

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eylea 40 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient 40 mg d'aflibercept*.

Une seringue préremplie contient 90 microlitres, équivalant à 3,6 mg d'aflibercept. Ceci fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 50 microlitres contenant 2 mg d'aflibercept.

*protéine de fusion consistant en fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine, produite dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

La solution est limpide, incolore à jaune pâle, iso-osmotique.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Eylea est indiqué chez l'adulte dans le traitement de

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1).
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Eylea doit uniquement être administré par injection intravitréenne.

Eylea doit être administré uniquement par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes.

Posologie

Forme humide de la DMLA

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres.

Après la première injection, le traitement est administré mensuellement. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si aucune amélioration sur les paramètres visuels et anatomiques n'est observée à l'issue des trois premières injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Le traitement mensuel est poursuivi jusqu'à l'obtention de résultats visuels et anatomiques stables au cours de trois évaluations mensuelles. La nécessité de poursuivre le traitement devra ensuite être réévaluée.

Si nécessaire, le traitement peut être poursuivi avec une augmentation progressive de l'intervalle entre deux injections afin de maintenir la réponse visuelle et anatomique. Si le traitement a été arrêté, un suivi des paramètres visuels et anatomiques doit être réalisé, et, en cas de dégradation le traitement doit être réinstauré.

Ce suivi doit être généralement assuré lors de la consultation pour l'administration du produit. Dans le cas où l'intervalle entre 2 injections est supérieur à 1 mois, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement en fonction de la réponse du patient, et ce jusqu'au terme du traitement. Ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale n'a été menée avec Eylea.

Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique d'Eylea chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Eylea n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'y a pas d'indication pertinente d'Eylea pour la population pédiatrique dans le cadre de la forme humide de la DMLA et de l'OVCR.

Mode d'administration

Les injections intravitréennes doivent être réalisées par un médecin qualifié et expérimenté dans ce type d'injections, conformément aux bonnes pratiques et aux recommandations en vigueur. De façon générale, il est nécessaire d'assurer une anesthésie et des conditions d'asepsie adéquates, y compris

par l'application d'un antibactérien local à large spectre (ex. povidone iodée sur la zone périoculaire, la paupière et la surface oculaire). La désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) sont recommandés.

L'aiguille pour injection doit être insérée 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrée, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, les patients doivent être suivis pour surveiller une possible élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée consiste par exemple en une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible.

Après l'injection intravitréenne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'endophtalmie (ex. douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).

Chaque seringue préremplie doit uniquement être utilisée pour le traitement d'un seul œil.

La seringue préremplie contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept. Le volume extractible de la seringue (90 microlitres) ne doit pas être utilisé en totalité. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.

L'injection de la totalité du volume de la seringue préremplie pourrait entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air avec le produit excédentaire, appuyer lentement sur le piston pour aligner la base cylindrique de l'extrémité en dôme du piston avec la ligne de dosage noire sur la seringue (équivalent à 50 microlitres c'est-à-dire 2 mg d'aflibercept).

Après injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Pour la manipulation du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif (aflibercept) ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

Inflammation intraoculaire sévère active.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Endophtalmie

Les injections intravitréennes, y compris celles d'aflibercept, ont été associées à des endophtalmies (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques adéquates doivent toujours être utilisées lors de l'administration d'Eylea. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler tout symptôme évocateur d'endophtalmie sans délai pour une prise en charge adéquate.

Élévation de la pression intraoculaire

Des élévations de la pression intraoculaire ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection intravitréenne, y compris après injection d'Eylea (voir rubrique 4.8). Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Eylea tant que la pression intraoculaire est ≥ 30 mmHg). Dans tous les cas, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent donc être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Immunogénicité

Eylea étant une protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés que tout signe ou symptôme d'inflammation intraoculaire doit être signalé, en particulier une douleur, une photophobie, ou une rougeur, qui peuvent être des signes cliniques liés à une hypersensibilité.

Effets systémiques

Des effets indésirables systémiques incluant des événements hémorragiques non oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Il existe un risque théorique que ces événements soient liés à l'inhibition du VEGF.

Autre

Comme avec les autres traitements anti-VEGF intravitréens indiqués dans le traitement de la DMLA et de l'OVCR, il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- La sécurité et l'efficacité du traitement par Eylea administré dans les deux yeux de façon concomitante n'ont pas été étudiées de manière systématique.
- Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la forme humide de la DMLA par un agent anti-VEGF incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est nécessaire lors de l'instauration du traitement par Eylea chez les patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.
- Le traitement ne doit pas être administré aux patients présentant un décollement rhéomatogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.
- Le traitement doit être interrompu en cas de déchirure rétinienne et ne doit pas être repris avant la cicatrisation adéquate de la déchirure.
- Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être repris avant la prochaine injection prévue dans les cas suivants :
 - diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) ≥ 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
 - hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion.
- Le traitement doit être interrompu pendant les 28 jours précédant ou suivant une chirurgie intraoculaire prévue ou réalisée.
- Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 4.6).
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (voir rubrique 4.6).
- L'expérience concernant le traitement des patients présentant une forme ischémique chronique d'OVCR est limitée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques de perte irréversible de la vision liée à une ischémie.
- Les données sur Eylea sont limitées chez les patients présentant une rétinopathie diabétique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation concomitante de la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine et d'Eylea n'a pas été étudiée. Par conséquent, un profil de tolérance n'est pas établi.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aflibercept chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryo-fœtale (voir rubrique 5.3).

Même si l'exposition systémique après administration dans l'œil est très faible, Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'aflibercept est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Eylea n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise en faveur soit de l'interruption de l'allaitement, soit de l'abstention thérapeutique en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Eylea pour la mère.

Fertilité

Les résultats des études menées chez l'animal avec une exposition systémique élevée indiquent que l'aflibercept peut altérer la fertilité chez le mâle et la femelle (voir rubrique 5.3). De tels effets ne sont pas attendus suite à une administration intraoculaire avec une exposition systémique très faible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement par Eylea a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines du fait de possibles troubles visuels temporaires associés soit à l'injection soit à l'examen de l'œil. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Forme humide de la DMLA

Au total, 1 824 patients ont constitué la population sélectionnée pour l'évaluation du profil de tolérance d'Eylea dans les deux études de phase III avec un maximum de 96 semaines d'exposition au médicament, parmi lesquels 1 223 patients ont été traités à la dose de 2 mg.

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'injection ont été observés dans moins de 1 injection intravitréenne d'Eylea sur 1 000. Ils incluaient une endophtalmie, une cataracte traumatique et une élévation passagère de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients traités par Eylea) étaient l'hémorragie conjonctivale (26,7 %), la douleur oculaire (10,3 %), le décollement du vitré (8,4 %), la cataracte (7,9%), des corps flottants vitréens (7,6 %) et l'élévation de la pression intraoculaire (7,2 %).

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

Au total, 317 patients traités par au moins une dose d'Eylea et exposés au traitement sur une durée allant jusqu'à 100 semaines ont constitué la population sélectionnée pour l'évaluation du profil de tolérance dans les deux études de phase III.

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'injection ont été observés lors de 3 injections intravitréennes d'Eylea sur 2 728. Ils incluaient une endophtalmie (voir rubrique 4.4), une cataracte et un décollement du vitré.

Les effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients traités par Eylea) étaient l'hémorragie conjonctivale (15,8 %), l'élévation de la pression intraoculaire (12,9 %), la douleur oculaire (12,6 %), le décollement du vitré (6,9 %), des corps flottants vitréens (5,7 %), l'augmentation de la sécrétion lacrymale (5,0 %) et l'hyperhémie oculaire (5,0 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les données de sécurité décrites ci-dessous incluent tous les effets indésirables issus des études de phase III dans la forme humide de la DMLA et/ou l'OVCR avec une imputabilité possiblement liée à la procédure d'injection ou au médicament.

Les effets indésirables ont été classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon les règles suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des études de phase III dans la forme humide de la DMLA et dans l'OVCR

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité** *	
Affections oculaires	Hémorragie conjonctivale, Douleur oculaire	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien*, Détachement de l'épithélium pigmentaire rétinien*, Dégénérescence de la rétine, Hémorragie du vitré, Cataracte, Cataracte nucléaire, Cataracte sous-capsulaire, Érosion de la cornée, Abrasion de la cornée, Élévation de la pression intraoculaire, Vision trouble, Corps flottants vitréens, Œdème cornéen, Détachement du vitré, Douleurs au point d'injection, Sensation de corps étrangers dans les yeux, Augmentation de la sécrétion lacrymale, Œdème de la paupière, Hémorragie au site d'injection, Hyperhémie conjonctivale, Hyperhémie oculaire	Endophtalmie**, Détachement de la rétine, Déchirure de la rétine, Inflammation de l'iris, Iridocyclite, Cataracte corticale, Opacifications du cristallin, Défaut de l'épithélium cornéen, Irritation au site d'injection, Sensation intraoculaire anormale, Irritation palpébrale, Inflammation de la chambre antérieure	Inflammation vitréenne, Uvéite, Hypopyon

* Affections connues pour être associées à la forme humide de la DMLA. Observées uniquement au cours des études dans la forme humide de la DMLA.

** Endophtalmie à culture positive et culture négative

*** Incluant des réactions allergiques

Description de certains effets indésirables

Dans les études de phase III dans la forme humide de la DMLA, une augmentation de l'incidence des hémorragies conjonctivales chez les patients recevant des agents anti-thrombotiques a été observée. Cette incidence accrue a été comparable entre les patients traités par le ranibizumab et par Eylea. Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF. Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Les ETA, comme définis par les critères de l'APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration), incluent l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou le décès d'origine vasculaire (y compris les décès de cause inconnue). L'incidence dans les études de phase III menées dans la forme humide de la DMLA (VIEW1 et VIEW2) pendant 96 semaines était de 3,3 % (60 sur 1 824) dans le groupe combiné de patients traités par Eylea par rapport à 3,2 % (19 sur 595) chez les patients traités par ranibizumab (voir rubrique 5.1). L'incidence des ETA au cours des études menées dans l'OVCR (GALILEO et COPERNICUS) sur la durée d'étude de 76/100 semaines a été de 0,6 % (2 sur 317) chez les patients traités par au moins une dose d'Eylea contre 1,4 % (2 sur 142) dans le groupe des patients ayant reçu uniquement l'injection simulée.

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec Eylea.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 4 mg ont été administrées de façon mensuelle et des cas isolés de surdosage ont été observés avec 8 mg.

Un surdosage par injection d'un volume trop important peut entraîner une élévation de la pression intraoculaire. Par conséquent, en cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et, si cela est jugé nécessaire par le médecin ayant procédé à l'injection, un traitement adéquat doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmiques/médicaments contre la néovascularisation
Code ATC: S01LA05

L'affibercept est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine.

L'affibercept est produit dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

L'affibercept agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGF-A et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs apparentés.

Mécanisme d'action

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) appartiennent à la famille des facteurs angiogéniques de type VEGF qui agissent comme de puissants facteurs mitogènes et chimiotactiques et favorisent la perméabilité vasculaire des cellules endothéliales. Le VEGF agit par l'intermédiaire de deux récepteurs tyrosine kinase, le VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents sur la surface des cellules endothéliales. Le PlGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est aussi présent sur la surface des leucocytes. L'activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive. Le PlGF peut agir en synergie avec le VEGF-A dans ces processus et est aussi connu pour favoriser l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Forme humide de la DMLA

La forme humide de la DMLA est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne (NVC) pathologique. La fuite de sang et de liquide liée à la NVC peut entraîner une augmentation de l'épaisseur rétinienne ou un œdème de la rétine et/ou une hémorragie sous/intra-rétinienne, provoquant une baisse de l'acuité visuelle.

Chez les patients traités par Eylea (une injection par mois pendant trois mois consécutifs, suivie d'une injection tous les 2 mois), l'épaisseur rétinienne a diminué rapidement après l'instauration du traitement. La taille moyenne de la lésion néovasculaire a également diminué. Ces résultats sont en adéquation avec ceux observés dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg tous les mois.

Dans l'étude VIEW1, des diminutions moyennes de l'épaisseur rétinienne ont été observées en tomographie par cohérence optique (OCT) (réduction respective de -130 et -129 microns à la semaine 52 pour les bras de l'étude Eylea à 2 mg tous les deux mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois). De même, à la semaine 52, dans l'étude VIEW2, des diminutions moyennes de l'épaisseur rétinienne ont été observées en OCT (réduction respective de -149 et -139 microns pour les bras de l'étude Eylea à 2 mg tous les deux mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois).

La réduction de la taille de la lésion néovasculaire et la réduction de l'épaisseur rétinienne ont été généralement maintenues pendant la deuxième année des études.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

Dans l'OVCR, une ischémie rétinienne se produit et déclenche la libération de VEGF, qui à son tour déstabilise les jonctions serrées et favorise la prolifération des cellules endothéliales. L'augmentation du VEGF est associée à la rupture de la barrière hémato-rétinienne. Cette augmentation de la perméabilité vasculaire conduit à la formation d'un œdème rétinien, à une stimulation de la croissance des cellules endothéliales et à une néo-vascularisation.

Chez les patients traités par Eylea (une injection par mois pendant six mois), une réponse régulière, rapide et importante a été observée au niveau morphologique (épaisseur rétinienne centrale [ERC] mesurée par OCT). Les améliorations de l'ERC moyenne se sont maintenues jusqu'à la semaine 24.

L'épaisseur rétinienne mesurée à l'OCT à la semaine 24, par rapport à l'inclusion dans l'étude a été un critère secondaire d'efficacité dans les deux études COPERNICUS et GALILEO. Dans les deux études, la variation moyenne de l'épaisseur rétinienne entre l'inclusion et la semaine 24 a été statistiquement significative et en faveur d'Eylea.

Tableau 2 : Paramètre pharmacodynamique à la semaine 24, à la semaine 52 et à la semaine 76/100 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la Dernière Observation Reportée [DOR]) dans les études COPERNICUS et GALILEO

Critères d'évaluation	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semaines		52 semaines		100 semaines		24 semaines		52 semaines		76 semaines	
	Témoin (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Témoin ^{C)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Témoin ^{C,D)} (n = 65)	Eylea ^{D)} 2 mg (n = 112)	Témoin (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Témoin (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Témoin ^{E)} (n = 67)	Eylea ^{E)} 2 mg (n = 103)
Évolution moyenne de l'épaisseur rétinienne par rapport à l'inclusion	-145	-457	-382	-413	-343	-390	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Différence entre les MMC ^{A,B,C)} (IC à 95 %)		-312 (-389 ; -234)		-28 (-121 ; 64)		-45 (-142 ; 53)		-239 (-286 ; -193)		-167 (-217 ; -118)		-44 (-99 ; 10)
Valeur de <i>p</i>		<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> = 0,5460		<i>p</i> = 0,3661		<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> = 0,1122

A) La différence correspond à la valeur du groupe Eylea 2 mg toutes les 4 semaines (Q4) moins la valeur du groupe témoin

B) MMC : Différence entre les moyennes des moindres carrés et intervalle de confiance (IC) basés sur un modèle ANCOVA utilisant la valeur à l'inclusion dans l'étude comme co-variable et comme facteurs le groupe de traitement, la région (Amérique contre reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique pour l'étude GALILEO) et la catégorie de Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC) en début d'étude (> 20/200 et ≤ 20/200)

C) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe témoin ont pu recevoir Eylea *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 24 et la semaine 52

D) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe témoin et du groupe Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 52 et la semaine 88

E) Dans l'étude GALILEO, les patients du groupe témoin et du groupe Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) toutes les 8 semaines entre la semaine 52 et la semaine 68.

Efficacité et sécurité clinique

Forme humide de la DMLA

La sécurité et l'efficacité d'Eylea ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées par médicament actif chez des patients atteints de DMLA de forme humide. Un total de 2 412 patients a été traité et considéré évaluable en matière d'efficacité (1 817 sous traitement par Eylea) dans les deux études (VIEW1 et VIEW2). Dans chaque étude, les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1:1:1 vers 1 des 4 schémas posologiques :

- 1) 2 mg d'Eylea administrés toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales (Eylea 2Q8) ;
- 2) 2 mg d'Eylea administrés toutes les 4 semaines (Eylea 2Q4) ;
- 3) 0,5 mg d'Eylea administré toutes les 4 semaines (Eylea 0,5Q4) ; et
- 4) 0,5 mg de ranibizumab administré toutes les 4 semaines (ranibizumab 0,5Q4).

Les patients étaient âgés de 49 à 99 ans avec une moyenne d'âge de 76 ans.

Pendant la seconde année des études, les patients ont continué à recevoir la dose qui leur a été affectée au départ par randomisation mais selon un schéma d'administration modifié basé sur l'évaluation des résultats visuels et anatomiques avec, selon le protocole, un intervalle maximal de 12 semaines entre les injections.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients dans la population Per Protocol qui présentaient une stabilisation de la vision. La stabilisation de la vision était définie comme la perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle à la semaine 52 par rapport aux valeurs à l'inclusion dans l'étude.

Dans l'étude VIEW1, à la semaine 52, 95,1 % des patients dans le groupe de traitement Eylea 2Q8 ont présenté un maintien de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4. Le traitement par Eylea s'est révélé non inférieur et cliniquement équivalent au groupe ranibizumab 0,5Q4.

Dans l'étude VIEW2, à la semaine 52, 95,6 % des patients dans le groupe de traitement Eylea 2Q8 ont présenté un maintien de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4. Le traitement par Eylea s'est révélé non inférieur et cliniquement équivalent au groupe ranibizumab 0,5Q4.

