Monographie de produit
avec renseignements destinés aux patient·e·s

PrEYLEA® HD

Aflibercept pour injection

Seringues préremplies à usage unique avec système de dosage OcuClick[MC] et flacons à usage unique pour le traitement d'un seul œil

Solution pour injection intravitréenne à 8 mg/0,07 mL

Médicament ophtalmologique/contre la néovascularisation

Code ATC : S01LA05

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6

http ://www.bayer.ca

Numéro de contrôle : 292301

Date d'approbation :
08 NOV. 2013

Date de révision :
14 AVRIL 2025

© 2025, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2025-01
4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2025-03
4 Posologie et administration, 4.4 Administration	2025-04
7 Mises en garde et précautions	2025-03

Table des matières

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2
Table des matières 2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4
1 Indications 4
1.1 Pédiatrie 4
1.2 Gériatrie 4
2 Contre-indications 4
4 Posologie et administration 4
4.1 Considérations posologiques 4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 4
4.4 Administration 5
4.5 Dose oubliée 12
5 Surdose 12
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 13
7 Mises en garde et précautions 13
7.1 Populations particulières 15
7.1.1 Grossesse 15
7.1.2 Allaitement 16
7.1.3 Enfants et adolescents 16
7.1.4 Personnes âgées 16
8 Effets indésirables 16
8.1 Aperçu des effets indésirables 16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 17
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 21
8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives 21
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 21
9 Interactions médicamenteuses 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 21
9.4 Interactions médicament-médicament 21
9.5 Interactions médicament-aliment 21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 22
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 22

10 Pharmacologie clinique 22
10.1 Mode d'action 22
10.2 Pharmacodynamie 22
10.3 Pharmacocinétique 23
10.4 Immunogénicité 24
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 24
12 Particularités de manipulation du produit 24
Partie 2 : Renseignements scientifiques 26
13 Renseignements pharmaceutiques 26
14 Études cliniques 27
14.1 Études cliniques par indication 27
15 Microbiologie 33
16 Toxicologie non clinique 34
Renseignements destinés aux patient·e·s 36

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

EYLEA HD (aflibercept pour injection) est indiqué dans le traitement :

- de la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- de l'œdème maculaire diabétique (OMD).

1.1 Pédiatrie

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Selon les données présentées à Santé Canada aux fins d'évaluation, l'innocuité et l'efficacité d'EYLEA HD n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les essais cliniques sur EYLEA HD comprenaient des participants de 65 ans et plus. Au cours de ces essais, le vieillissement n'a pas produit de modifications cliniquement significatives de l'efficacité ni de l'innocuité.

2 Contre-indications

- Hypersensibilité au médicament ou à un de ses ingrédients ou des composants de son contenant. Une liste complète figure à la rubrique 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- Infection oculaire ou péri-oculaire
- Inflammation intra-oculaire active

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

- POUR INJECTION INTRAVITRÉENNE SEULEMENT
- La seringue préremplie avec système de dosage OcuClick ou le flacon d'Eylea HD est **à usage unique**.
- Le contenu de la seringue préremplie avec système de dosage OcuClick ou du flacon ne doit pas être divisé ni recomposé. Le risque de contamination et d'infection peut être accru si l'on utilise la même seringue préremplie avec système de dosage OcuClick ou le même flacon pour plus d'une injection.
- Eylea HD ne doit être administré que par un médecin qualifié expérimenté dans l'administration d'injections intravitréennes.
- Pour administrer une dose de 8 mg d'aflibercept, utiliser Eylea HD seulement; pour administrer une dose de 2 mg d'aflibercept, utiliser Eylea seulement.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement de la forme humide de la DMLA

Eylea HD à 8 mg (0,07 mL) est administré par injection intravitréenne une fois par mois (toutes les 4 semaines plus ou moins 1 semaine) pendant les 3 premiers mois, puis toutes les 8 à 16 semaines (plus ou moins 1 semaine). Après 12 mois de traitement et selon l'évaluation par le médecin traitant des

paramètres visuels et anatomiques, l'intervalle entre les doses peut être augmenté jusqu'à un maximum de 20 semaines (plus ou moins 1 semaine) par paliers d'au plus 4 semaines (voir 14 Études cliniques).

Il faut évaluer les patients régulièrement. Les visites de surveillance et l'intervalle d'administration doivent être établis selon l'état du patient et à la discrétion du médecin.

Traitement de l'OMD

Eylea HD à 8 mg (0,07 mL) est administré par injection intravitréenne une fois par mois (toutes les 4 semaines plus ou moins 1 semaine) pendant les 3 premiers mois, puis toutes les 8 à 16 semaines (plus ou moins 1 semaine). Après 12 mois de traitement et selon l'évaluation par le médecin traitant des paramètres visuels et anatomiques, l'intervalle entre les doses peut être augmenté jusqu'à un maximum de 20 semaines (plus ou moins 1 semaine) par paliers d'au plus 4 semaines (voir 14 Études cliniques).

Il faut évaluer les patients régulièrement. Les visites de surveillance et l'intervalle d'administration doivent être établis selon l'état du patient et à la discrétion du médecin.

Populations particulières

Insuffisance rénale et/ou hépatique : Aucune étude particulière n'a été menée sur Eylea HD chez les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou rénale.

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il n'y a pas de considérations posologiques particulières chez les personnes âgées.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Eylea HD n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

4.4 Administration

Les injections intravitréennes doivent être effectuées par un médecin qualifié qui est expérimenté dans l'administration de telles injections, conformément aux normes médicales, et dans des conditions d'asepsie strictes comprenant la désinfection chirurgicale des mains, le port de gants stériles et l'utilisation d'un champ opératoire et d'un spéculum à paupières (ou équivalent) stériles. Il faut désinfecter la peau péri-oculaire, la paupière et la surface oculaire. Avant l'injection, il faut assurer une anesthésie adéquate et appliquer un microbicide topique à large spectre.

Examiner la solution injectable avant de l'administrer. Ne pas utiliser la seringue préremplie avec système de dosage OcuClick ou le flacon si la solution contient des particules, est trouble ou a changé de couleur. Ne pas utiliser si un élément de la seringue préremplie avec système de dosage OcuClick est endommagé ou s'est détaché, ou si le capuchon de la seringue s'est détaché de l'embout Luer-Lock.

Pour l'injection intravitréenne, on doit utiliser une aiguille de calibre 30 d'un demi-pouce (l'aiguille n'est pas fournie). L'utilisation d'une aiguille de plus petit diamètre (calibre plus élevé) que l'aiguille d'injection recommandée de calibre 30 d'un demi-pouce pourrait générer des forces d'injection accrues.

Immédiatement après l'injection intravitréenne, on doit s'assurer qu'il n'y a pas d'augmentation de la pression intraoculaire. La surveillance appropriée consiste par exemple à vérifier la perfusion de la tête du nerf optique ou à mesurer la pression par la tonométrie. On doit disposer de matériel stérile pour pouvoir effectuer une paracentèse au besoin.

Il faut dire au patient de signaler sans tarder tout symptôme évoquant une endophtalmie, un décollement rétinien, une déchirure rétinienne, une cataracte, une sclérite ou une augmentation de la

pression intraoculaire (p. ex. douleur oculaire, rougeur des yeux, photophobie, vision trouble ou perte de vision) survenant après l'injection intravitréenne.

