

## **SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

# EYLEA 40 mg / mL solution for injection



## NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

EYLEA, 40 mg / mL solution for injection

## QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One milliliter solution for injection contains 40 mg aflibercept. Each single-dose, pre-filled syringe provides a usable amount to deliver a single dose of 50 microliters containing 2 mg aflibercept. Each vial provides a usable amount to deliver a single dose of 50 microliters containing 2 mg aflibercept. For the full list of excipients see section "List of excipients".

## PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection. Clear, colorless to pale yellow, iso-osmotic, solution, pH 6.2.

## CLINICAL PARTICULARS

### Indication(s)

EYLEA is indicated for the treatment of

- ▶ neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD)
- ▶ macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO)
- ▶ macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO)
- ▶ diabetic macular edema (DME)
- ▶ myopic choroidal neovascularization (myopic CNV)

### Dosage and method of administration

EYLEA is for intravitreal injection.

It must only be administered by a qualified physician experienced in administering intravitreal injections.

### Dosage regimen

#### Neovascular (wet) age-related macular degeneration (wet AMD)

The recommended dose for EYLEA is 2 mg (equivalent to 50 microliters).

EYLEA treatment is initiated with one injection per month for three consecutive doses, followed by one injection every 2 months.

Long term (after the first 12 months of treatment), it is recommended that patients continue to be treated with EYLEA every 2 months.

#### Macular edema secondary to central retinal vein occlusion (CRVO)

The recommended dose for EYLEA is 2 mg (equivalent to 50 microliters).

After the initial injection, treatment is given monthly until visual and/or anatomic outcomes are stable. Three or more consecutive, monthly injections may be needed.

Treatment should be continued and the interval may be extended based on visual and/or anatomic outcomes.

#### Macular edema secondary to branch retinal vein occlusion (BRVO)

The recommended dose for Eylea is 2 mg (equivalent to 50 microliters).

After the initial injection, treatment is given monthly until visual and/or anatomic outcomes are stable. Three or more consecutive, monthly injections may be needed.

Treatment should be continued and the interval may be extended based on visual and/or anatomic outcomes.

#### Diabetic macular edema (DME)

The recommended dose for EYLEA is 2 mg (equivalent to 50 microliters) administered by intravitreal injection monthly for the first 5 consecutive doses, followed by one injection every 2 months.

#### Myopic choroidal neovascularization (myopic CNV)

The recommended dose for EYLEA is a single intravitreal injection of 2 mg (equivalent to 50 microliters).

Additional doses should be administered only if visual and anatomic outcomes indicate that the disease persists.

#### Additional information on special populations

##### Patients with hepatic and/or renal impairment:

No specific studies in patients with hepatic and/or renal impairment have been conducted with EYLEA.

Available data do not suggest a need for a dose adjustment with EYLEA in these.

##### Elderly:

No special considerations are needed.

##### Method of administration

Intravitreal injections must be carried out according to medical standards and applicable guidelines by a qualified physician experienced in administering intravitreal injections. In general, adequate anesthesia and asepsis, including topical broad spectrum microbicide (e.g., povidone iodine), have to be ensured. Surgical hand disinfection, sterile gloves, a sterile drape, and a sterile eyelid speculum (or equivalent) are recommended.

Immediately following the intravitreal injection, patients should be monitored for elevation in intraocular pressure. Appropriate monitoring may consist of a check for perfusion of the optic nerve head or tonometry. If required, sterile equipment for paracentesis should be available.

Following intravitreal injection patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis (e.g., eye pain, redness of the eye, photophobia, blurring of vision) without delay.

Each pre-filled syringe or vial should only be used for the treatment of a single eye.

After injection any unused product must be discarded.

##### Contraindications

- ▶ Ocular or periocular infection
- ▶ Active severe intraocular inflammation
- ▶ Known hypersensitivity to aflibercept or to any of the excipients

##### Special warnings and precautions for use

###### Endophthalmitis

Intravitreal injections, including those with EYLEA, have been associated with endophthalmitis (see section "Undesirable effects"). Proper aseptic injection technique must always be used when administering EYLEA.