Les résultats détaillés de l'analyse combinée des deux études sont présentées dans le tableau et la figure ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité à la semaine 52 (analyse principale) et à la semaine 96 ; données combinées des études VIEW1 et VIEW2^{B)}

Résultat d'efficacité	Eylea 2Q8 ^{E)} (2 mg d'Eylea toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales) (n = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (0,5 mg de ranibizumab toutes les 4 semaines) (n = 595)	
	Semaine 52	Semaine 96 ^{G)}	Semaine 52	Semaine 96 ^{G)}
Nombre moyen d'injections depuis l'inclusion	7,6	11,2	12,3	16,5
Nombre moyen d'injections pendant la deuxième année (Semaine 52 à semaine 96)		4,2		4,7
Proportion de patients avec une acuité visuelle maintenue (perte < 15 lettres de MAVC ^{A)}) (population Per Protocol)	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Différence ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	0,9 % (-1,7 ; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3 ; 3,8) ^{F)}		
Variation moyenne de la MAVC (score ETDRS ^{A)}) par rapport aux valeurs initiales	8,40	7,62	8,74	7,89
Différence entre les variations des moyennes de MC ^{A)} (lettres ETDRS) ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	-0,32 (-1,87 ; 1,23)	-0,25 (-1,98 ; 1,49)		
Proportion de patients qui ont gagné au moins 15 lettres ETDRS par rapport aux valeurs initiales	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Différence ^{C)} (IC à 95%) ^{D)}	-1,5% (-6,8 ; 3,8)	1,8% (-3,5 ; 7,1)		

^{A)} MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

MC : moyennes des moindres carrées dérivées d'ANCOVA

^{B)} Population de l'Ensemble d'Analyse Intégral (EAI), dernière observation reportée (DOR) pour toutes les analyses sauf pour l'analyse de la proportion de patients avec une acuité visuelle maintenue à la semaine 52, déterminée pour la population Per Protocol (PP)

^{C)} La différence est la valeur du groupe Eylea moins la valeur du groupe ranibizumab. Une valeur positive indique un résultat en faveur d'Eylea.

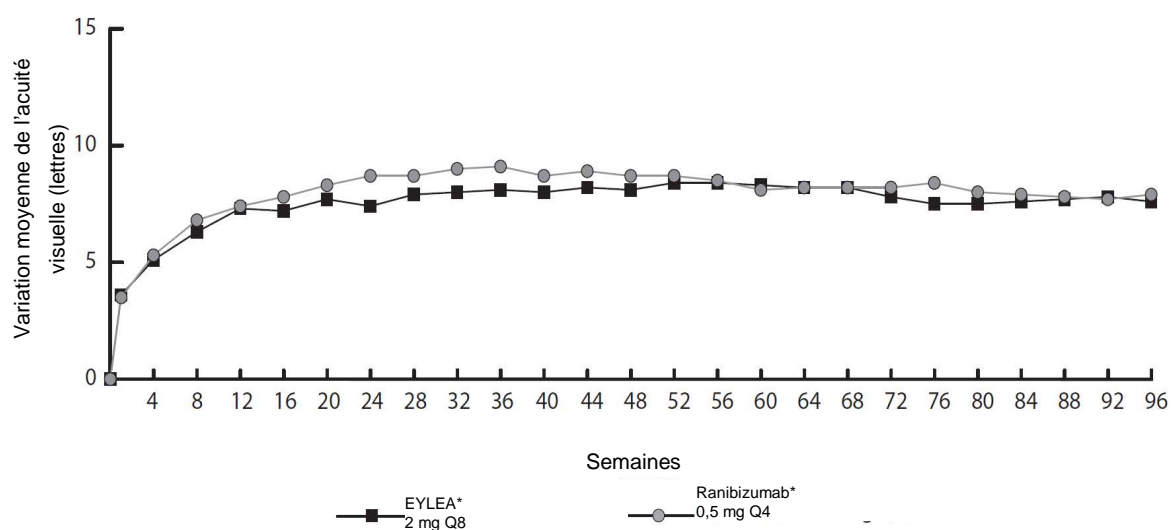
^{D)} Intervalle de confiance (IC) calculé par approximation normale

^{E)} Après une instauration du traitement par trois doses mensuelles

^{F)} Un intervalle de confiance entièrement situé au-dessus de -10 % indique une non-infériorité d'Eylea par rapport au ranibizumab

^{G)} A partir de la semaine 52, tous les groupes ont été traités selon un schéma d'administration modifié selon lequel les patients pouvaient être traités toutes les 4 semaines à toutes les 12 semaines, en fonction de critères de retraitement pré-spécifiés.

Figure 1. Variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion à la semaine 96 pour les données combinées des études VIEW1 et VIEW2



*) De l'inclusion à la semaine 52, Eylea a été administré toutes les 8 semaines après 3 injections initiales mensuelles. De l'inclusion à la semaine 52, le ranibizumab 0,5 mg a été administré toutes les 4 semaines. A partir de la semaine 52, tous les groupes ont été traités selon un schéma d'administration modifié selon lequel les patients pouvaient être traités toutes les 4 semaines à toutes les 12 semaines, en fonction de critères de retraitement pré-spécifiés.

La proportion de patients à la semaine 96 ayant gagné au moins 15 lettres par rapport aux valeurs initiales était de 33,44 % dans le groupe Eylea 2Q8 et de 31,60 % dans le groupe ranibizumab 0,5Q4.

Dans l'analyse des données combinées des études VIEW1 et VIEW2, des variations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées avec Eylea sur le critère d'évaluation secondaire d'efficacité correspondant au questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25). Ces variations étaient similaires à celle observée dans des études publiées, qui correspondait à un gain de 15 lettres de Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC).

Aucune différence cliniquement significative n'a été constatée entre Eylea et le produit de référence, le ranibizumab, au niveau des variations du score total et de ses composites (activités de près, activités de loin et dépendance liée à la vision) du questionnaire NEI VFQ-25 à la semaine 52 par rapport aux valeurs initiales.

Des réductions de la surface moyenne de la NVC ont été observées de façon évidente dans tous les groupes de traitement des deux études.

Les résultats d'efficacité, dans chaque étude et dans l'analyse combinée, de tous les sous-groupes évaluables (ex. âge, sexe, origine ethnique, acuité visuelle à l'entrée dans l'étude, type de lésion, taille de lésion) étaient cohérents avec les résultats observés dans les populations globales.

Dans la seconde année des études, l'efficacité a été généralement maintenue jusqu'à la dernière évaluation à la semaine 96.

Dans la seconde année des études, des injections mensuelles systématiques ont été nécessaires chez 2 à 4% des patients ; un tiers des patients a requis, au moins une fois, deux injections consécutives espacées d'un mois.

Patients âgés

Dans les études cliniques, environ 89 % (1 616 sur 1 817) des patients randomisés dans les groupes Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 63 % (1 139 sur 1 817) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

La sécurité et l'efficacité d'Eylea ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées contre des injections simulées, chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVCR. Au total, 358 patients ont été traités et évaluables en termes d'efficacité (217 sous Eylea) dans les deux études COPERNICUS et GALILEO. Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un ratio de 3:2 en vue de recevoir soit 2 mg d'Eylea toutes les 4 semaines (2Q4) soit des injections simulées toutes les 4 semaines dans le groupe témoin, avec un total de 6 injections.

Après les 6 injections mensuelles, les patients ont reçu le traitement uniquement s'ils remplissaient les critères de retraitement prédéfinis, sauf pour les patients du groupe témoin de l'étude GALILEO qui ont continué à recevoir les injections simulées (témoin-témoin) jusqu'à la semaine 52. À partir de la semaine 52, tous les patients ont eu la possibilité de recevoir le traitement s'ils remplissaient les critères prédéfinis.

L'âge des patients était compris entre 22 et 89 ans, avec une moyenne de 64 ans.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans l'étude.

La variation de l'acuité visuelle à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans l'étude constituait un critère secondaire d'efficacité dans les deux études COPERNICUS et GALILEO.

La différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative et en faveur d'Eylea dans les deux études. Dans ces deux études pivot, l'amélioration maximale de l'acuité visuelle a été atteinte au mois 3 et a été suivie d'une stabilisation de l'effet sur l'acuité visuelle et sur l'épaisseur rétinienne centrale jusqu'au mois 6. La différence statistiquement significative s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

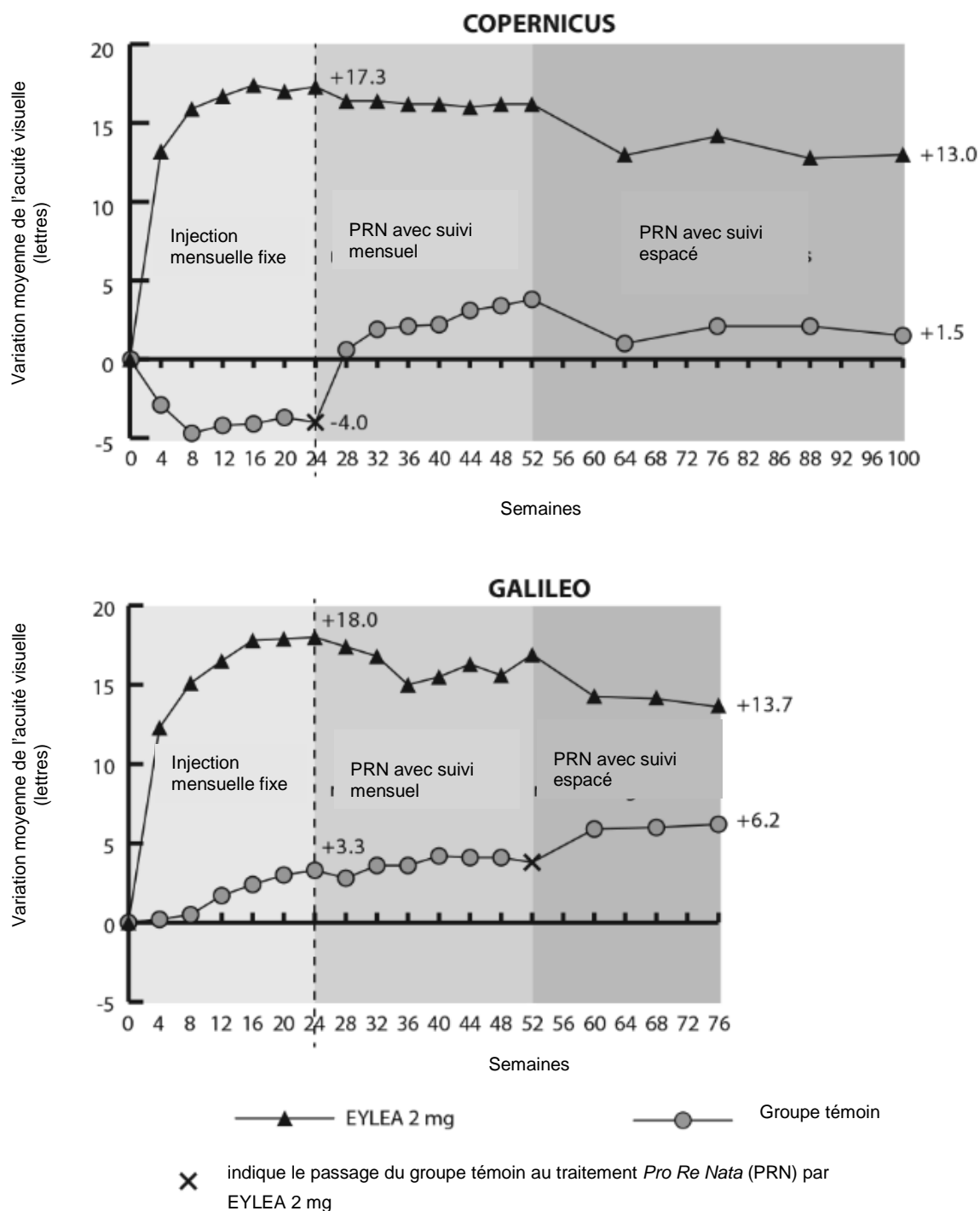
Les résultats détaillés de l'analyse des deux études sont présentés dans le tableau et la figure ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité à la semaine 24, à la semaine 52 et à la semaine 76/100 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR^{C)} dans les études COPERNICUS et GALILEO

Critères d'évaluation de l'efficacité	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semaines		52 semaines		100 semaines		24 semaines		52 semaines		76 semaines	
	Témoin (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Témoin ^{E)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Témoin ^{E,F)} (n = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (n = 114)	Témoin (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Témoin (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Témoin ^{G)} (n = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (n = 103)
Proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC ^{C)} par rapport à l'inclusion	12 %	56 %	30 %	55 %	23,3 %	49,1 %	22 %	60 %	32 %	60 %	29,4 %	57,3 %
Différence pondérée ^{A,B,E)} (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i>		44,8 % (33,0 ; 56,6) <i>p</i> < 0,0001		25,9 % (11,8 ; 40,1) <i>p</i> = 0,0006		26,7 % (13,1 ; 40,3) <i>p</i> = 0,0003		38,3 % (24,4 ; 52,1) <i>p</i> < 0,0001		27,9 % (13,0 ; 42,7) <i>p</i> = 0,0004		28,0 % (13,3 ; 42,6) <i>p</i> = 0,0004
Évolution moyenne de la MAVC mesurée avec l'échelle ETDRS ^{C)} par rapport à l'inclusion (ET)	-4,0 (18,0)	17,3 (12,8)	3,8 (17,1)	16,2 (17,4)	1,5 (17,7)	13,0 (17,7)	3,3 (14,1)	18,0 (12,2)	3,8 (18,1)	16,9 (14,8)	6,2 (17,7)	13,7 (17,8)
Différence entre les MMC ^{A,C,D,E)} (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i>		21,7 (17,4 ; 26,0) <i>p</i> < 0,0001		12,7 (7,7 ; 17,7) <i>p</i> < 0,0001		11,8 (6,7 ; 17,0) <i>p</i> < 0,0001		14,7 (10,8 ; 18,7) <i>p</i> < 0,0001		13,2 (8,2 ; 18,2) <i>p</i> < 0,0001		7,6 (2,1 ; 13,1) <i>p</i> = 0,0070

- A) La différence correspond à la valeur du groupe Eylea 2 mg toutes les 4 semaines (Q4) moins la valeur du groupe témoin
- B) La différence et l'intervalle de confiance (IC) sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction de la région (Amérique contre reste du monde dans l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique dans l'étude GALILEO) et de la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ≤ 20/200)
- C) MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée
ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)
DOR : Dernière Observation Reportée
ET : Ecart Type
MMC : Moyennes des Moindres Carrés dérivées de l'analyse ANCOVA
- D) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteurs le groupe de traitement, la région (Amérique contre reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique pour l'étude GALILEO) et la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ≤ 20/200)
- E) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe témoin ont pu recevoir Eylea *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 24 et la semaine 52
- F) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe témoin et du groupe sous Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 52 et la semaine 88
- G) Dans l'étude GALILEO, les patients du groupe témoin et du groupe sous Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) toutes les 8 semaines entre la semaine 52 et la semaine 68.

Figure 2 : Variation moyenne de l'acuité visuelle entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 selon le groupe de traitement dans les études COPERNICUS et GALILEO (Ensemble d'Analyse Intégral)



La proportion de patients présentant une perfusion rétinienne était élevée dans le groupe Eylea à l'inclusion dans l'étude GALILEO (86,4% ; n = 89). La perfusion à la semaine 24, semaine de l'analyse principale, était de 91,8% (n = 89). Les patients avaient en grande partie pu maintenir leur degré de perfusion jusqu'à la semaine 76 (84,3% ; n = 75). Dans le groupe des injections simulées, 79,4% (n = 54) des patients présentaient une perfusion rétinienne. A la semaine 24, semaine de l'analyse principale, la perfusion était de 85,5% (n = 47). Les patients dans le groupe des injections

simulées sont passés dans le groupe Eylea en fonction de critères prédéfinis à la semaine 52. 83,7% (n = 41) présentaient une perfusion rétinienne à la semaine 52. Les patients ont pu maintenir leur degré de perfusion jusqu'à la semaine 76 (84,0% ; n = 42).

La proportion de patients présentant une perfusion rétinienne était de 67,5% (n = 77) dans le groupe Eylea à l'inclusion dans l'étude COPERNICUS. La perfusion à la semaine 24, semaine de l'analyse principale, était de 87,4% (n = 90). Après la semaine 24, les patients dans le groupe Eylea étaient traités en fonction de critères prédéfinis. A la semaine 100, 76,8% (n = 76) des patients présentaient une perfusion rétinienne. Dans le groupe des injections simulées 68,5% (n = 50) des patients présentaient une perfusion rétinienne à l'inclusion. A la semaine 24, semaine de l'analyse principale, la perfusion était de 58,6% (n = 34). Les patients dans le groupe des injections simulées étaient éligibles à un traitement par Eylea à partir de la semaine 24. La proportion des patients présentant une perfusion rétinienne a augmenté à 83,9% (n = 47) à la semaine 52 et a été en grande partie maintenue jusqu'à la semaine 100 (78% ; n = 39).

L'effet bénéfique du traitement par Eylea sur la fonction visuelle était similaire dans les sous-groupes de patients avec ou sans perfusion rétinienne à l'inclusion.

Dans l'analyse combinée des études GALILEO et COPERNICUS, Eylea a eu un effet cliniquement significatif sur les variations par rapport à l'inclusion du questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25), qui était un critère secondaire prédéfini d'efficacité. L'amplitude de ces variations était similaire à celle dans les études publiées, et correspondait à un gain de 15 lettres de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC).

Les effets du traitement dans tous les sous-groupes évaluables (p. ex., selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'acuité visuelle en début d'étude, le degré de perfusion rétinienne, la durée de l'OVCR) dans chaque étude ont été, de façon générale, comparables aux résultats obtenus dans les populations globales.

Patients âgés

Dans les études sur l'OVCR, environ 52 % (112/217) des patients randomisés dans les groupes traités par Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 18 % (38/217) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre pour tous les sous-groupes de population pédiatrique, des résultats pour des études réalisées avec Eylea dans la forme humide de la DMLA et l'OVCR (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Eylea est administré directement dans le vitré afin d'obtenir une action locale dans l'œil.

