

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Eylea 114,3 mg/ml oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing voor injectie bevat 114,3 mg aflibercept*.

Elke injectieflacon bevat 30,1 mg aflibercept in 0,263 ml oplossing. Dit levert een bruikbare hoeveelheid op voor het toedienen van een enkele dosis van 0,07 ml die 8 mg aflibercept bevat.

* Aflibercept is een fusie-eiwit bestaande uit delen van extracellulaire domeinen van de humane VEGF (vasculaire endotheliale groeifactor)-receptoren 1 en 2 gefuseerd met het Fc-gedeelte van humaan IgG1, geproduceerd in Chinese-hamsterovarium (CHO)-K1-cellen met behulp van recombinant DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie)

Heldere tot licht opake, kleurloos tot lichtgele, iso-osmotische oplossing met pH 5,8.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Eylea is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van

- neovasculaire (natte) leeftijdsgebonden maculadegeneratie (nLMD) (zie rubriek 5.1)
- visusverslechtering als gevolg van diabetisch macula-oedeem (DME) (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Eylea mag uitsluitend worden toegediend door een bevoegde arts die ervaring heeft met intravitreale injecties.

Dosering

De aanbevolen dosis is 8 mg aflibercept, equivalent aan 0,07 ml oplossing. De dosering is dezelfde voor de nLMD en de DME indicaties. Voor de dosis van 8 mg is het gebruik van de injectieflacon met Eylea 114,3 mg/ml vereist.

De behandeling met Eylea wordt geïnitieerd met één injectie per maand voor 3 opeenvolgende doses. De injectie-intervallen kunnen daarna worden verlengd tot elke 4 maanden op basis van het oordeel van de arts betreffende de visuele en/of anatomische uitkomsten. Daarna kunnen de behandelingsintervallen verder worden verlengd tot 5 maanden, zoals bij een *treat-and-extend*-doseringregime, terwijl stabiele visuele en/of anatomische uitkomsten behouden blijven (zie rubriek 5.1).

Als de visuele en/of anatomische uitkomsten verslechteren, moet het behandelingsinterval dienovereenkomstig verkort worden op basis van het oordeel van de arts. Het kortste interval tussen 2 injecties is 2 maanden tijdens de onderhoudsfase.

Maandelijkse toedieningen van Eylea 8 mg gedurende meer dan 3 opeenvolgende doses zijn niet onderzocht.

De frequentie van controlebezoeken moet worden gebaseerd op de toestand van de patiënt en naar het oordeel van de arts. Voor gevallen waarin behandeling niet mag worden gegeven, zie rubriek 4.4.

Speciale populaties

Patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. De beschikbare gegevens wijzen er niet op dat de dosis Eylea voor deze patiënten moet worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Ouderen

De beschikbare gegevens wijzen er niet op dat de dosis Eylea voor deze patiënten moet worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea 114,3 mg/ml bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er is geen relevante toepassing van Eylea 114,3 mg/ml bij pediatrische patiënten voor de indicaties nLMD en DME.

Wijze van toediening

Eylea is uitsluitend bestemd voor intravitreale injectie.

Intravitreale injecties moeten worden uitgevoerd in overeenstemming met de medische standaarden en toepasselijke richtlijnen door een bevoegde arts die ervaring heeft met het toedienen van intravitreale injecties. In het algemeen moet worden gezorgd voor adequate anesthesie en aseptis, inclusief topicaal breed spectrum ontsmettingsmiddel (d.w.z. povidonjodium aangebracht op de perioculaire huid, het ooglid en het oogoppervlak). Chirurgische handdesinfectie, steriele handschoenen, een steriele doek en een steriel ooglidspeculum (of equivalent) worden aanbevolen.

De injectienaald dient 3,5 tot 4,0 mm posterieur aan de limbus in het corpus vitreum te worden ingebracht, terwijl de horizontale meridiaan wordt vermeden en gericht wordt op het centrum van de oogbol. Het injectievolume van 0,07 ml wordt dan toegediend. Voor volgende injecties dient een andere positie op de sclera te worden gekozen.

Onmiddellijk na de intravitreale injectie moeten patiënten worden gecontroleerd op verhoging van de intraoculaire druk. Een gepaste controle kan bestaan uit een controle op perfusie van de discus nervi optici of tonometrie. Indien nodig moeten steriele instrumenten voor paracentese beschikbaar zijn.

Na de intravitreale injectie moeten patiënten de instructie krijgen alle symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen (bijv. oogpijn, roodheid van het oog, fotofobie, wazig zien), onmiddellijk te melden.

Elke injectieflacon mag alleen worden gebruikt voor de behandeling van maar één oog.

Na injectie moet al het ongebruikte product of afvalmateriaal worden afgevoerd overeenkomstig lokale voorschriften.

Voor instructies over het omgaan met het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Oculaire of perioculaire infectie.
- Actieve ernstige intraoculaire ontsteking.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Reacties gerelateerd aan intravitreale injecties

Intravitreale injecties, inclusief die met Eylea, zijn in verband gebracht met endoftalmitis, intraoculaire ontstekingen, retinaloslating, retinascheur en traumatisch cataract (zie rubriek 4.8). Bij het toedienen van Eylea moeten altijd de juiste aseptische injectietechnieken worden toegepast. Patiënten moeten de instructie krijgen alle symptomen die op endoftalmitis kunnen wijzen of alle bijwerkingen die hierboven zijn genoemd, onmiddellijk te melden en moeten passend worden behandeld.

Verhoogde intraoculaire druk

Voorbijgaande verhogingen van de intraoculaire druk zijn waargenomen binnen 60 minuten na een intravitreale injectie, inclusief die met Eylea (zie rubriek 4.8). Daarom moet zowel de intraoculaire druk als de perfusie van de discus nervi optici worden gecontroleerd en passend worden behandeld. Er moeten speciale voorzorgsmaatregelen worden genomen bij patiënten met slecht gereguleerd glaucoom (injecteer Eylea niet bij een intraoculaire druk ≥ 30 mmHg).

Immunogeniciteit

Aangezien dit een therapeutisch eiwit betreft, is er een potentieel voor immunogeniciteit met aflibercept (zie rubriek 5.1). Patiënten moeten geïnstrueerd worden alle klachten en symptomen van intraoculaire ontsteking, zoals pijn, fotofobie of roodheid, te melden omdat dit een klinisch teken kan zijn dat aan overgevoeligheid kan worden toegeschreven.

Systemische effecten

Systemische ongewenste voorvallen, inclusief niet-oculaire bloedingen en arteriële trombotische voorvallen zijn gemeld na intravitreale injectie van VEGF-remmers en er is een theoretisch risico dat deze gerelateerd zijn aan VEGF-remming (zie rubriek 4.8).

Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid bij de behandeling van patiënten met nLMD en DME met een voorgeschiedenis van beroerte, transiënte ischemische aanvallen of myocardinfarct in de voorafgaande 6 maanden. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten.

Bilaterale behandeling

De veiligheid en werkzaamheid van bilaterale behandeling met Eylea 114,3 mg/ml per oog zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.1). Als bilaterale behandeling tegelijkertijd wordt uitgevoerd, zou dit kunnen leiden tot een verhoogde systemische blootstelling, wat het risico op systemische ongewenste voorvallen zou kunnen verhogen.

Gelijktijdig gebruik van andere anti-VEGF

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over gelijktijdig gebruik van Eylea met andere anti-VEGF-genesmiddelen (systemisch of oculair).

Onthouding van de behandeling

De behandeling mag niet worden gegeven in het geval van:

- een vermindering in de best-corrected visual acuity (BCVA) van ≥ 30 letters vergeleken met de laatste beoordeling van de gezichtsscherpte

- regmatogene retinaloslating of maculagaten van stadium 3 of 4
- een retinascheur
- een subretinale bloeding waarbij het centrum van de fovea is betrokken, of als de omvang van de bloeding $\geq 50\%$ van het totale laesiegebied betreft
- een uitgevoerde of geplande intraoculaire operatie in de voorgaande of volgende 28 dagen.