Patients should be instructed to report any symptoms suggestive of endophthalmitis without delay and should be managed appropriately.

###### Increase in intraocular pressure

Increases in intraocular pressure have been seen within 60 minutes of an intravitreal injection, including with EYLEA (see section "Undesirable effects"). Special precaution is needed in patients with poorly controlled glaucoma. In all cases, both the intraocular pressure and the perfusion of the optic nerve head must therefore be monitored and managed appropriately.

###### Pregnancy and lactation

###### Pregnancy

There are no data on the use of aflibercept in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity after systemic administration.

EYLEA should not be used during pregnancy unless the potential benefit outweighs the potential risk to the fetus.

###### Women of childbearing potential

Women of childbearing potential have to use effective contraception during treatment and for at least 3 months after the last intravitreal injection of EYLEA.

###### Lactation

It is unknown whether aflibercept is excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded.

EYLEA is not recommended during breast-feeding. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to abstain from EYLEA therapy.

###### Effects on ability to drive or use machines

Patients may experience temporary visual disturbances after an intravitreal injection with EYLEA and the associated eye examinations. They should not drive or use machines until visual function has recovered sufficiently.

###### Undesirable effects

###### Summary of the safety profile

Serious adverse reactions related to the injection procedure have occurred in less than 1 in 2,400 intravitreal injections with EYLEA and included endophthalmitis, retinal detachment, cataract traumatic, cataract, vitreous detachment and intraocular pressure increased (see section "Special warnings and precautions for use").

The most frequently observed adverse reactions (in at least 5% of patients treated with EYLEA) were conjunctival hemorrhage, eye pain, cataract intraocular pressure increased, vitreous detachment, and vitreous floaters.

###### Tabulated list of adverse reactions

The safety data described below include all adverse reactions from eight phase III studies with a reasonable possibility of causality to the injection procedure or medicinal product.

The adverse reactions are listed by system organ class and frequency using the following convention:

Very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000)

Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: All treatment-emergent adverse drug reactions reported in patients in phase III studies

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Immune system disorders			Hypersensitivity	
Eye disorders	Conjunctival hemorrhage, Eye pain	Retinal pigment epithelial tear*, Detachment of the retinal pigment epithelium, Cataract, Cataract cortical, Cataract nuclear, Cataract subcapsular, Corneal erosion, Corneal abrasion, Intraocular pressure increased, Vision blurred, Vitreous floaters, Vitreous detachment, Injection site pain, Foreign body sensation in eyes, Lacrimation increased, Eyelid edema, Injection site hemorrhage, Punctate keratitis, Conjunctival hyperemia, Ocular hyperemia	Endophthalmitis**, Retinal detachment, Retinal tear, Uveitis, Iritis, Iridocyclitis, Lenticular opacities, Corneal epithelium defect, Anterior chamber flare, Corneal edema	Cataract traumatic, Vitritis, Hypopyon

\* Conditions known to be associated with wet AMD. Observed in the wet AMD studies only.

\*\* Culture positive and culture negative endophthalmitis

###### Description of selected adverse reactions

###### Arterial thromboembolic events

Arterial thromboembolic events (ATEs) are adverse events potentially related to systemic VEGF inhibition. There is a theoretical risk of ATEs following intravitreal use of VEGF inhibitors.

###### Immunogenicity

As with all therapeutic proteins, there is a potential for immunogenicity with EYLEA.

###### Overdose

In clinical trials doses of up to 4 mg in monthly intervals and isolated cases of overdoses with 8 mg were generally well tolerated.

Overdosing with increased injection volume may increase intraocular pressure. Therefore, in case of an overdose intraocular pressure should be monitored and if deemed necessary by the treating physician, adequate treatment should be initiated.

## PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Ophthalmologicals / Antineovascularization agents

ATC Code: S01LA05

Aflibercept is a recombinant fusion protein consisting of portions of human VEGF receptor 1 and 2 extracellular domains fused to the Fc portion of human IgG1.

Aflibercept is produced in Chinese hamster ovary (CHO) K1 cells by recombinant DNA technology.

