 Mikroliter) darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen.

Injektion des gesamten Volumens der Fertigspritze könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 50 Mikroliter d.h. 2 mg Aflibercept).

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.

Zur Handhabung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende oder vermutete okulare oder periokulare Infektion.

Bestehende schwere intraokulare Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Endophthalmitis

Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Aflibercept, können zu einer Endophthalmitis führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Eylea sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen, und diese müssen angemessen behandelt werden.

Anstieg des Augeninnendrucks

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

Immunogenität

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

Systemische Effekte

Systemische Nebenwirkungen inklusive nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet. Es besteht ein potenzielles Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Hemmung stehen können.

Weitere Angaben

Wie bei anderen intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen einer AMD gilt auch Folgendes:

- Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Eylea wurde nicht systematisch untersucht.
- Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Eylea-Therapie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.
- Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.
- Im Falle eines Einriss der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.
- In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:
 - bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
 - bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion ausmacht.
- Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aflibercept in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung von Eylea während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Es muss entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Eylea verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Therapienutzen für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In zwei Phase 3-Studien wurden als Sicherheitspopulation insgesamt 1.824 Patienten mit Eylea bis zu 96 Wochen lang behandelt, von diesen erhielten 1.223 Patienten eine Dosis von 2 mg.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 1.000 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Endophthalmitis, traumatischen Katarakt und einen vorübergehenden Anstieg des Augeninnendrucks (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 5 % der mit Eylea behandelten Patienten) waren Bindehautblutung (26,7 %), Augenschmerzen (10,3 %), Glaskörperabhebung (8,4 %), Katarakt (7,9 %), Glaskörperschlieren (7,6 %) und erhöhter Augeninnendruck (7,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Sicherheitsdaten schließen alle Nebenwirkungen ein, die in den 96 Wochen dauernden Phase 3-Studien zur feuchten AMD auftraten und aller Wahrscheinlichkeit nach auf das Injektionsverfahren oder das Arzneimittel zurückzuführen sind.

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und der Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ Patienten).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit ^{*)}	
Augen- erkrankungen	Bindehaut- blutung, Augen- schmerzen	Netzhautablösung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhaut- degeneration, Katarakt, Kernkatarakt, Subkapsulärer Katarakt, Hornhautabrasion, Anstieg des Augeninnendrucks, Verschwommenes Sehen, Glaskörperschlieren, Hornhautödem, Glaskörperabhebung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, Erhöhte Tränensekretion, Augenlidödem, Blutungen an der Injektionsstelle, Bindehauthyperämie, okuläre Hyperämie	Endophthalmitis ^{**)} , Einriss der Retina, Glaskörperblutung, Rindenkatarakt, Linsentrübungen, Hornhautepitheldefekt, Hornhauterosion, Reizung an der Injektionsstelle, abnorme Empfindung im Auge, Reizung des Augenlids, Vitritis, Uveitis, Iritis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer	Hypopyon

^{*)} einschließlich allergischer Reaktionen

^{**)} kulturpositive und kulturnegative Endophthalmitis

Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen

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

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

ATE (Definition entsprechend der Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC)-Kriterien) schließen nicht-tödlichen Herzinfarkt, nicht-tödlichen Schlaganfall oder vaskulären Tod (einschließlich Tod durch ungeklärte Ursache) mit ein. Die Inzidenz in den 96 Wochen dauernden Phase 3-Studien bei feuchter AMD (VIEW1 und VIEW2) betrug bei allen Patientengruppen, die mit Eylea behandelt wurden, 3,3 % (60 von 1.824) im Vergleich zu 3,2 % (19 von 595) bei Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Eylea ein Immunogenitätspotenzial.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Aflibercept wird in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Bei mit Eylea behandelten Patienten (initial drei Injektionen im monatlichen Abstand, gefolgt von einer Injektion alle 2 Monate) verringerte sich die Netzhautdicke schon kurz nach Behandlungsbeginn

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

In der VIEW1-Studie wurde bei beiden Studiengruppen eine mittlere Abnahme der Netzhautdicke mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (OCT) gemessen (in Woche 52: -130 Mikron bei 2 mg Eylea alle zwei Monate bzw. -129 Mikron bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich). Bei beiden Studiengruppen der VIEW2-Studie wurden in Woche 52 ebenfalls eine mittlere Abnahme der Netzhautdicke mit Hilfe der OCT gemessen (-149 Mikron bei 2 mg Eylea alle zwei Monate bzw. -139 Mikron bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich).

Die Reduktion der CNV-Größe und die Abnahme der Netzhautdicke wurden im zweiten Jahr der Studien weitgehend beibehalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit feuchter AMD untersucht. Insgesamt wurden 2.412 Patienten in den zwei Studien (VIEW1 und VIEW2) behandelt und der Wirksamkeit entsprechend ausgewertet (1.817 bei Eylea). In jeder Studie wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1:1 Verhältnis einem von 4 Dosierungsschemata zugeordnet:

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

Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 99 Jahren, mit einem mittleren Alter von 76 Jahren.

Im zweiten Studienjahr wurde bei den Patienten weiter die Dosisstärke angewendet, die sie zu Studienbeginn randomisiert erhalten hatten. Allerdings wurde ein verändertes Dosierungsschema unter Berücksichtigung der funktionellen und morphologischen Wiederbehandlungskriterien und ein durch ein Protokoll definiertes maximales Dosierungsintervall von 12 Wochen angewendet.

In beiden Studien entsprach der primäre Wirksamkeitsendpunkt dem Anteil Patienten des Per-Protokol-Sets, deren Sehvermögen erhalten blieb, wobei dieses als der Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert definiert war.

In der VIEW1-Studie blieb in Woche 52 bei 95,1 % der Patienten der Eylea 2Q8-Behandlungsgruppe das Sehvermögen im Vergleich zu 94,4 % der Patienten der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe erhalten. Die Behandlung mit Eylea war der gegenüber der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe nicht unterlegen und klinisch gesehen genauso wirksam.

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

Ausführliche Ergebnisse der kombinierten Analyse beider Studien sind in der nachfolgenden Tabelle und Abbildung zu finden.

Tabelle: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 (Primäre Analyse) und Woche 96; kombinierte Daten der VIEW1 und VIEW2 Studien^{B)}

Wirksamkeitsendpunkt	Eylea 2Q8 ^{E)} (2 mg Eylea alle 8 Wochen, nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) (n = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen) (n = 595)	
	Woche 52	Woche 96 ^{G)}	Woche 52	Woche 96 ^{G)}
Mittlere Anzahl an Injektionen seit Studienstart	7,6	11,2	12,3	16,5
Mittlere Anzahl an Injektionen im zweiten Jahr (Woche 52 bis 96)		4,1		4,6
Anteil der Patienten, bei denen die Sehschärfe erhalten blieb (BCVA ^{A)} Verlust von < 15 Buchstaben) (Per-Protokol-Set)	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Differenz ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	0,9 % (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS ^{A)} Buchstabenergebnisse im Vergleich zum Ausgangswert	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenz entsprechend LS ^{A)} Änderung des Mittelwertes (ETDRS-Buchstaben) ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Anteil Patienten, bei denen sich die Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Differenz ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

^{A)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte berechnet aus ANCOVA

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

^{C)} Die Differenz ist der Wert aus der Eylea-Gruppe minus dem Wert aus der Ranibizumab-Gruppe. Ein positiver Wert favorisiert Eylea.

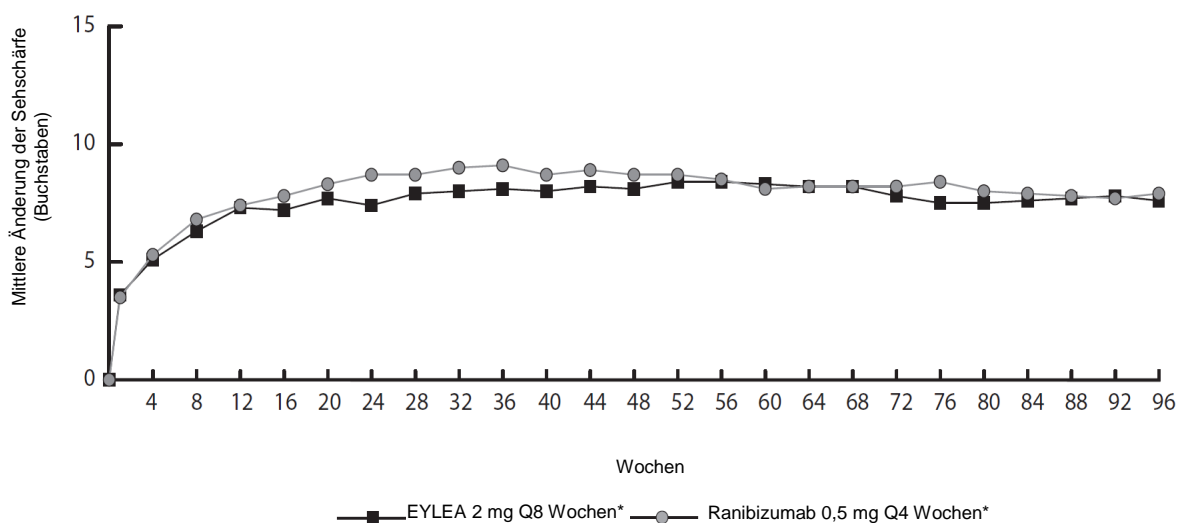
^{D)} Konfidenzintervall (KI) approximativ mit der Normalverteilung berechnet

^{E)} Nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand

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

^{G)} Mit Beginn in Woche 52 wurden alle Gruppen mit einem modifizierten vierteljährlichem Behandlungsmuster behandelt, bei dem Patienten, basierend auf vorab festgelegten Wiederbehandlungskriterien, maximal 4 wöchentlich aber mindestens alle 12 Wochen behandelt wurden.