Scheur in het retina-pigmentepitheel

Risicofactoren die in verband worden gebracht met de ontwikkeling van een scheur in het retina-pigmentepitheel (RPE-blad) na anti-VEGF-behandeling voor nLMD, zijn onder andere loslating van het RPE-blad met een grote afmeting en/of hoge intensiteit. Wanneer een behandeling met aflibercept wordt gestart, moet bij patiënten met deze risicofactoren voor het ontwikkelen van scheuren in het RPE-blad voorzichtigheid worden betracht.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste intravitreale injectie met Eylea 114,3 mg/ml (zie rubriek 4.6).

Patiëntengroepen met beperkte gegevens

Er is slechts beperkte ervaring met de behandeling met Eylea van diabetespatiënten met een HbA1c hoger dan 12% of met proliferatieve diabetische retinopathie.

Eylea is niet onderzocht bij patiënten met actieve systemische infecties of bij patiënten met gelijktijdige oogaandoeningen, zoals loslating van de retina of maculagat. Er is ook geen ervaring met de behandeling met Eylea bij diabetespatiënten met hypertensie die niet onder controle is gebracht. De arts dient rekening te houden met dit gebrek aan informatie bij het behandelen van dergelijke patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste intravitreale injectie met Eylea 114,3 mg/ml.

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van aflibercept bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Eylea 114,3 mg/ml mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Op basis van zeer beperkte gegevens bij de mens kan aflibercept in lage concentraties in de moedermelk worden uitgescheiden. Aflibercept is een groot eiwitmolecuul en de verwachting is dat de hoeveelheid medicatie die door het kind wordt opgenomen minimaal zal zijn. De effecten van aflibercept op een pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt, zijn niet bekend.

Uit voorzorg wordt borstvoeding tijdens het gebruik van Eylea 114,3 mg/ml niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over vruchtbaarheid bij de mens. Resultaten van dieronderzoek met hoge systemische blootstelling duiden erop dat aflibercept de vruchtbaarheid bij mannetjes en vrouwtjes kan verminderen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Injectie met Eylea heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen vanwege mogelijke tijdelijke visusstoornis geassocieerd met de intravitreale injectie of het oogonderzoek. Patiënten mogen niet autorijden en geen machines gebruiken voordat hun gezichtsfunctie voldoende is hersteld.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Ernstige bijwerkingen waren cataract (4,0%), retinabloeding (2,6%), verhoogde intraoculaire druk (2,4%), glasvochtbloeding (1,0%), subcapsulair cataract (0,5%), retinaloslating (0,4%) en retinascheur (0,3%).

De meest frequent waargenomen bijwerkingen bij de met Eylea 114,3 mg/ml behandelde patiënten waren cataract (4,0%), glasvochttroebeling (3,5%), gereduceerd scherpzien (3,2%), conjunctivabloeding (3,1%), glasvochtloslating (2,9%), retinabloeding (2,6%) en verhoogde intraoculaire druk (2,4%).

Het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen in de 3 klinische onderzoeken was vergelijkbaar bij patiënten die werden behandeld met Eylea 114,3 mg/ml (N = 1217) en met Eylea 40 mg/ml (N = 556), en bij patiënten met nLMD en DME.

Tabel met bijwerkingen

De veiligheidspopulatie in 3 klinische fase II/III-onderzoeken (CANDELA, PULSAR, PHOTON) bestond in totaal uit 1.217 patiënten die met Eylea 114,3 mg/ml werden behandeld.

De hieronder beschreven veiligheidsgegevens omvatten alle bijwerkingen, waarvan het redelijkerwijs mogelijk is dat er een causale relatie bestaat met de injectieprocedure of het geneesmiddel.

De bijwerkingen zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1: Alle tijdens de behandeling opgetreden bijwerkingen die in fase II/III-onderzoeken zijn gemeld bij patiënten met nLMD of DME die met Eylea 114,3 mg/ml werden behandeld

Systeem/ orgaanklasse	Vaak	Soms	Zelden
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid*	
Oogaandoeningen	Cataract, Intraoculaire druk verhoogd, Glasvochttroebeling, Glasvochtloslating, Glasvochtbloeding, Retinabloeding, Scherpzien gereduceerd, Oogpijn, Conjunctiva bloeding, Keratitis punctata	Retinaloslating, Retinascheur, Scheur in retina-pigmentepitheel, Loslating van retina pigmentepitheel, Iritis, Iridocyclitis, Vitritis, Cataract corticaal, Cataract nucleair, Cataract subcapsulair, Cornea-erosie, Abrasie van de cornea, Wazig zicht, Pijn op de injectieplaats, Het gevoel een vreemd voorwerp in de ogen te hebben, Traanproductie verhoogd, Injectieplaatsbloeding, Conjunctiva hyperemie	Blindheid, Uveïtis, Ooglidooedeem, Injectieplaats-irritatie, Cornea-oedeem

* Er zijn gevallen van overgevoeligheid gemeld inclusief huiduitslag, pruritus en urticaria.

De volgende bijwerkingen van Eylea 40 mg/ml worden ook als te verwachten beschouwd bij Eylea 114,3 mg/ml, maar zijn niet gemeld in de klinische onderzoeken met Eylea 114,3 mg/ml: oculaire hyperemie, retinadegeneratie, abnormaal gevoel in het oog, lenticulaire troebelingen, cornea-epitheeldefect, verschijnselen van ontsteking in de voorste oogkamer, ooglidirritatie, endoftalmitis, traumatisch cataract, hypopyon, ernstige anafylactische/anafylactoïde reacties.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Productklassegerelateerde bijwerkingen

Arteriële trombo-embolische voorvallen (ATE's) zijn bijwerkingen die mogelijk zijn gerelateerd aan systemische VEGF-remming. Er bestaat een theoretisch risico dat ATE's, inclusief beroerte en myocardinfarct, optreden na intravitreaal gebruik van VEGF-remmers. In klinische onderzoeken met aflibercept werd een lage incidentie van ATE's waargenomen bij patiënten met nLMD en DME. Bij alle indicaties werd geen opmerkelijk verschil gevonden tussen de groepen die behandeld waren met Eylea 114,3 mg/ml en de vergelijkingsgroepen behandeld met Eylea 40 mg/ml.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – www.fagg.be
Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Door overdosering met een vergroot injectievolume kan de intraoculaire druk toenemen. Daarom moet in geval van overdosis de intraoculaire druk worden gecontroleerd en moet een passende behandeling worden gestart indien de behandelend arts dit nodig acht (zie rubriek 4.4 en 6.6).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: oftalmologica / antineovascularisatiemiddelen, ATC-code: S01LA05

Aflibercept is een recombinant fusie-eiwit bestaande uit delen van extracellulaire domeinen van humane VEGF-receptor 1 en 2 gefuseerd met het Fc-gedeelte van humane IgG1.

Aflibercept wordt geproduceerd in Chinese-hamsterovarium (CHO)-K1-cellen met behulp van recombinante DNA-technologie.