### Mechanism of action

Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) and placental growth factor (PlGF) are members of the VEGF family of angiogenic factors that can act as potent mitogenic, chemotactic, and vascular permeability factors for endothelial cells. VEGF acts via two receptor tyrosine kinases, VEGFR-1 and VEGFR-2, present on the surface of endothelial cells. PlGF binds only to VEGFR-1, which is also present on the surface of leukocytes. Excessive activation of these receptors by VEGF-A can result in pathological neovascularization and excessive vascular permeability. PlGF can synergize with VEGF-A in these processes, and is also known to promote leukocyte infiltration and vascular inflammation.

### Pharmacokinetic properties

EYLEA is administered directly into the vitreous to exert local effects in the eye.

### Absorption / Distribution

Aflibercept is slowly absorbed from the eye into the systemic circulation after intravitreal administration and is predominately observed in the systemic circulation as an inactive, stable complex with VEGF; however only "free aflibercept" is able to bind endogenous VEGF.

In a pharmacokinetic sub-study with frequent sampling in AMD patients, maximum plasma concentrations of free aflibercept (systemic  $C_{max}$ ) were low, with a mean of approximately 0.02 microgram/mL (range: 0 to 0.054 microgram/mL) within 1 to 3 days after a 2-mg intravitreal injection, and were undetectable two weeks following dosage in almost all patients. Aflibercept does not accumulate in the plasma when administered intravitreally every 4 weeks.

The mean maximum plasma concentration of free aflibercept is approximately 50 to 500 times below the aflibercept concentration required to inhibit the biologic activity of systemic VEGF by 50% in animal models, in which blood pressure changes were observed after circulating levels of free aflibercept attained approximately 10 microgram/mL and returned to baseline when levels fell below approximately 1 microgram/mL. It is estimated that after intravitreal administration of 2 mg to patients, the mean maximum plasma concentration of free aflibercept is more than a 100 fold lower than the concentration of aflibercept required to half-maximally bind systemic VEGF (2.91 microgram/mL) in a study of healthy volunteers. Therefore, systemic pharmacodynamic effects such as blood pressure changes are unlikely.

These pharmacokinetic results were consistent in pharmacokinetic sub-studies in patients with CRVO, BRVO, DME or myopic CNV with mean  $C_{max}$  of free aflibercept in plasma in the range of 0.03 to 0.05 microgram/mL and individual values not exceeding 0.14 microgram/mL. Thereafter, plasma concentrations of free aflibercept declined to values below or close to the lower limit of quantitation generally within one week; undetectable concentrations were reached before the next administration after 4 weeks in all patients.

### Elimination

As EYLEA is a protein-based therapeutic, no metabolism studies have been conducted.

Free aflibercept binds VEGF to form a stable, inert complex. As with other large proteins, both free and bound aflibercept are expected to be cleared by proteolytic catabolism.

### Preclinical safety data

Effects in non-clinical studies on repeated dose toxicity were observed only at systemic exposures considered substantially in excess of the maximum human exposure after intravitreal administration at the intended clinical dose indicating little relevance to clinical use.

Erosions and ulcerations of the respiratory epithelium in nasal turbinates in monkeys treated with aflibercept intravitreally were observed at systemic exposures in excess of the maximum human exposure. The systemic exposure based on  $C_{max}$  and AUC for free aflibercept were approximately 200- and 700-fold higher, respectively, when compared to corresponding values observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. At the No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) of 0.5 mg/eye in monkeys the systemic exposure was 42- and 56-fold higher based on  $C_{max}$  and AUC, respectively.

No studies have been conducted on the mutagenic or carcinogenic potential of aflibercept.

An effect of aflibercept on intrauterine development was shown in embryo-fetal development studies in pregnant rabbits with intravenous (3 to 60 mg/kg) as well as subcutaneous (0.1 to 1 mg/kg) administration. The maternal NOAEL was at the dose of 3 mg/kg or 1 mg/kg, respectively. A developmental NOAEL was not identified. At the 0.1 mg/kg dose, the systemic exposures based on  $C_{max}$  and cumulative AUC for free aflibercept were approximately 17- and 10-fold higher, respectively, when compared to corresponding values observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg.