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



*) Vom Studienstart bis Woche 52 wurde Eylea, nach 3 initialen monatlichen Gaben, alle 8 Wochen angewendet. Vom Studienstart bis Woche 52 wurde Ranibizumab 0.5 mg alle 4 Wochen dosiert. Mit Beginn in Woche 52 wurden alle Gruppen mit einem modifizierten vierteljährlichem Behandlungsmuster behandelt, bei dem Patienten, basierend auf vorab festgelegten Wiederbehandlungskriterien, maximal 4 wöchentlich aber mindestens alle 12 Wochen behandelt wurden.

In Woche 96 betrug der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert 33,44 % in der Eylea 2Q8-Gruppe und 31,60 % in der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe.

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

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Eylea und dem Referenzprodukt Ranibizumab hinsichtlich der Änderungen des NEI VFQ-25-Gesamtwertes und der Subskalen (Nahsicht, Fernsicht und sehspezifische Abhängigkeit) zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 gefunden.

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

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

Im zweiten Studienjahr hielt die Wirksamkeit im Rahmen der letzten Untersuchung in Woche 96 generell an.

Im zweiten Jahr der Studien benötigten 2-4 % der Patienten alle Injektionen monatlich und ein Drittel der Patienten benötigten zumindest eine Injektion mit einem Behandlungsintervall von nur einem Monat.

Ältere Patientengruppen

In den klinischen Studien waren ungefähr 89 % (1.616/1.817) der Patienten, die in einer der Eylea-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre oder älter und ungefähr 63 % (1.139/1.817) waren 75 Jahre oder älter.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eylea eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der feuchten AMD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption / Verteilung

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

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

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

Elimination

Da Eylea ein protein-basierendes Therapeutikum ist, wurden keine Studien zur Verstoffwechslung durchgeführt.

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

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien mit Eylea bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

In einer Studie zur embryonalen und fetalen Entwicklung bei trächtigen Kaninchen, denen Aflibercept intravenös (3 bis 60 mg/kg) verabreicht wurde, wies Aflibercept eine Embryo- und Fetotoxizität (Teratogenität wurde bei allen Dosen getestet) auf. Bei der kleinsten Dosis (3 mg/kg), die in dieser Studie untersucht wurde, war im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die beim Menschen nach einer intravitreal verabreichten Dosis von 2 mg beobachtet wurden, die systemische Exposition, die auf C_{\max} und AUC des freien Aflibercept basierte, ungefähr 2,900- bzw. 600-mal höher.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumchlorid
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze in ihrer Blisterpackung und im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Eylea-Blisterpackung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterpackung muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

90 Mikroliter Lösung in Fertigspritze (Typ I Glas), die mit einer schwarzen Dosierungslinie markiert und einem Kolbenverschluss (aus elastischem Gummi) und einem Luer-Lock-Adapter mit Abdeckkappe (aus elastischem Gummi) versehen ist. Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Fertigspritze nur für einmaligen Gebrauch.

Sterile Blisterpackung nicht außerhalb des sauberen Behandlungsraums öffnen.

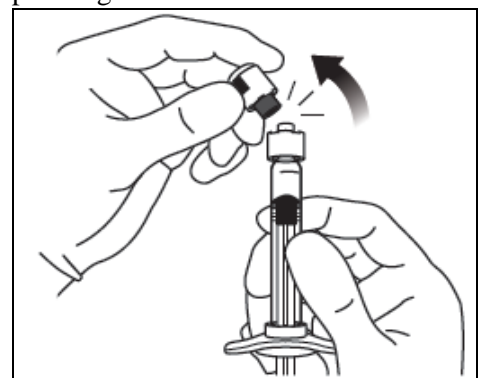
Da die Fertigspritze ein größeres Volumen (90 Mikroliter) als die empfohlene Dosis (50 Mikroliter) enthält, ist ein Teil des enthaltenen Volumens der Fertigspritze vor der Anwendung zu verwerfen.

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

Für die intravitreale Injektion ist eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel zu verwenden.

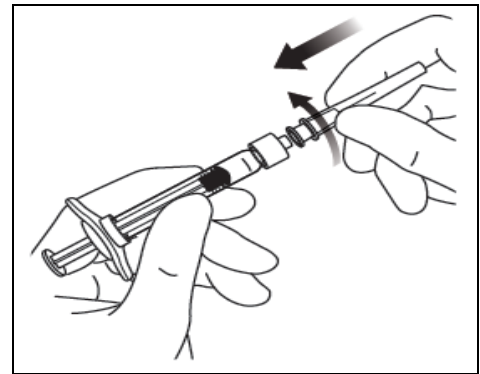
Anweisungen zur Anwendung der Fertigspritze:

1. Erst vor der Anwendung von Eylea den Umkarton öffnen und die sterile Blisterpackung entnehmen. Die Blisterpackung vorsichtig öffnen, so dass der Inhalt weiterhin steril bleibt. Die Spritze bis zum weiteren Gebrauch in der sterilen Ablage liegen lassen.
2. Unter sterilen Bedingungen die Spritze aus der sterilen Blisterpackung nehmen.
3. Um die Kappe der Spritze zu entfernen, mit einer Hand die Spritze halten, während Daumen und Zeigefinger der anderen Hand die Kappe der Spritze festhalten. Hinweis: Die Kappe der Spritze muss abgebrochen werden (nicht drehen oder abschrauben).

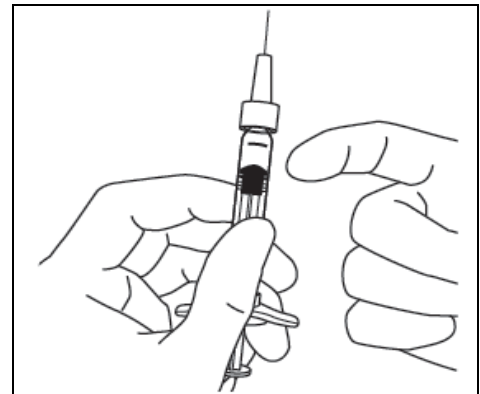


4. Um die Sterilität des Arzneimittels nicht zu gefährden, darf der Spritzenkolben nicht herausgezogen werden.

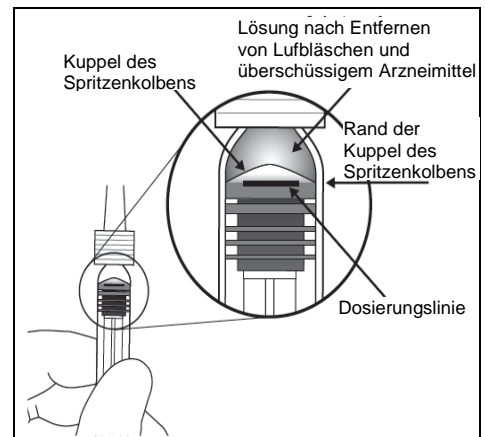
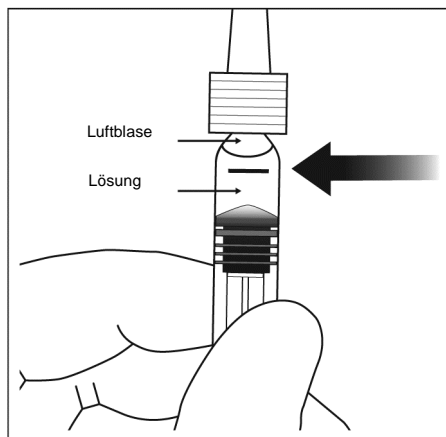
5. Unter sterilen Bedingungen die Injektionsnadel fest auf die Spitze des Luer-Lock-Adapters aufschrauben.



6. Die Kunststoff-Schutzkappe der Nadel entfernen.
7. Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.



8. Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entspricht 50 Mikroliter).



9. Fertigspritze nur für einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 40 mg Aflibercept*.

Jede Durchstechflasche enthält 100 Mikroliter, entsprechend 4 mg Aflibercept. Diese Menge reicht aus, um eine Einzeldosis von 50 Mikroliter, in denen 2 mg Aflibercept enthalten sind, anzuwenden.

*Fusionsprotein aus Fragmenten der extrazellulären Domänen der humanen VEGF-Rezeptoren (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) 1 und 2 und dem Fc-Fragment des humanen IgG1, hergestellt in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Lösung)

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Eylea wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der neovaskulären (feuchten) altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Eylea ist nur als intravitreale Injektion anzuwenden.

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Eylea beträgt 2 mg Aflibercept, entsprechend 50 Mikroliter.