Werkingsmechanisme

Vasculaire endotheliale groeifactor-A (VEGF-A) en placentale groeifactor (PlGF) zijn leden van de VEGF-familie van angiogene factoren die kunnen fungeren als krachtige mitogene en chemotactische factoren en vasculaire permeabiliteitsfactoren voor endotheelcellen. VEGF werkt via twee receptortyrosinekinasen, VEGFR-1 en VEGFR-2, aanwezig op het oppervlak van endotheelcellen. PlGF bindt alleen aan VEGFR-1, dat ook aanwezig is op het oppervlak van leukocyten. Een overmatige activering van deze receptoren door VEGF-A kan leiden tot pathologische neovascularisatie en overmatige vasculaire permeabiliteit. PlGF kan onafhankelijk fungeren om VEGFR-1 te activeren om een ontstekingsreactie in de retina te bevorderen, en het is bekend dat PlGF toeneemt in pathologische toestanden, zoals nLMD, diabetische retinopathie (DR), DME en retinale veneuze occlusie (RVO).

Farmacodynamische effecten

Aflibercept werkt als oplosbare lokreceptor die VEGF-A en PlGF met een hogere affiniteit dan hun natuurlijke receptoren bindt, en daardoor de binding en activering van deze verwante VEGF-receptoren kan remmen.

Uit dieronderzoek blijkt aflibercept pathologische neovascularisatie en vasculaire lekkage te kunnen voorkomen in een aantal verschillende modellen van oogaandoeningen.

nLMD

nLMD wordt gekenmerkt door pathologische choroïdale neovascularisatie (CNV). Lekkage van bloed en vocht door CNV kan retina-oedeem en/of sub-/intraretinale bloeding veroorzaken, wat verlies van de gezichtsscherpte tot gevolg heeft.

De farmacodynamische effecten van aflibercept 114,3 mg/ml, toegediend elke 12 (8Q12) en elke 16 (8Q16) weken, worden beschreven in vergelijking met aflibercept 40mg/ml, toegediend elke 8 (2Q8) voor de nLMD indicatie. De effecten worden getoond als een verandering in CNV-grootte vanaf baseline tot week 12; de verandering in totaal laesiegebied van baseline tot week 48 en 60 en de verandering in centrale retinadikte (CRT) vanaf baseline.

In de gepoolde groep patiënten behandeld met 8Q12 of 8Q16 bedroegen de verminderingen in CNV-grootte (LS-gemiddelde, gebaseerd op een gemengd model voor herhaalde metingen [MMRM]) op week 12 -1,63 mm² vergeleken met -1,17 mm² voor patiënten behandeld met 2Q8.

Tabel 2: Farmacodynamische parameter (*Full Analysis Set*) in het PULSAR-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Verandering in totaal laesiegebied vanaf baseline [mm²]				
LS-gemiddelde ^A	12	-0,55		-0,30
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	48	-0,4 (2,9)	-0,2 (3,1)	0,1 (3,6)
LS-gemiddelde (SE) ^A		-0,46 (0,19)	-0,35 (0,20)	0,09 (0,22)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,55 (-1,04; -0,06)	-0,44 (-0,94; -0,06)	
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	60	-0,5 (2,8)	-0,4 (3,2)	-0,3 (3,2)
LS-gemiddelde (SE) ^A		-0,48 (0,20)	-0,54 (0,21)	-0,24 (0,20)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,24 (-0,72; 0,24)	-0,29 (-0,79; 0,20)	

^A LS-gemiddelde, BI en p-waarde gebaseerd op een MMRM met meting van best-corrected visual acuity (BCVA) bij baseline als covariaat, behandelgroep als factor, bezoek- en stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) als vaste factoren alsook termen voor de interactie tussen baseline-BCVA en bezoek en voor de interactie tussen behandeling en bezoek.

^B Absoluut verschil is respectievelijk Eylea 8Q12- of 8Q16-groep minus 2Q8-groep.

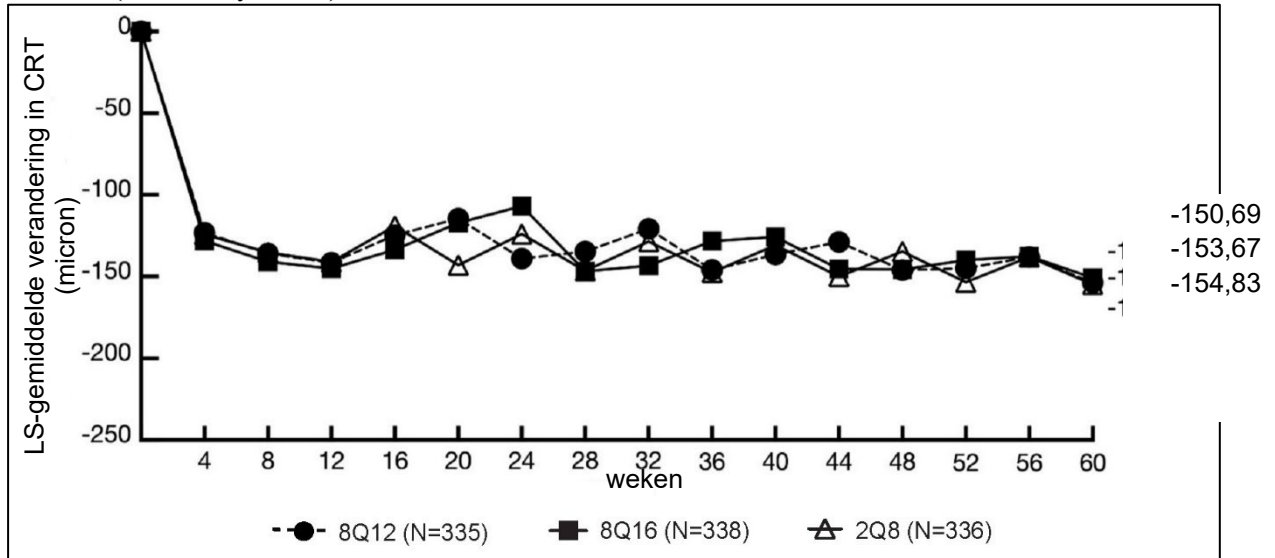
BI: Betrouwbaarheidsinterval

LS: Least square (kleinste kwadraat)

SD: Standaarddeviatie

SE: Standaardfout

Figuur 1: LS-gemiddelde verandering in centrale retinadikte (CRT) vanaf baseline tot en met week 60 (Full Analysis Set) in het PULSAR-onderzoek



DME

Diabetisch macula-oedeem wordt gekenmerkt door verhoogde vaatpermeabiliteit en schade aan de retinacapillairen, wat kan leiden tot verminderde gezichtsscherpte.

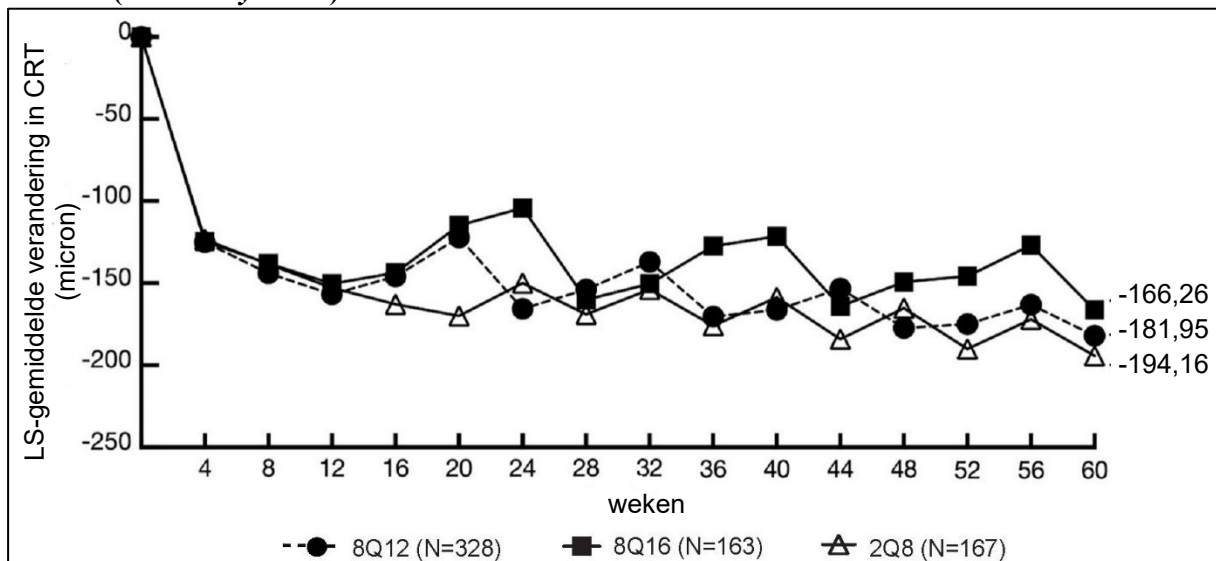
De farmacodynamische effecten van aflibercept 114,3 mg/ml, toegediend elke 12 (8Q12) en elke 16 (8Q16) weken, worden beschreven in vergelijking met aflibercept 40mg/ml, toegediend elke 8 weken (2Q8) voor de DME indicatie. Deze effecten worden getoond als een verandering in lekkagegebied vanaf baseline tot week 48 en 60.