LA SERINGUE PRÉREMPLIE AVEC SYSTÈME DE DOSAGE OCUCLICK OU LE FLACON EST À USAGE UNIQUE. CHAQUE SERINGUE PRÉREMPLIE AVEC SYSTÈME DE DOSAGE OCUCLICK OU FLACON DOIT SERVIR SEULEMENT À L'ADMINISTRATION DANS UN ŒIL DE 8 MG/0,07 ML D'EYLEA HD.

La seringue préremplie avec système de dosage OcuClick contient plus de solution que la dose recommandée d'aflibercept de 8 mg (0,07 mL). **La quantité excédentaire doit être expulsée avant l'injection (voir** 12 Particularités de manipulation du produit**).**

Pour éliminer les bulles d'air en plus de l'excédent de médicament, appuyer lentement sur la tige du piston jusqu'à ce qu'elle s'arrête, en s'assurant que le guide sur la tige du piston atteint la prise pour les doigts (ce qui équivaut à 0,07 mL contenant 8 mg d'aflibercept) (voir 5 Surdose et 12 Particularités de manipulation du produit).

Le flacon et la seringue préremplie d'Eylea HD avec système de dosage OcuClick contenue dans l'emballage-coque non ouvert peuvent être laissés à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'utilisation.

APRÈS L'INJECTION, IL FAUT JETER TOUTE SOLUTION RESTANTE ET TOUT DÉCHET.

Une fois l'emballage coque ou le flacon ouvert, il faut respecter les règles de l'asepsie.

Pour préparer Eylea HD en vue de l'injection intravitréenne, procéder comme suit :

Aiguille à filtre :
L'aiguille (de remplissage) à filtre est émoussée et **n'est pas** destinée à l'injection cutanée. L'aiguille (de remplissage) à filtre émoussée **ne doit pas** être autoclavée. L'aiguille à filtre est apyrogène. **Ne pas** l'utiliser si son emballage est endommagé. Après l'emploi, jeter l'aiguille (de remplissage) à filtre émoussée dans un contenant pour objets tranchants approuvé. **Attention :** La réutilisation de l'aiguille à filtre peut causer des infections ou d'autres maladies/lésions.

Flacons :

1. Retirer le capuchon en plastique (voir Figure 1).

Figure 1

2. Nettoyer le bouchon avec un tampon imbibé d'alcool (voir Figure 2).

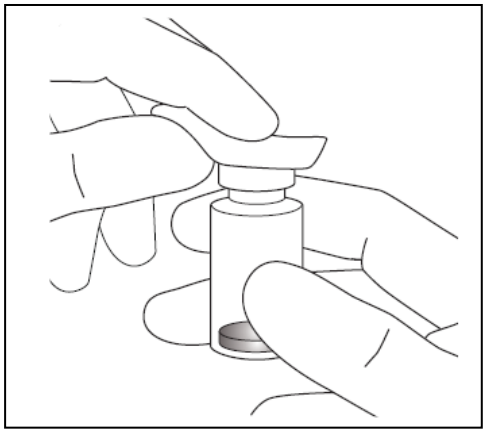


Figure 2

3. Retirer de sa pochette l'aiguille à filtre de 5 microns et de calibre 18 que contient la boîte. Visser l'aiguille à l'embout d'une seringue stérile Luer-Lock de 1 mL (non fournie) (voir Figure 3).

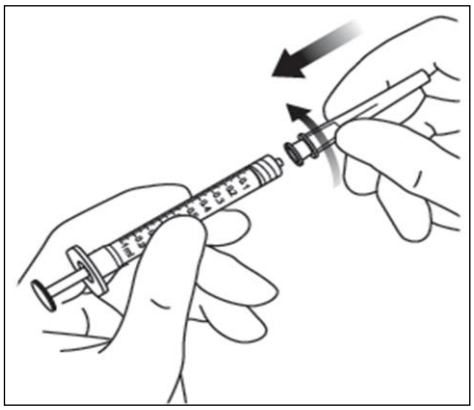


Figure 3

4. Enfoncer l'aiguille à filtre au centre du bouchon du flacon jusqu'à ce qu'elle touche le fond du flacon.

5. En procédant de façon aseptique, aspirer tout le contenu de la solution dans la seringue. Incliner légèrement le flacon pour bien le vider. Pour éviter d'aspirer de l'air, s'assurer que le biseau de l'aiguille à filtre est immergé dans la solution. Pour ce faire, continuer d'incliner le flacon pendant l'aspiration de la solution dans la seringue (voir Figure 4 et Figure 5).

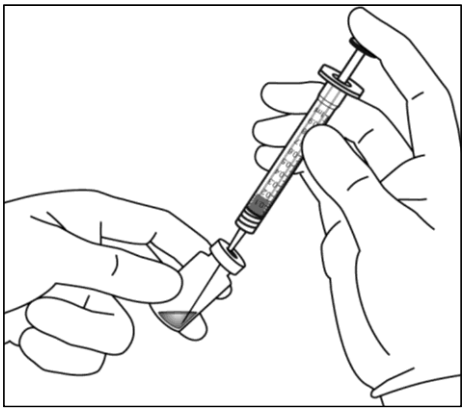


Figure 4

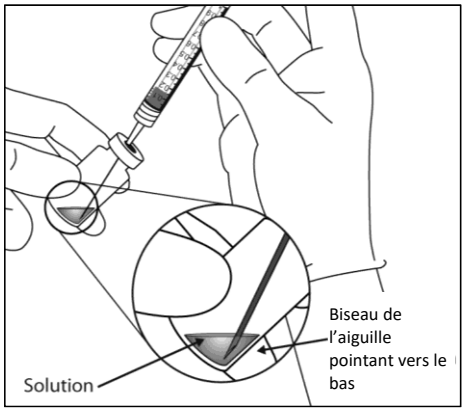


Figure 5

6. Tirer suffisamment sur le piston pour s'assurer de vider totalement l'aiguille à filtre. Après l'injection, jeter toute solution restante et tout déchet conformément aux exigences locales.

7. Retirer l'aiguille à filtre de la seringue et la jeter en prenant les précautions d'usage.

   Remarque : **Ne pas** utiliser l'aiguille à filtre pour pratiquer l'injection intravitréenne.

8. En procédant de façon aseptique, visser une aiguille de calibre 30 d'un demi-pouce (non fournie) à l'embout de la seringue Luer-Lock (voir Figure 6).

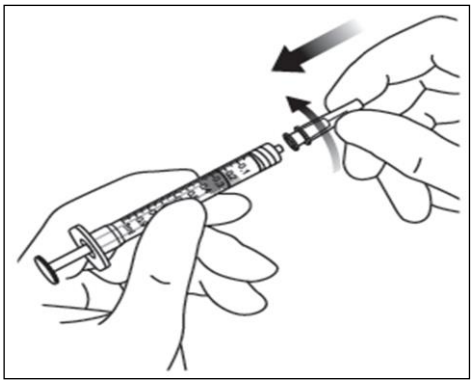


Figure 6

9. En tenant la seringue à la verticale, aiguille vers le haut, examiner la solution pour voir si des bulles sont présentes et, le cas échéant, **tapoter doucement** la seringue du doigt pour faire remonter les bulles à la surface (voir Figure 7).