Effects on male and female fertility were assessed as part of a 6-month study in monkeys with intravenous administration of aflibercept at doses ranging from 3 to 30 mg/kg. Absent or irregular menses associated with alterations in female reproductive hormone levels and changes in sperm morphology and motility were observed at all dose levels. Based on  $C_{max}$  and AUC for free aflibercept observed at the 3 mg/kg intravenous dose, the systemic exposures were approximately 4900-fold and 1500-fold higher, respectively, than the exposure observed in humans after an intravitreal dose of 2 mg. All changes were reversible.

## PHARMACEUTICAL PARTICULARS LIST OF EXCIPIENTS

- Polysorbate 20
- Sodium dihydrogen phosphate, monohydrate
- Disodium hydrogen phosphate, heptahydrate
- Sodium chloride
- Sucrose
- Water for injection

### Incompatibilities

EYLEA must not be mixed with other medicinal products.

### Shelf life

24 months

### Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C to 8°C / 36°F to 46°F).

Do not freeze.

Keep the vial in the outer carton in order to protect from light

### Nature and contents of container

Vial

### Instructions for use / handling

The pre-filled syringe and the vial are for single use only. Prior to administration visually inspect the solution for injection. Do not use the vial or pre-filled syringe if particulates, cloudiness, or discoloration are visible.

Prior to usage, the unopened vial or blister pack of EYLEA may be stored at room temperature (25 °C / 77°F) for up to 24 hours. After opening the vial or blister pack, proceed under aseptic conditions.

For the intravitreal injection, a 30 G x 1/2 inch injection needle should be used.

## MANUFACTURED BY

Bayer AG  
Physical address  
Muellerstr. 178,  
13353 Berlin

Postal address  
13342 Berlin  
Germany

## DATE OF LAST REVISION OF TEXT

28.01.2016 : xCCDS 09

# EYLEA 40 mg / mL solution injectable



## DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

EYLEA, 40 mg/mL solution injectable

## COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un millilitre de solution injectable contient 40 mg d'aflibercept. Chaque seringue préremplie contenant une dose unique fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 50 microlitres contenant 2 mg d'aflibercept.

Chaque flacon fournit la quantité nécessaire de produit pour délivrer une seule dose de 50 microlitres contenant 2 mg d'aflibercept.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ».

## FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide, incolore à jaune pâle, iso-osmotique, ayant un pH de 6,2.

## DONNÉES CLINIQUES

### Indication(s)

EYLEA est indiqué dans le traitement de

- ▶ la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (forme humide de la DMLA),
- ▶ l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR),
- ▶ l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR),
- ▶ l'œdème maculaire diabétique (OMD),
- ▶ la néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie (NV myopique).

### Posologie et mode d'administration

EYLEA doit être administré par injection intravitréenne.

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

### Posologie

#### Forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (forme humide de la DMLA)

La dose recommandée d'EYLEA est de 2 mg (correspondant à 50 microlitres).

À l'instauration du traitement, EYLEA est injecté une fois par mois pendant 3 mois consécutifs, suivi d'une injection tous les 2 mois.

Sur le long terme (après les 12 premiers mois de traitement), il est recommandé de poursuivre le traitement par EYLEA tous les 2 mois.

#### Œdème maculaire secondaire à une occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR)

La dose recommandée d'EYLEA est de 2 mg (correspondant à 50 microlitres).

Après la première injection, le traitement est administré mensuellement jusqu'à ce que les paramètres visuels et/ou anatomiques soient stables. Trois injections mensuelles ou plus peuvent être nécessaires.



EYLEA



86045346

Bayer



Le traitement doit être poursuivi et l'intervalle entre les injections peut être augmenté en fonction des paramètres visuels et/ou anatomiques.

#### **Œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR)**

La dose recommandée d'EYLEA est de 2 mg (correspondant à 50 microlitres).

Après la première injection, le traitement est administré mensuellement jusqu'à ce que les paramètres visuels et/ou anatomiques soient stables. Trois injections mensuelles ou plus peuvent être nécessaires.

Le traitement doit être poursuivi et l'intervalle entre les injections peut être augmenté en fonction des paramètres visuels et/ou anatomiques.