Tabel 3: Farmacodynamische parameter (Full Analysis Set) in het PHOTON-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Verandering in lekkagegebied vanaf baseline [mm ²]				
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	48	-13,9 (13,91)	-9,4 (11,50)	-9,2 (12,11)
	60	-13,9 (13,54)	-12,0 (13,26)	-14,4 (12,89)

SD: Standaarddeviatie

Figuur 2: LS-gemiddelde verandering in centrale retinadikte (CRT) vanaf baseline tot en met week 60 (Full Analysis Set) in het PHOTON-onderzoek



Immunogeniciteit

Na toediening van Eylea 114,3 mg/ml gedurende 48 weken werden bij 1,2% tot 3,8% van de patiënten behandeld voor DME en nLMD, antilichamen als gevolg van de behandeling gedetecteerd. Er werd geen effect van de antilichamen waargenomen op gebied van farmacokinetiek, werkzaamheid of veiligheid.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

nLMD

Onderzoeksdoelstellingen

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea 114,3 mg/ml zijn beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek (PULSAR) bij patiënten met behandelingsnaïeve nLMD.

De primaire doelstelling was om te bepalen of behandeling met Eylea 114,3 mg/ml met intervallen van 12 (8Q12) of 16 (8Q16) weken leidt tot een non-inferieure verandering in BCVA (*Best Corrected Visual Acuity* (best gecorrigeerde gezichtsscherpte)) vergeleken met Eylea 40 mg/ml elke 8 weken bij patiënten met nLMD.

De secundaire doelstellingen waren het bepalen van het effect van Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml op anatomische en andere visuele maatstaven van respons, en om de veiligheid, immunogeniciteit en farmacokinetiek van aflibercept te evalueren.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering vanaf baseline in best-corrected visual acuity (BCVA) gemeten door de *early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS)-letterscore op week 48.

De belangrijke secundaire eindpunten waren de verandering in BCVA vanaf baseline op week 60 en het percentage patiënten zonder intraretinaal vocht (IRF) en zonder subretinaal vocht (SRF) in het centrale subveld op week 16.

Verdere secundaire eindpunten waren onder andere het percentage patiënten dat ten minste 15 letters winst in BCVA had vanaf baseline op week 48, het percentage patiënten dat een ETDRS-letterscore van ten minste 69 (equivalent aan ongeveer 20/40 Snellen) bereikte op week 48 en de verandering in de National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) totale score vanaf baseline op week 48.

In het PULSAR-onderzoek werden in totaal 1009 patiënten behandeld. De patiënten werden in een verhouding van 1:1:1 toegewezen aan 1 van 3 parallele behandelingsgroepen:

1. Eylea 114,3 mg/ml, toegediend elke 12 weken (8Q12),
2. Eylea 114,3 mg/ml, toegediend elke 16 weken (8Q16),
3. Eylea 40 mg/ml, toegediend elke 8 weken (2Q8),

Alle patiënten kregen 3 initiële injecties van de toegewezen dosis, met intervallen van 4 weken.

Volgens het onderzoeksprotocol werd het interval van de 8Q12- en 8Q16-groepen verkort indien aan beide van de volgende criteria werd voldaan:

1. >5 letters verlies in BCVA vanaf week 12, en
2. >25 micron toename in centrale retinadikte (CRT) vanaf week 12 of nieuwe foveale bloeding of nieuwe foveale neovascularisatie.

Onafhankelijk of de intervallen verkort of behouden werden tijdens het 1^{ste} jaar, kwamen volgens het onderzoeksprotocol alle patiënten in de 8Q12- en 8Q16-groepen, met ingang van week 52 in aanmerking voor intervalverlenging (in stappen van 4 weken) indien aan de volgende criteria werd voldaan:

1. <5 letters verlies in BCVA vanaf week 12, en
2. geen vocht in het centrale subveld op OCT (optical coherence tomography), en
3. geen nieuw optreden van foveale bloeding of foveale neovascularisatie.

Voor patiënten die niet voldeden aan de criteria voor verkorting of verlenging van het interval, werd het doseringsinterval gehandhaafd. Het minimuminterval tussen de injecties was 8 weken in alle groepen.

Patiënten met bilaterale ziekte kwamen in aanmerking voor een behandeling met Eylea 40 mg/ml of een ander anti-VEGF-geneesmiddel in hun andere oog.

Kenmerken van de patiënten bij baseline

De leeftijd van de patiënten liep uiteen van 50 tot 96 jaar met een gemiddelde van 74,5 jaar.

Respectievelijk ongeveer 92% (309/335) en 87% (295/338) van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de 8Q12- en 8Q16-groepen, was 65 jaar of ouder en ongeveer 51% (172/335) en 51% (171/338) was 75 jaar of ouder.

Resultaten

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 48 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) en 7,0 (6,9) injecties.

Op week 48 hield 79,4% van de patiënten in de 8Q12-groep intervallen van 12 weken aan en in de 8Q16-groep hield 76,6% van de patiënten intervallen van 16 weken aan.

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 60 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 7,0 (7,1), 6,0 (6,2) en 9,0 (8,8) injecties.

Op week 60, werd het doseerinterval van 43,1% van de patiënten in de 8Q12-groep verlengd naar 16 weken en bij 38,5% van de patiënten in de 8Q16-groep werd het doseerinterval verlengd tot 20 weken.

Behandeling met 8Q12 en 8Q16 bleek non-inferieur en klinisch equivalent te zijn met behandeling met 2Q8 wat betreft het primaire werkzaamheidseindpunt 'gemiddelde verandering in BCVA op week 48' en het belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunt 'gemiddelde verandering in BCVA op week 60'.

Verder bleek behandeling met Eylea (gepoolde 8Q12- en 8Q16-groepen) superieur te zijn aan behandeling met 2Q8 in termen van het belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunt 'percentage patiënten zonder intraretinaal vocht (IRF) en zonder subretinaal vocht (SRF) in het centrale subveld op week 16' (zie tabel 4).