Absorption / Distribution

L'aflibercept diffuse lentement de l'œil vers la circulation systémique après administration intravitréenne et est essentiellement observé dans la circulation systémique sous forme de complexe inactif stable avec le VEGF ; cependant, seul l'« aflibercept libre » est capable de se lier au VEGF endogène.

Dans une sous-étude pharmacocinétique sur 6 patients avec des prélèvements fréquents, les concentrations plasmatiques maximales d'aflibercept libre (C_{\max} systémique) étaient basses, avec une moyenne d'environ 0,02 microgramme/ml (concentrations allant de 0 à 0,054) dans les 1 à 3 jours suivant l'injection intravitréenne de 2 mg. Ces concentrations étaient indétectables deux semaines après l'administration chez presque tous les patients. L'aflibercept ne s'accumule pas dans le plasma lorsqu'il est administré par voie intravitréenne toutes les 4 semaines.

La concentration plasmatique maximale moyenne de l'aflibercept libre est environ 50 à 500 fois inférieure à la concentration d'aflibercept nécessaire pour inhiber 50% de l'activité biologique du VEGF systémique dans les modèles animaux. Chez ces derniers, des variations de pression sanguine ont été observées après que les taux d'aflibercept libre circulant ont atteint environ 10 microgrammes/ml, et sont revenues aux valeurs initiales lorsque les concentrations sont retombées à un niveau inférieur à environ 1 microgramme/ml. Après administration intravitréenne de 2 mg aux patients, on considère que la concentration plasmatique maximale moyenne d'aflibercept libre est de plus de 100 fois inférieure à la concentration d'aflibercept qui avait été nécessaire pour parvenir à lier au maximum la moitié du VEGF systémique (2,91 microgrammes/ml) dans une étude sur des volontaires sains. Par conséquent, les effets pharmacodynamiques systémiques tels que les variations de pression sanguine sont peu probables.

Ces résultats pharmacocinétiques ont été confirmés par une sous-étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints d'OVCR (C_{max} moyenne de l'aflibercept libre dans le plasma de 0,046 microgrammes/ml [intervalle : 0 à 0,081 microgrammes/ml] ; concentrations indétectables atteintes en 1 semaine).

Élimination

Eylea étant un traitement à base de protéine, aucune étude sur le métabolisme n'a été menée.

L'aflibercept libre se lie au VEGF pour former un complexe inerte stable. Comme d'autres grosses protéines, l'aflibercept libre et l'aflibercept lié sont censés être éliminés par catabolisme protéolytique.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a été menée avec Eylea.

L'analyse pharmacocinétique des patients de l'étude VIEW2, parmi lesquels 40 % souffraient d'insuffisance rénale (24 % légère, 15 % modérée et 1 % sévère), n'a révélé aucune différence des concentrations plasmatiques de médicament actif après administration intravitréenne toutes les 4 ou 8 semaines.

Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints d'OVCR dans l'étude GALILEO.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées chez l'animal qu'à des niveaux d'exposition systémique considérés comme nettement supérieurs à l'exposition maximale observée chez l'homme après une administration intravitréenne à la dose clinique prévue. Ces effets ont de ce fait peu de signification clinique.

Des érosions et des ulcérations de l'épithélium respiratoire dans les cornets nasaux chez les singes traités par aflibercept par voie intravitréenne ont été observées à des expositions systémiques supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme. L'exposition systémique basée sur la C_{max} et l'ASC pour l'aflibercept libre était respectivement environ 200 et 700 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. À la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) de 0,5 mg/œil chez les singes, l'exposition systémique était respectivement 42 et 56 fois supérieure basée sur la C_{max} et l'ASC.

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel mutagène ou cancérogène de l'aflibercept.

Un effet de l'aflibercept sur le développement intra-utérin a été mis en évidence dans les études sur le développement embryono-fœtal menées sur des lapines en gestation après administration intraveineuse (3 à 60 mg/kg) et sous-cutanée (0,1 à 1 mg/kg). La NOAEL maternelle était respectivement de 3 mg/kg ou 1 mg/kg. La NOAEL concernant le développement n'a pas été déterminée. À la dose de 0,1 mg/kg, l'exposition systémique fondée sur la C_{max} et l'ASC cumulée pour l'aflibercept libre était respectivement environ 17 et 10 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une injection intravitréenne de 2 mg.

Les effets sur la fertilité chez le mâle et la femelle ont été évalués dans le cadre d'une étude sur 6 mois chez le singe recevant une administration intraveineuse d'aflibercept à des doses allant de 3 à 30 mg/kg. Une absence ou une irrégularité des menstruations associée à des altérations des niveaux d'hormones reproductives femelles et des modifications dans la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes ont été observées à toutes les doses testées. En se fondant sur la C_{max} et l'ASC pour l'aflibercept libre observées à une dose intraveineuse de 3 mg/kg, les expositions systémiques étaient respectivement environ 4 900 et 1 500 fois supérieures par rapport à l'exposition observée chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. Toutes les modifications étaient réversibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20

Phosphate monosodique monohydraté (pour l'ajustement du pH)

Phosphate disodique heptahydraté (pour l'ajustement du pH)

Chlorure de sodium

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son blister et dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Avant l'utilisation, le blister d'Eylea non ouvert peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 24 heures maximum. Après l'ouverture du blister, respecter des conditions d'asepsie.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

90 microlitres de solution en seringue préremplie (en verre de type I) marquée par une ligne de dosage noire, munie d'un bouchon-piston (élastomère) et d'un adaptateur Luer lock avec un capuchon à son extrémité (élastomère). Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La seringue préremplie est à usage unique exclusivement.

Ne pas ouvrir le blister contenant la seringue préremplie stérile en dehors de la salle d'administration prévue à cet effet.

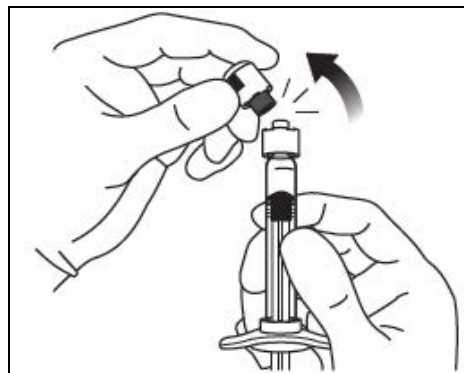
La seringue préremplie contenant un volume plus important (90 microlitres) que la dose recommandée (50 microlitres), une partie du volume contenu dans la seringue doit être éliminée avant l'administration.

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

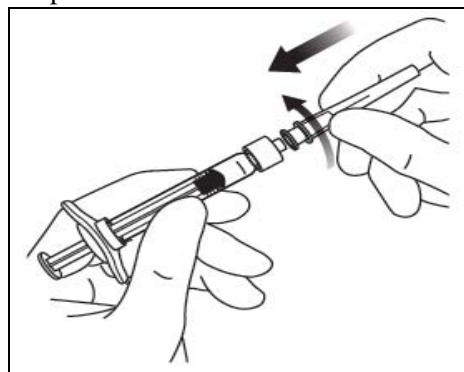
Pour l'injection intravitréenne, une aiguille d'injection de 30 G x 13 mm doit être utilisée.

Mode d'emploi de la seringue préremplie :

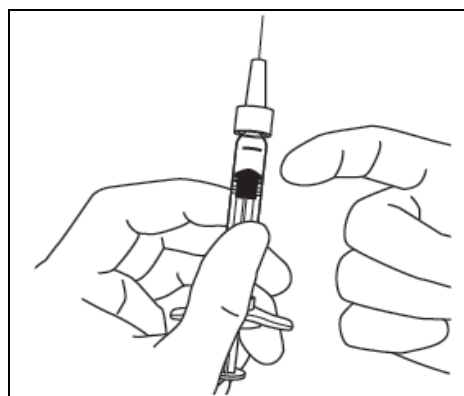
1. Dès que tout est prêt pour l'administration d'Eylea, ouvrir l'emballage extérieur et en retirer le blister stérilisé. Ouvrir délicatement le blister en garantissant la stérilité de son contenu. Conserver la seringue sur un plateau stérile jusqu'au moment de l'assemblage.
2. Retirer de manière aseptique la seringue du blister stérilisé.
3. Pour retirer le capuchon de la seringue, maintenir la seringue d'une main tout en utilisant l'autre main pour saisir le capuchon de la seringue entre le pouce et l'index. Remarque : tirer (ne pas tourner ou tordre) le capuchon de la seringue.



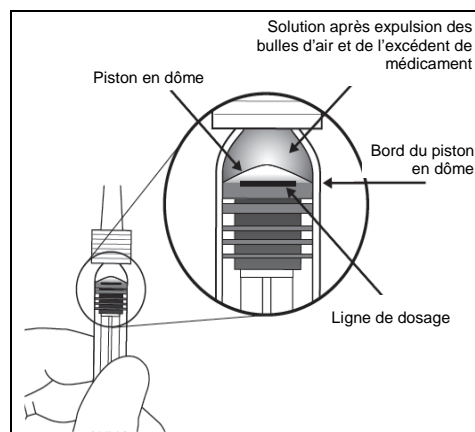
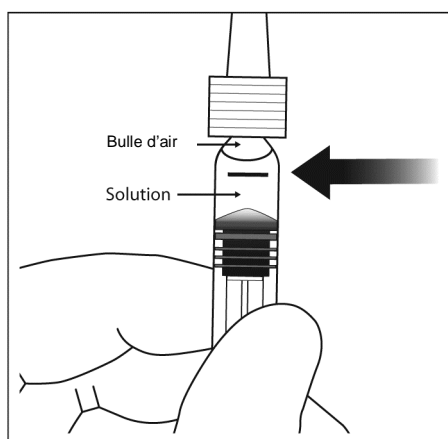
4. Pour éviter de compromettre la stérilité du produit, ne pas tirer le piston vers l'arrière.
5. Fixer fermement, de manière aseptique, l'aiguille d'injection sur l'extrémité Luer lock de la seringue par un mouvement de rotation.



6. Retirer le capuchon de protection en plastique.
7. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.



8. Pour éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament, appuyer lentement sur le piston pour aligner la base cylindrique de l'extrémité en dôme du piston avec la ligne de dosage noire sur la seringue (équivalant à 50 microlitres).



9. Cette seringue préremplie est à usage unique exclusivement.
 Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer Pharma AG
 D-13342 Berlin
 Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/797/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 novembre 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eylea 40 mg/ml, solution injectable en flacon

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution injectable contient 40 mg d'aflibercept*.

Chaque flacon contient 100 microlitres, équivalant à 4 mg d'aflibercept. Ceci fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 50 microlitres contenant 2 mg d'aflibercept.

*protéine de fusion consistant en fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine, produite dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection)

La solution est limpide, incolore à jaune pâle, iso-osmotique.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Eylea est indiqué chez l'adulte dans le traitement de

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) (voir rubrique 5.1).
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Eylea doit uniquement être administré par injection intravitréenne.

Eylea doit être administré uniquement par des médecins qualifiés, expérimentés dans l'administration d'injections intravitréennes.

Posologie

Forme humide de la DMLA

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'aflibercept, correspondant à 50 microlitres.

A l'instauration du traitement, Eylea est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs suivi d'une injection tous les 2 mois. Il n'est pas nécessaire de réaliser des visites de suivi entre les injections.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques. Dans ce cas, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement et ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

La dose recommandée d'Eylea est de 2 mg d'affibercept, correspondant à 50 microlitres.

Après la première injection, le traitement est administré mensuellement. L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si aucune amélioration sur les paramètres visuels et anatomiques n'est observée à l'issue des trois premières injections, la poursuite du traitement n'est pas recommandée.

Le traitement mensuel est poursuivi jusqu'à l'obtention de résultats visuels et anatomiques stables au cours de trois évaluations mensuelles. La nécessité de poursuivre le traitement devra ensuite être réévaluée.

Si nécessaire, le traitement peut être poursuivi avec une augmentation progressive de l'intervalle entre deux injections afin de maintenir la réponse visuelle et anatomique. Si le traitement a été arrêté, un suivi des paramètres visuels et anatomiques doit être réalisé, et en cas de dégradation le traitement doit être réinstauré.

Ce suivi doit être généralement assuré lors de la consultation pour l'administration du produit. Dans le cas où l'intervalle entre 2 injections est supérieur à 1 mois, le calendrier de suivi doit être déterminé par le médecin administrant le traitement en fonction de la réponse du patient, et ce jusqu'au terme du traitement. Ces visites de suivi peuvent être plus fréquentes que les injections programmées.

Populations particulières

Insuffisance hépatique et/ou rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et/ou rénale n'a été menée avec Eylea.

Les données actuellement disponibles ne suggèrent pas un besoin d'adaptation posologique d'Eylea chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients âgés

Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Eylea n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Il n'y a pas d'indication pertinente d'Eylea pour la population pédiatrique dans le cadre de la forme humide de la DMLA et de l'OVCR.

Mode d'administration

Les injections intravitréennes doivent être réalisées par un médecin qualifié et expérimenté dans ce type d'injections, conformément aux bonnes pratiques et aux recommandations en vigueur. De façon générale, il est nécessaire d'assurer une anesthésie et des conditions d'asepsie adéquates, y compris par l'application d'un antibactérien local à large spectre (ex. povidone iodée sur la zone périoculaire,

la paupière et la surface oculaire). La désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles, l'utilisation d'un champ stérile et d'un spéculum à paupières stérile (ou équivalent) sont recommandés.

L'aiguille pour injection doit être insérée 3,5-4,0 mm en arrière du limbe dans la cavité vitrénne, en évitant le méridien horizontal et en visant le centre du globe oculaire. Le volume de 0,05 ml peut alors être injecté ; un point d'injection scléral différent doit être utilisé lors des injections ultérieures.

Immédiatement après l'injection intravitrénne, les patients doivent être suivis pour surveiller une possible élévation de la pression intraoculaire. Une surveillance appropriée consiste par exemple en une surveillance de la perfusion de la tête du nerf optique ou une tonométrie. Si nécessaire, un équipement stérile de paracentèse doit être disponible.

Après l'injection intravitrénne, les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler sans délai tout symptôme évocateur d'endophtalmie (ex. douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).

Chaque flacon doit uniquement être utilisé pour le traitement d'un seul œil.

Le flacon contient plus que la dose recommandée de 2 mg d'aflibercept. Le volume extractible du flacon (100 microlitres) ne doit pas être utilisé en totalité. Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.

L'injection de la totalité du volume du flacon pourrait entraîner un surdosage. Pour éliminer les bulles d'air avec le produit excédentaire, appuyer lentement sur le piston pour aligner la base cylindrique de l'extrémité en dôme du piston avec la ligne de dosage noire sur la seringue (équivalent à 50 microlitres c'est-à-dire 2 mg d'aflibercept).

Après injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Pour la manipulation du médicament, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif (aflibercept) ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

Infection oculaire ou périoculaire active ou suspectée.

Inflammation intraoculaire sévère active.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Endophtalmie

Les injections intravitrénnes, y compris celles d'aflibercept, ont été associées à des endophtalmies (voir rubrique 4.8). Des techniques d'injection aseptiques adéquates doivent toujours être utilisées lors de l'administration d'Eylea. Les patients doivent être informés qu'ils doivent signaler tout symptôme évocateur d'endophtalmie sans délai pour une prise en charge adéquate.

Élévation de la pression intraoculaire

Des élévations de la pression intraoculaire ont été observées dans les 60 minutes suivant l'injection intravitrénne, y compris après injection d'Eylea (voir rubrique 4.8). Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé (ne pas injecter Eylea tant que la pression intraoculaire est ≥ 30 mmHg). Dans tous les cas, la pression intraoculaire ainsi que la perfusion de la tête du nerf optique doivent donc être surveillées et prises en charge de manière appropriée.

Immunogénicité

Eylea étant une protéine thérapeutique, il existe un risque d'immunogénicité (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés que tout signe ou symptôme d'inflammation intraoculaire doit être

signalé, en particulier une douleur, une photophobie, ou une rougeur, qui peuvent être des signes cliniques liés à une hypersensibilité.

Effets systémiques

Des effets indésirables systémiques incluant des événements hémorragiques non oculaires et des événements thromboemboliques artériels ont été rapportés après injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF. Il existe un risque théorique que ces événements soient liés à l'inhibition du VEGF.

Autre

Comme avec les autres traitements anti-VEGF intravitréens indiqués dans le traitement de la DMLA et de l'OVCR, il convient de prendre en compte les éléments suivants :

- La sécurité et l'efficacité du traitement par Eylea administré dans les deux yeux de façon concomitante n'ont pas été étudiées de manière systématique.
- Les facteurs de risque associés au développement d'une déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien lors du traitement de la forme humide de la DMLA par un agent anti-VEGF incluent un décollement étendu et/ou profond de l'épithélium pigmentaire rétinien. La prudence est nécessaire lors de l'instauration du traitement par Eylea chez les patients présentant ces facteurs de risque de déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien.
- Le traitement ne doit pas être administré aux patients présentant un décollement rhégmotogène de la rétine ou des trous maculaires de stade 3 ou 4.
- Le traitement doit être interrompu en cas de déchirure rétinienne et ne doit pas être repris avant la cicatrisation adéquate de la déchirure.
- Le traitement doit être interrompu et ne doit pas être repris avant la prochaine injection prévue dans les cas suivants :
 - diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) \geq 30 lettres par rapport à la dernière évaluation de l'acuité visuelle ;
 - hémorragie sous-rétinienne impliquant le centre de la fovéa ou lorsque la taille de l'hémorragie est supérieure ou égale à 50 % de la surface totale de la lésion.
- Le traitement doit être interrompu pendant les 28 jours précédant ou suivant une chirurgie intraoculaire prévue ou réalisée.
- Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 4.6).
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (voir rubrique 4.6).
- L'expérience concernant le traitement des patients présentant une forme ischémique chronique d'OVCR est limitée. Le traitement n'est pas recommandé chez les patients présentant des signes cliniques de perte irréversible de la vision liée à une ischémie.
- Les données sur Eylea sont limitées chez les patients présentant une rétinopathie diabétique.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'utilisation concomitante de la thérapie photodynamique (PDT) par la vertéporfine et d'Eylea n'a pas été étudiée. Par conséquent, un profil de tolérance n'est pas établi.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière injection intravitréenne d'aflibercept (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'aflibercept chez la femme enceinte.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryo-fœtale (voir rubrique 5.3).