Die Behandlung mit Eylea wird mit drei Injektionen im monatlichen Abstand initiiert, gefolgt von einer Injektion alle zwei Monate. Eine Kontrolle zwischen den Injektionen ist nicht notwendig.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf verlängert werden. In diesem Fall sollte das Kontrollintervall durch den behandelnden Arzt festgesetzt werden, dieses kann häufiger sein, als das Injektionsintervall.

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit Leber- und/oder Nierenfunktionsstörung

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

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

Ältere Patienten

Es sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht erwiesen. In der Indikation feuchte AMD findet Eylea in diesen Altersgruppen keine relevante Anwendung.

Art der Anwendung

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

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

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

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

Jede Durchstechflasche sollte nur zur Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden.

Die Durchstechflasche enthält mehr als die empfohlene Dosis von 2 mg. Das entnehmbare Volumen der Durchstechflasche (100 Mikroliter) darf nicht vollständig genutzt werden. Die überschüssige Menge ist vor der Injektion zu verwerfen.

Injektion des gesamten Volumens könnte in einer Überdosierung resultieren. Um alle Luftbläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe ist wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entsprechend 50 Mikroliter d.h. 2 mg Aflibercept).

Nicht verwendetes Produkt ist nach der Injektion zu verwerfen.

Zur Handhabung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Aflibercept oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bestehende oder vermutete okulare oder periokulare Infektion.

Bestehende schwere intraokulare Entzündung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Endophthalmitis

Intravitreale Injektionen, einschließlich solcher mit Aflibercept, können zu einer Endophthalmitis führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei der Anwendung von Eylea sind immer angemessene aseptische Injektionsmethoden anzuwenden. Patienten sollten instruiert werden, unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Endophthalmitis hinweisen, und diese müssen angemessen behandelt werden.

Anstieg des Augeninnendrucks

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

Immunogenität

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

Systemische Effekte

Systemische Nebenwirkungen inklusive nicht-okularer Hämorrhagien und arterieller thromboembolischer Ereignisse wurden nach intravitrealer Injektion von VEGF-Hemmern berichtet. Es besteht ein potenzielles Risiko, dass diese in Zusammenhang mit der VEGF-Hemmung stehen können.

Weitere Angaben

Wie bei anderen intravitrealen anti-VEGF-Behandlungen einer AMD gilt auch Folgendes:

- Die Sicherheit und Wirksamkeit einer gleichzeitigen Behandlung beider Augen mit Eylea wurde nicht systematisch untersucht.
- Zu den Risikofaktoren, die nach einer anti-VEGF-Therapie bei feuchter AMD zur Entwicklung eines retinalen Pigmentepitheleinrisses führen können, gehören großflächige und/oder hohe Abhebungen des retinalen Pigmentepithels. Zu Beginn einer Eylea-Therapie ist Vorsicht bei Patienten geboten, die diese Risikofaktoren für das Auftreten von retinalen Pigmentepitheleinrissen aufweisen.
- Bei Patienten mit rhegmatogener Netzhautablösung oder Makulalöchern Grad 3 oder 4 sollte die Behandlung ausgesetzt werden.
- Im Falle eines Einriss der Retina sollte die Behandlung unterbrochen und erst wieder aufgenommen werden, wenn der Riss adäquat verheilt ist.
- In folgenden Fällen sollte die Behandlung ausgesetzt und nicht vor dem nächsten geplanten Termin fortgesetzt werden:
 - bei Verminderung der bestmöglich korrigierten Sehschärfe (BCVA) von ≥ 30 Buchstaben im Vergleich zur zuletzt gemessenen Sehschärfe;
 - bei subretinaler Blutung, bei der das Zentrum der Fovea betroffen ist oder die Größe der Blutung ≥ 50 % der gesamten betroffenen Läsion ausmacht.
- Die Behandlung sollte 28 Tage vor oder nach einem durchgeführten oder geplanten intraokularen Eingriff ausgesetzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aflibercept in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Die Anwendung von Eylea während der Stillzeit wird nicht empfohlen. Es muss entschieden werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Eylea verzichtet werden soll. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Therapienutzen für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In zwei Phase 3-Studien wurden als Sicherheitspopulation insgesamt 1.824 Patienten mit Eylea bis zu 96 Wochen lang behandelt, von diesen erhielten 1.223 Patienten eine Dosis von 2 mg.

Schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit dem Injektionsverfahren in Zusammenhang standen, traten bei weniger als 1 von 1.000 intravitrealen Injektionen mit Eylea auf. Diese beinhalteten Endophthalmitis, traumatischen Katarakt und einen vorübergehenden Anstieg des Augeninnendrucks (siehe Abschnitt 4.4).

Die häufigsten Nebenwirkungen (bei mindestens 5 % der mit Eylea behandelten Patienten) waren Bindehautblutung (26,7 %), Augenschmerzen (10,3 %), Glaskörperabhebung (8,4 %), Katarakt (7,9 %), Glaskörpersehnen (7,6 %) und erhöhter Augeninnendruck (7,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführten Sicherheitsdaten schließen alle Nebenwirkungen ein, die in den 96 Wochen dauernden Phase 3-Studien zur feuchten AMD auftraten und aller Wahrscheinlichkeit nach auf das Injektionsverfahren oder das Arzneimittel zurückzuführen sind.

Die Nebenwirkungen werden entsprechend der Systemorganklasse und der Häufigkeit gemäß folgender Konvention aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$ Patienten).

Systemorgan- klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit ^{*)}	
Augen- erkrankungen	Bindehaut- blutung, Augen- schmerzen	Netzhautablösung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Abhebung des retinalen Pigmentepithels, Netzhaut- degeneration, Katarakt, Kernkatarakt, Subkapsulärer Katarakt, Hornhautabrasion, Anstieg des Augeninnendrucks, Verschwommenes Sehen, Glaskörperschlieren, Hornhautödem, Glaskörperabhebung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fremdkörpergefühl im Auge, Erhöhte Tränensekretion, Augenlidödem, Blutungen an der Injektionsstelle, Bindehauthyperämie, okuläre Hyperämie	Endophthalmitis ^{**)} , Einriss der Retina, Glaskörperblutung, Rindenkatarakt, Linsentrübungen, Hornhautepitheldefekt, Hornhauterosion, Reizung an der Injektionsstelle, abnorme Empfindung im Auge, Reizung des Augenlids, Vitritis, Uveitis, Iritis, Iridocyclitis, Schwebeteilchen in der Vorderkammer	Hypopyon

^{*)} einschließlich allergischer Reaktionen

^{**)} kulturpositive und kulturnegative Endophthalmitis

Beschreibung einiger ausgesuchter Nebenwirkungen

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

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

ATE (Definition entsprechend der Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTCC)-Kriterien) schließen nicht-tödlichen Herzinfarkt, nicht-tödlichen Schlaganfall oder vaskulären Tod (einschließlich Tod durch ungeklärte Ursache) mit ein. Die Inzidenz in den 96 Wochen dauernden Phase 3-Studien bei feuchter AMD (VIEW1 und VIEW2) betrug bei allen Patientengruppen, die mit Eylea behandelt wurden, 3,3 % (60 von 1.824) im Vergleich zu 3,2 % (19 von 595) bei Patienten, die mit Ranibizumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht auch bei Eylea ein Immunogenitätspotenzial.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Aflibercept wird in Ovarialzellen chinesischer Hamster (CHO) vom Typ K1 mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt.

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

In der VIEW1-Studie wurde bei beiden Studiengruppen eine mittlere Abnahme der Netzhautdicke mit Hilfe der optischen Kohärenztomografie (OCT) gemessen (in Woche 52: -130 Mikron bei 2 mg Eylea alle zwei Monate bzw. -129 Mikron bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich). Bei beiden Studiengruppen der VIEW2-Studie wurden in Woche 52 ebenfalls eine mittlere Abnahme der Netzhautdicke mit Hilfe der OCT gemessen (-149 Mikron bei 2 mg Eylea alle zwei Monate bzw. -139 Mikron bei 0,5 mg Ranibizumab monatlich).

Die Reduktion der CNV-Größe und die Abnahme der Netzhautdicke wurden im zweiten Jahr der Studien weitgehend beibehalten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Eylea wurde in zwei randomisierten, multizentrischen, doppelmaskierten, aktiv kontrollierten Studien bei Patienten mit feuchter AMD untersucht. Insgesamt wurden 2.412 Patienten in den zwei Studien (VIEW1 und VIEW2) behandelt und der Wirksamkeit entsprechend ausgewertet (1.817 bei Eylea). In jeder Studie wurden die Patienten randomisiert in einem 1:1:1:1 Verhältnis einem von 4 Dosierungsschemata zugeordnet:

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

Das Alter der Patienten reichte von 49 bis 99 Jahren, mit einem mittleren Alter von 76 Jahren.

Im zweiten Studienjahr wurde bei den Patienten weiter die Dosisstärke angewendet, die sie zu Studienbeginn randomisiert erhalten hatten. Allerdings wurde ein verändertes Dosierungsschema unter Berücksichtigung der funktionellen und morphologischen Wiederbehandlungskriterien und ein durch ein Protokoll definiertes maximales Dosierungsintervall von 12 Wochen angewendet.

In beiden Studien entsprach der primäre Wirksamkeitsendpunkt dem Anteil Patienten des Per-Protokol-Sets, deren Sehvermögen erhalten blieb, wobei dieses als der Visusverlust von weniger als 15 Buchstaben in Woche 52 im Vergleich zum Ausgangswert definiert war.