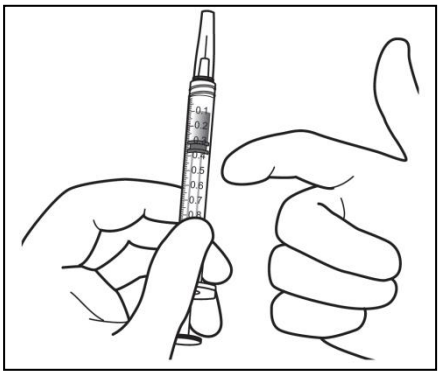


Figure 7

10. Pour éliminer toutes les bulles d'air et expulser l'excédent de médicament, appuyer **lentement** sur le piston de façon à aligner le côté plat du piston avec la ligne qui correspond à **0,07 mL** sur la seringue (voir Figure 8 et Figure 9).

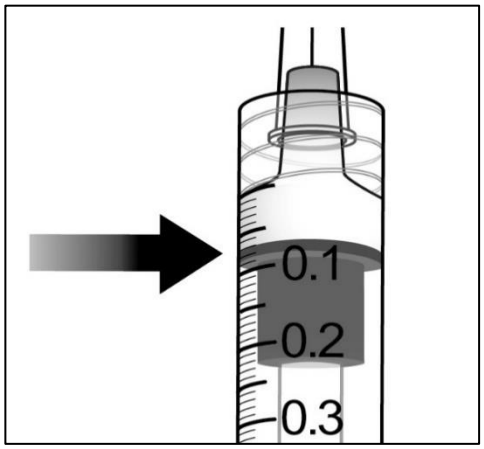


Figure 8

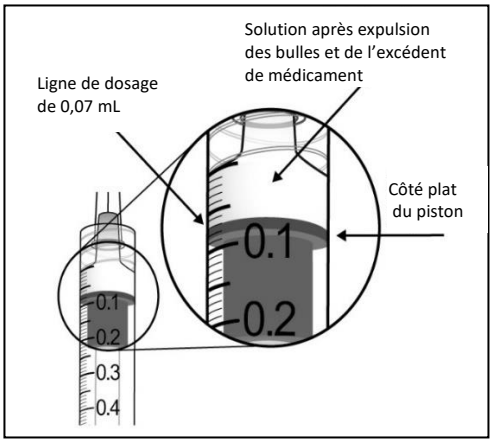
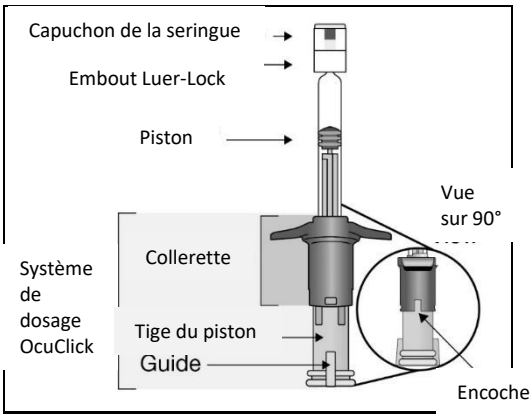


Figure 9

Seringue préremplie avec système de dosage OcuClick intégré :



1. Au moment d'administrer Eylea HD, ouvrir la boîte et retirer l'emballage-coque stérilisé. Ouvrir soigneusement l'emballage-coque afin que son contenu demeure stérile. Laisser la seringue dans son plateau stérile jusqu'au moment de l'assemblage.

2. En procédant de façon aseptique, retirer la seringue de l'emballage-coque stérilisé.

3. **Enlever d'un coup sec** (ne pas dévisser) le capuchon de la seringue en tenant la seringue d'une main et le capuchon de la seringue entre le pouce et l'index de l'autre main (voir Figure 10).

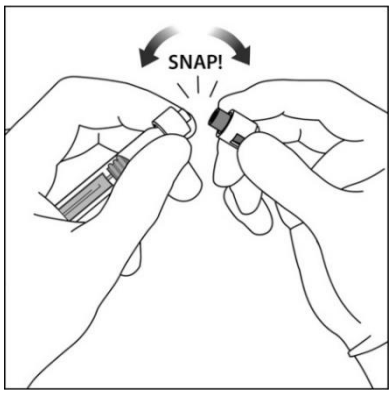


Figure 10

4. Pour que le produit demeure stérile, ne pas tirer sur le piston.

5. En procédant de façon aseptique, visser fermement une aiguille d'injection de calibre 30 d'un demi-pouce à l'embout de la seringue Luer-Lock (voir Figure 11).

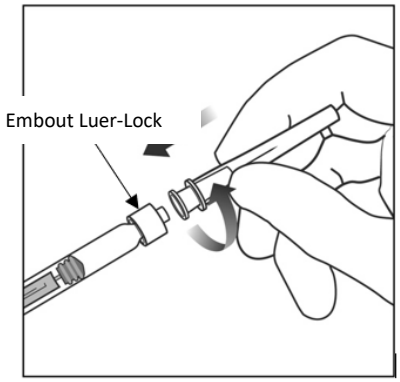


Figure 11

6. En tenant la seringue à la verticale, aiguille vers le haut, examiner la solution pour voir si des bulles sont présentes et, le cas échéant, tapoter doucement la seringue du doigt pour faire remonter les bulles à la surface (voir Figure 12).

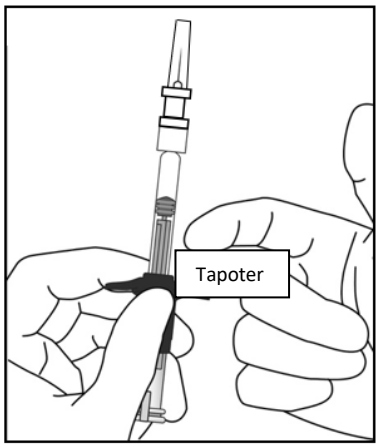


Figure 12

7. **La seringue ne comporte pas de ligne de dosage**, car elle est conçue de façon à ce que la dose soit réglée mécaniquement, comme le montrent les étapes ci-dessous.

   L'amorçage et le réglage de la dose doivent être effectués en effectuant les étapes suivantes. Pour éliminer toutes les bulles d'air et expulser l'excédent de médicament, appuyer lentement sur la tige du piston (voir Figure 13) jusqu'à ce qu'elle s'arrête, c.-à-d. lorsque le guide sur la tige du piston atteint la prise pour les doigts (voir Figure 15).

   Les étapes d'amorçage de la seringue dotée du système de dosage OcuClick peuvent différer de celles des autres seringues préremplies.

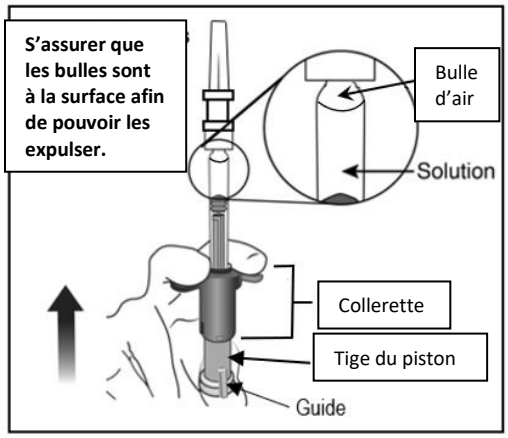


Figure 13

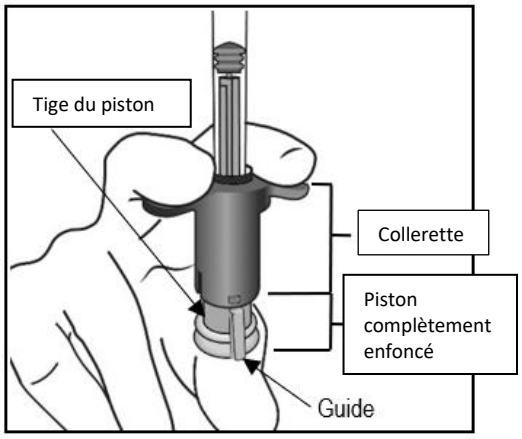


Figure 14

8 Tourner l'extrémité de la tige du piston à 90 degrés dans le sens horaire ou antihoraire jusqu'à ce que le guide sur la tige du piston soit vis-à-vis de l'encoche. **Figure 16**Vous pourriez entendre un « clic » (voir Figure 16).