Même si l'exposition systémique après administration dans l'œil est très faible, Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si l'aflibercept est excrété dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Eylea n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Une décision doit être prise en faveur soit de l'interruption de l'allaitement, soit de l'abstention thérapeutique en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Eylea pour la mère.

Fertilité

Les résultats des études menées chez l'animal avec une exposition systémique élevée indiquent que l'aflibercept peut altérer la fertilité chez le mâle et la femelle (voir rubrique 5.3). De tels effets ne sont pas attendus suite à une administration intraoculaire avec une exposition systémique très faible.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le traitement par Eylea a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines du fait de possibles troubles visuels temporaires associés soit à l'injection soit à l'examen de l'œil. Les patients ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Forme humide de la DMLA

Au total, 1 824 patients ont constitué la population sélectionnée pour l'évaluation du profil de tolérance d'Eylea dans les deux études de phase III avec un maximum de 96 semaines d'exposition au médicament, parmi lesquels 1 223 patients ont été traités à la dose de 2 mg.

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'injection ont été observés dans moins de 1 injection intravitréenne d'Eylea sur 1 000. Ils incluaient une endophtalmie, une cataracte traumatique et une élévation passagère de la pression intraoculaire (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients traités par Eylea) étaient l'hémorragie conjonctivale (26,7 %), la douleur oculaire (10,3 %), le décollement du vitré (8,4 %), la cataracte (7,9%), des corps flottants vitréens (7,6 %) et l'élévation de la pression intraoculaire (7,2 %).

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

Au total, 317 patients traités par au moins une dose d'Eylea et exposés au traitement sur une durée allant jusqu'à 100 semaines ont constitué la population sélectionnée pour l'évaluation du profil de tolérance dans les deux études de phase III.

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'injection ont été observés lors de 3 injections intravitréennes d'Eylea sur 2 728. Ils incluaient une endophtalmie (voir rubrique 4.4), une cataracte et un décollement du vitré.

Les effets indésirables les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients traités par Eylea) étaient l'hémorragie conjonctivale (15,8 %), l'élévation de la pression intraoculaire (12,9 %), la douleur oculaire (12,6 %), le décollement du vitré (6,9 %), des corps flottants vitréens (5,7 %), l'augmentation de la sécrétion lacrymale (5,0 %) et l'hyperhémie oculaire (5,0 %).

Liste tabulée des effets indésirables

Les données de sécurité décrites ci-dessous incluent tous les effets indésirables issus des études de phase III dans la forme humide de la DMLA et/ou l'OVCR avec une imputabilité possiblement liée à la procédure d'injection ou au médicament.

Les effets indésirables ont été classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon les règles suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés au cours des études de phase III dans la forme humide de la DMLA et dans l'OVCR

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité** *	
Affections oculaires	Hémorragie conjonctivale, Douleur oculaire	Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien*, Détachement de l'épithélium pigmentaire rétinien*, Dégénérescence de la rétine, Hémorragie du vitré, Cataracte, Cataracte nucléaire, Cataracte sous-capsulaire, Érosion de la cornée, Abrasion de la cornée, Élévation de la pression intraoculaire, Vision trouble, Corps flottants vitréens, Œdème cornéen, Détachement du vitré, Douleurs au point d'injection, Sensation de corps étrangers dans les yeux, Augmentation de la sécrétion lacrymale, Œdème de la paupière, Hémorragie au site d'injection, Hyperhémie conjonctivale, Hyperhémie oculaire	Endophtalmie**, Détachement de la rétine, Déchirure de la rétine, Inflammation de l'iris, Iridocyclite, Cataracte corticale, Opacifications du cristallin, Défaut de l'épithélium cornéen, Irritation au site d'injection, Sensation intraoculaire anormale, Irritation palpébrale, Inflammation de la chambre antérieure	Inflammation vitréenne, Uvéite, Hypopyon

* Affections connues pour être associées à la forme humide de la DMLA. Observées uniquement au cours des études dans la forme humide de la DMLA.

** Endophtalmie à culture positive et culture négative

*** Incluant des réactions allergiques

Description de certains effets indésirables

Dans les études de phase III dans la forme humide de la DMLA, une augmentation de l'incidence des hémorragies conjonctivales chez les patients recevant des agents anti-thrombotiques a été observée. Cette incidence accrue a été comparable entre les patients traités par le ranibizumab et par Eylea.

Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables potentiellement liés à l'inhibition systémique du VEGF. Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels suite à l'utilisation intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF.

Les ETA, comme définis par les critères de l'APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration), incluent l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou le décès d'origine vasculaire (y compris les décès de cause inconnue). L'incidence dans les études de phase III menées dans la forme humide de la DMLA (VIEW1 et VIEW2) pendant 96 semaines était de 3,3 % (60 sur 1 824) dans le groupe combiné de patients traités par Eylea par rapport à 3,2 % (19 sur 595) chez les patients traités par ranibizumab (voir rubrique 5.1).

L'incidence des ETA au cours des études menées dans l'OVCR (GALILEO et COPERNICUS) sur la durée d'étude de 76/100 semaines a été de 0,6 % (2 sur 317) chez les patients traités par au moins une dose d'Eylea contre 1,4 % (2 sur 142) dans le groupe des patients ayant reçu uniquement l'injection simulée.

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité avec Eylea.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V*.

4.9 Surdosage

Dans les essais cliniques, des doses allant jusqu'à 4 mg ont été administrées de façon mensuelle et des cas isolés de surdosage ont été observés avec 8 mg.

Un surdosage par injection d'un volume trop important peut entraîner une élévation de la pression intraoculaire. Par conséquent, en cas de surdosage, la pression intraoculaire doit être surveillée et, si cela est jugé nécessaire par le médecin ayant procédé à l'injection, un traitement adéquat doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmiques/médicaments contre la néovascularisation
Code ATC: S01LA05

L'affibercept est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine.

L'affibercept est produit dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant.

L'affibercept agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGF-A et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs apparentés.

Mécanisme d'action

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) appartiennent à la famille des facteurs angiogéniques de type VEGF qui agissent comme de puissants facteurs mitogènes et chimiotactiques et favorisent la perméabilité vasculaire des cellules endothéliales. Le VEGF agit par l'intermédiaire de deux récepteurs tyrosine kinase, le VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents sur la surface des cellules endothéliales. Le PlGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est aussi présent sur la surface des leucocytes. L'activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive. Le PlGF peut agir en synergie avec le VEGF-A dans ces processus et est aussi connu pour favoriser l'infiltration leucocytaire et l'inflammation vasculaire.

Effets pharmacodynamiques

Forme humide de la DMLA

La forme humide de la DMLA est caractérisée par une néovascularisation choroïdienne (NVC) pathologique. La fuite de sang et de liquide liée à la NVC peut entraîner une augmentation de l'épaisseur rétinienne ou un œdème de la rétine et/ou une hémorragie sous/intra-rétinienne, provoquant une baisse de l'acuité visuelle.

Chez les patients traités par Eylea (une injection par mois pendant trois mois consécutifs, suivie d'une injection tous les 2 mois), l'épaisseur rétinienne a diminué rapidement après l'instauration du traitement. La taille moyenne de la lésion néovasculaire a également diminué. Ces résultats sont en adéquation avec ceux observés dans le groupe ranibizumab à 0,5 mg tous les mois.

Dans l'étude VIEW1, des diminutions moyennes de l'épaisseur rétinienne ont été observées en tomographie par cohérence optique (OCT) (réduction respective de -130 et -129 microns à la semaine 52 pour les bras de l'étude Eylea à 2 mg tous les deux mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois). De même, à la semaine 52, dans l'étude VIEW2, des diminutions moyennes de l'épaisseur rétinienne ont été observées en OCT (réduction respective de -149 et -139 microns pour les bras de l'étude Eylea à 2 mg tous les deux mois et ranibizumab à 0,5 mg tous les mois).

La réduction de la taille de la lésion néovasculaire et la réduction de l'épaisseur rétinienne ont été généralement maintenues pendant la deuxième année des études.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

Dans l'OVCR, une ischémie rétinienne se produit et déclenche la libération de VEGF, qui à son tour déstabilise les jonctions serrées et favorise la prolifération des cellules endothéliales. L'augmentation du VEGF est associée à la rupture de la barrière hémato-rétinienne. Cette augmentation de la perméabilité vasculaire conduit à la formation d'un œdème rétinien, à une stimulation de la croissance des cellules endothéliales et à une néo-vascularisation.

Chez les patients traités par Eylea (une injection par mois pendant six mois), une réponse régulière, rapide et importante a été observée au niveau morphologique (épaisseur rétinienne centrale [ERC] mesurée par OCT). Les améliorations de l'ERC moyenne se sont maintenues jusqu'à la semaine 24.

L'épaisseur rétinienne mesurée à l'OCT à la semaine 24, par rapport à l'inclusion dans l'étude a été un critère secondaire d'efficacité dans les deux études COPERNICUS et GALILEO. Dans les deux études, la variation moyenne de l'épaisseur rétinienne entre l'inclusion et la semaine 24 a été statistiquement significative et en faveur d'Eylea.

Tableau 2 : Paramètre pharmacodynamique à la semaine 24, à la semaine 52 et à la semaine 76/100 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la Dernière Observation Reportée [DOR]) dans les études COPERNICUS et GALILEO

Critères d'évaluation	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semaines		52 semaines		100 semaines		24 semaines		52 semaines		76 semaines	
	Témoin (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Témoin ^{C)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Témoin ^{C,D)} (n = 65)	Eylea ^{D)} 2 mg (n = 112)	Témoin (n = 67)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Témoin (n = 67)	Eylea 2 mg (n = 103)	Témoin ^{E)} (n = 67)	Eylea ^{E)} 2 mg (n = 103)
Évolution moyenne de l'épaisseur rétinienne par rapport à l'inclusion	-145	-457	-382	-413	-343	-390	-169	-449	-219	-424	-306	-389
Différence entre les MMC ^{A,B,C)} (IC à 95 %)		-312 (-389 ; -234)		-28 (-121 ; 64)		-45 (-142 ; 53)		-239 (-286 ; -193)		-167 (-217 ; -118)		-44 (-99 ; 10)
Valeur de <i>p</i>		<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> = 0,5460		<i>p</i> = 0,3661		<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> = 0,1122

A) La différence correspond à la valeur du groupe Eylea 2 mg toutes les 4 semaines (Q4) moins la valeur du groupe témoin

B) MMC : Différence entre les moyennes des moindres carrés et intervalle de confiance (IC) basés sur un modèle ANCOVA utilisant la valeur à l'inclusion dans l'étude comme co-variable et comme facteurs le groupe de traitement, la région (Amérique contre reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique pour l'étude GALILEO) et la catégorie de Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC) en début d'étude (> 20/200 et ≤ 20/200)

C) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe témoin ont pu recevoir Eylea *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 24 et la semaine 52

D) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe témoin et du groupe Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 52 et la semaine 88

E) Dans l'étude GALILEO, les patients du groupe témoin et du groupe Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) toutes les 8 semaines entre la semaine 52 et la semaine 68.

Efficacité et sécurité clinique

Forme humide de la DMLA

La sécurité et l'efficacité d'Eylea ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées par médicament actif chez des patients atteints de DMLA de forme humide. Un total de 2 412 patients a été traité et considéré évaluable en matière d'efficacité (1 817 sous traitement par Eylea) dans les deux études (VIEW1 et VIEW2). Dans chaque étude, les patients ont été randomisés selon un ratio de 1:1:1:1 vers 1 des 4 schémas posologiques :

- 1) 2 mg d'Eylea administrés toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales (Eylea 2Q8) ;
- 2) 2 mg d'Eylea administrés toutes les 4 semaines (Eylea 2Q4) ;
- 3) 0,5 mg d'Eylea administré toutes les 4 semaines (Eylea 0,5Q4) ; et
- 4) 0,5 mg de ranibizumab administré toutes les 4 semaines (ranibizumab 0,5Q4).

Les patients étaient âgés de 49 à 99 ans avec une moyenne d'âge de 76 ans.

Pendant la seconde année des études, les patients ont continué à recevoir la dose qui leur a été affectée au départ par randomisation mais selon un schéma d'administration modifié basé sur l'évaluation des résultats visuels et anatomiques avec, selon le protocole, un intervalle maximal de 12 semaines entre les injections.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients dans la population Per Protocol qui présentaient une stabilisation de la vision. La stabilisation de la vision était définie comme la perte de moins de 15 lettres d'acuité visuelle à la semaine 52 par rapport aux valeurs à l'inclusion dans l'étude.

Dans l'étude VIEW1, à la semaine 52, 95,1 % des patients dans le groupe de traitement Eylea 2Q8 ont présenté un maintien de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4. Le traitement par Eylea s'est révélé non inférieur et cliniquement équivalent au groupe ranibizumab 0,5Q4.

Dans l'étude VIEW2, à la semaine 52, 95,6 % des patients dans le groupe de traitement Eylea 2Q8 ont présenté un maintien de leur vision par rapport à 94,4 % des patients dans le groupe ranibizumab 0,5Q4. Le traitement par Eylea s'est révélé non inférieur et cliniquement équivalent au groupe ranibizumab 0,5Q4.

Les résultats détaillés de l'analyse combinée des deux études sont présentées dans le tableau et la figure ci-dessous.

Tableau 3 : Résultats d'efficacité à la semaine 52 (analyse principale) et à la semaine 96 ; données combinées des études VIEW1 et VIEW2^{B)}

Résultat d'efficacité	Eylea 2Q8 ^{E)} (2 mg d'Eylea toutes les 8 semaines après 3 doses mensuelles initiales) (n = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (0,5 mg de ranibizumab toutes les 4 semaines) (n = 595)	
	Semaine 52	Semaine 96 ^{G)}	Semaine 52	Semaine 96 ^{G)}
Nombre moyen d'injections depuis l'inclusion	7,6	11,2	12,3	16,5
Nombre moyen d'injections pendant la deuxième année (Semaine 52 à semaine 96)		4,2		4,7
Proportion de patients avec une acuité visuelle maintenue (perte < 15 lettres de MAVC ^{A)}) (population Per Protocol)	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Différence ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	0,9 % (-1,7 ; 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3 ; 3,8) ^{F)}		
Variation moyenne de la MAVC (score ETDRS ^{A)}) par rapport aux valeurs initiales	8,40	7,62	8,74	7,89
Différence entre les variations des moyennes de MC ^{A)} (lettres ETDRS) ^{C)} (IC à 95 %) ^{D)}	-0,32 (-1,87 ; 1,23)	-0,25 (-1,98 ; 1,49)		
Proportion de patients qui ont gagné au moins 15 lettres ETDRS par rapport aux valeurs initiales	30,97%	33,44%	32,44%	31,60%
Différence ^{C)} (IC à 95%) ^{D)}	-1,5% (-6,8 ; 3,8)	1,8% (-3,5 ; 7,1)		

^{A)} MAVC : meilleure acuité visuelle corrigée

ETDRS : *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

MC : moyennes des moindres carrés dérivées d'ANCOVA

^{B)} Population de l'Ensemble d'Analyse Intégral (EAI), dernière observation reportée (DOR) pour toutes les analyses sauf pour l'analyse de la proportion de patients avec une acuité visuelle maintenue à la semaine 52, déterminée pour la population Per Protocol (PP)

^{C)} La différence est la valeur du groupe Eylea moins la valeur du groupe ranibizumab. Une valeur positive indique un résultat en faveur d'Eylea.

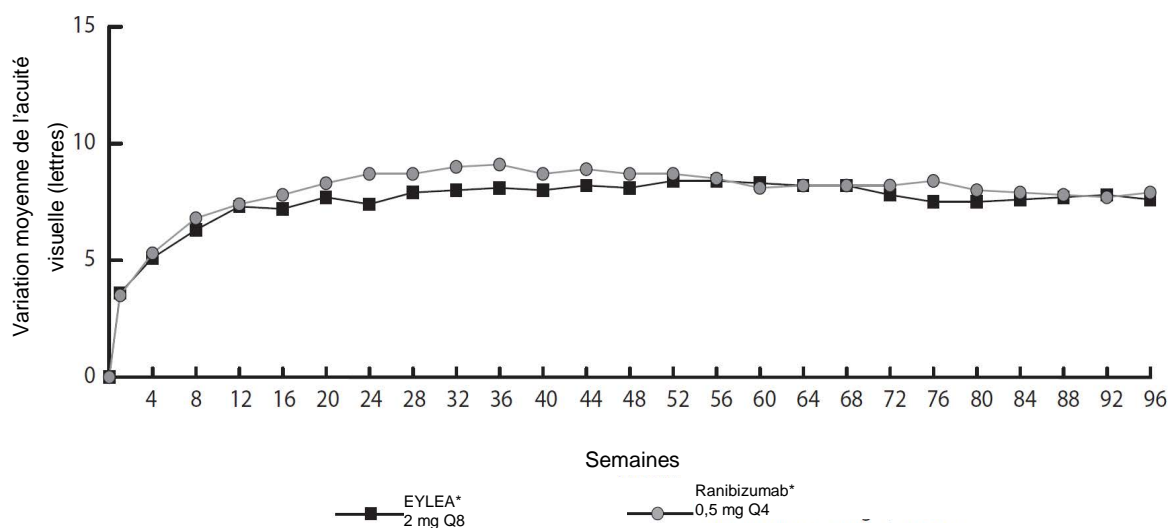
^{D)} Intervalle de confiance (IC) calculé par approximation normale

^{E)} Après une instauration du traitement par trois doses mensuelles

^{F)} Un intervalle de confiance entièrement situé au-dessus de -10 % indique une non-infériorité d'Eylea par rapport au ranibizumab

^{G)} A partir de la semaine 52, tous les groupes ont été traités selon un schéma d'administration modifié selon lequel les patients pouvaient être traités toutes les 4 semaines à toutes les 12 semaines, en fonction de critères de retraitement pré-spécifiés.