In der VIEW1-Studie blieb in Woche 52 bei 95,1 % der Patienten der Eylea 2Q8-Behandlungsgruppe das Sehvermögen im Vergleich zu 94,4 % der Patienten der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe erhalten. Die Behandlung mit Eylea war der gegenüber der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe nicht unterlegen und klinisch gesehen genauso wirksam.

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

Ausführliche Ergebnisse der kombinierten Analyse beider Studien sind in der nachfolgenden Tabelle und Abbildung zu finden.

Tabelle: Wirksamkeitsendpunkte in Woche 52 (Primäre Analyse) und Woche 96; kombinierte Daten der VIEW1 und VIEW2 Studien^{B)}

Wirksamkeitsendpunkt	Eylea 2Q8 ^{E)} (2 mg Eylea alle 8 Wochen, nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand) (n = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (0,5 mg Ranibizumab alle 4 Wochen) (n = 595)	
	Woche 52	Woche 96 ^{G)}	Woche 52	Woche 96 ^{G)}
Mittlere Anzahl an Injektionen seit Studienstart	7,6	11,2	12,3	16,5
Mittlere Anzahl an Injektionen im zweiten Jahr (Woche 52 bis 96)		4,1		4,6
Anteil der Patienten, bei denen die Sehschärfe erhalten blieb (BCVA ^{A)} Verlust von < 15 Buchstaben) (Per-Protokol-Set)	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Differenz ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	0,9 % (-1,7; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3; 3,8) ^{F)}		
Mittlere Veränderung der BCVA, ermittelt durch ETDRS ^{A)} Buchstabenergebnisse im Vergleich zum Ausgangswert	8,40	7,62	8,74	7,89
Differenz entsprechend LS ^{A)} Änderung des Mittelwertes (ETDRS-Buchstaben) ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Anteil Patienten, bei denen sich die Sehschärfe um mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert verbesserte	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Differenz ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

^{A)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Bestkorrigierte Sehschärfe)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Kleinstquadrat-Mittelwerte berechnet aus ANCOVA

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

^{C)} Die Differenz ist der Wert aus der Eylea-Gruppe minus dem Wert aus der Ranibizumab-Gruppe. Ein positiver Wert favorisiert Eylea.

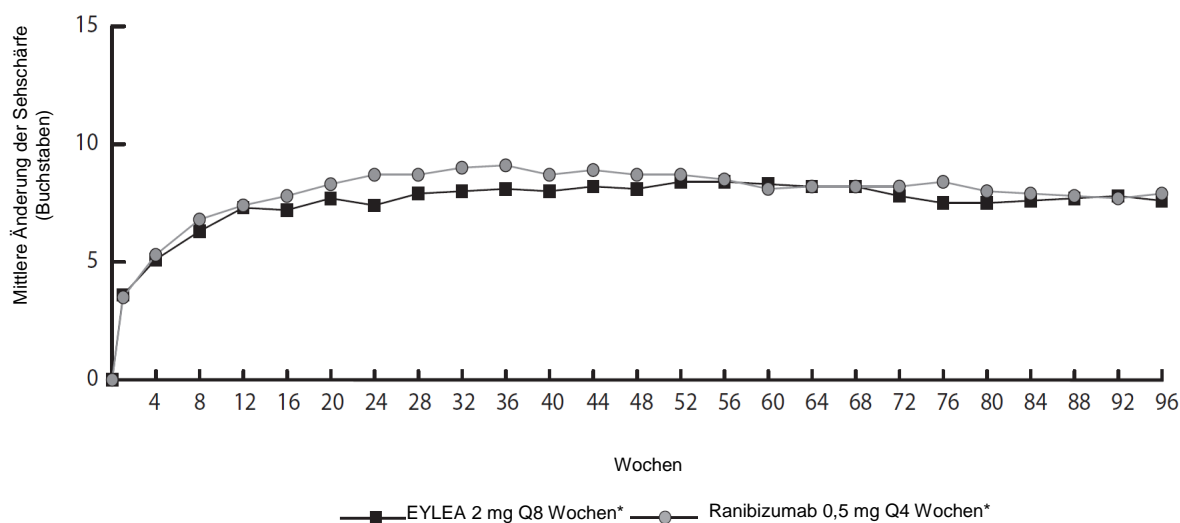
^{D)} Konfidenzintervall (KI) approximativ mit der Normalverteilung berechnet

^{E)} Nach initial 3 Injektionen im monatlichen Abstand

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

^{G)} Mit Beginn in Woche 52 wurden alle Gruppen mit einem modifizierten vierteljährlichem Behandlungsmuster behandelt, bei dem Patienten, basierend auf vorab festgelegten Wiederbehandlungskriterien, maximal 4 wöchentlich aber mindestens alle 12 Wochen behandelt wurden.

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



*) Vom Studienstart bis Woche 52 wurde Eylea, nach 3 initialen monatlichen Gaben, alle 8 Wochen angewendet. Vom Studienstart bis Woche 52 wurde Ranibizumab 0.5 mg alle 4 Wochen dosiert. Mit Beginn in Woche 52 wurden alle Gruppen mit einem modifizierten vierteljährlichem Behandlungsmuster behandelt, bei dem Patienten, basierend auf vorab festgelegten Wiederbehandlungskriterien, maximal 4 wöchentlich aber mindestens alle 12 Wochen behandelt wurden.

In Woche 96 betrug der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung von mindestens 15 Buchstaben im Vergleich zum Ausgangswert 33,44 % in der Eylea 2Q8-Gruppe und 31,60 % in der Ranibizumab 0,5Q4-Gruppe.

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

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen Eylea und dem Referenzprodukt Ranibizumab hinsichtlich der Änderungen des NEI VFQ-25-Gesamtwertes und der Subskalen (Nahsicht, Fernsicht und sehspezifische Abhängigkeit) zwischen dem Ausgangswert und Woche 52 gefunden.

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

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

Im zweiten Studienjahr hielt die Wirksamkeit im Rahmen der letzten Untersuchung in Woche 96 generell an.

Im zweiten Jahr der Studien benötigten 2-4 % der Patienten alle Injektionen monatlich und ein Drittel der Patienten benötigten zumindest eine Injektion mit einem Behandlungsintervall von nur einem Monat.

Ältere Patientengruppen

In den klinischen Studien waren ungefähr 89 % (1.616/1.817) der Patienten, die in einer der Eylea-Behandlungsgruppe randomisiert wurden, 65 Jahre oder älter und ungefähr 63 % (1.139/1.817) waren 75 Jahre oder älter.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Eylea eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der feuchten AMD gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption / Verteilung

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

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

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

Elimination

Da Eylea ein protein-basierendes Therapeutikum ist, wurden keine Studien zur Verstoffwechslung durchgeführt.

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

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine speziellen Studien mit Eylea bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

In einer Studie zur embryonalen und fetalen Entwicklung bei trächtigen Kaninchen, denen Aflibercept intravenös (3 bis 60 mg/kg) verabreicht wurde, wies Aflibercept eine Embryo- und Fetotoxizität (Teratogenität wurde bei allen Dosen getestet) auf. Bei der kleinsten Dosis (3 mg/kg), die in dieser Studie untersucht wurde, war im Vergleich zu den entsprechenden Werten, die beim Menschen nach einer intravitreal verabreichten Dosis von 2 mg beobachtet wurden, die systemische Exposition, die auf C_{\max} und AUC des freien Aflibercept basierte, ungefähr 2,900- bzw. 600-mal höher.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polysorbat 20
Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)
Natriumchlorid
Sucrose
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Eylea-Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 Mikroliter Lösung in einer Durchstechflasche (Typ I Glas) mit einem Stopfen (aus elastischem Gummi) und einer 18 G-Filternadel. Packungsgröße: 1.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Durchstechflasche nur für einmaligen Gebrauch.

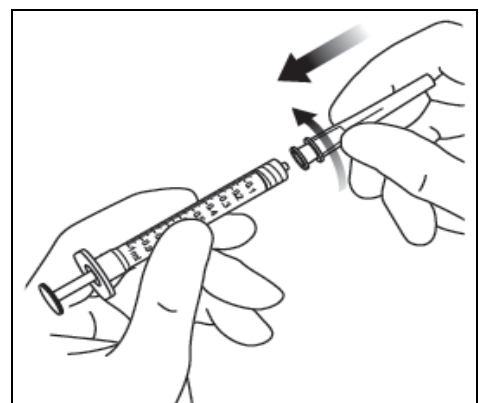
Da die Durchstechflasche ein größeres Volumen (100 Mikroliter) als die empfohlene Dosis (50 Mikroliter) enthält, ist ein Teil des enthaltenen Volumens der Durchstechflasche vor der Anwendung zu verwerfen.

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

Für die intravitreale Injektion ist eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel zu verwenden.