Remarque : Le dispositif est maintenant prêt pour l'administration de la dose. **Ne pas pousser la tige du piston avant l'insertion de l'aiguille dans l'œil.**

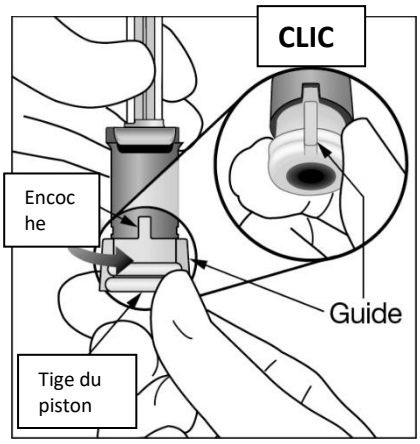


Figure 16

9. Insérer l'aiguille dans le point d'injection oculaire.

Injecter la solution en appuyant sur la tige du piston jusqu'à ce qu'elle s'arrête, c.-à-d. jusqu'à ce que le guide soit complètement à l'intérieur de l'encoche (voir Figure 17). Une dose unique de 0,07 mL contenant 8 mg d'aflibercept sera ainsi administrée.

Ne pas exercer de pression supplémentaire une fois que le guide est à l'intérieur de l'encoche. Il est normal de voir une petite quantité résiduelle de solution qui reste dans la seringue.

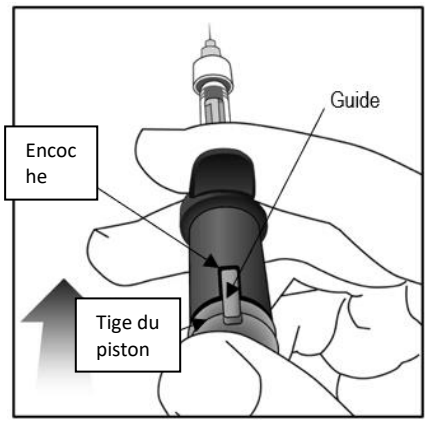


Figure 17

4.5 Dose oubliée

Si le patient manque un rendez-vous au cours duquel il devait recevoir une injection d'Eylea HD, le médecin doit fixer un nouveau rendez-vous en vue de procéder à un examen et d'administrer une injection. Il doit ajuster le calendrier des injections et administrer la dose séquentielle suivante après la dose sautée.

5 Surdose

L'administration d'une dose excessive peut faire augmenter la pression intraoculaire. Par conséquent, en cas de surdose, il faut surveiller la pression intraoculaire et, à la discrétion du médecin traitant, mettre en route un traitement convenable (voir 7 Mises en garde et précautions et 12 Particularités de manipulation du produit).

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom de marque et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres indicateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intravitréenne	Solution à 8 mg/0,07 mL	eau pour préparations injectables, L-histidine, monochlorhydrate de L-arginine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 20 et saccharose.

Eylea HD est une solution aqueuse iso-osmotique stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore ou jaune pâle. Ses ingrédients sont eau pour préparations injectables, L-histidine, monochlorhydrate de L-arginine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 20 et saccharose.

Un millilitre de solution pour injection intravitréenne contient 114,3 mg d'aflibercept.

Seringues préremplies

La boîte contient une seringue préremplie avec système de dosage OcuClick contenant un volume de remplissage nominal de 0,184 mL de solution pour injection intravitréenne.

La seringue préremplie avec système de dosage OcuClick permet d'administrer une dose unique de 0,07 mL contenant 8 mg d'aflibercept.

Flacons

La boîte contient un flacon en verre de type 1 contenant un volume de remplissage nominal de 0,263 mL de solution pour injection intravitréenne et muni d'un bouchon en caoutchouc élastomère, ainsi qu'une aiguille à filtre de calibre 18.

Le flacon permet d'administrer une dose unique de 0,07 mL contenant 8 mg d'aflibercept.

7 Mises en garde et précautions

Généralités

Pour administrer une dose de 8 mg d'aflibercept, utiliser Eylea HD (8 mg/0,07 mL) seulement; pour administrer une dose de 2 mg d'aflibercept, utiliser Eylea (2 mg/0,05 mL) seulement.

Conduite et utilisation de machines

L'injection intravitréenne d'Eylea HD et les examens de la vue connexes peuvent causer des troubles visuels temporaires. Le patient ne doit pas prendre le volant ni utiliser de machines avant d'avoir recouvré une fonction visuelle suffisante.

Système immunitaire

Hypersensibilité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il y a un risque de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie. Les réactions d'hypersensibilité peuvent prendre la forme de rash, de prurit, d'urticaire, de graves réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ou de grave inflammation intraoculaire. Il faut demander aux patients de signaler tous les symptômes d'anaphylaxie, de réactions allergiques ou d'inflammation intraoculaire (par exemple la douleur, la photophobie ou la rougeur, qui

doivent être évaluées comme des réactions d'hypersensibilité potentielles même si ce ne sont pas des symptômes spécifiques).

Fonction visuelle

Endophtalmie, décollement rétinien et cataractes

Les injections intravitréennes, y compris celles d'aflibercept, ont été associées à l'endophtalmie, au décollement rétinien, à la déchirure rétinienne, à la déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, à la cataracte, dont la cataracte traumatique, à l'hémorragie du vitré et à l'hyphéma (voir 8 Effets indésirables). On doit toujours respecter les règles de l'asepsie quand on administre Eylea HD (voir 4.4 Administration). Il faut demander aux patients de signaler sur-le-champ tout symptôme évoquant les symptômes ci-dessus et prendre au besoin les mesures voulues.

Vascularite rétinienne et vascularite rétinienne occlusive

Des cas de vascularite rétinienne et de vascularite rétinienne occlusive ont été signalés durant l'emploi d'Eylea HD, généralement chez des patients qui présentaient une inflammation intraoculaire ou qui étaient traités par d'autres agents administrés par voie intravitréenne. Les patients qui constatent des changements de leur vision à la suite du traitement doivent consulter leur professionnel de la santé sans délai pour qu'une décision puisse être prise quant à la poursuite du traitement.

Augmentation de la pression intraoculaire

On a observé des augmentations transitoires de la pression intraoculaire dans les 60 minutes suivant une injection intravitréenne, dont celle d'Eylea HD (voir 8 Effets indésirables). Des augmentations soutenues de la pression intraoculaire ont également été signalées après l'administration par voie intravitréenne de doses répétées d'inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

Dans tous les cas, il faut donc surveiller et prendre en charge convenablement la pression intraoculaire et la perfusion de la tête du nerf optique.

On n'a pas évalué Eylea HD chez les patients qui présentent un glaucome mal maîtrisé.