#### **Œdème maculaire diabétique (OMD)**

La dose recommandée d'EYLEA est de 2 mg (correspondant à 50 microlitres), administrés mensuellement par injection intravitréenne pendant les 5 premiers mois consécutifs, suivi d'une injection tous les 2 mois.

#### **Néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie (NVC myopique)**

La dose recommandée d'EYLEA est d'une injection intravitréenne unique de 2 mg (correspondant à 50 microlitres).

Des doses supplémentaires devront être administrées uniquement si les paramètres visuels et anatomiques indiquent que la maladie persiste.

#### **Informations complémentaires concernant les populations particulières**

##### **Patients atteints d'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.

##### **Patients âgés :**

Aucune précaution particulière n'est nécessaire.

##### **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 (p. ex., povidone iodée). 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.

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 (p. ex., douleur oculaire, rougeur de l'œil, photophobie, vision trouble).

Chaque seringue préremplie ou flacon doit uniquement être utilisé(e) pour le traitement d'un seul œil.

Après injection, tout produit non utilisé doit être éliminé.

##### **Contre-indications**

- ▶ Infection oculaire ou péri-oculaire
- ▶ Inflammation intraoculaire sévère active
- ▶ Hypersensibilité connue à l'aflibercept ou à l'un des excipients

##### **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

###### **Endophtalmie**

Les injections intravitréennes, y compris celles d'EYLEA, ont été associées à des endophtalmies (voir rubrique). Une technique d'injection aseptique appropriée doit toujours être utilisée lors de l'administration d'EYLEA.

Les patients doivent être informés que tout symptôme évocateur d'une endophtalmie doit être signalé sans délai et doit faire l'objet d'une prise en charge appropriée.

###### **Élévation de la pression intraoculaire**

Des élévations de la pression intraoculaire ont été observées dans les 60 minutes suivant une injection intravitréenne, y compris par EYLEA (voir rubrique). Des précautions particulières sont nécessaires chez les patients présentant un glaucome mal contrôlé. 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.

###### **Grossesse et allaitement**

###### **Grossesse**

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

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction après administration systémique. EYLEA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus.

###### **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'EYLEA.

###### **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 soit d'interrompre l'allaitement, soit de s'abstenir du traitement avec EYLEA.

###### **Effets sur l'appétitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines**

Les patients peuvent souffrir de troubles visuels temporaires après une injection intravitréenne d'EYLEA et les examens de l'œil associés. Ils ne doivent pas conduire ou utiliser de machines tant qu'ils n'ont pas récupéré une fonction visuelle suffisante.

###### **Effets indésirables**

###### **Résumé du profil de tolérance**

Des effets indésirables graves liés à la procédure d'injection ont été observés dans moins de 1 injection intravitréenne d'EYLEA sur 2 400. Ils incluaient l'endophtalmie, le décollement de la rétine, la cataracte traumatique, la cataracte, le décollement du vitré et l'élévation de la pression intraoculaire (voir rubrique).

Les effets indésirables observés les plus fréquents (chez au moins 5 % des patients traités par EYLEA) étaient l'hémorragie conjonctivale, la douleur oculaire, la cataracte, l'élévation de la pression intraoculaire, le décollement du vitré et les corps flottants vitréens.

###### **Liste tabulée des effets indésirables**

Les données de sécurité décrites ci-dessous incluent tous les effets indésirables issus des huit études de phase III avec une imputabilité possiblement liée à la procédure d'injection ou au médicament.