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten van het PULSAR-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 335)	Eylea 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
Verandering in BCVA ten opzichte van baseline zoals gemeten door ETDRS-letterscore^D				
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	48	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
LS-gemiddelde (SE) ^A		6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,97 (-2,87; 0,92)	-1,14 (-2,97; 0,69)	
p-waarde (eenzijdige non-inferioriteits-test met een marge van 4 letters) ^{A,B}		0,0009	0,0011	
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	60	6,6 (13,6)	6,6 (11,7)	7,8 (12,6)
LS-gemiddelde (SE) ^A		6,37 (0,74)	6,31 (0,66)	7,23 (0,68)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,86 (-2,57; 0,84)	-0,92 (-2,51; 0,66)	
p-waarde (eenzijdige non-inferioriteits-test met een marge van 4 letters) ^{A,B}		0,0002	<0,0001	
Patiënten zonder IRF en zonder SRF in het centrale subveld^D				
Percentage (LOCF)	16	63,3%		51,6%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		11,7% (5,3%, 18,2%)		
p-waarde (eenzijdige superioriteitstest) ^{B,C}		0,0002		
Percentage (LOCF)	48	71,1%	66,8%	59,4%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		11,7% (4,5%; 18,9%)	7,5% (0,1%; 14,8%)	
Percentage (LOCF)	60	74,6%	72,2%	74,6%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		0,0% (-6,6%; 6,7%)	-2,2% (-8,9%; 4,4%)	
Patiënten die een ETDRS-letterscore van ten minste 69 hebben bereikt (equivalent met ongeveer 20/40 Snellen)^D				
Percentage (LOCF)	48	56,9%	54,3%	57,9%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-0,2% (-6,6%; 6,2%)	-2,2% (-8,4%; 4,0%)	
Percentage (LOCF)	60	56,3%	54,6%	58,2%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-1,1% (-7,5%; 5,3%)	-2,3% (-8,7%; 4,1%)	
Patiënten met een winst van ten minste 15 letters in BCVA vanaf baseline^D				
Percentage (LOCF)	48	20,7%	21,7%	22,1%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-1,7% (-7,8%; 4,3%)	-0,9% (-7,0%; 5,1%)	
Percentage (LOCF)	60	23,7%	23,1%	23,3%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		0,1% (-6,2%; 6,3%)	-0,7% (-6,9%; 5,5%)	

^A LS-gemiddelde, BI en p-waarde gebaseerd op een MMRM met meting van best-corrected visual acuity (BCVA) bij baseline als covariaat, behandelgroep als factor, bezoek- en stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) als vaste factoren alsook termen voor de interactie tussen baseline-BCVA en bezoek en voor de interactie tussen behandeling en bezoek.

^B Absoluut verschil is respectievelijk Eylea 8Q12- of 8Q16-groep minus 2Q8-groep.

^C Mantel-Haenszel gewogen behandelverschil met stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) en BI berekend via normale benadering.

^D Full Analysis Set (FAS, oftewel de volledige steekproef)

BI: Betrouwbaarheidsinterval

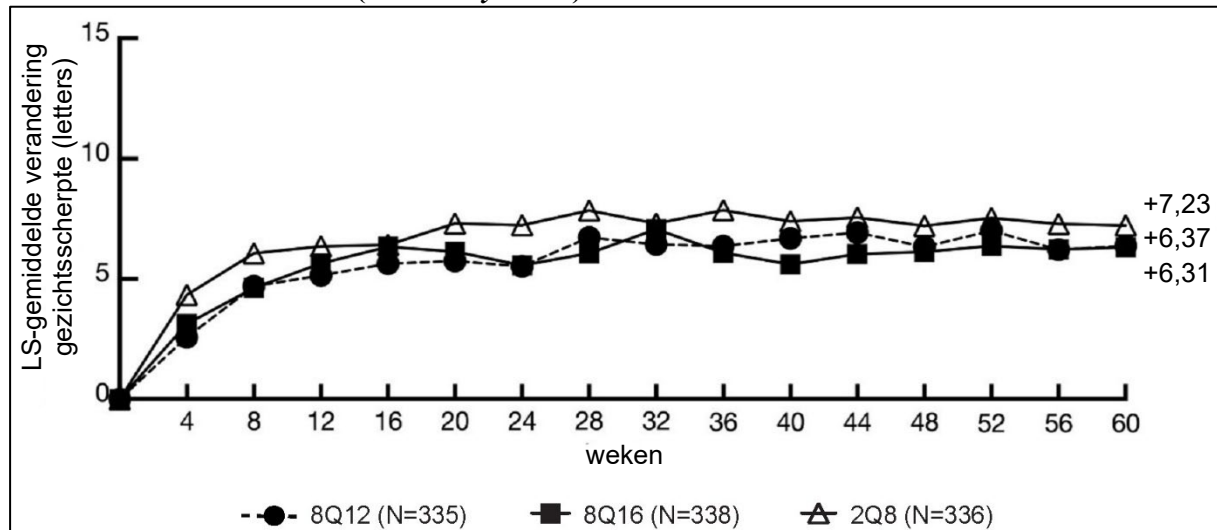
LOCF: Last Observation Carried Forward (d.w.z. voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt)

LS: Least square (kleinste kwadraat)

SD: Standaarddeviatie

SE: Standaardfout

Figuur 3: LS-gemiddelde verandering in BCVA, zoals gemeten met de ETDRS-letterscore vanaf baseline tot en met week 60 (Full Analysis Set) in het PULSAR-onderzoek



Aflibercept in alle doseringen (8Q12, 8Q16, 2Q8) liet een betekenisvolle toename zien vanaf baseline in het vooraf gespecificeerde secundaire werkzaamheidseindpunt 'National Eye Institute Visual Function Questionnaire' (NEI VFQ-25).

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen gevonden tussen de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen in verandering van de NEI VFQ-25 totale score op week 48 vanaf baseline.

De werkzaamheidsresultaten in evalueerbare subgroepen voor leeftijd, geslacht, geografische regio, etniciteit, ras, baseline-BCVA, en type laesie waren consistent met de resultaten in de totale populatie. Werkzaamheid bleef over het algemeen behouden tot en met week 60.

DME

Onderzoeksdoelstellingen

De veiligheid en werkzaamheid van Eylea 114,3 mg/ml werden beoordeeld in een gerandomiseerd, multicentrisch, dubbelblind, actief-gecontroleerd onderzoek (PHOTON) bij patiënten met DME.

De primaire doelstelling was om te bepalen of behandeling met Eylea 114,3 mg/ml met intervallen van 12 (8Q12) of 16 (8Q16) weken non-inferieure verandering in BCVA oplevert vergeleken met Eylea 40 mg/ml elke 8 weken.

De secundaire doelstellingen waren het bepalen van het effect van Eylea 114,3 mg/ml versus Eylea 40 mg/ml op anatomische en andere visuele maatstaven van respons, en het evalueren van de veiligheid, immunogeniciteit en farmacokinetiek van aflibercept.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was de verandering vanaf baseline in (BCVA) gemeten door de *early treatment diabetic retinopathy study* (ETDRS)-letterscore op week 48.

Eén belangrijk secundair eindpunt was de verandering in BCVA vanaf baseline op week 60.

Verdere secundaire eindpunten waren onder andere het percentage patiënten dat ten minste 15 letters winst in BCVA had vanaf baseline op week 48, het percentage patiënten dat een ETDRS-letterscore van ten minste 69 (equivalent aan ongeveer 20/40 Snellen) bereikte op week 48 en de verandering in de National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire-25 (NEI-VFQ-25) totale score vanaf baseline op week 48.

In het PHOTON-onderzoek werden in totaal 658 patiënten behandeld. De patiënten werden in een verhouding van 2:1:1 toegewezen aan 1 van 3 parallele behandelingsgroepen:

1. Eylea 114,3 mg/ml, toegediend elke 12 weken (8Q12),
2. Eylea 114,3 mg/ml, toegediend elke 16 weken (8Q16),
3. Eylea 40 mg/ml, toegediend elke 8 weken (2Q8),

Alle patiënten in de 8Q12- en de 8Q16-groep kregen 3 initiële injecties en alle patiënten in de 2Q8-groep kregen 5 initiële injecties met intervallen van 4 weken.

Volgens het onderzoeksprotocol van de 8Q12- en de 8Q16-groep, moest het interval worden verkort indien aan beide van de volgende criteria werd voldaan:

1. >10 letters verlies in BCVA vanaf week 12, samen met aanhoudende of verslechterende DME, en
2. >50 micron toename in CRT vanaf week 12.