Figure 1. Variation moyenne de l'acuité visuelle par rapport aux valeurs initiales à l'inclusion à la semaine 96 pour les données combinées des études VIEW1 et VIEW2



*) De l'inclusion à la semaine 52, Eylea a été administré toutes les 8 semaines après 3 injections initiales mensuelles. De l'inclusion à la semaine 52, le ranibizumab 0,5 mg a été administré toutes les 4 semaines. A partir de la semaine 52, tous les groupes ont été traités selon un schéma d'administration modifié selon lequel les patients pouvaient être traités toutes les 4 semaines à toutes les 12 semaines, en fonction de critères de retraitement pré-spécifiés.

La proportion de patients à la semaine 96 ayant gagné au moins 15 lettres par rapport aux valeurs initiales était de 33,44 % dans le groupe Eylea 2Q8 et de 31,60 % dans le groupe ranibizumab 0,5Q4.

Dans l'analyse des données combinées des études VIEW1 et VIEW2, des variations cliniquement significatives par rapport aux valeurs initiales ont été observées avec Eylea sur le critère d'évaluation secondaire d'efficacité correspondant au questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25). Ces variations étaient similaires à celle observée dans des études publiées, qui correspondait à un gain de 15 lettres de Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC).

Aucune différence cliniquement significative n'a été constatée entre Eylea et le produit de référence, le ranibizumab, au niveau des variations du score total et de ses composites (activités de près, activités de loin et dépendance liée à la vision) du questionnaire NEI VFQ-25 à la semaine 52 par rapport aux valeurs initiales.

Des réductions de la surface moyenne de la NVC ont été observées de façon évidente dans tous les groupes de traitement des deux études.

Les résultats d'efficacité, dans chaque étude et dans l'analyse combinée, de tous les sous-groupes évaluables (ex. âge, sexe, origine ethnique, acuité visuelle à l'entrée dans l'étude, type de lésion, taille de lésion) étaient cohérents avec les résultats observés dans les populations globales.

Dans la seconde année des études, l'efficacité a été généralement maintenue jusqu'à la dernière évaluation à la semaine 96.

Dans la seconde année des études, des injections mensuelles systématiques ont été nécessaires chez 2 à 4% des patients ; un tiers des patients a requis, au moins une fois, deux injections consécutives espacées d'un mois.

Patients âgés

Dans les études cliniques, environ 89 % (1 616 sur 1 817) des patients randomisés dans les groupes Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus et environ 63 % (1 139 sur 1 817) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

La sécurité et l'efficacité d'Eylea ont été évaluées dans deux études randomisées, multicentriques, en double insu, contrôlées contre des injections simulées, chez des patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVCR. Au total, 358 patients ont été traités et évaluables en termes d'efficacité (217 sous Eylea) dans les deux études COPERNICUS et GALILEO. Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un ratio de 3:2 en vue de recevoir soit 2 mg d'Eylea toutes les 4 semaines (2Q4) soit des injections simulées toutes les 4 semaines dans le groupe témoin, avec un total de 6 injections.

Après les 6 injections mensuelles, les patients ont reçu le traitement uniquement s'ils remplissaient les critères de retraitement prédéfinis, sauf pour les patients du groupe témoin de l'étude GALILEO qui ont continué à recevoir les injections simulées (témoin-témoin) jusqu'à la semaine 52. À partir de la semaine 52, tous les patients ont eu la possibilité de recevoir le traitement s'ils remplissaient les critères prédéfinis.

L'âge des patients était compris entre 22 et 89 ans, avec une moyenne de 64 ans.

Dans les deux études, le critère principal d'efficacité était la proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans l'étude.

La variation de l'acuité visuelle à la semaine 24 par rapport à l'inclusion dans l'étude constituait un critère secondaire d'efficacité dans les deux études COPERNICUS et GALILEO.

La différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative et en faveur d'Eylea dans les deux études. Dans ces deux études pivot, l'amélioration maximale de l'acuité visuelle a été atteinte au mois 3 et a été suivie d'une stabilisation de l'effet sur l'acuité visuelle et sur l'épaisseur rétinienne centrale jusqu'au mois 6. La différence statistiquement significative s'est maintenue jusqu'à la semaine 52.

Les résultats détaillés de l'analyse des deux études sont présentés dans le tableau et la figure ci-dessous.

Tableau 4 : Résultats d'efficacité à la semaine 24, à la semaine 52 et à la semaine 76/100 (Ensemble d'Analyse Intégral sur la DOR^{C)}) dans les études COPERNICUS et GALILEO

Critères d'évaluation de l'efficacité	COPERNICUS						GALILEO					
	24 semaines		52 semaines		100 semaines		24 semaines		52 semaines		76 semaines	
	Témoin (n = 73)	Eylea 2 mg Q4 (n = 114)	Témoin ^{E)} (n = 73)	Eylea 2 mg (n = 114)	Témoin ^{E,F)} (n = 73)	Eylea ^{F)} 2 mg (n = 114)	Témoin (n = 68)	Eylea 2 mg Q4 (n = 103)	Témoin (n = 68)	Eylea 2 mg (n = 103)	Témoin ^{G)} (n = 68)	Eylea ^{G)} 2 mg (n = 103)
Proportion de patients ayant gagné au moins 15 lettres de MAVC ^{C)} par rapport à l'inclusion	12 %	56 %	30 %	55 %	23,3 %	49,1 %	22 %	60 %	32 %	60 %	29,4 %	57,3 %
Différence pondérée ^{A,B,E)} (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i>		44,8 % (33,0 ; 56,6) <i>p</i> < 0,0001		25,9 % (11,8 ; 40,1) <i>p</i> = 0,0006		26,7 % (13,1 ; 40,3) <i>p</i> = 0,0003		38,3 % (24,4 ; 52,1) <i>p</i> < 0,0001		27,9 % (13,0 ; 42,7) <i>p</i> = 0,0004		28,0 % (13,3 ; 42,6) <i>p</i> = 0,0004
Évolution moyenne de la MAVC mesurée avec l'échelle ETDRS ^{C)} par rapport à l'inclusion (ET)	-4,0 (18,0)	17,3 (12,8)	3,8 (17,1)	16,2 (17,4)	1,5 (17,7)	13,0 (17,7)	3,3 (14,1)	18,0 (12,2)	3,8 (18,1)	16,9 (14,8)	6,2 (17,7)	13,7 (17,8)
Différence entre les MMC ^{A,C,D,E)} (IC à 95 %) Valeur de <i>p</i>		21,7 (17,4 ; 26,0) <i>p</i> < 0,0001		12,7 (7,7 ; 17,7) <i>p</i> < 0,0001		11,8 (6,7 ; 17,0) <i>p</i> < 0,0001		14,7 (10,8 ; 18,7) <i>p</i> < 0,0001		13,2 (8,2 ; 18,2) <i>p</i> < 0,0001		7,6 (2,1 ; 13,1) <i>p</i> = 0,0070

A) La différence correspond à la valeur du groupe Eylea 2 mg toutes les 4 semaines (Q4) moins la valeur du groupe témoin

B) La différence et l'intervalle de confiance (IC) sont calculés à l'aide du test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ajusté en fonction de la région (Amérique contre reste du monde dans l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique dans l'étude GALILEO) et de la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ≤ 20/200)

C) MAVC : Meilleure Acuité Visuelle Corrigée

ETDRS : Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (étude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique)

DOR : Dernière Observation Reportée

ET : Ecart Type

MMC : Moyennes des Moindres Carrés dérivées de l'analyse ANCOVA

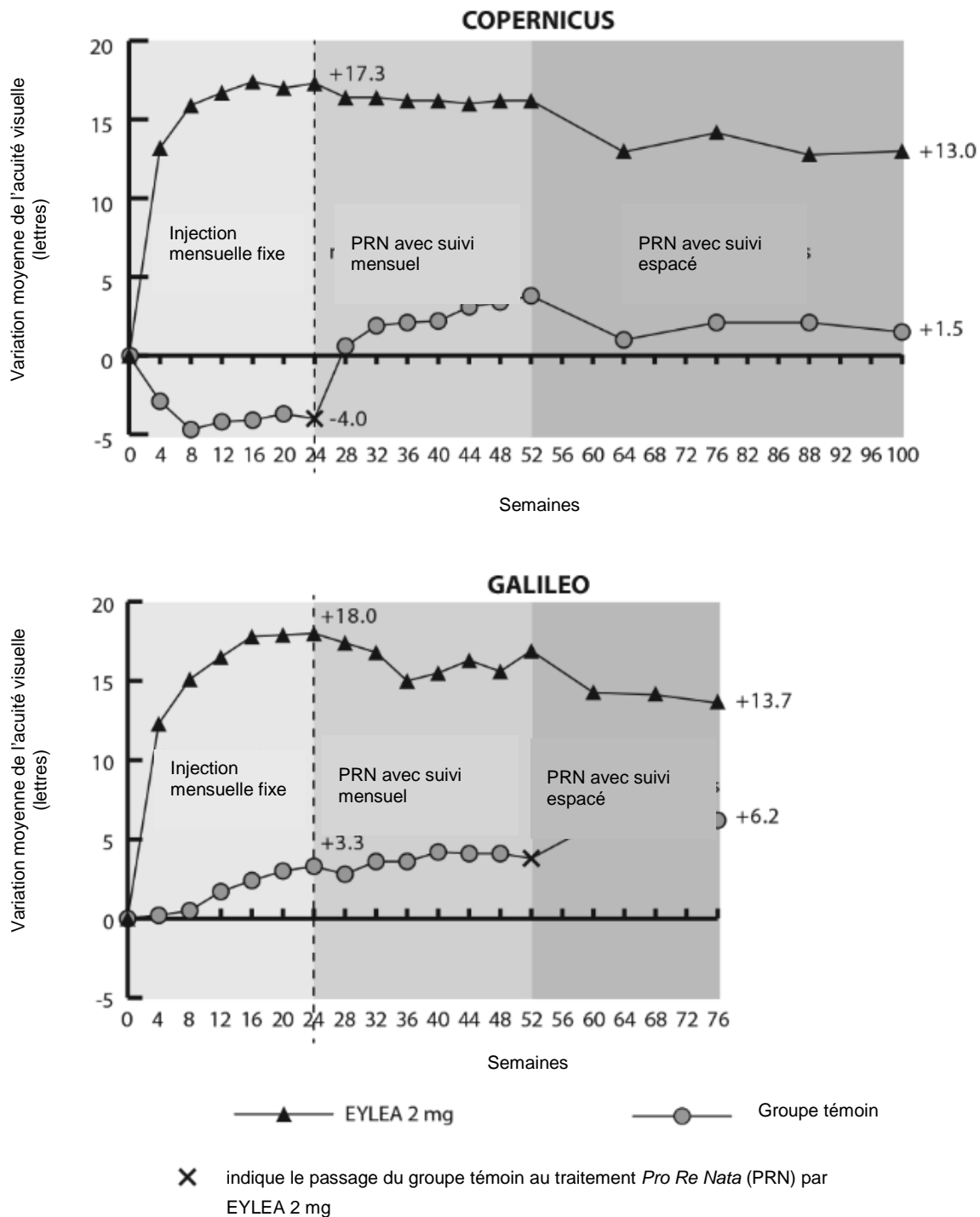
D) La différence entre les MMC et l'intervalle de confiance sont basés sur un modèle ANCOVA utilisant comme facteurs le groupe de traitement, la région (Amérique contre reste du monde pour l'étude COPERNICUS et Europe contre Asie/Pacifique pour l'étude GALILEO) et la catégorie de MAVC à l'inclusion dans l'étude (> 20/200 et ≤ 20/200)

E) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe témoin ont pu recevoir Eylea *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 24 et la semaine 52

F) Dans l'étude COPERNICUS, les patients du groupe témoin et du groupe sous Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) jusqu'à une fois toutes les 4 semaines entre la semaine 52 et la semaine 88

G) Dans l'étude GALILEO, les patients du groupe témoin et du groupe sous Eylea 2 mg ont reçu Eylea 2 mg *pro re nata* (à la demande) toutes les 8 semaines entre la semaine 52 et la semaine 68.

Figure 2 : Variation moyenne de l'acuité visuelle entre l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 selon le groupe de traitement dans les études COPERNICUS et GALILEO (Ensemble d'Analyse Intégral)



La proportion de patients présentant une perfusion rétinienne était élevée dans le groupe Eylea à l'inclusion dans l'étude GALILEO (86,4% ; n = 89). La perfusion à la semaine 24, semaine de l'analyse principale, était de 91,8% (n = 89). Les patients avaient en grande partie pu maintenir leur degré de perfusion jusqu'à la semaine 76 (84,3% ; n = 75). Dans le groupe des injections simulées, 79,4% (n = 54) des patients présentaient une perfusion rétinienne. A la semaine 24, semaine de l'analyse principale, la perfusion était de 85,5% (n = 47). Les patients dans le groupe des injections simulées sont passés dans le groupe Eylea en fonction de critères prédéfinis à la semaine 52. 83,7% (n = 41) présentaient une perfusion rétinienne à la semaine 52. Les patients ont pu maintenir leur degré de perfusion jusqu'à la semaine 76 (84,0% ; n = 42).

La proportion de patients présentant une perfusion rétinienne était de 67,5% (n = 77) dans le groupe Eylea à l'inclusion dans l'étude COPERNICUS. La perfusion à la semaine 24, semaine de l'analyse principale, était de 87,4% (n = 90). Après la semaine 24, les patients dans le groupe Eylea étaient traités en fonction de critères prédéfinis. A la semaine 100, 76,8% (n = 76) des patients présentaient une perfusion rétinienne. Dans le groupe des injections simulées 68,5% (n = 50) des patients présentaient une perfusion rétinienne à l'inclusion. A la semaine 24, semaine de l'analyse principale, la perfusion était de 58,6% (n = 34). Les patients dans le groupe des injections simulées étaient éligibles à un traitement par Eylea à partir de la semaine 24. La proportion des patients présentant une perfusion rétinienne a augmenté à 83,9% (n = 47) à la semaine 52 et a été en grande partie maintenue jusqu'à la semaine 100 (78% ; n = 39).

L'effet bénéfique du traitement par Eylea sur la fonction visuelle était similaire dans les sous-groupes de patients avec ou sans perfusion rétinienne à l'inclusion.

Dans l'analyse combinée des études GALILEO et COPERNICUS, Eylea a eu un effet cliniquement significatif sur les variations par rapport à l'inclusion du questionnaire sur la fonction visuelle du National Eye Institute (NEI VFQ-25), qui était un critère secondaire prédéfini d'efficacité. L'amplitude de ces variations était similaire à celle dans les études publiées, et correspondait à un gain de 15 lettres de la Meilleure Acuité Visuelle Corrigée (MAVC).

Les effets du traitement dans tous les sous-groupes évaluables (p. ex., selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique, l'acuité visuelle en début d'étude, le degré de perfusion rétinienne, la durée de l'OVCR) dans chaque étude ont été, de façon générale, comparables aux résultats obtenus dans les populations globales.

Patients âgés

Dans les études sur l'OVCR, environ 52 % (112/217) des patients randomisés dans les groupes traités par Eylea étaient âgés de 65 ans ou plus, et environ 18 % (38/217) étaient âgés de 75 ans ou plus.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre pour tous les sous-groupes de population pédiatrique, des résultats pour des études réalisées avec Eylea dans la forme humide de la DMLA et l'OVCR (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Eylea est administré directement dans le vitré afin d'obtenir une action locale dans l'œil.

Absorption / Distribution

L'aflibercept diffuse lentement de l'œil vers la circulation systémique après administration intravitréenne et est essentiellement observé dans la circulation systémique sous forme de complexe inactif stable avec le VEGF ; cependant, seul l'« aflibercept libre » est capable de se lier au VEGF endogène.

Dans une sous-étude pharmacocinétique sur 6 patients avec des prélèvements fréquents, les concentrations plasmatiques maximales d'aflibercept libre (C_{\max} systémique) étaient basses, avec une moyenne d'environ 0,02 microgramme/ml (concentrations allant de 0 à 0,054) dans les 1 à 3 jours suivant l'injection intravitréenne de 2 mg. Ces concentrations étaient indétectables deux semaines après l'administration chez presque tous les patients. L'aflibercept ne s'accumule pas dans le plasma lorsqu'il est administré par voie intravitréenne toutes les 4 semaines.

La concentration plasmatique maximale moyenne de l'aflibercept libre est environ 50 à 500 fois inférieure à la concentration d'aflibercept nécessaire pour inhiber 50% de l'activité biologique du VEGF systémique dans les modèles animaux. Chez ces derniers, des variations de pression sanguine ont été observées après que les taux d'aflibercept libre circulant ont atteint environ

10 microgrammes/ml, et sont revenues aux valeurs initiales lorsque les concentrations sont retombées à un niveau inférieur à environ 1 microgramme/ml. Après administration intravitréenne de 2 mg aux patients, on considère que la concentration plasmatique maximale moyenne d'aflibercept libre est de plus de 100 fois inférieure à la concentration d'aflibercept qui avait été nécessaire pour parvenir à lier au maximum la moitié du VEGF systémique (2,91 microgrammes/ml) dans une étude sur des volontaires sains. Par conséquent, les effets pharmacodynamiques systémiques tels que les variations de pression sanguine sont peu probables.