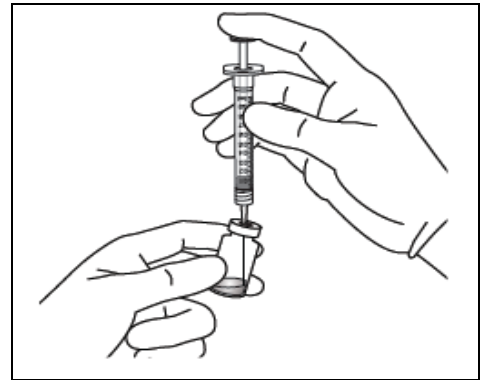
Anweisungen zur Anwendung der Durchstechflaschen:

1. Die Kunststoffkappe entfernen und den Gummistopfen der Durchstechflasche von außen desinfizieren.
2. Die 18 G, 5 Mikron-Filternadel, die dem Umkarton beiliegt, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-ml-Spritze befestigen.



3. Die Filternadel durch die Mitte des Durchstechflaschen-Stopfens stechen, bis die Nadel vollständig in die Durchstechflasche eingeführt ist und die Spitze den Boden oder die Unterkante der Durchstechflasche berührt.

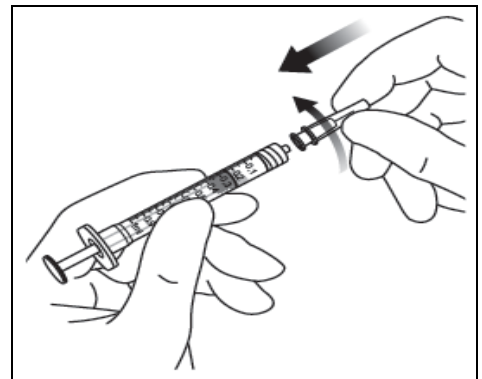
4. Unter sterilen Bedingungen den gesamten Inhalt der Eylea-Durchstechflasche in die Spritze aufnehmen, indem die Durchstechflasche aufrecht in einer leicht geneigten Position gehalten wird, um das vollständige Entleeren zu erleichtern. Um das Aufziehen von Luft zu verhindern, sollte darauf geachtet werden, dass die abgeschrägte Kante der Filternadel in die Lösung eintaucht. Um dies auch während der Entnahme zu gewährleisten, ist die Durchstechflasche schräg zu halten.



5. Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit auch die Filternadel vollständig entleert wird.

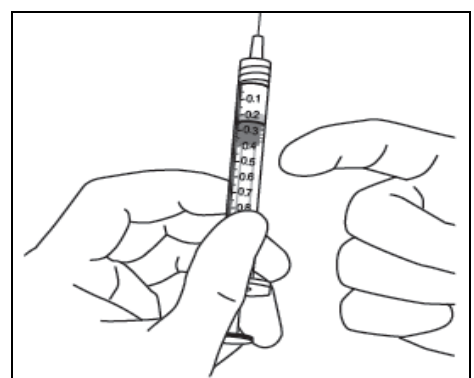
6. Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen.
Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.

7. Unter sterilen Bedingungen eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spitze der Spritze aufschrauben.

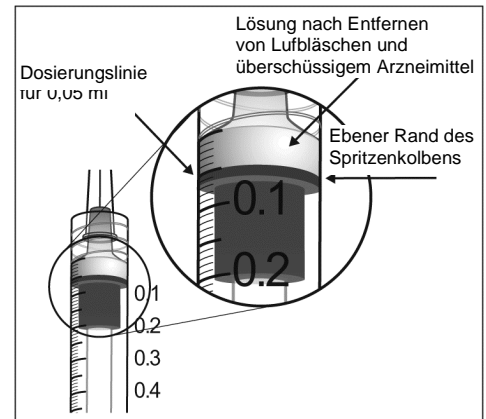
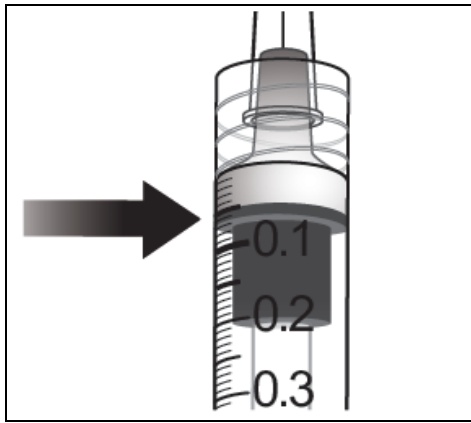


8. Erst vor der Anwendung von Eylea die Kunststoff-Schutzkappe der Nadel entfernen.

9. Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit dem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.



10. Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die Kolbenspitze auf derselben Höhe wie die 0,05 ml-Linie der Spritze liegt.



11. Durchstechflaschen nur für einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

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

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Deutschland

GP Grenzach Produktions GmbH
Emil-Barell-Straße 7
79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Pharmakovigilanz-System

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

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich, die im Pharmakovigilanz-Plan dargestellten Studien und zusätzlichen Pharmakovigilanz-Aktivitäten, wie im RMP vereinbart, dargelegt in Modul 1.8.2 der Zulassung und alle künftigen mit dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP, durchzuführen.

Gemäß der Leitlinie des CHMP zu Risikomanagement-Systemen für Arzneimittel zur Anwendung beim Menschen ist der aktualisierte RMP zeitgleich mit dem nächsten PSUR (regelmäßig aktualisierter Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels) einzureichen.

Ein aktualisierter RMP ist außerdem einzureichen

- wenn neue Erkenntnisse vorliegen, die Auswirkungen auf die gegenwärtige Risikospezifizierung, den Pharmakovigilanz-Plan oder Aktivitäten zur Risikominimierung haben können;
- innerhalb von 60 Tagen, nachdem ein wichtiger Ecktermin (Pharmakovigilanz oder Risikominimierung) erreicht wurde;
- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Vor der Ausbietung soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in jedem Mitgliedsstaat das finale Lehrmaterial mit den nationalen Behörden abgestimmt haben.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass, nach Diskussion mit und Zustimmung durch die nationale Behörde jedes Mitgliedsstaates, in dem Eylea vermarktet wird, zum Zeitpunkt der Ausbietung und nach Ausbietung allen ophthalmologischen Kliniken, in welchen Eylea erwartungsgemäß eingesetzt wird, ein Informationspaket für Ärzte zur Verfügung gestellt wird, das folgendes enthält:

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

Das Informationsmaterial für den Arzt soll folgendes enthalten:

- Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels
- Steriltechniken, einschließlich periokularer und okularer Desinfektion, um das Risiko einer Infektion zu minimieren
- Anwendung von Antibiotika
- Anwendung von Povidon-Iod oder Vergleichbarem
- Techniken der intravitrealen Injektion
- Patientenüberwachung nach intravitrealer Injektion
- Wichtige Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, die mit einer intravitrealen Injektion im Zusammenhang stehen einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Bindehautblutung, Augenschmerzen, Glaskörperabhebung, Glaskörperschlieren, Einriss des retinalen Pigmentepithels und traumatischem Katarakt
- Behandlung von Nebenwirkungen, die mit der intravitrealen Injektion im Zusammenhang stehen

Das Patienten-Informationspaket soll sowohl in Form einer Patienteninformationsbroschüre als auch einer Audio-CD bereitgestellt werden und die folgende Schlüsselemente enthalten:

- Packungsbeilage
- Wie man sich auf die Behandlung mit Eylea vorbereitet
- Wichtige Anzeichen und Symptome schwerwiegender Nebenwirkungen einschließlich Endophthalmitis, erhöhtem Augeninnendruck, Bindehautblutung, Augenschmerzen, Glaskörperabhebung, Glaskörperschlieren, Einriss des retinalen Pigmentepithels und traumatischem Katarakt
- Wann der Arzt umgehend kontaktiert werden muss

- **VERPFLICHTUNG ZUR DURCHFÜHRUNG VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens die folgenden Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Durchführung einer randomisierten post-authorisation Studie mit dem primären Ziel das Standardinjektionsregime mit Injektionen alle 8 Wochen mit einem reaktiven Regime, basierend auf dem funktionellen und morphologischen Verlauf, zu vergleichen. Das Protokoll ist durch die CHMP zu genehmigen.	Einreichung des finalen Studienreports: 31. Dezember 2017

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON
Fertigspritze**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze

Aflibercept

2. WIRKSTOFF

Aflibercept

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)

Natriumchlorid

Sucrose

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Fertigspritze

Eine Fertigspritze enthält 3,6 mg Aflibercept in 90 Mikroliter (40 mg/ml) in isoosmotischer Lösung

Dies entspricht einer Einzeldosis von 2 mg/0,05 ml.

Die überschüssige Menge ist vor Injektion zu verwerfen

1 Fertigspritze (3,6 mg/90 Mikroliter)

Einzeldosis: 2 mg/0,05 ml

Überschüssige Menge verwerfen.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravitreal.

Nur für den einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Sterile Blisterpackung nur im sauberen Behandlungsraum öffnen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Fertigspritze in ihrer Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Blisterpackung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

ANGABEN AUF DER FOLIE DER BLISTERPACKUNG
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung

Aflibercept

2. WIRKSTOFF

Aflibercept

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Fertigspritze enthält 3,6 mg/90 Mikroliter (40 mg/ml) in isoosmotischer Lösung.
Dies entspricht einer Einzeldosis von 2 mg/0,05 ml.

Die überschüssige Menge ist vor Injektion zu verwerfen.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravitreal.