Onafhankelijk of de intervallen verkort of behouden werden totale score op, kwamen volgens het onderzoeksprotocol alle patiënten in de 8Q12- en 8Q16-groepen, met ingang van week 52 in aanmerking voor intervalverlenging (in stappen van 4 weken) indien aan de volgende criteria werd voldaan:

1. <5 letters verlies in BCVA vanaf week 12, en
2. CRT <300 micron op SD-OCT (of <320 micron indien gemeten inclusief RPE).

Voor patiënten die niet voldeden aan de criteria voor verkorting of verlenging van het interval, werd het doseringsinterval gehandhaafd. Het minimuminterval tussen de injecties was 8 weken in alle groepen.

Patiënten met bilaterale ziekte kwamen in aanmerking voor een behandeling met Eylea 40 mg/ml in hun andere oog.

Kenmerken van de patiënten bij baseline

De leeftijd van de patiënten liep uiteen van 24 tot 90 jaar met een gemiddelde van 62,3 jaar.

Respectievelijk ongeveer 44% (143/328) en 44% (71/163) van de patiënten die waren gerandomiseerd naar de 8Q12- en 8Q16-groepen, was 65 jaar of ouder en ongeveer 11% (36/328) en 14% (14/163) was 75 jaar of ouder.

Het gedeelte van patiënten dat reeds eerder voor DME behandeld werd was vergelijkbaar in de verschillende behandelingsarmen (43,6% in de 8Q12- en de 8Q16-groep en 44,3% in de 2Q8-groep)

Resultaten

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 48 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) en 8,0 (7,9) injecties.

Op week 48, hield 91,0% van de patiënten in de 8Q12-groep intervallen van 12 weken aan en in de 8Q16-groep hield 89,1% van de patiënten intervallen van 16 weken aan.

De patiënten in de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen die week 60 voltooiden, kregen respectievelijk een mediaan (gemiddelde) van 7,0 (7,0), 6,0 (6,0) en 10,0 (9,8) injecties. Op week 60, werd het doseerinterval van 42,6% van de patiënten in de 8Q12-groep verlengd naar 16 weken en bij 34,2% van de patiënten in de 8Q16-groep werd het doseerinterval verlengd tot 20 weken.

Behandeling met Eylea (zowel 8Q12- als 8Q16-groep) bleek niet-inferieur en klinisch equivalent te zijn met behandeling met 2Q8 wat betreft het primaire werkzaamheidseindpunt 'gemiddelde verandering in BCVA op week 48' en het belangrijke secundaire werkzaamheidseindpunt 'gemiddelde verandering in BCVA op week 60'.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten van het PHOTON-onderzoek

Werkzaamheidsresultaten	Week	Eylea 8Q12 (N = 328)	Eylea 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
Verandering in BCVA van baseline zoals gemeten door ETDRS-letterscore ^D				
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	48	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
LS-gemiddelde (SE) ^A		8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,57 (-2,26; 1,13)	-1,44 (-3,27; 0,39)	
p-waarde (eenzijdige non-inferioriteits-test met een marge van 4 letters) ^{A,B}		<0,0001	0,0031	
Rekenkundig gemiddelde (SD), waargenomen	60	9,05 (9,27)	7,96 (9,14)	9,62 (9,58)
LS-gemiddelde (SE) ^A		8,52 (0,63)	7,64 (0,75)	9,40 (0,77)
Vershil in LS-gemiddelden (95% BI) ^{A,B}		-0,88 (-2,67; 0,91)	-1,76 (-3,71; 0,19)	
p-waarde (eenzijdige non-inferioriteits-test met een marge van 4 letters) ^{A,B}		0,0003	0,0122	
Patiënten die een ETDRS-letterscore van ten minste 69 hebben bereikt (equivalent met ongeveer 20/40 Snellen) ^D				
Percentage (LOCF)	48	65,3%	62,6%	63,0%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		2,45% (-6,47%; 11,36%)	-0,67% (-11,16%; 9,82%)	
Percentage (LOCF)	60	64,7%	62,0%	60,6%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		4,34% (-4,72%; 13,40%)	1,63% (-8,91%; 12,17%)	
Patiënten met een winst van ten minste 15 letters in BCVA vanaf baseline ^D				
Percentage (LOCF)	48	18,7%	16,6%	23,0%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-4,64% (-12,30%; 3,02%)	-7,14% (-15,45%; 1,17%)	
Percentage (LOCF)	60	21,5%	16,0%	26,1%
Aangepast verschil in percentage (95% BI) ^{B,C}		-5,01% (-13,04%; 3,02%)	-10,78% (-19,27%; -2,29%)	

^A LS-gemiddelde, BI en p-waarde gebaseerd op een MMRM met meting van best-corrected visual acuity (BCVA) bij baseline als covariaat, behandelgroep als factor, bezoek- en stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) als vaste factoren alsook termen voor de interactie tussen baseline-BCVA en bezoek en voor de interactie tussen behandeling en bezoek.

^B Absoluut verschil is respectievelijk Eylea 8Q12- of 8Q16-groep minus 2Q8-groep.

^C Mantel-Haenszel gewogen behandelverschil met stratificatievariabelen gebruikt voor randomisatie (geografische regio, categorische baseline-BCVA) en BI berekend via normale benadering.

^D *Full Analysis Set* (FAS, oftewel de volledige steekproef)

BI: Betrouwbaarheidsinterval

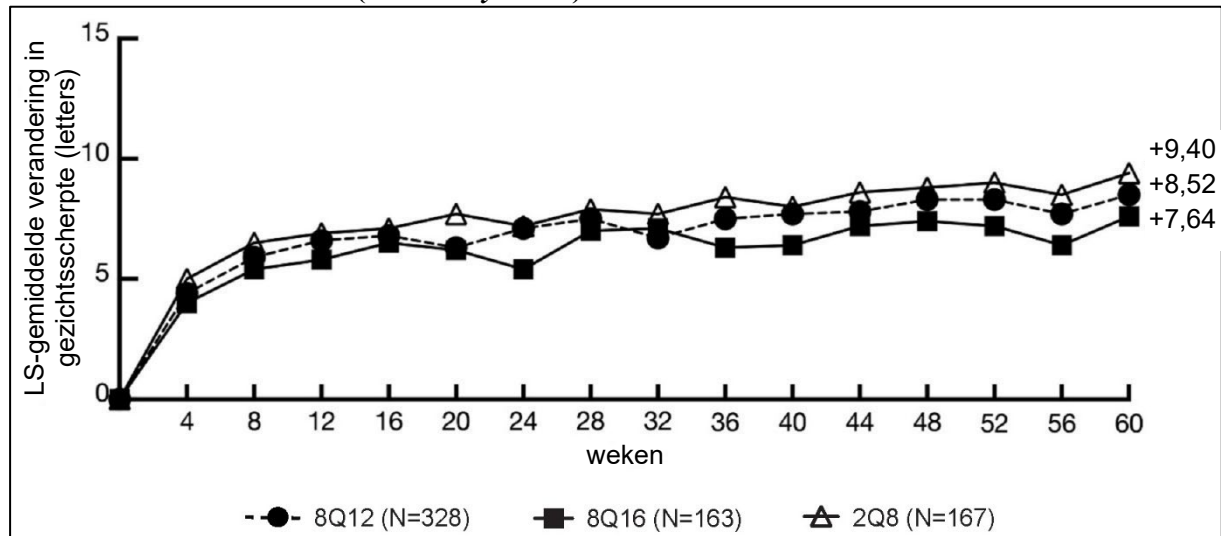
LOCF: *Last Observation Carried Forward* (d.w.z. voor ontbrekende gegevens zijn de gegevens van de laatste waarneming gebruikt)

LS: Least square (kleinste kwadraat)

SD: Standaarddeviatie

SE: Standaardfout

Figuur 4: LS-gemiddelde verandering in BCVA zoals gemeten met de ETDRS-letterscore vanaf baseline tot en met week 60 (Full Analysis Set) in het PHOTON-onderzoek



Eylea in alle doseringen (8Q12, 8Q16, 2Q8) liet een betekenisvolle verbetering zien vanaf baseline in het vooraf gespecificeerde secundaire werkzaamheidseindpunt 'National Eye Institute Visual Function Questionnaire' (NEI VFQ-25).