Ces résultats pharmacocinétiques ont été confirmés par une sous-étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints d'OVCR (C_{\max} moyenne de l'aflibercept libre dans le plasma de 0,046 microgrammes/ml [intervalle : 0 à 0,081 microgrammes/ml] ; concentrations indétectables atteintes en 1 semaine).

Élimination

Eylea étant un traitement à base de protéine, aucune étude sur le métabolisme n'a été menée.

L'aflibercept libre se lie au VEGF pour former un complexe inerte stable. Comme d'autres grosses protéines, l'aflibercept libre et l'aflibercept lié sont censés être éliminés par catabolisme protéolytique.

Insuffisance rénale

Aucune étude spécifique chez les patients atteints d'insuffisance rénale n'a été menée avec Eylea.

L'analyse pharmacocinétique des patients de l'étude VIEW2, parmi lesquels 40 % souffraient d'insuffisance rénale (24 % légère, 15 % modérée et 1 % sévère), n'a révélé aucune différence des concentrations plasmatiques de médicament actif après administration intravitréenne toutes les 4 ou 8 semaines.

Des résultats similaires ont été observés chez les patients atteints d'OVCR dans l'étude GALILEO.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets n'ont été observés dans les études de toxicité à doses répétées chez l'animal qu'à des niveaux d'exposition systémique considérés comme nettement supérieurs à l'exposition maximale observée chez l'homme après une administration intravitréenne à la dose clinique prévue. Ces effets ont de ce fait peu de signification clinique.

Des érosions et des ulcérations de l'épithélium respiratoire dans les cornets nasaux chez les singes traités par aflibercept par voie intravitréenne ont été observées à des expositions systémiques supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme. L'exposition systémique basée sur la C_{\max} et l'ASC pour l'aflibercept libre était respectivement environ 200 et 700 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. À la dose sans effet indésirable observé (NOAEL) de 0,5 mg/œil chez les singes, l'exposition systémique était respectivement 42 et 56 fois supérieure basée sur la C_{\max} et l'ASC.

Aucune étude n'a été menée sur le potentiel mutagène ou cancérogène de l'aflibercept.

Un effet de l'aflibercept sur le développement intra-utérin a été mis en évidence dans les études sur le développement embryo-fœtal menées sur des lapines en gestation après administration intraveineuse (3 à 60 mg/kg) et sous-cutanée (0,1 à 1 mg/kg). La NOAEL maternelle était respectivement de 3 mg/kg ou 1 mg/kg. La NOAEL concernant le développement n'a pas été déterminée. À la dose de 0,1 mg/kg, l'exposition systémique fondée sur la C_{\max} et l'ASC cumulée pour l'aflibercept libre était respectivement environ 17 et 10 fois supérieure par rapport aux valeurs correspondantes observées chez l'homme après une injection intravitréenne de 2 mg.

Les effets sur la fertilité chez le mâle et la femelle ont été évalués dans le cadre d'une étude sur 6 mois chez le singe recevant une administration intraveineuse d'aflibercept à des doses allant de 3 à 30 mg/kg. Une absence ou une irrégularité des menstruations associée à des altérations des niveaux d'hormones reproductives femelles et des modifications dans la morphologie et la mobilité des

spermatozoïdes ont été observées à toutes les doses testées. En se fondant sur la C_{max} et l'ASC pour l'aflibercept libre observées à une dose intraveineuse de 3 mg/kg, les expositions systémiques étaient respectivement environ 4 900 et 1 500 fois supérieures par rapport à l'exposition observée chez l'homme après une dose intravitréenne de 2 mg. Toutes les modifications étaient réversibles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Polysorbate 20

Phosphate monosodique monohydraté (pour l'ajustement du pH)

Phosphate disodique heptahydraté (pour l'ajustement du pH)

Chlorure de sodium

Saccharose

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Avant l'utilisation, le flacon d'Eylea non ouvert peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 24 heures maximum. Après l'ouverture du flacon, respecter des conditions d'asepsie.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 microlitres de solution en flacon (en verre de type I) muni d'un bouchon (élastomère) et une aiguille de 18 G à filtre. Boîte de 1.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le flacon est à usage unique exclusivement.

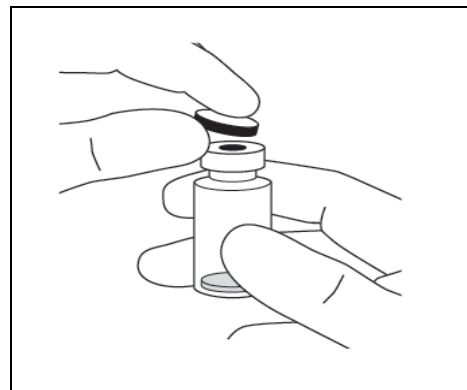
Le flacon contenant un volume plus important (100 microlitres) que la dose recommandée (50 microlitres), une partie du volume contenu dans le flacon doit être éliminée avant l'administration.

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

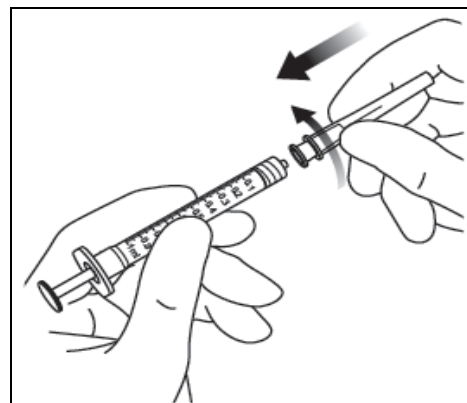
Pour l'injection intravitréenne, une aiguille d'injection de 30 G x 13 mm doit être utilisée.

Mode d'emploi des flacons :

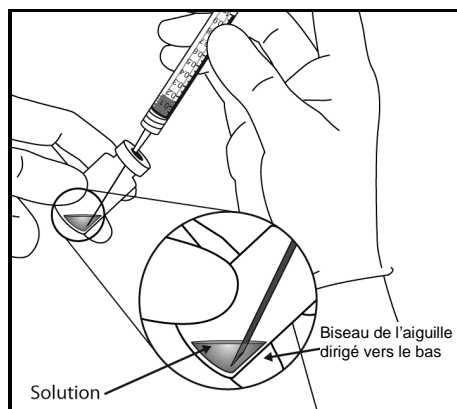
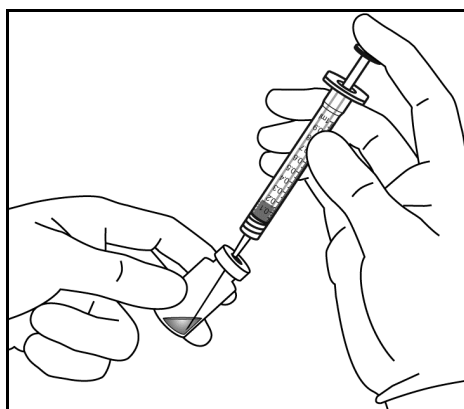
1. Retirer le capuchon en plastique et désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon.



2. Fixer l'aiguille de 18 G à filtre de 5 microns, fournie dans l'emballage, sur une seringue Luer lock stérile de 1 ml.

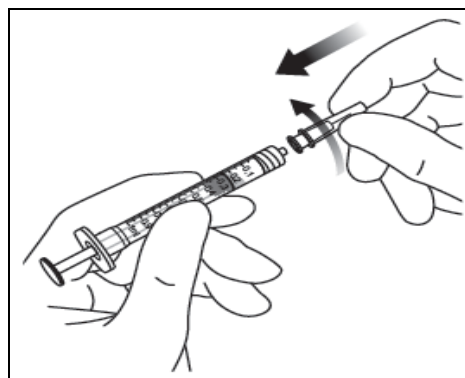


3. Enfoncer l'aiguille à filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement insérée dans le flacon et que son extrémité touche le fond ou les bords du fond du flacon.
4. Prélever tout le contenu du flacon d'Eylea dans la seringue de manière aseptique, en maintenant le flacon à la verticale et légèrement incliné pour faciliter une complète aspiration. Pour éviter la pénétration d'air, vérifier que le biseau de l'aiguille à filtre est immergé dans le liquide. Continuer à incliner le flacon pendant l'aspiration en gardant le biseau de l'aiguille à filtre immergé dans le liquide.



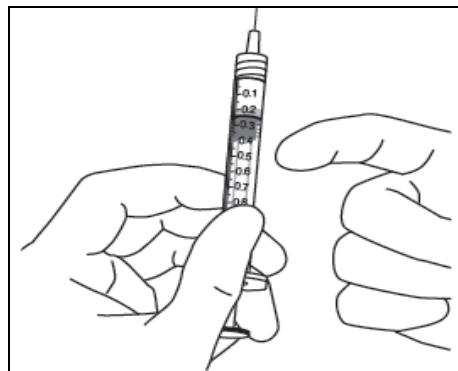
5. Veiller à tirer suffisamment la tige du piston lors du prélèvement du contenu du flacon de manière à totalement vider l'aiguille à filtre.
6. Retirer l'aiguille à filtre et l'éliminer selon la procédure appropriée.
Remarque : l'aiguille à filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.

7. Fixer fermement de manière aseptique l'aiguille pour injection de 30 G x 13 mm sur l'extrémité Luer lock de la seringue par un mouvement de rotation.

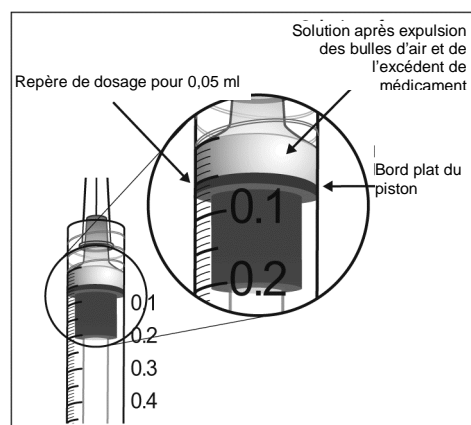
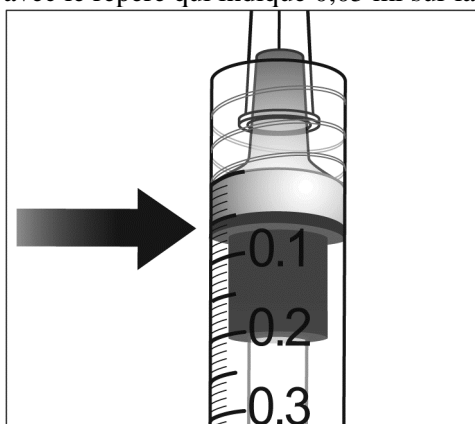


8. Retirer le capuchon de protection en plastique juste avant d'administrer Eylea.

9. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.



10. Éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament en appuyant lentement sur le piston de telle manière que ce dernier soit aligné avec le repère qui indique 0,05 ml sur la seringue.



11. Les flacons sont à usage unique exclusivement.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/797/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 novembre 2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DU/DES PRINCIPE(S) ACTIF(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) du (des) principe(s) actif(s) d'origine biologique

Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
81 Columbia Turnpike
Rensselaer, New York 12144
États-Unis

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
13353 Berlin
Allemagne

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2)

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Système de pharmacovigilance

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que le système de pharmacovigilance, présenté dans le Module 1.8.1 de l'autorisation de mise sur le marché, est mis en place et est opérationnel avant et pendant la commercialisation du médicament.

• **Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Avant la commercialisation dans chaque Etat Membre, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit valider le matériel d'éducation auprès de l'autorité nationale compétente. Le titulaire de l'AMM doit s'assurer que, suite aux discussions et à la validation de l'autorité nationale compétente dans chaque Etat Membre où Eylea est commercialisé, au lancement et après le lancement, toutes les cliniques ophtalmologiques où il est attendu qu'Eylea soit utilisé ont reçu un guide d'information du médecin contenant les éléments suivants :

- Information du médecin
- Vidéo de la procédure d'injection intravitréenne
- Pictogramme de la procédure d'injection intravitréenne
- Guides d'information du patient

Le guide d'information du médecin doit contenir les éléments clés suivants :

- Le résumé des caractéristiques du produit
- Qui est éligible au traitement par Eylea
- Les techniques stériles, incluant la désinfection oculaire et périoculaire pour minimiser le risque d'infection
- L'utilisation d'antibiotiques
- L'utilisation de povidone iodée ou d'un équivalent
- Les techniques d'injection intravitréenne
- La nécessité d'éliminer le volume excédentaire de la seringue pré-remplie avant d'injecter Eylea pour éviter un surdosage
- Le suivi du patient après l'injection intravitréenne
- Les signes et symptômes clés des effets indésirables liés à l'injection intravitréenne incluant l'endophtalmie, l'augmentation de la pression intraoculaire, la déchirure de l'épithélium pigmentaire et la cataracte
- La prise en charge des effets indésirables liés à la procédure d'injection intravitréenne
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace et les femmes enceintes ne doivent pas être traitées par Eylea.

Le guide d'information du patient doit fournir les éléments suivants, à la fois dans une brochure d'information et dans un CD audio :

- Notice d'information du patient
- Qui est éligible au traitement par Eylea
- Comment se préparer au traitement par Eylea
- Quelles sont les étapes suivant un traitement par Eylea
- Les signes et symptômes clés des effets indésirables incluant l'endophtalmie, l'augmentation de la pression intraoculaire, la déchirure de l'épithélium pigmentaire et la cataracte
- Quand faut-il contacter d'urgence un professionnel de santé
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace et les femmes enceintes ne doivent pas être traitées par Eylea.
-

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Conduire une étude post-autorisation randomisée ayant pour objectif principal la comparaison du schéma d'administration standard d'une injection toutes les 8 semaines avec un schéma d'administration réactif sur la base des résultats visuels et anatomiques, sur la base du protocole approuvé par le CHMP	Soumission du rapport d'étude final : 31 décembre 2017

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR
EMBALLAGE
Seringue préremplie

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eylea 40 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

Aflibercept

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Aflibercept

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Polysorbate 20

Phosphate monosodique monohydraté (pour l'ajustement du pH)

Phosphate disodique heptahydraté (pour l'ajustement du pH)

Chlorure de sodium

Saccharose

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable en seringue préremplie

Une seringue préremplie contient 3,6 mg d'aflibercept dans 90 microlitres (40 mg/ml) en solution iso-osmotique.

Délivre une dose unique de 2 mg/0,05 ml.

Le volume excédentaire doit être éliminé avant injection.

1 seringue préremplie (3,6 mg/90 microlitres)

Dose unique : 2 mg/0,05 ml

Volume excédentaire à éliminer.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intravitréenne

A usage unique exclusivement.

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir le blister stérile uniquement dans la salle d'administration prévue à cet effet.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son blister et dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Avant utilisation, le blister non ouvert peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 24 heures maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/797/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES EMBALLAGES
THERMOFORMÉS
Seringue préremplie**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Eylea 40 mg/ml solution injectable

Aflibercept

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Aflibercept

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Une seringue préremplie contient 3,6 mg/90 microlitres (40 mg/ml) en solution iso-osmotique.
Délivre une dose unique de 2 mg/0,05 ml.

Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intravitréenne.

A usage unique exclusivement.

Lire la notice avant utilisation.

Ouvrir le blister stérile uniquement dans la salle d'administration prévue à cet effet.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver la seringue préremplie dans son blister et dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Avant utilisation, le blister non ouvert peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 24 heures maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/797/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE
Seringue préremplie**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Eylea 40 mg/ml solution injectable
Aflibercept
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Dose unique = 2 mg/50 microlitres

3,6 mg/90 microlitres

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Flacon****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Eylea 40 mg/ml solution injectable en flacon

Aflibercept

2. COMPOSITION EN PRINCIPE ACTIF

Aflibercept

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients :

Polysorbate 20

Phosphate monosodique monohydraté (pour l'ajustement du pH)

Phosphate disodique heptahydraté (pour l'ajustement du pH)

Chlorure de sodium

Saccharose

Eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**Solution injectable en flacon**

Un flacon contient 4 mg d'aflibercept dans 100 microlitres (40 mg/ml) en solution iso-osmotique.

Délivre une dose unique de 2 mg/0,05 ml.

Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'injection.

1 flacon (4 mg/0,1 ml)

Aiguille à filtre 18G

Dose unique : 2 mg/0,05 ml

Volume excédentaire à éliminer.

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intravitréenne.

Flacon exclusivement à usage unique.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 24 heures maximum.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/797/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES
ETIQUETTE
Flacon**

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Eylea 40 mg/ml solution injectable
Aflibercept
Voie intravitréenne

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Dose unique = 2 mg/50 microlitres
Contenu extractible = 4 mg/100 microlitres

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Eylea 40 mg/ml solution injectable en seringue préremplie

Aflibercept

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Eylea et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Eylea vous soit administré
3. Comment Eylea vous sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Eylea
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Eylea et dans quel cas est-il utilisé ?

Eylea est une solution qui est injectée dans l'œil pour traiter chez les adultes des maladies oculaires appelées

- dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme néovasculaire (forme humide de la DMLA),
- diminution de la vision due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).

L'aflibercept, la substance active d'Eylea, bloque l'activité d'un groupe de facteurs, appelés facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et facteur de croissance placentaire (PIGF). Chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA, ces facteurs, présents en excès, déclenchent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil. Ces nouveaux vaisseaux sanguins peuvent entraîner la fuite de composants sanguins dans l'œil et éventuellement endommager les tissus de l'œil responsables de la vision. Chez les patients atteints d'une OVCR, un blocage se produit dans le vaisseau sanguin principal qui conduit le sang hors de la rétine. En réponse, les taux de VEGF augmentent ce qui entraîne une fuite de liquide dans la rétine et, par conséquent, un gonflement de la macula appelé œdème maculaire.

Il a été démontré qu'Eylea stoppe la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil d'où fuit du liquide ou du sang. Eylea peut aider à stabiliser, et dans certains cas, à améliorer la perte de vision liée à la DMLA de forme humide et à l'OVCR.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Eylea vous soit administré ?