Autre

Le traitement par Eylea HD, comme par d'autres anti-VEGF administrés par voie intravitréenne, doit être interrompu et repris seulement quand on juge qu'il convient de le faire dans les cas suivants :

- pression intraoculaire ≥ 30 mm Hg;
- 28 jours avant et après une chirurgie intra-oculaire;
- déchirure rétinienne; le traitement ne doit reprendre qu'une fois la déchirure bien réparée.

L'expérience est limitée en matière de traitement de sujets atteints d'OMD attribuable à un diabète de type 1 ou de sujets diabétiques présentant un taux d'HbA_{1c} supérieur à 12 % ou une rétinopathie diabétique proliférante.

Eylea HD n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'infections actives généralisées ou de troubles oculaires concomitants tels qu'un décollement rétinien ou un trou maculaire. On n'a pas non plus fait l'expérience de l'administration d'Eylea HD chez les patients diabétiques présentant une hypertension non maîtrisée. Le médecin doit tenir compte de ce qui précède avant de traiter de tels patients.

Au cours des essais cliniques sur Eylea HD contre la forme humide de la DMLA et l'OMD, on a traité par Eylea HD un seul œil par patient (voir 14 Études cliniques).

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité de l'administration d'Eylea HD dans les deux yeux en même temps ou de façon consécutive. Si un traitement bilatéral est administré de façon concomitante, une augmentation de l'exposition systémique pourrait en découler, ce qui augmenterait le risque d'effets indésirables systémiques (voir 16 Toxicologie non clinique).

Santé reproductive

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins quatre mois après la dernière injection intravitréenne d'Eylea HD (voir 7.1.1 Grossesse).

Fertilité

On ne dispose pas de données sur la fertilité chez l'humain. Les résultats des études menées chez les animaux soumis à des expositions systémiques élevées indiquent que l'aflibercept peut perturber la fertilité chez les mâles et les femelles (voir 16 Toxicologie non clinique).

Effets systémiques

Événements thromboemboliques

Les événements thromboemboliques artériels (ETA) sont des effets indésirables qui peuvent être liés à l'inhibition systémique du VEGF. L'administration intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, dont Eylea HD, est associée à un risque potentiel d'ETA.

Selon les critères de l'APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration), les ETA comprennent les infarctus du myocarde non mortels, les accidents vasculaires cérébraux non mortels et les décès d'origine vasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Il y a peu de données sur l'innocuité dans le traitement des patients atteints d'OMD qui ont subi un accident vasculaire cérébral, un accident ischémique transitoire ou un infarctus du myocarde au cours des six derniers mois.

Un faible taux d'incidence des ETA de l'APTC a été observé au cours des études cliniques sur la forme humide de la DMLA (PULSAR) et l'OMD (PHOTON) (1,8 % et 6,7 %, respectivement) chez les patients traités par Eylea HD. Dans toutes les indications, aucune différence notable n'a été observée entre les groupes de patients traités par Eylea HD et le groupe de comparaison traité par Eylea.

Hémorragies non oculaires

Des hémorragies non oculaires ont été signalées après l'injection intravitréenne d'inhibiteurs du VEGF, dont l'aflibercept, et il y a un risque théorique qu'elles soient liées à l'inhibition du VEGF.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de l'aflibercept pendant la grossesse. Les études sur l'animal ont mis en évidence une toxicité pour la reproduction, dont pertes fœtales et graves malformations embryofœtales (voir 16 Toxicologie non clinique). Eylea HD ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si l'aflibercept passe dans le lait humain. On ne peut exclure la possibilité qu'il y ait un risque pour le nourrisson. Eylea HD n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Il faut soit cesser l'allaitement, soit, si possible, retarder le traitement par Eylea HD.

7.1.3 Enfants et adolescents

Utilisation chez les enfants et les adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'Eylea HD n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

7.1.4 Personnes âgées

Au cours de l'étude de phase III sur la forme humide de la DMLA, 89 % des patients traités par Eylea HD ou par Eylea avaient au moins 65 ans et 51 % des patients avaient au moins 75 ans.

Au cours de l'étude de phase II/III sur l'OMD, environ 44 % des patients traités par Eylea HD ou par Eylea avaient au moins 65 ans et environ 11 % des patients avaient au moins 75 ans.

Le vieillissement n'a pas entraîné de modifications cliniquement significatives sur le plan de l'efficacité et de l'innocuité.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

Traitement de la forme humide de la DMLA

L'innocuité a été évaluée chez un total de 1 009 patients (Eylea HD, n = 673; Eylea, n = 336) exposés à Eylea HD ou à Eylea pendant jusqu'à 96 semaines au cours de l'étude clinique PULSAR à double insu contrôlée par substance active (voir 14 Études cliniques).

Des effets indésirables graves liés à l'injection intravitréenne d'Eylea HD, dont une augmentation de la pression intraoculaire, sont survenus dans moins d'une injection sur 2 800 (voir 7 Mises en garde et précautions).

Les effets indésirables oculaires graves chez les patients traités par Eylea HD ont été décollement de la rétine (0,7 %), cataracte (0,6 %), augmentation de la pression intraoculaire (0,3 %) et déchirure de la rétine (0,1 %).

Les effets indésirables les plus courants survenus chez au moins 2 % des patients traités par Eylea HD ont été cataracte (9,4 %), augmentation de la pression intraoculaire (3,4 %), corps flottants du vitré (3,3 %), décollement du vitré (3,0 %) et hémorragie conjonctivale (2,7 %) (voir Tableau 2).

Traitement de l'OMD

L'innocuité a été évaluée chez un total de 658 patients (Eylea HD, n = 491; Eylea, n = 167) exposés à l'aflibercept pendant jusqu'à 96 semaines au cours de l'étude clinique PHOTON à double insu contrôlée par substance active.

Des effets indésirables graves liés à l'injection intravitréenne d'Eylea HD, dont une augmentation de la pression intraoculaire, sont survenus dans moins d'une injection sur 1 300 (voir 7 Mises en garde et précautions).

Les effets indésirables oculaires graves chez les patients traités par Eylea HD ont été cataracte (0,2 %), cataracte nucléaire (0,2 %), cataracte sous-capsulaire (0,2 %), augmentation de la pression intraoculaire (0,2 %) et décollement de la rétine (0,2 %).

Les effets indésirables les plus courants survenus chez au moins 2 % des patients traités par Eylea HD ont été cataracte (7,5 %), corps flottants du vitré (5,3 %), hémorragie conjonctivale (5,1 %), décollement du vitré (4,3 %), douleur oculaire (2,6 %), kératite ponctuée (2,4 %) et augmentation de la pression intraoculaire (2,2 %) (voir Tableau 3).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Traitement de la forme humide de la DMLA

Les données sur l'innocuité portent sur tous les effets indésirables (graves ou non) raisonnablement susceptibles d'avoir été causés par l'injection ou le produit médicinal (voir le Tableau 2 pour les données obtenues du début des études à la 96e semaine)

Tableau 2 : Effets indésirables dont le taux d'incidence a été ≥ 1 %, dans tout groupe traité, au cours de l'étude PULSAR de phase III (96 semaines) sur Eylea HD comme traitement de la DMLA humide