Er werden geen klinisch betekenisvolle verschillen gevonden tussen de 8Q12-, 8Q16- en 2Q8-groepen in verandering van NEI VFQ-25 totale score op week 48 vanaf baseline.

De werkzaamheidsresultaten in evalueerbare subgroepen voor leeftijd, geslacht, geografische regio, etniciteit, ras, baseline-BCVA, en baseline-CRT en eerdere DME-behandeling waren consistent met de resultaten in de totale populatie.

Werkzaamheid bleef meestal behouden tot en met week 60.

De behandel effecten in de subgroep van eerder behandelde patiënten waren vergelijkbaar met de effecten die werden gezien bij patiënten die behandelingsnaïef waren.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelen Agentschap heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met aflibercept in alle subgroepen van pediatrische patiënten met nLMD en DME (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriesch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie/Distributie

Aflibercept wordt na intravitreale toediening langzaam uit het oog opgenomen in de systemische circulatie en wordt daar hoofdzakelijk aangetroffen als inactief, stabiel complex met VEGF. Echter alleen 'vrij aflibercept' kan endogeen VEGF binden.

Na unilaterale intravitreale toediening van 8 mg aflibercept bedroeg de gemiddelde (SD) C_{max} van vrij aflibercept in plasma 0,25 (0,21) mg/l, en was de mediane tijd tot maximale plasmaconcentratie 1 dag, bij de gecombineerde nLMD- en DME-populatie. De accumulatie van vrij aflibercept in plasma na 3 initiële maandelijks doses was minimaal. Daarna werd geen verdere accumulatie waargenomen. Deze gegevens worden eveneens ondersteund door populatiefarmacokinetische analyse.

Eliminatie

Aflibercept is een op eiwit gebaseerd therapeutisch middel en er zijn geen metabolismedoelonderzoeken uitgevoerd.

Aflibercept ondergaat naar verwachting eliminatie door zowel het doelgedieerde karakter via binding aan vrij endogeen VEGF en metabolisme via proteolyse. De mediane tijd tot het bereiken van laatst kwantificeerbare concentratie vrij aflibercept in plasma voor 8 mg dat intravitreaal werd toegediend, was 3 weken.

Nier- of leverfunctiestoornis

Er zijn geen speciale onderzoeken met Eylea 114,3 mg/ml uitgevoerd bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis.

De systemische blootstellingen aan aflibercept van patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis waren vergelijkbaar met die van patiënten met een normale nierfunctie. Beperkte gegevens bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis toonden geen invloed op de systemische blootstellingen aan aflibercept vergeleken met patiënten met een normale leverfunctie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Erosies en ulceraties van het respiratoir epitheel van de neusschelpen bij apen die met intravitreaal aflibercept werden behandeld, werden waargenomen bij systemische blootstelling die hoger lag dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld. De systemische blootstelling voor vrij aflibercept lag ongeveer 26 en 33 maal hoger op basis van de C_{max} en AUC (*area under the curve*) vergeleken met overeenkomstige waarden bij volwassen patiënten na een intravitreale dosis van 8 mg. Op het *No Observed Adverse Effect Level* (NOAEL, de grootste hoeveelheid waarbij geen bijwerking werd waargenomen) van 0,5 mg/oog bij apen lag de systemische blootstelling 3,2 en 3,8 maal hoger op basis van de C_{max} en AUC vergeleken met overeenkomstige waarden bij volwassen patiënten.

Er werden geen onderzoeken uitgevoerd naar het mutagene of carcinogene potentieel van aflibercept.

In onderzoeken naar embryofoetale ontwikkeling bij drachtige konijnen werd een effect van aflibercept op de intra-uteriene ontwikkeling aangetoond bij intraveneuze toediening (3 tot 60 mg/kg) en bij subcutane toediening (0,1 tot 1 mg/kg). Het NOAEL voor de moeder lag respectievelijk bij de dosis van 3 mg/kg of 1 mg/kg. Een NOAEL voor de foetus werd niet vastgesteld. Bij de dosis van 0,1 mg/kg lag de systemische blootstelling voor vrij aflibercept ongeveer 1,0 en 1,0 maal op basis van de C_{max} en cumulatieve AUC vergeleken met overeenkomstige waarden bij volwassen patiënten na een intravitreale dosis van 8 mg.

Effecten op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke dieren werden beoordeeld als onderdeel van een 6 maanden durend onderzoek bij apen met intraveneuze toediening van aflibercept bij doses tussen 3 en 30 mg/kg. Bij alle doseringen werden het uitblijven van of een onregelmatige menstruatie in verband met veranderingen in de concentraties vrouwelijke voortplantingshormonen, en veranderingen in de spermamorfologie en -motiliteit waargenomen. Op basis van de C_{max} en AUC voor vrij aflibercept waargenomen bij de intraveneuze dosis van 3 mg/kg lag de systemische blootstelling respectievelijk ongeveer 377 maal en 104 maal hoger dan de blootstelling bij mensen na een intravitreale dosis van 8 mg. Alle veranderingen waren omkeerbaar.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Argininehydrochloride
Histidinehydrochloridemonohydraat
Histidine
Polysorbaat 20
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De ongeopende injectieflacon mag gedurende maximaal 24 uur buiten de koelkast beneden 25 °C worden bewaard. Ga na opening van de injectieflacon aseptisch te werk

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon (type-I-glas) met een grijze rubber stop (chlorobutyl), verzegeld met een aluminium dop met wit deksel, en een 18 G filternaald van 5 micron.
Elke injectieflacon bevat 0,263 ml oplossing.
Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon en 1 filternaald.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

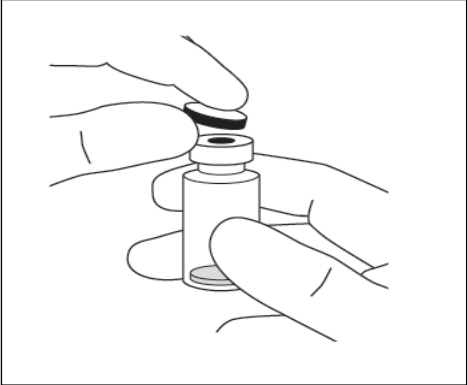
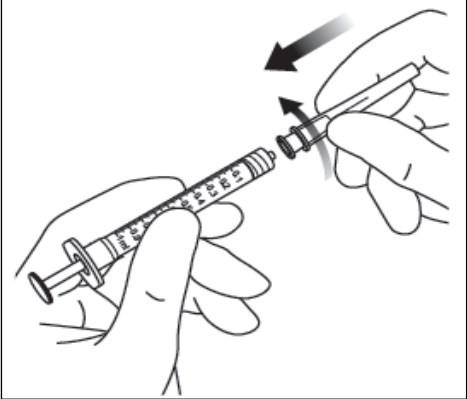
De injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik in één oog. Extractie van meerdere doses uit één injectieflacon kan het risico op besmetting en daaropvolgende infectie vergroten.