Les effets indésirables sont listés par classe de systèmes d'organes et par fréquence selon les règles suivantes : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables survenus au cours du traitement pendant les études de phase III**

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*, Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, Cataracte, Cataracte corticale, Cataracte nucléaire, Cataracte sous-capsulaire, Érosion de la cornée, Abrasion de la cornée, Élévation de la pression intraoculaire, Vision trouble, Corps flottants vitréens, Décollement du vitré, Douleur 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, Kératite ponctuée, Hyperhémie conjonctivale, Hyperhémie oculaire	Endophtalmie** Décollement de la rétine, Déchirure de la rétine, Uvéite, Inflammation de l'iris, Iridocyclite, Opacifications du cristallin, Défaillance de l'épithélium cornéen, Inflammation de la chambre antérieure, Œdème cornéen	Cataracte traumatique, Inflammation vitréenne, Hypopyon

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

\*\* Endophtalmie à culture positive et culture négative

##### **Description de certains effets indésirables**

###### **Événements thromboemboliques artériels**

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

###### **Immunogénicité**

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

###### **Surdosage**

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

## **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

##### **Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : médicaments ophtalmiques/ médicaments contre la néovascularisation

Code ATC: S01LA05

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

L'aflibercept 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.

###### **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 de pharmacocinétique, qui portait sur 6 patients présentant la forme humide de la DMIA, les concentrations plasmatiques maximales d'aflibercept libre ( $C_{max}$  systémique), obtenues lors de prélèvements fréquents, étaient basses, 0,02 microgramme/ml environ en moyenne (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.

Dans des sous-études pharmacocinétiques menées chez des patients présentant une OVR, une OBVR, un OMD ou une NVC myopique, les  $C_{max}$  moyennes d'aflibercept libre dans le plasma ont été similaires et comprises entre 0,03 et 0,05 microgramme/ml et les valeurs individuelles n'ont pas excédé 0,14 microgramme/ml. Les concentrations plasmatiques d'aflibercept libre ont ensuite diminué jusqu'à atteindre généralement en 1 semaine un niveau inférieur ou proche des limites de détection. Des concentrations indétectables étaient atteintes après 4 semaines chez tous les patients et avant l'administration suivante.

###### **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.

###### **Données de sécurité préclinique**

Dans les études de toxicité à doses répétées chez l'animal, des effets n'ont été observés 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 pertinence 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'AUC 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 le singe, l'exposition systémique, basée sur la  $C_{max}$  et l'AUC, était respectivement 42 et 56 fois supérieure.

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

Un effet de l'aflibercept sur le développement intra-utérin a été mis en évidence dans les études sur le développement embryofœtal 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 basée sur la  $C_{max}$  et l'AUC 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 au cours de l'étude 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 basant sur la  $C_{max}$  et l'AUC 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.

## **DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

##### **Liste des excipients**

Polysorbate 20  
Phosphate monosodique monohydraté  
Phosphate disodique heptahydraté  
Chlorure de sodium  
Saccharose  
Eau pour préparations injectables

##### **Incompatibilités**

EYLEA ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

##### **Durée de conservation**

24 mois

##### **Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C / entre 36 °F et 46 °F).

Ne pas congeler.

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

##### **Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon

##### **Mode d'emploi / manipulation**

La flacon sont à usage unique exclusivement.

Avant administration, inspecter visuellement la solution injectable. Ne pas utiliser le flacon ou en cas de particules, d'aspect trouble ou de changement de coloration.

Avant l'utilisation, le flacon ou le blister non ouvert d'EYLEA peut être conservé à température ambiante (25 °C/77 °F) pendant 24 heures maximum. Après l'ouverture du flacon ou du blister, respecter des conditions d'asepsie.

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

##### **Uniquement sur Ordonnance**

## **FABRIQUE PAR**

Bayer AG  
Adresse physique  
Muellerstr. 178,  
13353 Berlin  
Boîte postale  
13342 Berlin  
Allemagne

## **DATE DE LA REVISION DE LA NOTICE**

28.01.2016 : xCCDS 09

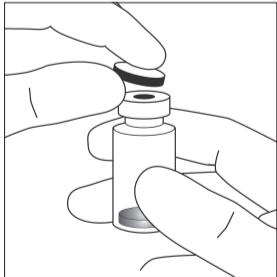
## **Instructions for use / handling**

### **Vials:**

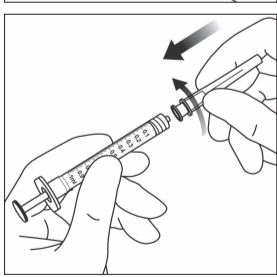
### **Mode d'emploi / manipulation**

#### **Flacons :**

1. Remove the plastic cap and disinfect the outer part of the rubber stopper of the vial.  
Retirer le capuchon en plastique et désinfecter la partie extérieure du bouchon en caoutchouc du flacon.