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 26.0 de MedDRA	Du départ à la 48e semaine			Du départ à la 96e semaine		
	Eylea HD 8Q12 N = 335	Eylea HD 8Q16 N = 338	Eylea 2Q8 N = 336	Eylea HD 8Q12 N = 335	Eylea HD 8Q16 N = 338	Eylea 2Q8 N = 336
Troubles oculaires						
Cataracte	4 %	4 %	3 %	9 %	10 %	7 %
Corps flottants du vitré	1 %	4 %	3 %	2 %	5 %	5 %
Décollement du vitré	2 %	3 %	2 %	2 %	4 %	2 %
Hémorragie conjonctivale	2 %	2 %	2 %	3 %	2 %	3 %
Douleur oculaire	2 %	1 %	1 %	2 %	2 %	2 %
Kératite ponctuée	< 1 %	1 %	1 %	1 %	2 %	2 %
Déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien	2 %	1 %	1 %	2 %	1 %	1 %
Cataracte sous-scapsulaire	0	< 1 %	< 1 %	< 1 %	< 1 %	2 %
Cataracte nucléaire	0	0	0	0	< 1 %	1 %
Vision trouble	0	0	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien	1 %	< 1 %	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Troubles généraux et affections au point d'injection						
Douleur au point d'injection	< 1 %	1 %	1 %	< 1 %	1 %	1 %
Troubles du système immunitaire						
Hypersensibilité*	1 %	1 %	1 %	2 %	1 %	1 %
Lésions, intoxications et complications liées aux perfusions						
Abrasion cornéenne	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Investigations						
Augmentation de la pression intraoculaire	3 %	3 %	2 %	4 %	3 %	3 %

Les sujets ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque terme privilégié ou toute classe de systèmes d'organes primaire.
Les effets indésirables oculaires prennent uniquement en compte les effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) dans l'œil étudié. Les EIAT dans l'autre œil ne sont pas pris en compte.
8Q12 : Aflibercept à 8 mg administré toutes les 12 semaines après 3 injections initiales à 4 semaines d'intervalle.
8Q16 : Aflibercept à 8 mg administré toutes les 16 semaines après 3 injections initiales à 4 semaines d'intervalle.
2Q8 : Aflibercept à 2 mg administré toutes les 8 semaines, après 3 injections initiales à 4 semaines d'intervalle.
* L'hypersensibilité comprend prurit, rash et urticaire.

Traitement de l'OMD

Les données du Tableau 3 reflètent l'exposition de 658 patients à Eylea HD pendant jusqu'à 96 semaines au cours d'une étude de phase II/III randomisée, contrôlée et à double insu (8Q12 : n = 328; 8Q16 : n = 163; 2Q8 : n = 167).

Tableau 3 : Effets indésirables dont le taux d'incidence a été ≥ 1 %, dans tout groupe traité, au cours de l'étude de phase II/III sur Eylea HD comme traitement de l'OMD (PHOTON; 96 semaines)

Principale classe de systèmes d'organes Terme privilégié selon la version 26.0 de MedDRA	Du départ à la 48e semaine			Du départ à la 96e semaine		
	Eylea HD 8Q12 N = 328	Eylea HD 8Q16 N = 163	Eylea 2Q8 N = 167	Eylea HD 8Q12 N = 328	Eylea HD 8Q16 N = 163	Eylea 2Q8 N = 167
Troubles oculaires						
Cataracte	2 %	5 %	1 %	6 %	12 %	4 %
Corps flottants du vitré	5 %	2 %	2 %	6 %	4 %	4 %
Hémorragie conjonctivale	4 %	4 %	4 %	5 %	5 %	4 %
Décollement du vitré	3 %	2 %	1 %	5 %	3 %	4 %
Kératite ponctuée	2 %	4 %	1 %	2 %	4 %	1 %
Douleur oculaire	2 %	1 %	2 %	3 %	2 %	2 %
Vision trouble	1 %	1 %	2 %	1 %	1 %	3 %
Cataracte sous-capsulaire	1 %	0	1 %	3 %	0	1 %
Cataracte nucléaire	< 1 %	1 %	1 %	2 %	1 %	2 %
Érosion de la cornée	0	1 %	0	1 %	2 %	0
Troubles généraux et affections au point d'injection						
Douleur au point d'injection	1 %	0	0	1 %	1 %	0
Troubles du système immunitaire						
Hypersensibilité*	1 %	1 %	0	1 %	1 %	0
Lésions, intoxications et complications liées aux perfusions						
Abrasion cornéenne	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	2 %
Investigations						
Augmentation de la pression intraoculaire	2 %	1 %	4 %	3 %	1 %	4 %

Les pourcentages ont été calculés en utilisant le nombre de sujets de chaque groupe comme dénominateur. Les patients ne sont comptés qu'une seule fois pour chaque effet indésirable, mais peuvent en avoir présenté plus d'un.
Les effets indésirables oculaires prennent uniquement en compte les effets indésirables apparus sous traitement (EIAT) dans l'œil étudié. Les EIAT dans l'autre œil ne sont pas pris en compte.
2Q8 : Aflibercept à 2 mg administré toutes les 8 semaines après 5 injections initiales à 4 semaines d'intervalle.
8Q12 : Aflibercept à 8 mg administré toutes les 12 semaines après 3 injections initiales à 4 semaines d'intervalle.
8Q16 : Aflibercept à 8 mg administré toutes les 16 semaines après 3 injections initiales à 4 semaines d'intervalle.
* L'hypersensibilité comprend prurit et rash.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Traitement de la forme humide de la DMLA et de l'OMD

Les effets indésirables moins courants, soit ceux survenus chez moins de 1 % des patients traités par Eylea HD pendant au maximum 96 semaines au cours des études de phase II/III (données regroupées sur l'OMD et la DMLA), ont été les suivants :

Troubles oculaires : cataracte corticale, cataracte nucléaire, cataracte sous-capsulaire, hyperémie conjonctivale, érosion de la cornée, œdème de la cornée, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, œdème des paupières, sensation de corps étrangers dans les yeux, iridocyclite, iritis, augmentation de la sécrétion lacrymale, opacités du cristallin, hyperémie oculaire, décollement rétinien, déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, déchirure rétinienne, uvéite, hyalite.

Troubles généraux et au point d'administration : hémorragie au point d'injection, douleur au point d'injection

Les effets indésirables suivants apparus sous Eylea sont également attendus avec Eylea HD mais n'ont pas été signalés dans les études sur Eylea HD : anomalie de l'épithélium cornéen, cataracte traumatique.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Il n'y a pas eu d'anomalies des épreuves sanguines ou biologiques au cours des études de phase II/III sur la forme humide de la DMLA et sur l'OMD.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Troubles oculaires : inflammation de la chambre antérieure, cécité, sclérite, épisclérite

Troubles du système immunitaire : réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves

Infections et infestations : endophtalmie (infectieuse ou non infectieuses), hypopyon

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été menée sur Eylea HD. Eylea HD ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux.

On n'a pas étudié l'association de la thérapie photodynamique (TPD) à la vertéporfine au traitement par Eylea HD.

On n'a pas étudié l'innocuité et l'efficacité chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA qui ont déjà été traités par photocoagulation au laser.

9.4 Interactions médicament-médicament

On n'a pas mis en évidence d'interactions avec d'autres médicaments.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas mis en évidence d'interactions avec des aliments.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des herbes médicinales.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas déterminé s'il existe des interactions avec les examens de laboratoire.