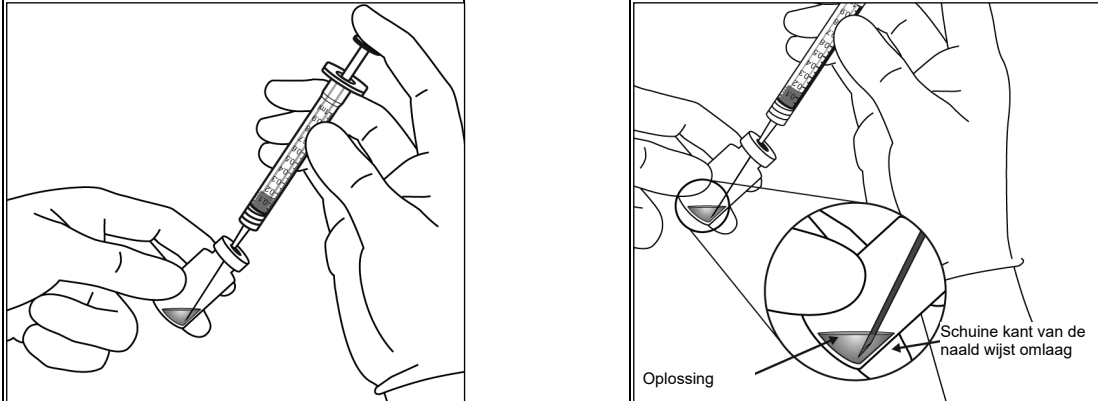
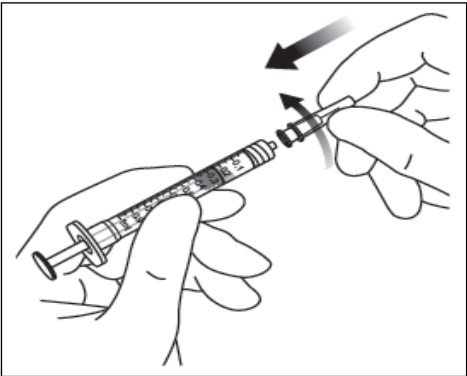
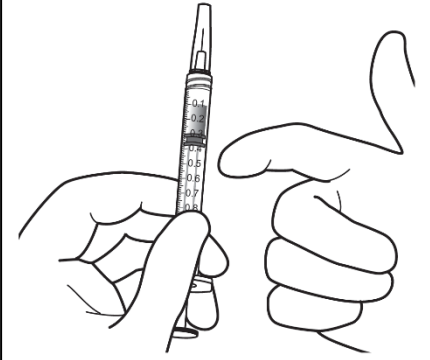
Niet gebruiken indien de verpakking of de componenten ervan over de houdbaarheidsdatum zijn, beschadigd zijn of als ermee geknoeid is.
Controleer het etiket op de injectieflacon om zeker te weten dat u de beoogde sterkte Eylea gebruikt.
Voor de dosis van 8 mg is het gebruik van de flacon met Eylea 114,3 mg/ml vereist.

18 G filternaald van 5 micron:

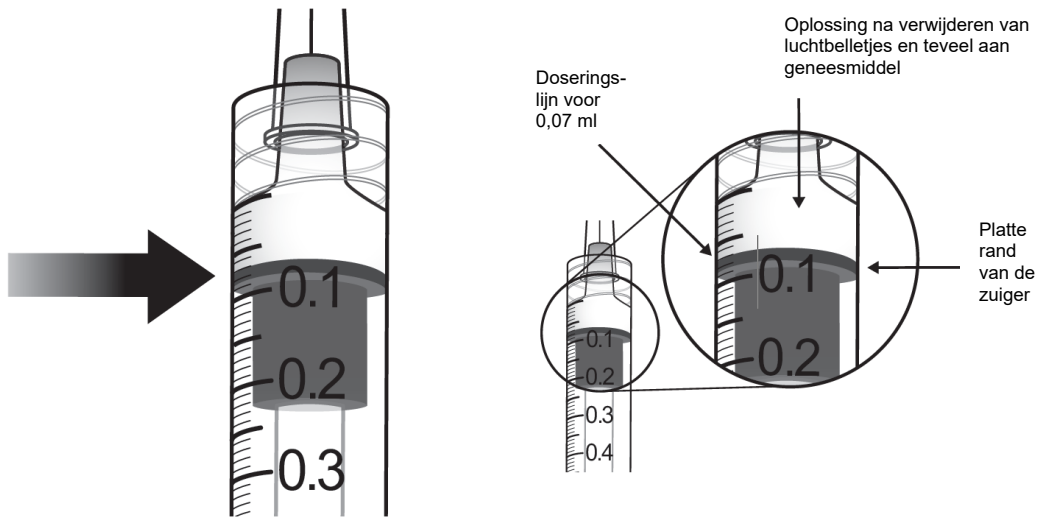
- BD blunt filter (fill) stompe optreknaald (filternaald), niet gebruiken voor injectie in de huid.
- De BD blunt filter (fill) stompe optreknaald niet autoclaveren.
- De filternaald is niet-pyrogeen. Niet gebruiken als de individuele verpakking beschadigd is.
- Gooi de BD blunt filter (fill) stompe optreknaald na gebruik weg in een goedgekeurde naaldencontainer.
- Waarschuwing: hergebruik van de filternaald kan infectie of andere ziekten/letsel veroorzaken.

De intravitreale injectie moet worden uitgevoerd met een injectienaald van 30 G × ½ inch (*niet inbegrepen*).

1.	<p>Onderwerp de oplossing voor injectie voorafgaand aan de toediening aan een visuele inspectie. De injectieflacon niet gebruiken indien er deeltjes, troebelheid of verkleuring te zien zijn.</p>
2.	<p>Verwijder de plastic dop en desinfecteer het buitenste gedeelte van de rubber stop van de injectieflacon.</p> 
3.	<p>Gebruik een aseptische techniek om stap 3-10 uit te voeren. Bevestig de in de doos meegeleverde filternaald op een steriele spuit van 1 ml met Luer-lock.</p> 
4.	<p>Druk de filternaald door het midden van de stop van de injectieflacon totdat de naald helemaal in de injectieflacon zit en de punt de bodem of de onderste rand van de injectieflacon raakt.</p>

5.	<p>Zuig alle inhoud uit de injectieflacon met Eylea in de spuit op. Houd de injectieflacon daarbij rechtop en een beetje schuin om de volledige inhoud er gemakkelijker uit te krijgen. Om introductie van lucht te voorkomen moet u zich ervan verzekeren dat de schuingeslepen zijde van de filternaald helemaal ondergedompeld is in de vloeistof. Houd de injectieflacon schuin tijdens het terugtrekken zodat de schuingeslepen zijde van de naald ondergedompeld blijft in de vloeistof.</p>	
6.	<p>Zorg ervoor dat de zuiger voldoende is teruggetrokken bij het legen van de injectieflacon om de filternaald volledig te kunnen legen. Na de injectie moet al het ongebruikte product worden afgevoerd.</p>	
7.	<p>Verwijder de filternaald en gooi deze op de daarvoor bestemde manier weg. N.B.: de filternaald mag niet worden gebruikt voor de intravitreale injectie.</p>	
8.	<p>Draai de injectienaald van 30 G × ½ inch stevig op de Luer-locktip van de spuit.</p>	
9.	<p>Controleer, terwijl u de spuit met de naald omhoog houdt, of er luchtbelletjes in de spuit zitten. Indien er belletjes in zitten, tikt u voorzichtig met uw vinger tegen de spuit totdat de belletjes naar boven gaan.</p>	

10. Om alle luchtbelletjes en een teveel aan geneesmiddel te verwijderen, drukt u de zuiger langzaam in totdat de platte rand van de zuiger zich op één lijn bevindt met de doseringslijn op de spuit die **0,07 ml** aangeeft.



Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/797/003

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 november 2012
Datum van laatste verlenging: 13 juli 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03 2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.