Nur für den einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

Sterile Blisterpackung nur im sauberen Behandlungsraum öffnen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Fertigspritze in ihrer Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Blisterpackung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT
Fertigspritze

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung
Aflibercept
Intravitreal

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Einzel dosis = 2 mg/50 Mikroliter

3,6 mg/90 Mikroliter

6. WEITERE ANGABEN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON
Durchstechflasche**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche

Aflibercept

2. WIRKSTOFF

Aflibercept

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile:

Polysorbat 20

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur Einstellung des pH-Wertes)

Natriumchlorid

Sucrose

Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung in einer Durchstechflasche (4 mg/100 Mikroliter)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Aflibercept in 100 Mikroliter in isoosmotischer Lösung.

Dies entspricht einer Einzeldosis von 2 mg/0,05 ml.

Die überschüssige Menge ist vor Injektion zu verwerfen

1 Durchstechflasche: 4 mg/0,1 ml

18 G-Filternadel

Einzeldosis: 2 mg/0,05 ml

Überschüssige Menge verwerfen.

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravitreal.

Durchstechflasche nur für den einmaligen Gebrauch.

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren.

Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden.

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT
Durchstechflasche

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung
Aflibercept
Intravitreal

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

Einzelosis = 2 mg/50 Mikroliter
Entnehmbarer Inhalt = 4 mg/100 Mikroliter

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Fertigspritze Aflibercept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?

Eylea ist eine Lösung, die in das Auge injiziert wird, um eine Augenerkrankung, die neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration genannt wird, auch bekannt als feuchte AMD, bei Erwachsenen zu behandeln. Aflibercept, der Wirkstoff in Eylea, unterdrückt die Aktivität einer Gruppe von Faktoren, die vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) genannt werden und die, wenn sie in hoher Konzentration vorhanden sind, zu einer krankhaften Neubildung von Blutgefäßen im Auge führen. Aus diesen neuen Blutgefäßen können Blutbestandteile in das Auge austreten und letztendlich das Gewebe schädigen, das im Auge für das Sehen zuständig ist.

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

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

Eylea wird bei Ihnen nicht angewendet werden:

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- die Injektion von Eylea kann bei einigen Patienten innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Ihr Arzt sollte diesen nach jeder Injektion überprüfen.
- wenn Sie an einem Glaukom leiden.

- wenn es bei Ihnen zu einer Infektion im Auge oder zu anderen Komplikationen kommt, können bei Ihnen Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden, eine zunehmende Augenrötung, verschwommenes Sehen oder eine Verschlechterung des Sehvermögens und eine erhöhte Lichtempfindlichkeit auftreten. Es ist wichtig, dass jedes Symptom möglichst schnell untersucht und behandelt wird.
- Ihr Arzt wird untersuchen, ob bei Ihnen Risikofaktoren für eine besondere Augenerkrankung (retinale Pigmentepitheleinrisse) vorliegen. In diesem Fall wird bei Ihnen Eylea mit Vorsicht angewendet.
- wenn Sie in der Vergangenheit Lichtblitze oder Schlieren in Ihrem Gesichtsfeld gesehen haben und wenn es plötzlich zu einer Zunahme von Größe und Anzahl der Schlieren kommt.

Die Injektion von VEGF-Hemmern, d.h. Substanzen ähnlich des in Eylea enthaltenen, in den Körper und nicht nur in das Auge, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen (arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eylea in das Auge.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde die Anwendung von Eylea nicht untersucht, da die feuchte AMD eine Erkrankung ist, die nur bei älteren Patienten auftritt. Daher findet eine relevante Anwendung in dieser Altersgruppe nicht statt.

Anwendung von Eylea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Es liegen keine Berichte zur Anwendung von Eylea bei schwangeren Frauen vor. Eylea wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind. Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie vor der Behandlung mit Eylea mit Ihrem Arzt darüber.
- Die Anwendung von Eylea wird während der Stillzeit nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Eylea in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie vor der Behandlung mit Eylea Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Injektion von Eylea kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. Fahren Sie kein Auto und bedienen Sie keine Maschinen, solange diese anhalten.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Eylea

Dieses Arzneimittel enthält pro Dosis weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?

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

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Aflibercept (50 Mikroliter).

Eylea wird in den ersten drei Monaten jeden Monat in das Auge injiziert (intravitreale Injektion), danach erfolgt eine Injektion alle zwei Monate.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall verlängert werden, wenn Ihr Arzt dies für angemessen hält.

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

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

Wenn eine Eylea-Dosis nicht gegeben wurde

Vereinbaren Sie einen neuen Termin für eine Untersuchung und die Injektion.

Wenn die Behandlung mit Eylea abgebrochen wird

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung beenden.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Es folgt eine Liste der schwerwiegendsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem Injektionsvorgang

Gelegentlich (*kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen*):

- Infektion oder Entzündung im Auge (Endophthalmitis)
- Trübung der Linse durch eine Verletzung (traumatischer Katarakt)
- vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks

Des Weiteren können möglicherweise allgemeine allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) auftreten.

Wenn Sie eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Es folgt eine Liste der häufigsten Nebenwirkungen

Sehr häufig (*kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen*):

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

Häufig (*kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen*):

- Abhebung der im Auge liegenden gelartigen Substanz von der Netzhaut (Glaskörperabhebung)
- sich bewegende Punkte im Gesichtsfeld (Glaskörperschlieren)

Es folgt eine Liste mit weiteren berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise auf den Injektionsvorgang oder das Arzneimittel zurückzuführen sind.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- verringerte Sehschärfe (Netzhautablösung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Abhebung des retinalen Pigmentepithels)
- Netzhautdegeneration
- verschwommenes Sehen (Kernkatarakt)
- Linsentrübung (subkapsulärer Katarakt)
- Beschädigung der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhautabrasion)
- anschwellen der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhautödem)
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- das Gefühl, etwas im Auge zu haben
- erhöhte Tränenproduktion
- anschwellen des Augenlids
- Blutung an der Injektionsstelle
- Augenrötung (okulare Hyperämie, Bindehauthyperämie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Blutung in die gelartige Substanz, die den Zwischenraum zwischen Netzhaut und der Linse ausfüllt (Glaskörperblutung)
- Linsentrübung (Rindenkatarakt)
- gestörtes/verschwommenes Sehen (Einriss der Netzhaut, Linsentrübungen)
- Verletzung der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhauterosion, Hornhautepitheldefekt)
- Reizung an der Injektionsstelle
- fremdartiges Gefühl im Auge
- Reizung des Augenlids
- Entzündungen bestimmter Teile des Auges (des Glaskörpers, der mittleren Augenhaut, der Iris, des Ziliarkörpers, der Vorderkammer)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):

- Eiter im Auge (Hypopyon)

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

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Eylea aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach "Verwendbar bis/Verw. bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
- Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Blisterpackung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden.
- Die Blisterpackung mit der Fertigspritze in ihrem Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie kein Arzneimittel im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr benötigte Arzneimittel entsorgen können. Diese Maßnahmen helfen die Umwelt zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eylea enthält

- Der Wirkstoff ist: Aflibercept. Eine Fertigspritze enthält 90 Mikroliter, entsprechend 3,6 mg Aflibercept. Eine Fertigspritze reicht aus, um eine Dosis von 2 mg Aflibercept in 50 Mikroliter anzuwenden.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 20, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumchlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Eylea aussieht und Inhalt der Packung

Eylea ist eine Injektionslösung (Lösung) in einer Fertigspritze (3,6 mg/90 Mikroliter). Die Lösung ist farblos bis blassgelb.

Packungsgröße: 1.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

GP Grenzach Produktions GmbH
Emil-Barell-Straße 7
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Deutschland

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

Belgique/België/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Тел: +359-(0)2-81 401 01
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 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 S.A
Tel: +351-21-416 42 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 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

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Jede Fertigspritze sollte nur für die Behandlung eines einzigen Auges verwendet werden. Sterile Blisterpackung nicht außerhalb des sauberen Behandlungsraums öffnen.

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

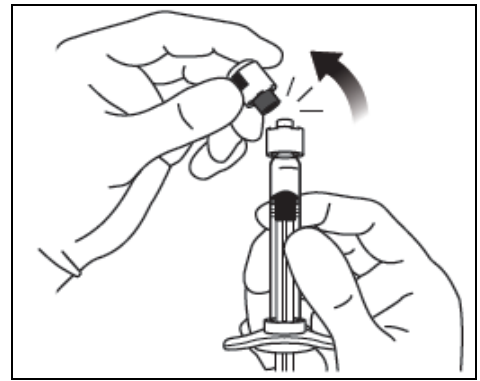
Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Eylea-Blisterpackung bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Blisterpackung muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Für die intravitreale Injektion sollte eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel verwendet werden.