10 Pharmacologie clinique

10.1 Mode d'action

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire de type A (VEGF-A) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) sont des facteurs pro-angiogéniques de la famille des VEGF qui peuvent agir comme de puissants facteurs mitogènes, chimiotactiques et de perméabilité vasculaire pour les cellules endothéliales. Le VEGF agit par l'entremise de deux récepteurs tyrosine kinase, soit le VEGFR-1 et le VEGFR-2, présents à la surface des cellules endothéliales. Le PlGF se lie uniquement au VEGFR-1, qui est également présent à la surface des leucocytes. L'activation excessive de ces récepteurs par le VEGF-A peut entraîner une néovascularisation pathologique et une perméabilité vasculaire excessive, laquelle semblerait contribuer à la perte de vision associée à diverses maladies oculaires.

L'aflibercept agit comme un récepteur leurre soluble dont l'affinité de liaison pour le VEGF-A et le PlGF est plus grande que celle de leurs récepteurs naturels, ce qui inhibe la liaison et l'activation de ces récepteurs cognats du VEGF.

10.2 Pharmacodynamie

Traitement de la forme humide de la DMLA

Dans l'étude de phase III PULSAR, les changements moyens de l'épaisseur rétinienne centrale (ERC) depuis le début de l'étude jusqu'à la semaine 48 étaient respectivement de -141,9 et -147,1 contre -126,3 microns (Eylea HD 8Q12 et Eylea HD 8Q16 contre Eylea 2Q8). Les changements moyens de l'ERC depuis le début de l'étude jusqu'à la semaine 96 étaient respectivement de -143,9 et -153,4 contre -135,8 microns (Eylea HD 8Q12 et Eylea HD 8Q16 contre Eylea 2Q8).

Traitement de l'OMD

Étude PHOTON

Dans l'étude de phase II/III PHOTON, les changements moyens de l'ERC depuis le début de l'étude jusqu'à la semaine 48 étaient respectivement de -171,65 et -148,30 contre -165,31 microns (Eylea HD 8Q12 et Eylea HD 8Q16 contre Eylea 2Q8). Les changements moyens de l'ERC depuis le début de l'étude jusqu'à la semaine 96 étaient de -185,28 microns avec Eylea HD 8Q12, -154,98 microns avec Eylea HD 8Q16 et -186,95 microns avec Eylea 2Q8.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4: Résumé des paramètres pharmacocinétiques observés de l'aflibercept libre dans les populations combinées atteintes d'OMD et de la forme humide de la DMLA pour lesquels on dispose d'un échantillonnage important et qui ont reçu une dose unilatérale unique de 8 mg par voie intravitréenne

C_{max} (mg/L)	t_{max} (j)	$T_{dern.}$ (j)	$ASC_{(0\text{-}28\ jours)}$ (jour·mg/L)
0,248 (0,210) n = 50	1,02 (0,147 à 4,03) n = 48	21,0 (2,00 à 32,0) n = 48	1,77 (0,758) n = 44

C_{max} : concentration maximale observée; t_{max} : temps pour atteindre la C_{max}; $T_{dern.}$: dernière concentration observée au-dessus du seuil de quantification; $ASC_{(0\text{-}28\ jours)}$: aire sous la courbe de concentration en fonction du temps de 0 à 28 jours après l'administration.

La C_{max} et l'$ASC_{(0\text{-}28\ jours)}$ sont exprimées sous forme de moyennes (É.-T.); le t_{max} et le $t_{dern.}$ sont exprimés sous forme de médianes (plage). Eylea HD doit être administré directement dans le vitré pour produire ses effets locaux dans l'œil.

Absorption

Après l'administration intravitréenne d'aflibercept, une fraction de la dose devrait se lier au VEGF endogène libre pour former un complexe VEGF-aflibercept inactif dans l'œil. Les formes libre et liée de l'aflibercept passent lentement de l'espace oculaire à la circulation systémique, où l'aflibercept est surtout présent sous forme de complexe inactif stable avec le VEGF; toutefois, seul l'aflibercept libre peut se lier au VEGF endogène. Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) observées d'aflibercept libre sont atteintes dans les quatre jours suivant l'administration

Distribution

Étant donné qu'on a observé une pharmacocinétique cohérente entre les populations atteintes de la forme humide de la DMLA et d'OMD, les paramètres pharmacocinétiques sont présentés pour les deux populations combinées. Après l'administration intravitréenne unilatérale de 8 mg d'aflibercept, la C_{max} moyenne d'aflibercept libre dans le plasma était de 0,25 (0,21) mg/L, et le temps médian jusqu'à la concentration maximale observée dans le plasma était de un jour. L'accumulation d'aflibercept libre dans le plasma après trois doses intravitréennes mensuelles initiales a été minime. Aucune autre accumulation n'a été observée par la suite. Ces données sont étayées par des analyses pharmacocinétiques populationnelles.

Métabolisme

Comme Eylea HD est un médicament à base de protéines, on n'a pas mené d'études sur son métabolisme.

Élimination

L'aflibercept devrait être éliminé tant par la liaison au VEGF endogène que par un mécanisme non saturable plus lent (p. ex. la protéolyse). Le délai médian pour atteindre la dernière concentration quantifiable d'aflibercept libre dans le plasma après l'administration intravitréenne d'une dose de 8 mg était de 3 semaines.

Populations et pathologies particulières

- **Enfants et adolescents (< 18 ans) :** On n'observe pas la forme humide de la DMLA chez les enfants et les adolescents. L'innocuité et l'efficacité d'Eylea HD pour le traitement de la forme humide de la DMLA et de l'OMD n'ont pas été étudiées chez eux.
- **Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Il n'y a pas de considérations particulières chez les personnes âgées.
- **Insuffisance hépatique :** On n'a pas mené d'études particulières sur Eylea HD chez les patients présentant une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale :** On n'a pas mené d'études particulières sur Eylea HD chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Les expositions systémiques à l'aflibercept chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à grave étaient similaires à celles des patients ayant une fonction rénale normale.

10.4 Immunogénicité

Eylea HD, comme toutes les protéines thérapeutiques, est associé à un risque d'immunogénicité.

On a mesuré l'immunogénicité dans des échantillons de sérum. Les données sur l'immunogénicité témoignent du pourcentage des patients chez qui on a jugé que l'immunodosage des anticorps dirigés contre Eylea HD avait donné un résultat positif, et dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité des dosages.

Au cours du traitement de 96 semaines à l'aflibercept administré par voie intravitréenne, on a retrouvé des anticorps dirigés contre Eylea HD produits en cours de traitement chez 2,5 % des patients recevant un traitement contre l'OMD et 4,4 % des patients recevant un traitement contre la forme humide de la DMLA .

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Flacon

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Laisser le flacon dans sa boîte pour ne pas l'exposer à la lumière.

Seringue préremplie

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler.

Laisser la seringue préremplie avec système de dosage OcuClick dans son emballage-coque et dans sa boîte pour ne pas l'exposer à la lumière.

12 Particularités de manipulation du produit

Ne pas utiliser si l'emballage ou ses composants sont périmés, endommagés ou ont été altérés.

Pour l'injection intravitréenne, il faut utiliser une aiguille de calibre 30 d'un demi-pouce.

Flacon

LE FLACON EST À USAGE UNIQUE POUR LE TRAITEMENT D'UN SEUL ŒIL.

Vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que la concentration est correcte.

Examiner la solution injectable avant de l'administrer. Ne pas utiliser le flacon si la solution contient des particules, est trouble ou a changé de couleur.

Le flacon non ouvert d'EYLEA HD peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'emploi. Une fois le flacon ouvert, il faut procéder de façon aseptique.