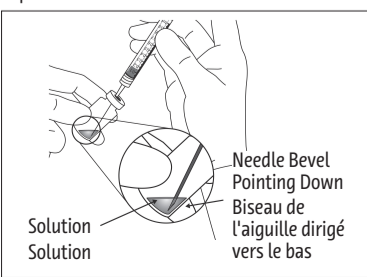
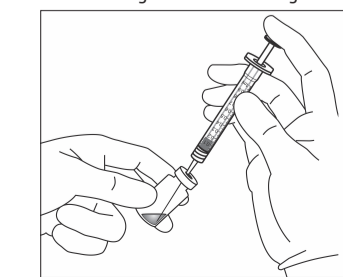
2. Attach the 18 G, 5-micron filter needle supplied in the carton to a 1-mL sterile, Luer-lock syringe.  
Fixer l'aiguille de 18 G à filtre de 5 microns, fournie dans l'emballage, sur une seringue Luer lock stérile de 1 mL.



3. Push the filter needle into the center of the vial stopper until the needle is completely inserted into the vial and the tip touches the bottom or bottom edge of the vial.  
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. Using aseptic technique withdraw all of the EYLEA vial contents into the syringe, keeping the vial in an upright position, slightly inclined to ease complete withdrawal. To deter the introduction of air, ensure the bevel of the filter needle is submerged into the liquid. Continue to tilt the vial during withdrawal keeping the bevel of the filter needle submerged in the liquid.

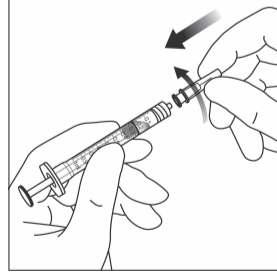
Prélever tout le contenu du flacon d'EYLEA dans la seringue de manière aseptique, en maintenant le flacon à la verticale et légèrement incliné pour faciliter une complète aspiration. Pour éviter la pénétration d'air, vérifier que le biseau de l'aiguille à filtre est immergé dans le liquide. Continuer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



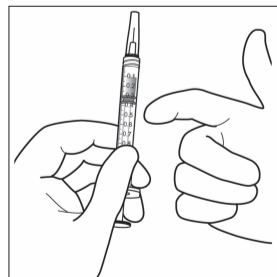
5. Ensure that the plunger rod is drawn sufficiently back when emptying the vial in order to completely empty the filter needle.  
Veiller à tirer suffisamment la tige du piston lors du prélèvement du contenu du flacon de manière à totalement vider l'aiguille à filtre.

6. Remove the filter needle and properly dispose of it.  
**Note:** Filter needle is **not** to be used for intravitreal injection.  
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.

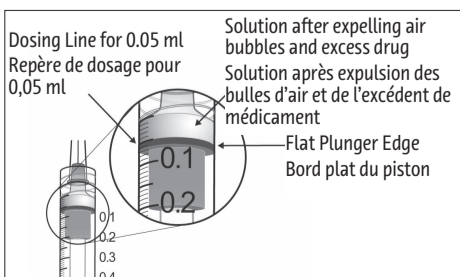
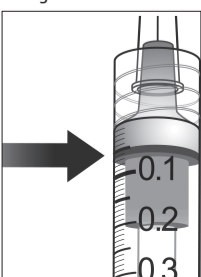
7. Using aseptic technique, firmly twist a 30 G x ½ inch injection needle to the Luer-lock syringe tip.  
Fixer fermement de manière aseptique l'aiguille pour injection de 30 G × 13 mm sur l'extrémité Luer lock de la seringue par un mouvement de rotation.



8. Holding the syringe with the needle pointing up, check the syringe for bubbles. If there are bubbles, gently tap the syringe with your finger until the bubbles rise to the top.  
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.



9. Eliminate all bubbles and expel excess drug by slowly depressing the plunger so that the plunger tip aligns with the line that marks 0.05 mL on the syringe.  
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.



Bayer

86045346