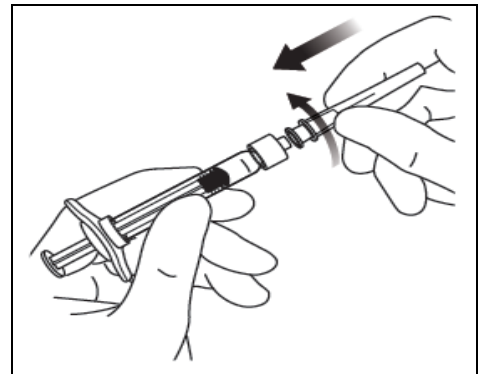
Anweisungen zur Anwendung der Fertigspritze:

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

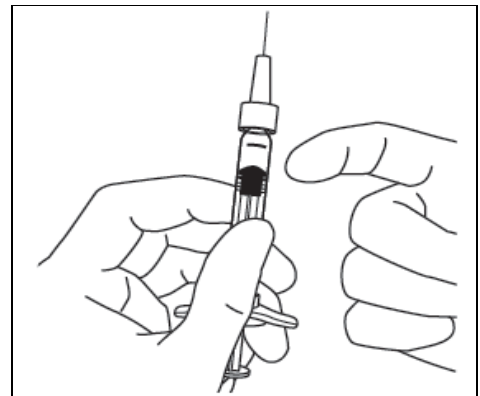
3. Um die Kappe der Spritze zu entfernen, mit einer Hand die Spritze halten, während Daumen und Zeigefinger der anderen Hand die Kappe der Spritze festhalten. Hinweis: Die Kappe der Spritze muss abgebrochen werden (nicht drehen oder abschrauben).



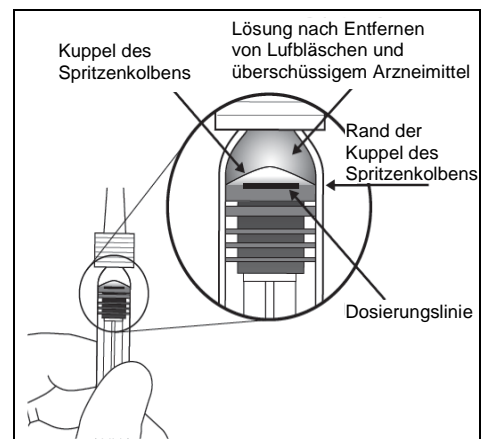
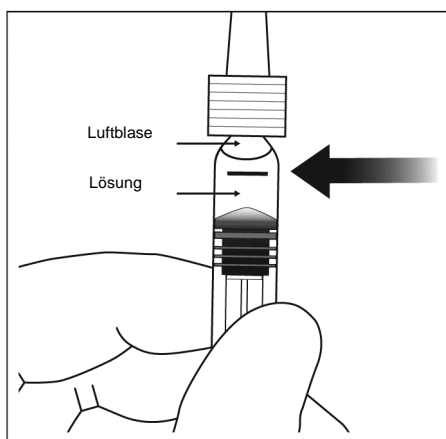
4. Um die Sterilität des Arzneimittels nicht zu gefährden, darf der Spritzenkolben nicht herausgezogen werden.
5. Unter sterilen Bedingungen die Injektionsnadel fest auf die Spitze des Luer-Lock-Adapters aufschrauben.



6. Die Kunststoff-Schutzkappe der Nadel entfernen.
7. Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit Ihrem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.



8. Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die runde Grundfläche der kuppelförmigen Kolbenspitze auf derselben Höhe wie die schwarze Dosierungslinie der Spritze (entspricht 50 Mikroliter) ist.



9. Fertigspritze nur für einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Eylea 40 mg/ml Injektionslösung in einer Durchstechflasche Aflibercept

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Eylea und wofür wird es angewendet?

Eylea ist eine Lösung, die in das Auge injiziert wird, um eine Augenerkrankung, die neovaskuläre (feuchte) altersabhängige Makuladegeneration genannt wird, auch bekannt als feuchte AMD, bei Erwachsenen zu behandeln. Aflibercept, der Wirkstoff in Eylea, unterdrückt die Aktivität einer Gruppe von Faktoren, die vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor A (VEGF-A) und Plazenta-Wachstumsfaktor (PlGF) genannt werden und die, wenn sie in hoher Konzentration vorhanden sind, zu einer krankhaften Neubildung von Blutgefäßen im Auge führen. Aus diesen neuen Blutgefäßen können Blutbestandteile in das Auge austreten und letztendlich das Gewebe schädigen, das im Auge für das Sehen zuständig ist.

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

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

Eylea wird bei Ihnen nicht angewendet werden:

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

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

- die Injektion von Eylea kann bei einigen Patienten innerhalb von 60 Minuten nach der Injektion zu einem Anstieg des Augeninnendrucks führen. Ihr Arzt sollte diesen nach jeder Injektion überprüfen.
- wenn Sie an einem Glaukom leiden.

- wenn es bei Ihnen zu einer Infektion im Auge oder zu anderen Komplikationen kommt, können bei Ihnen Augenschmerzen oder zunehmende Beschwerden, eine zunehmende Augenrötung, verschwommenes Sehen oder eine Verschlechterung des Sehvermögens und eine erhöhte Lichtempfindlichkeit auftreten. Es ist wichtig, dass jedes Symptom möglichst schnell untersucht und behandelt wird.
- Ihr Arzt wird untersuchen, ob bei Ihnen Risikofaktoren für eine besondere Augenerkrankung (retinale Pigmentepitheleinrisse) vorliegen. In diesem Fall wird bei Ihnen Eylea mit Vorsicht angewendet.
- wenn Sie in der Vergangenheit Lichtblitze oder Schlieren in Ihrem Gesichtsfeld gesehen haben und wenn es plötzlich zu einer Zunahme von Größe und Anzahl der Schlieren kommt.

Die Injektion von VEGF-Hemmern, d.h. Substanzen ähnlich des in Eylea enthaltenen, in den Körper und nicht nur in das Auge, ist möglicherweise mit einem Risiko von durch Blutgerinnsel blockierten Blutgefäßen (arterielle thromboembolische Ereignisse) verbunden, was zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall führen kann. Es besteht ein theoretisches Risiko für solche Ereignisse nach Injektion von Eylea in das Auge.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Eylea bei Ihnen angewendet wird.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde die Anwendung von Eylea nicht untersucht, da die feuchte AMD eine Erkrankung ist, die nur bei älteren Patienten auftritt. Daher findet eine relevante Anwendung in dieser Altersgruppe nicht statt.

Anwendung von Eylea zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Es liegen keine Berichte zur Anwendung von Eylea bei schwangeren Frauen vor. Eylea wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn der erwartete Nutzen überwiegt das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind. Wenn Sie schwanger sind oder beabsichtigen, schwanger zu werden, sprechen Sie vor der Behandlung mit Eylea mit Ihrem Arzt darüber.
- Die Anwendung von Eylea wird während der Stillzeit nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob Eylea in die Muttermilch übergeht. Fragen Sie vor der Behandlung mit Eylea Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Injektion von Eylea kann es zu vorübergehenden Sehstörungen kommen. Fahren Sie kein Auto und bedienen Sie keine Maschinen, solange diese anhalten.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Eylea

Dieses Arzneimittel enthält pro Dosis weniger als 1 mmol Natrium (23 mg), d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Eylea bei Ihnen angewendet?

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

Die empfohlene Dosis beträgt 2 mg Aflibercept (50 Mikroliter).

Eylea wird in den ersten drei Monaten jeden Monat in das Auge injiziert (intravitreale Injektion), danach erfolgt eine Injektion alle zwei Monate.

Nach den ersten 12 Monaten der Behandlung mit Eylea kann das Behandlungsintervall verlängert werden, wenn Ihr Arzt dies für angemessen hält.

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

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

Wenn eine Eylea-Dosis nicht gegeben wurde

Vereinbaren Sie einen neuen Termin für eine Untersuchung und die Injektion.

Wenn die Behandlung mit Eylea abgebrochen wird

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung beenden.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Es folgt eine Liste der schwerwiegendsten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit dem Injektionsvorgang

Gelegentlich (*kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen*):

- Infektion oder Entzündung im Auge (Endophthalmitis)
- Trübung der Linse durch eine Verletzung (traumatischer Katarakt)
- vorübergehender Anstieg des Augeninnendrucks

Des Weiteren können möglicherweise allgemeine allergische Reaktionen (Überempfindlichkeit) auftreten.

Wenn Sie eine dieser schwerwiegenden Nebenwirkungen bemerken, kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt.