Eylea ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique à l'aflibercept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

- si vous avez une infection active ou suspectée dans ou autour de l'œil (infection oculaire ou périoculaire)
- si vous présentez une inflammation sévère de l'œil (signalée par une douleur ou une rougeur)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant qu'Eylea vous soit administré :

- car l'injection d'Eylea peut déclencher une élévation de la pression de l'œil (pression intraoculaire) chez certains patients dans les 60 minutes suivant l'injection. Votre médecin mesurera votre pression intraoculaire après chaque injection.
- si vous souffrez d'un glaucome.
- si vous développez une infection ou une inflammation dans l'œil (endophtalmie) ou d'autres complications, vous pouvez ressentir une douleur dans l'œil ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision diminuée ou floue, et une sensibilité accrue à la lumière. Il est important que tout symptôme soit diagnostiqué et traité aussi vite que possible.
- votre médecin vérifiera si vous présentez des facteurs de risque d'une maladie spéciale de l'œil (une déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine), auquel cas Eylea vous sera administré avec prudence.
- si vous avez des antécédents de visions d'éclairs lumineux ou de corps flottants, et si vous voyez soudainement des corps flottants en plus grand nombre ou de plus grosse taille.
- si une opération chirurgicale a été ou doit être pratiquée sur votre œil dans les quatre semaines précédentes ou à venir.
- Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître.
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant trois mois après la dernière injection d'Eylea.
- si vous présentez une forme sévère d'OVCR (OVCR ischémique chronique), un traitement par Eylea n'est pas recommandé.
- si vous avez une maladie de l'œil causée par un diabète (rétinopathie diabétique).

Lors de l'injection d'anti-VEGF (substances similaires à celles contenues dans Eylea) dans le corps et pas uniquement dans l'œil, il existe un risque potentiel de formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (événements thromboemboliques artériels), pouvant entraîner un infarctus ou un accident vasculaire cérébral. Il existe un risque théorique de survenue de ces événements à la suite d'une injection d'Eylea dans l'œil.

Si vous vous trouvez dans l'un des cas cités ci-dessus, parlez-en à votre médecin avant qu'Eylea ne vous soit administré.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Eylea chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'a pas été étudiée car la forme humide de la DMLA et l'OVCR surviennent principalement chez les adultes. C'est pourquoi son utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas pertinente.

Autres médicaments et Eylea

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant trois mois après la dernière injection d'Eylea.
- Il n'existe pas d'expérience d'utilisation d'Eylea chez la femme enceinte. Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être, parlez-en avec votre médecin avant votre traitement par Eylea.

- L'utilisation d'Eylea n'est pas recommandée pendant l'allaitement car on ne sait pas si Eylea est excrété dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin avant de commencer le traitement par Eylea.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'injection d'Eylea, il est possible que vous ressentiez des troubles temporaires de la vision. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines tant que ces effets persistent.

Informations importantes concernant certains composants d'Eylea

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

3. Comment Eylea vous sera-t-il administré ?

Un médecin ayant l'expérience des injections dans l'œil injectera Eylea dans votre œil dans des conditions aseptiques (propres et stériles).

La dose recommandée est de 2 mg d'aflibercept (soit 50 microlitres).

Eylea est administré sous la forme d'une injection dans l'œil (injection intravitréenne).

Avant l'injection, le médecin utilisera un collyre désinfectant pour nettoyer votre œil minutieusement afin d'éviter une infection. Votre médecin vous administrera également un anesthésique local pour réduire ou pour éviter une douleur éventuelle liée à l'injection.

Forme humide de la DMLA

Les patients atteints de la forme humide de la DMLA seront traités par une injection par mois pendant les trois premiers mois, puis une injection tous les deux mois.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé, en fonction de l'examen de votre médecin.

En l'absence de problème et sauf avis contraire de votre médecin, il n'est pas nécessaire de voir votre médecin entre les visites d'injection.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

Votre médecin déterminera le rythme d'injection vous convenant le mieux. Vous débuterez votre traitement par une série d'injections mensuelles.

L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si votre état ne s'améliore pas après les trois premiers mois, il est possible que votre médecin décide d'arrêter le traitement par Eylea.

Si votre médecin constate que votre état a été stable pendant trois mois sous traitement, il est possible qu'il décide d'arrêter le traitement par Eylea. Si cela s'avère nécessaire, l'intervalle entre les injections pourra être supérieur à un mois. Si votre état s'aggrave après avoir arrêté le traitement, le traitement devra être repris.

Votre médecin vous examinera généralement au cours des visites prévues pour les injections. Si l'intervalle entre les injections est supérieur à un mois, il est possible que votre médecin vous examine plus souvent. Dans ce cas, vous devrez prendre des rendez-vous supplémentaires entre les visites d'injections pour que votre médecin vous examine.

Si une dose d'Eylea a été oubliée

Prenez rendez-vous pour un examen et une injection.

Si vous souhaitez arrêter le traitement par Eylea

Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des **réactions allergiques** (hypersensibilité) peuvent potentiellement survenir. Celles-ci peuvent être graves et nécessitent que vous contactiez immédiatement votre médecin.

Pour les patients atteints de la forme humide de la DMLA

L'administration d'Eylea peut entraîner certains effets indésirables dus à la procédure d'injection. Certains de ces effets peuvent être **graves** et il peut s'agir notamment d'une infection ou d'une **inflammation à l'intérieur de l'œil** (endophtalmie), d'une **opacification du cristallin** liée à une blessure (cataracte traumatique) et d'une **augmentation temporaire de la pression dans l'œil** (élévation transitoire de la pression intraoculaire). Ces effets indésirables graves sont survenus lors de moins de 1 injection sur 1 000 dans les études cliniques.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables graves, contactez immédiatement votre médecin.

Pour les patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVCR

L'administration d'Eylea peut entraîner certains effets indésirables dus à la procédure d'injection. Certains de ces effets peuvent être **graves** et il peut s'agir notamment d'une infection ou d'une **inflammation à l'intérieur de l'œil** (endophtalmie), d'une **opacification du cristallin** (cataracte) et d'un **décollement entre la substance à l'intérieur de l'œil (comparable à un gel)** et la rétine (décollement du vitré). Ces effets indésirables graves sont survenus lors de 3 injections sur 2 728 dans les études cliniques.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables graves, contactez immédiatement votre médecin.

Liste des effets indésirables signalés chez des patients atteints de la forme humide de la DMLA ou d'OVCR

La liste suivante présente les effets indésirables qui ont été observés et susceptibles d'être liés à la procédure d'injection ou au médicament. Ne vous alarmez pas, vous ne présenterez peut-être aucun de ces effets. Parlez toujours avec votre médecin si vous suspectez le moindre effet indésirable.

Effets indésirables très fréquents (pouvant concerner plus de 1 patient sur 10) :

- œil injecté de sang causé par des saignements de petits vaisseaux dans les couches extérieures de l'œil (hémorragie conjonctivale)
- douleur dans l'œil

Effets indésirables fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diminution de l'acuité visuelle (déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien)*
- perturbation de la vision (dégénérescence rétinienne)
- saignement dans l'œil (hémorragie vitréenne)
- certaines formes d'opacification du cristallin (cataracte, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire)

- lésions de la membrane située à l'avant du globe oculaire (érosion de la cornée, abrasion de la cornée)
- augmentation de la pression dans l'œil (élévation de la pression intraoculaire)
- vision floue
- taches mobiles dans le champ visuel (corps flottants du vitré)
- gonflement de la membrane située à l'avant du globe oculaire (œdème de la cornée)
- décollement entre la substance à l'intérieur de l'œil comparable à un gel et la rétine (décollement du vitré)
- douleur au site d'injection
- sensation d'avoir quelque chose dans l'œil (sensation de corps étranger dans l'œil)
- augmentation de la production de larmes (sécrétion lacrymale accrue)
- gonflement de la paupière (œdème palpébral)
- saignement au site d'injection (hémorragie au site d'injection)
- rougeur de l'œil (hyperhémie conjonctivale, hyperhémie oculaire)
- *) Affections connues pour être associées à la forme humide de la DMLA ; observées uniquement chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA.

Effets indésirables peu fréquents (*pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 100*) :

- réactions allergiques (hypersensibilité)
- inflammation à l'intérieur de l'œil (endophtalmie)
- diminution de l'acuité visuelle (décollement de la rétine, déchirure de la rétine)
- inflammation de l'iris dans l'œil
- inflammation de certaines parties de l'œil (iridocyclite, inflammation de la chambre antérieure)
- certaines formes d'opacification du cristallin (cataracte corticale, opacifications du cristallin)
- lésions de la membrane située à l'avant du globe oculaire (défaut de l'épithélium cornéen)
- irritation au site d'injection
- sensation anormale dans l'œil
- irritation de la paupière

Effets indésirables rares (*pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 1 000*) :

- inflammation de certaines parties de l'œil (inflammation vitréenne, uvéite)
- pus dans l'œil (hypopyon)

Dans les essais cliniques, une augmentation de l'incidence de saignement des petits vaisseaux sanguins dans la couche externe de l'œil (hémorragie conjonctivale) chez les patients traités par des fluidifiants du sang a été observée. Cette augmentation de l'incidence était comparable entre les patients traités par ranibizumab et ceux traités par Eylea.

L'utilisation d'inhibiteurs systémiques du VEGF, des substances similaires à celles contenues dans Eylea, est potentiellement associée à un risque d'événements thromboemboliques artériels (caillots sanguins bouchant les vaisseaux sanguins), pouvant entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Il existe un risque théorique de survenue de ce type d'événements suite à l'injection d'Eylea dans l'œil.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réaction immunitaire (formation d'anticorps) lors de l'utilisation d'Eylea.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V.**

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Eylea

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
- Avant utilisation, le blister non ouvert peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 24 heures maximum.
- Conserver le blister de la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Eylea

- La substance active est : aflibercept. Une seringue préremplie contient 90 microlitres, équivalent à 3,6 mg d'aflibercept. Une seringue préremplie permet d'administrer une dose de 2 mg d'aflibercept contenue dans 50 microlitres.
- Les autres composants sont : polysorbate 20, phosphate monosodique monohydraté (pour l'ajustement du pH), phosphate disodique heptahydraté (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium, saccharose, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Eylea et contenu de l'emballage extérieur

Eylea est une solution injectable (injection) en seringue préremplie (3,6 mg/90 microlitres). La solution est incolore à jaune pâle.

Boîte de 1.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België / Belgique / 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

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

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

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

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

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

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

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

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

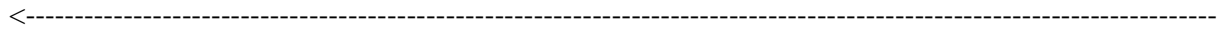
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

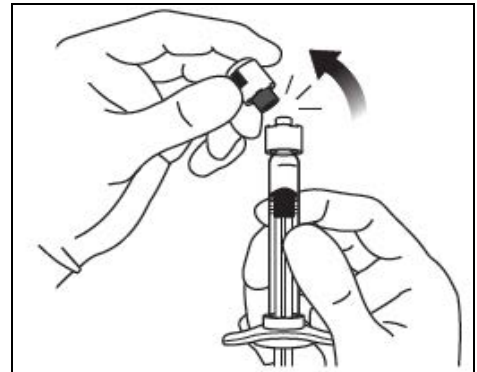
Chaque seringue préremplie doit être uniquement utilisée pour le traitement d'un seul œil.
Ne pas ouvrir le blister de la seringue préremplie stérile en dehors de la salle d'administration prévue à cet effet.

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

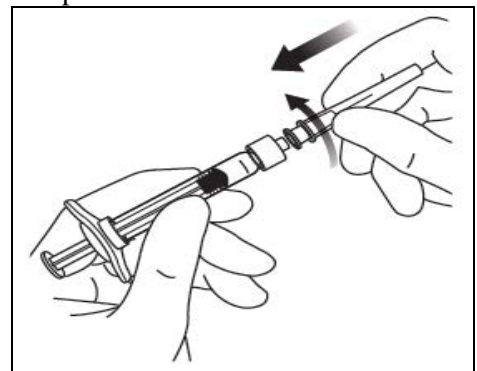
Avant utilisation, le blister d'Eylea non ouvert peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 24 heures maximum. Une fois le blister ouvert, respecter des conditions d'asepsie.
Pour l'injection intravitréenne, une aiguille d'injection de 30 G x 13 mm doit être utilisée.

Mode d'emploi de la seringue préremplie :

1. Dès que tout est prêt pour l'administration d'Eylea, ouvrir l'emballage extérieur et en retirer le blister stérilisé. Ouvrir délicatement le blister en garantissant la stérilité de son contenu. Conserver la seringue sur un plateau stérile jusqu'au moment de l'assemblage.
2. Retirer de manière aseptique la seringue du blister stérilisé.
3. Pour retirer le capuchon de la seringue, maintenir la seringue d'une main tout en utilisant l'autre main pour saisir le capuchon de la seringue entre le pouce et l'index. Remarque : tirer (ne pas tourner ou tordre) le capuchon de la seringue.

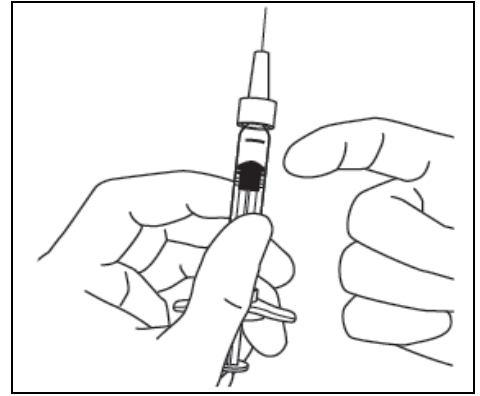


4. Pour éviter de compromettre la stérilité du produit, ne pas tirer le piston vers l'arrière.
5. Fixer fermement, de manière aseptique, l'aiguille d'injection sur l'extrémité Luer lock de la seringue par un mouvement de rotation.

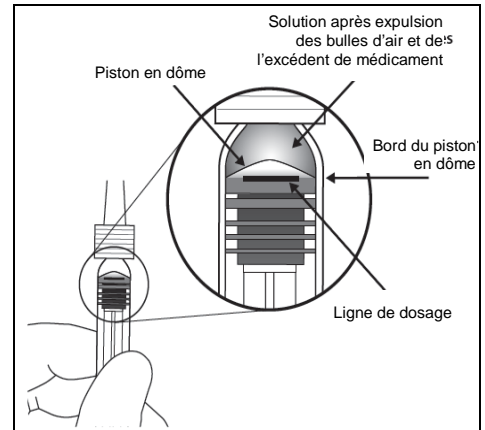
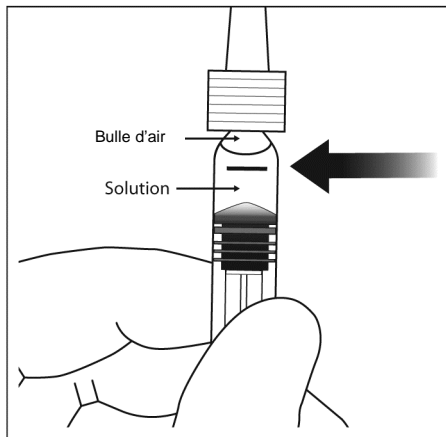


6. Retirer le capuchon de protection en plastique.

7. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.



8. Pour éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament, appuyer lentement sur le piston pour aligner la base cylindrique de l'extrémité en dôme du piston avec la ligne de dosage noire sur la seringue (équivalent à 50 microlitres).



9. Cette seringue préremplie est à usage unique exclusivement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Notice : Information du patient

Eylea 40 mg/ml solution injectable en flacon

Aflibercept

- ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Eylea et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Eylea vous soit administré
3. Comment Eylea vous sera-t-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Eylea
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Eylea et dans quel cas est-il utilisé ?

Eylea est une solution qui est injectée dans l'œil pour traiter chez les adultes des maladies oculaires appelées

- dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme néovasculaire (forme humide de la DMLA),
- diminution de la vision due à un œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR).

L'aflibercept, la substance active d'Eylea, bloque l'activité d'un groupe de facteurs, appelés facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et facteur de croissance placentaire (PIGF). Chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA, ces facteurs, présents en excès, déclenchent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil. Ces nouveaux vaisseaux sanguins peuvent entraîner la fuite de composants sanguins dans l'œil et éventuellement endommager les tissus de l'œil responsables de la vision. Chez les patients atteints d'une OVCR, un blocage se produit dans le vaisseau sanguin principal qui conduit le sang hors de la rétine. En réponse, les taux de VEGF augmentent ce qui entraîne une fuite de liquide dans la rétine et, par conséquent, un gonflement de la macula appelé œdème maculaire.

Il a été démontré qu'Eylea stoppe la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins anormaux dans l'œil d'où fuit du liquide ou du sang. Eylea peut aider à stabiliser, et dans certains cas, à améliorer la perte de vision liée à la DMLA de forme humide et à l'OVCR.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Eylea vous soit administré ?