Es folgt eine Liste der häufigsten Nebenwirkungen

Sehr häufig (*kann mehr als 1 von 10 Personen betreffen*):

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

Häufig (*kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen*):

- Abhebung der im Auge liegenden gelartigen Substanz von der Netzhaut (Glaskörperabhebung)
- sich bewegende Punkte im Gesichtsfeld (Glaskörperschlieren)

Es folgt eine Liste mit weiteren berichteten Nebenwirkungen, die möglicherweise auf den Injektionsvorgang oder das Arzneimittel zurückzuführen sind.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- verringerte Sehschärfe (Netzhautablösung, Einriss des retinalen Pigmentepithels, Abhebung des retinalen Pigmentepithels)
- Netzhautdegeneration
- verschwommenes Sehen (Kernkatarakt)
- Linsentrübung (subkapsulärer Katarakt)
- Beschädigung der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhautabrasion)
- anschwellen der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhautödem)
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- das Gefühl, etwas im Auge zu haben
- erhöhte Tränenproduktion
- anschwellen des Augenlids
- Blutung an der Injektionsstelle
- Augenrötung (okulare Hyperämie, Bindehauthyperämie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Blutung in die gelartige Substanz, die den Zwischenraum zwischen Netzhaut und der Linse ausfüllt (Glaskörperblutung)
- Linsentrübung (Rindenkatarakt)
- gestörtes/verschwommenes Sehen (Einriss der Netzhaut, Linsentrübungen)
- Verletzung der vorderen Schicht des Augapfels (Hornhauterosion, Hornhautepitheldefekt)
- Reizung an der Injektionsstelle
- fremdartiges Gefühl im Auge
- Reizung des Augenlids
- Entzündungen bestimmter Teile des Auges (des Glaskörpers, der mittleren Augenhaut, der Iris, des Ziliarkörpers, der Vorderkammer)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Personen betreffen):

- Eiter im Auge (Hypopyon)

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

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist Eylea aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach "Verwendbar bis/Verw. bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
- Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden.
- Die Durchstechflasche in ihrem Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Entsorgen Sie kein Arzneimittel im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Sie nicht mehr benötigte Arzneimittel entsorgen können. Diese Maßnahmen helfen die Umwelt zu schützen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eylea enthält

- Der Wirkstoff ist: Aflibercept. Eine Durchstechflasche enthält 100 Mikroliter, entsprechend 4 mg Aflibercept. Eine Durchstechflasche reicht aus, um eine Dosis von 2 mg Aflibercept in 50 Mikroliter anzuwenden.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Polysorbat 20, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O (zur pH-Wert-Einstellung), Natriumchlorid, Sucrose, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Eylea aussieht und Inhalt der Packung

Eylea ist eine Injektionslösung (Lösung) in einer Durchstechflasche (4 mg/100 Mikroliter). Die Lösung ist farblos bis blassgelb.

Packungsgröße: 1.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
D-13353 Berlin
Deutschland

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

Belgique/België/Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-81 401 01

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33-(0)3-28 16 34 00

Luxembourg/Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Тел: +359-(0)2-81 401 01
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 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 S.A
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-528 59 00

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353-(0)1-2999 313

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

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

Bayer plc
Tel: +44-(0)1635-563000

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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

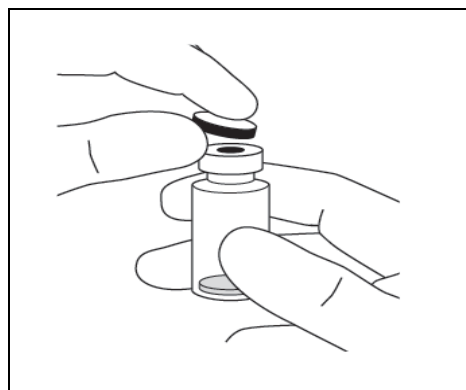
Die Lösung sollte vor Anwendung visuell auf Schwebstoffe und/oder Verfärbung oder jegliche Veränderung der äußeren Erscheinung überprüft werden und ist in diesem Falle zu verwerfen.

Vor der Anwendung darf die ungeöffnete Eylea-Durchstechflasche bis zu 24 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25°C) aufbewahrt werden. Nach dem Öffnen der Durchstechflasche muss die weitere Handhabung unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

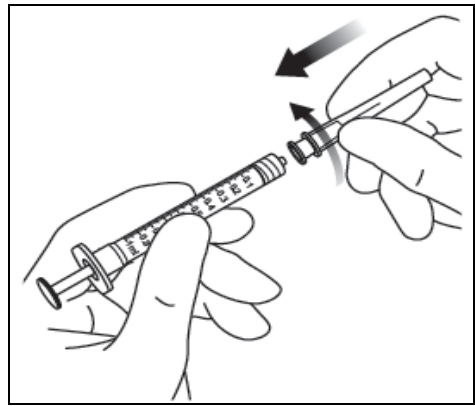
Für die intravitreale Injektion sollte eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel verwendet werden.

Anweisungen zur Anwendung der Durchstechflaschen:

1. Den Kunststoff-Schnappdeckel entfernen und den Außenbereich des Gummistopfens der Durchstechflasche desinfizieren.

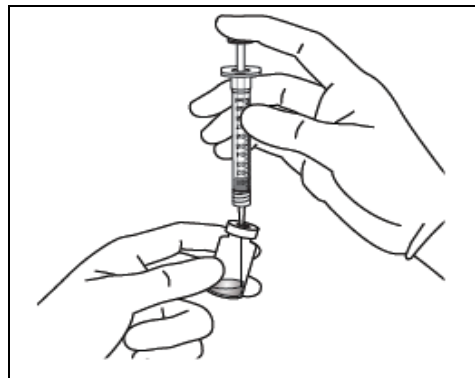


2. Die 18 G, 5 Mikron-Filternadel, die dem Umkarton beiliegt, an einer mit einem Luer-Lock-Adapter ausgestatteten sterilen 1-ml-Spritze befestigen.



3. Die Filternadel durch die Mitte des Durchstechflaschen-Stopfens stechen, bis die Nadel vollständig in die Durchstechflasche eingeföhrt ist und die Spitze den Boden oder die Unterkante der Durchstechflasche beröhrt.

4. Unter sterilen Bedingungen den gesamten Inhalt der Eylea-Durchstechflasche in die Spritze aufnehmen, wobei die Durchstechflasche aufrecht in einer leicht geneigten Position zu halten ist, um das vollständige Entleeren zu erleichtern. Um das Aufziehen von Luft zu verhindern, sollte darauf geachtet werden, dass die abgeschrägte Kante der Filternadel in die Lösung eintaucht. Um dies auch wöhrend der Entnahme zu gewöhrlleisten, ist die Durchstechflasche schräg zu halten.

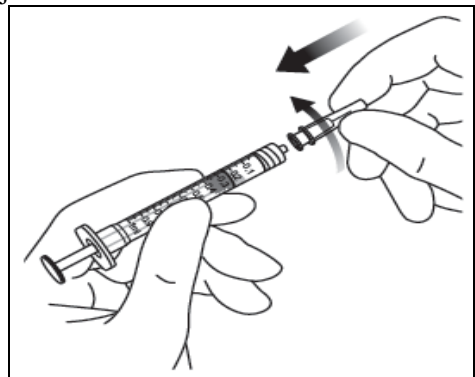


5. Bitte beachten, dass der Spritzenkolben beim Entleeren der Durchstechflasche ausreichend zurückgezogen wird, damit auch die Filternadel vollständig entleert wird.

6. Die Filternadel entfernen und diese vorschriftsmäßig entsorgen.

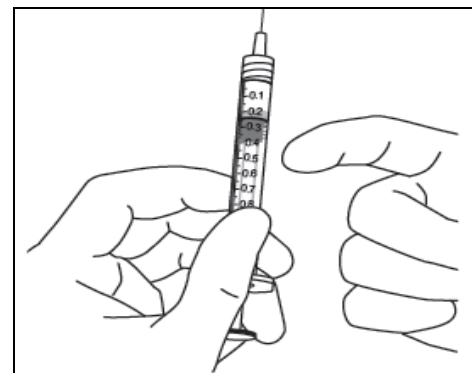
Hinweis: Die Filternadel darf nicht für die intravitreale Injektion verwendet werden.

7. Unter sterilen Bedingungen eine 30 G x 1/2 Zoll Injektionsnadel fest auf die Luer-Lock-Spitze der Spritze schrauben.

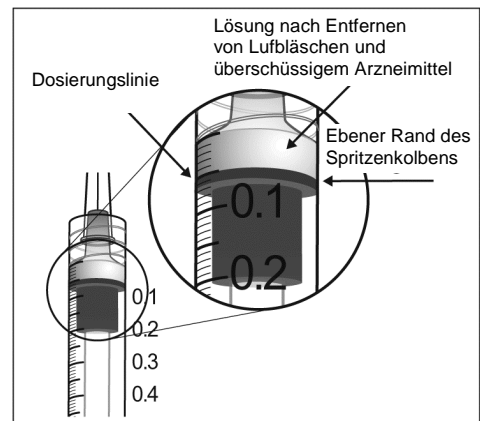
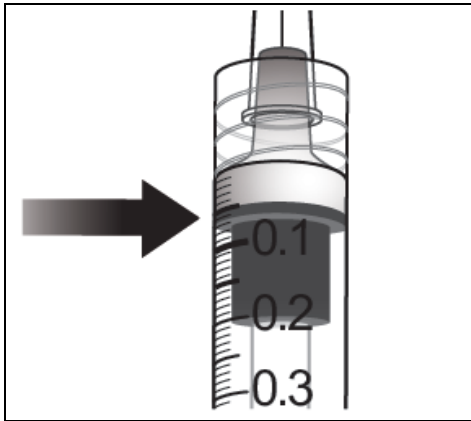


8. Erst vor der Anwendung von Eylea die Kunststoff-Schutzkappe der Nadel entfernen.

9. Die Spritze mit der Nadel nach oben halten und auf Bläschen hin prüfen. Wenn Bläschen zu sehen sind, leicht mit Ihrem Finger gegen die Spritze klopfen, bis die Bläschen nach oben steigen.



10. Um alle Bläschen und überschüssiges Arzneimittel zu entfernen, den Spritzenkolben langsam soweit eindrücken, bis die Kolbenspitze auf derselben Höhe liegt wie die 0,05 ml-Linie auf der Spritze.



11. Durchstechflaschen nur für einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.