Eylea ne doit pas vous être administré :

- si vous êtes allergique à l'aflibercept ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous avez une infection active ou suspectée dans ou autour de l'œil (infection oculaire ou périoculaire)
- si vous présentez une inflammation sévère de l'œil (signalée par une douleur ou une rougeur)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant qu'Eylea vous soit administré :

- car l'injection d'Eylea peut déclencher une élévation de la pression de l'œil (pression intraoculaire) chez certains patients dans les 60 minutes suivant l'injection. Votre médecin mesurera votre pression intraoculaire après chaque injection.
- si vous souffrez d'un glaucome.
- si vous développez une infection ou une inflammation dans l'œil (endophtalmie) ou d'autres complications, vous pouvez ressentir une douleur dans l'œil ou une gêne accrue, une rougeur de l'œil s'aggravant, une vision diminuée ou floue, et une sensibilité accrue à la lumière. Il est important que tout symptôme soit diagnostiqué et traité aussi vite que possible.
- votre médecin vérifiera si vous présentez des facteurs de risque d'une maladie spéciale de l'œil (une déchirure de l'épithélium pigmentaire de la rétine), auquel cas Eylea vous sera administré avec prudence.
- si vous avez des antécédents de visions d'éclairs lumineux ou de corps flottants, et si vous voyez soudainement des corps flottants en plus grand nombre ou de plus grosse taille.
- si une opération chirurgicale a été ou doit être pratiquée sur votre œil dans les quatre semaines précédentes ou à venir.
- Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître.
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant trois mois après la dernière injection d'Eylea.
- si vous présentez une forme sévère d'OVCR (OVCR ischémique chronique), un traitement par Eylea n'est pas recommandé.
- si vous avez une maladie de l'œil causée par un diabète (rétinopathie diabétique).

Lors de l'injection d'anti-VEGF (substances similaires à celles contenues dans Eylea) dans le corps et pas uniquement dans l'œil, il existe un risque potentiel de formation de caillots dans les vaisseaux sanguins (événements thromboemboliques artériels), pouvant entraîner un infarctus ou un accident vasculaire cérébral. Il existe un risque théorique de survenue de ces événements à la suite d'une injection d'Eylea dans l'œil.

Si vous vous trouvez dans l'un des cas cités ci-dessus, parlez-en à votre médecin avant qu'Eylea ne vous soit administré.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Eylea chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'a pas été étudiée car la forme humide de la DMLA et l'OVCR surviennent principalement chez les adultes. C'est pourquoi son utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas pertinente.

Autres médicaments et Eylea

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et au moins pendant trois mois après la dernière injection d'Eylea.
- Il n'existe pas d'expérience d'utilisation d'Eylea chez la femme enceinte. Eylea ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel pour l'enfant à naître. Si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être, parlez-en avec votre médecin avant votre traitement par Eylea.
- L'utilisation d'Eylea n'est pas recommandée pendant l'allaitement car on ne sait pas si Eylea est excrété dans le lait maternel. Demandez conseil à votre médecin avant de commencer le traitement par Eylea.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'injection d'Eylea, il est possible que vous ressentiez des troubles temporaires de la vision. Ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines tant que ces effets persistent.

Informations importantes concernant certains composants d'Eylea

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est pratiquement « sans sodium ».

3. Comment Eylea vous sera-t-il administré ?

Un médecin ayant l'expérience des injections dans l'œil injectera Eylea dans votre œil dans des conditions aseptiques (propres et stériles).

La dose recommandée est de 2 mg d'aflibercept (soit 50 microlitres).

Eylea est administré sous la forme d'une injection dans l'œil (injection intravitréenne).

Avant l'injection, le médecin utilisera un collyre désinfectant pour nettoyer votre œil minutieusement afin d'éviter une infection. Votre médecin vous administrera également un anesthésique local pour réduire ou pour éviter une douleur éventuelle liée à l'injection.

Forme humide de la DMLA

Les patients atteints de la forme humide de la DMLA seront traités par une injection par mois pendant les trois premiers mois, puis une injection tous les deux mois.

Après les 12 premiers mois de traitement par Eylea, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé, en fonction de l'examen de votre médecin.

En l'absence de problème et sauf avis contraire de votre médecin, il n'est pas nécessaire de voir votre médecin entre les visites d'injection.

Œdème maculaire secondaire à une OVCR

Votre médecin déterminera le rythme d'injection vous convenant le mieux. Vous débuterez votre traitement par une série d'injections mensuelles.

L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à un mois.

Si votre état ne s'améliore pas après les trois premiers mois, il est possible que votre médecin décide d'arrêter le traitement par Eylea.

Si votre médecin constate que votre état a été stable pendant trois mois sous traitement, il est possible qu'il décide d'arrêter le traitement par Eylea. Si cela s'avère nécessaire, l'intervalle entre les injections pourra être supérieur à un mois. Si votre état s'aggrave après avoir arrêté le traitement, le traitement devra être repris.

Votre médecin vous examinera généralement au cours des visites prévues pour les injections. Si l'intervalle entre les injections est supérieur à un mois, il est possible que votre médecin vous examine plus souvent. Dans ce cas, vous devrez prendre des rendez-vous supplémentaires entre les visites d'injections pour que votre médecin vous examine.

Si une dose d'Eylea a été oubliée

Prenez rendez-vous pour un examen et une injection.

Si vous souhaitez arrêter le traitement par Eylea

Consultez votre médecin avant d'arrêter le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Des **réactions allergiques** (hypersensibilité) peuvent potentiellement survenir. Celles-ci peuvent être graves et nécessitent que vous contactiez immédiatement votre médecin.

Pour les patients atteints de la forme humide de la DMLA

L'administration d'Eylea peut entraîner certains effets indésirables dus à la procédure d'injection. Certains de ces effets peuvent être **graves** et il peut s'agir notamment d'une infection ou d'une **inflammation à l'intérieur de l'œil** (endophtalmie), d'une **opacification du cristallin** liée à une blessure (cataracte traumatique) et d'une **augmentation temporaire de la pression dans l'œil** (élévation transitoire de la pression intraoculaire). Ces effets indésirables graves sont survenus lors de moins de 1 injection sur 1 000 dans les études cliniques.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables graves, contactez immédiatement votre médecin.

Pour les patients atteints d'œdème maculaire secondaire à une OVCR

L'administration d'Eylea peut entraîner certains effets indésirables dus à la procédure d'injection. Certains de ces effets peuvent être **graves** et il peut s'agir notamment d'une infection ou d'une **inflammation à l'intérieur de l'œil** (endophtalmie), d'une **opacification du cristallin** (cataracte) et d'un **décollement entre la substance à l'intérieur de l'œil (comparable à un gel)** et la rétine (décollement du vitré). Ces effets indésirables graves sont survenus lors de 3 injections sur 2 728 dans les études cliniques.

Si vous présentez l'un de ces effets indésirables graves, contactez immédiatement votre médecin.

Liste des effets indésirables signalés chez des patients atteints de la forme humide de la DMLA ou d'OVCR

La liste suivante présente les effets indésirables qui ont été observés et susceptibles d'être liés à la procédure d'injection ou au médicament. Ne vous alarmez pas, vous ne présenterez peut-être aucun de ces effets. Parlez toujours avec votre médecin si vous suspectez le moindre effet indésirable.

Effets indésirables très fréquents (pouvant concerner plus de 1 patient sur 10) :

- œil injecté de sang causé par des saignements de petits vaisseaux dans les couches extérieures de l'œil (hémorragie conjonctivale)
- douleur dans l'œil

Effets indésirables fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 10) :

- diminution de l'acuité visuelle (déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien)*
- perturbation de la vision (dégénérescence rétinienne)
- saignement dans l'œil (hémorragie vitrénne)
- certaines formes d'opacification du cristallin (cataracte, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire)
- lésions de la membrane située à l'avant du globe oculaire (érosion de la cornée, abrasion de la cornée)
- augmentation de la pression dans l'œil (élévation de la pression intraoculaire)
- vision floue
- taches mobiles dans le champ visuel (corps flottants du vitré)

- gonflement de la membrane située à l'avant du globe oculaire (œdème de la cornée)
- décollement entre la substance à l'intérieur de l'œil comparable à un gel et la rétine (décollement du vitré)
- douleur au site d'injection
- sensation d'avoir quelque chose dans l'œil (sensation de corps étranger dans l'œil)
- augmentation de la production de larmes (sécrétion lacrymale accrue)
- gonflement de la paupière (œdème palpébral)
- saignement au site d'injection (hémorragie au site d'injection)
- rougeur de l'œil (hyperhémie conjonctivale, hyperhémie oculaire)
- *) Affections connues pour être associées à la forme humide de la DMLA ; observées uniquement chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA.

Effets indésirables peu fréquents (pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 100) :

- réactions allergiques (hypersensibilité)
- inflammation à l'intérieur de l'œil (endophtalmie)
- diminution de l'acuité visuelle (décollement de la rétine, déchirure de la rétine)
- inflammation de l'iris dans l'œil
- inflammation de certaines parties de l'œil (iridocyclite, inflammation de la chambre antérieure)
- certaines formes d'opacification du cristallin (cataracte corticale, opacifications du cristallin)
- lésions de la membrane située à l'avant du globe oculaire (défaut de l'épithélium cornéen)
- irritation au site d'injection
- sensation anormale dans l'œil
- irritation de la paupière

Effets indésirables rares (pouvant concerner jusqu'à 1 patient sur 1 000) :

- inflammation de certaines parties de l'œil (inflammation vitréenne, uvéite)
- pus dans l'œil (hypopyon)

Dans les essais cliniques, une augmentation de l'incidence de saignement des petits vaisseaux sanguins dans la couche externe de l'œil (hémorragie conjonctivale) chez les patients traités par des fluidifiants du sang a été observée. Cette augmentation de l'incidence était comparable entre les patients traités par ranibizumab et ceux traités par Eylea.

L'utilisation d'inhibiteurs systémiques du VEGF, des substances similaires à celles contenues dans Eylea, est potentiellement associée à un risque d'événements thromboemboliques artériels (caillots sanguins bouchant les vaisseaux sanguins), pouvant entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral (AVC). Il existe un risque théorique de survenue de ce type d'événements suite à l'injection d'Eylea dans l'œil.

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque de réaction immunitaire (formation d'anticorps) lors de l'utilisation d'Eylea.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Eylea

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

- Avant utilisation, le flacon non ouvert peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 24 heures maximum.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Eylea

- La substance active est : aflibercept. Un flacon contient 100 microlitres, équivalant à 4 mg d'aflibercept. Un flacon permet d'administrer une dose de 2 mg d'aflibercept contenue dans 50 microlitres.
- Les autres composants sont : polysorbate 20, phosphate monosodique monohydraté (pour l'ajustement du pH), phosphate disodique heptahydraté (pour l'ajustement du pH), chlorure de sodium, saccharose, eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce qu'Eylea et contenu de l'emballage extérieur

Eylea est une solution injectable (injection) en flacon (4 mg/100 microlitres). La solution est incolore à jaune pâle.

Boîte de 1.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Bayer Pharma AG
D-13342 Berlin
Allemagne

Fabricant

Bayer Pharma AG
Müllerstraße 178
D-13353 Berlin
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België / Belgique / 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

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxembourg

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

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

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

Nederland

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

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-24 11 18 00

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

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

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

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA }

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

<-----

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

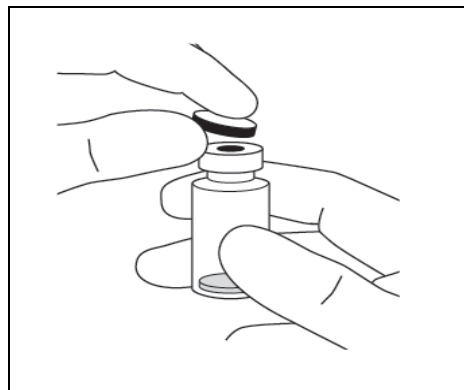
Chaque flacon doit être uniquement utilisé pour le traitement d'un seul œil.

La solution doit être inspectée visuellement avant d'être administrée afin de détecter la présence de particules étrangères et/ou un changement de coloration ou de son aspect physique. Dans l'un ou l'autre de ces cas, jeter le médicament.

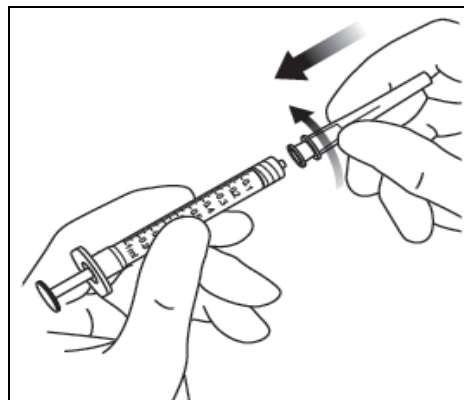
Avant utilisation, le flacon d'Eylea non ouvert peut être conservé à température ambiante (inférieure à 25°C) pendant 24 heures maximum. Une fois le flacon ouvert, respecter des conditions d'asepsie. Pour l'injection intravitréenne, une aiguille d'injection de 30 G x 13 mm doit être utilisée.

Mode d'emploi des flacons :

1. Retirer le capuchon en plastique et désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon.

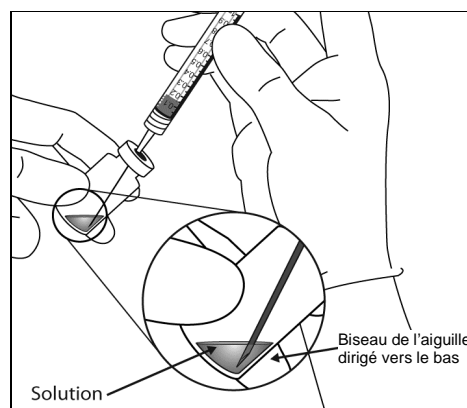
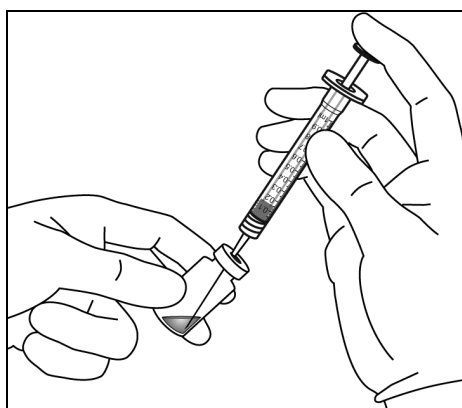


2. Fixer l'aiguille de 18 G à filtre de 5 microns, fournie dans l'emballage, sur une seringue Luer lock stérile de 1 ml.



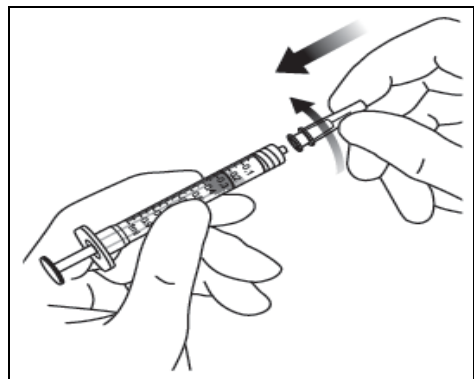
3. Enfoncez l'aiguille à filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce que l'aiguille soit complètement insérée dans le flacon et que son extrémité touche le fond ou les bords du fond du flacon.

4. Prélever tout le contenu du flacon d'Eylea dans la seringue de manière aseptique, en maintenant le flacon à la verticale et légèrement incliné pour faciliter une complète aspiration. Pour éviter la pénétration d'air, vérifiez que le biseau de l'aiguille à filtre est immergé dans le liquide. Continuez à incliner le flacon pendant l'aspiration en gardant le biseau de l'aiguille à filtre immergé dans le liquide.

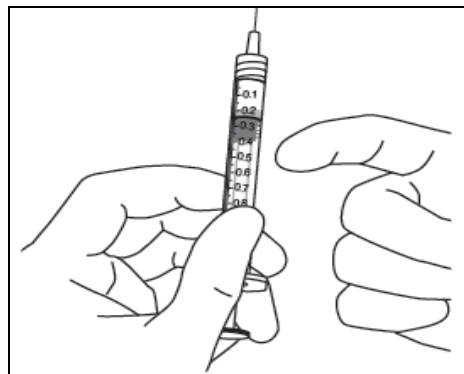


5. Veillez à tirer suffisamment la tige du piston lors du prélèvement du contenu du flacon de manière à totalement vider l'aiguille à filtre.

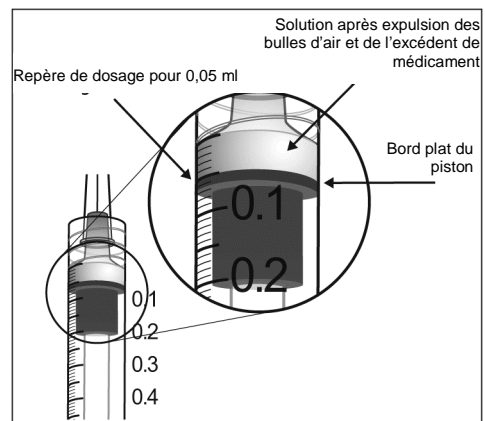
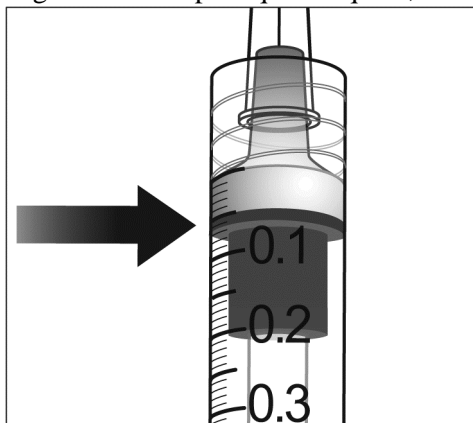
6. Retirer l'aiguille à filtre et l'éliminer selon la procédure appropriée.
Remarque : l'aiguille à filtre ne doit pas être utilisée pour l'injection intravitréenne.
7. Fixer fermement de manière aseptique l'aiguille pour injection de 30 G x 13 mm sur l'extrémité Luer lock de la seringue par un mouvement de rotation.



8. Retirer le capuchon de protection en plastique juste avant d'administrer Eylea.
9. En tenant la seringue avec l'aiguille dirigée vers le haut, vérifier l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si des bulles sont présentes, tapoter doucement la seringue avec le doigt pour que les bulles remontent jusqu'en haut.



10. Éliminer toutes les bulles et expulser l'excédent de médicament en appuyant lentement sur le piston de telle manière que ce dernier soit aligné avec le repère qui indique 0,05 ml sur la seringue.



11. Les flacons sont à usage unique exclusivement.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.