Seringue préremplie

LA SERINGUE PRÉREMPLIE AVEC SYSTÈME DE DOSAGE OCUCLICK EST À USAGE UNIQUE POUR LE TRAITEMENT D'UN SEUL ŒIL.

La seringue préremplie avec système de dosage OcuClick contient plus de solution que la dose recommandée d'aflibercept de 8 mg (0,07 mL). Le volume excédentaire doit être éliminé avant l'administration.

Examiner la solution injectable avant de l'administrer. Ne pas utiliser la seringue préremplie avec système de dosage OcuClick si la solution contient des particules, est trouble ou a changé de couleur.

L'emballage-coque non ouvert d'EYLEA HD peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'utilisation de la seringue.

Une fois l'emballage-coque ouvert, il faut procéder de façon aseptique.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Aflibercept

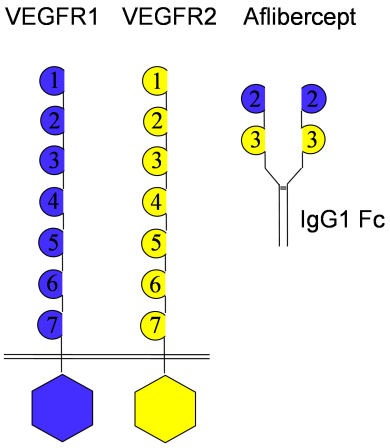
Nom chimique : (211-211' :214-214')-bisdisulfure du dimère de la dès-432-lysine-[récepteur 1 humain du facteur de croissance endothélial vasculaire-(103-204)-peptide (contenant le domaine Ig-like C2-type 2) protéine de fusion avec le récepteur 2 humain du facteur de croissance endothélial vasculaire-(206-308)-peptide (contenant un fragment du domaine Ig-like C2-type 3) protéine de fusion avec l'immunoglobuline G1 humaine-(227 résidus C-terminaux)-peptide (fragment Fc)]

Formule moléculaire : $C_{4318}H_{6788}N_{1164}O_{1304}S_{32}$

Masse moléculaire : Sans glycolysation : 97 kDa

Avec glycolysation : 115 kDa

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : L'aflibercept est une glycoprotéine dimérique. Eylea HD pour administration intravitréenne est une solution iso-osmotique, stérile, limpide à opalescent, incolore ou jaune pâle.

pH : Eylea HD (solution pour injection intravitréenne) : 5,8

Norme pharmaceutique : Norme interne

Caractéristiques du produit

Eylea HD (aflibercept pour injection) est une protéine hybride recombinante composée de fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine et formulée sous forme de

solution iso-osmotique pour administration intravitréenne. L'aflibercept est produit dans des cellules ovariennes K1 de hamster chinois (CHO) par la technique de l'ADN recombinant.

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de la forme humide de la DMLA

Étude PULSAR

L'innocuité et l'efficacité d'Eylea HD (aflibercept pour injection) ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase III (PULSAR), randomisée, multicentrique, à double insu et contrôlée par substance active chez des patients atteints de DMLA humide. L'étude PULSAR a été menée au Canada, en Europe, en Amérique latine, en Asie et aux États-Unis. Au total, 1 009 patients ont été randomisés dans un rapport 1:1:1 pour suivre l'un des trois schémas posologiques évalués, dont 870 patients qui ont terminé l'étude jusqu'à la semaine 96.

Schémas posologiques :

1) Eylea administré à raison de 2 mg toutes les 8 semaines (plus ou moins 1 semaine) après 3 doses mensuelles initiales (Eylea 2Q8),
2) Eylea HD administré à raison de 8 mg toutes les 12 semaines (plus ou moins 1 semaine) après 3 doses mensuelles initiales (Eylea HD 8Q12), et
3) Eylea HD administré à raison de 8 mg toutes les 16 semaines (plus ou moins 1 semaine) après 3 doses mensuelles initiales (Eylea HD 8Q16)

À partir de la semaine 16, les patients des groupes Eylea HD 8Q12 et 8Q16 pouvaient être traités aussi souvent qu'à toutes les 8 semaines (plus ou moins 1 semaine) en fonction des résultats visuels et anatomiques définis dans le protocole (p. ex., diminution de l'acuité visuelle, augmentation de l'épaisseur du sous-champ central, apparition d'une hémorragie ou d'une néovascularisation fovéale, etc.). L'intervalle minimum entre les injections était de 8 semaines (plus ou moins 1 semaine) dans tous les groupes. À partir de la semaine 52, l'intervalle entre les doses pouvait être augmenté jusqu'à un maximum de 20 semaines (plus ou moins 1 semaine) par paliers de 4 semaines dans les groupes 8Q12 et 8Q16 selon l'évaluation des paramètres visuels et anatomiques.

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 ont reçu un nombre médian (moyen) de 6,0 (6,1), 5,0 (5,2) et 7,0 (6,9) injections, respectivement, jusqu'à la semaine 48.

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 ont reçu un nombre médian (moyen) de 9,0 (9,7), 8,0 (8,2) et 13,0 (12,8) injections respectivement, jusqu'à la semaine 96.

Tableau 5 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur Eylea HD dans le traitement de la DMLA humide

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
PULSAR	randomisée, multicentrique, à double insu et contrôlée par traitement actif	Injection intravitréenne après 3 doses initiales mensuelles, • Eylea HD administré à raison de 8 mg toutes les 12 semaines (Eylea HD 8Q12), • Eylea HD administré à raison de 8 mg toutes les 16 semaines (Eylea HD 8Q16) • Eylea administré à raison de 2 mg toutes les 8 semaines (Eylea 2Q8).	Eylea HD 8Q12 : n = 335 Eylea HD 8Q16 : n = 338 Eylea 2Q8 : n = 336	74,5 (50 à 96)	Hommes : 45,5 % Femmes : 54,5 %

Le critère principal d'efficacité était le changement moyen par rapport au début de l'étude de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) à la semaine 48.

Le traitement selon les schémas posologiques 8Q12 et 8Q16 n'était pas inférieur au traitement selon le schéma posologique 2Q8 en ce qui concerne le critère primaire d'évaluation de l'efficacité à la semaine 48 utilisant la marge de non-infériorité prédéfinie de 4 lettres (Tableau 6).

Tableau 6 : Critères d'efficacité de l'étude PULSAR (DMLA humide) à la 48e semaine

Critères d'efficacité	Eylea HD 8Q12 (N = 335)	Eylea HD 8Q16 (N = 338)	Eylea 2Q8 (N = 336)
MAVC moyenne (É.-T.) au départ	59,9 (13,4)	60,0 (12,4)	58,9 (14,0)
Changement de la MAVC entre le début de l'étude et la semaine 48 selon le score de lettres ETDRS[c]			
Moyenne arithmétique (É.-T.), observée	6,7 (12,6)	6,2 (11,7)	7,6 (12,2)
Moyenne des moindres carrés (E.-T.)[a]	6,06 (0,77)	5,89 (0,72)	7,03 (0,74)
Différence entre les moyennes des moindres carrés[a, b] (IC à 95 %)	-0,97 (-2,87 à 0,92)	-1,14 (-2,97 à 0,69)	
Valeur p pour le test unilatéral de non-infériorité avec une marge de 4 lettres[a, b]	0,0009	0,0011	

E.-T. : erreur-type; É.-T. : écart-type; IC : intervalle de confiance; MC : moindres carrés

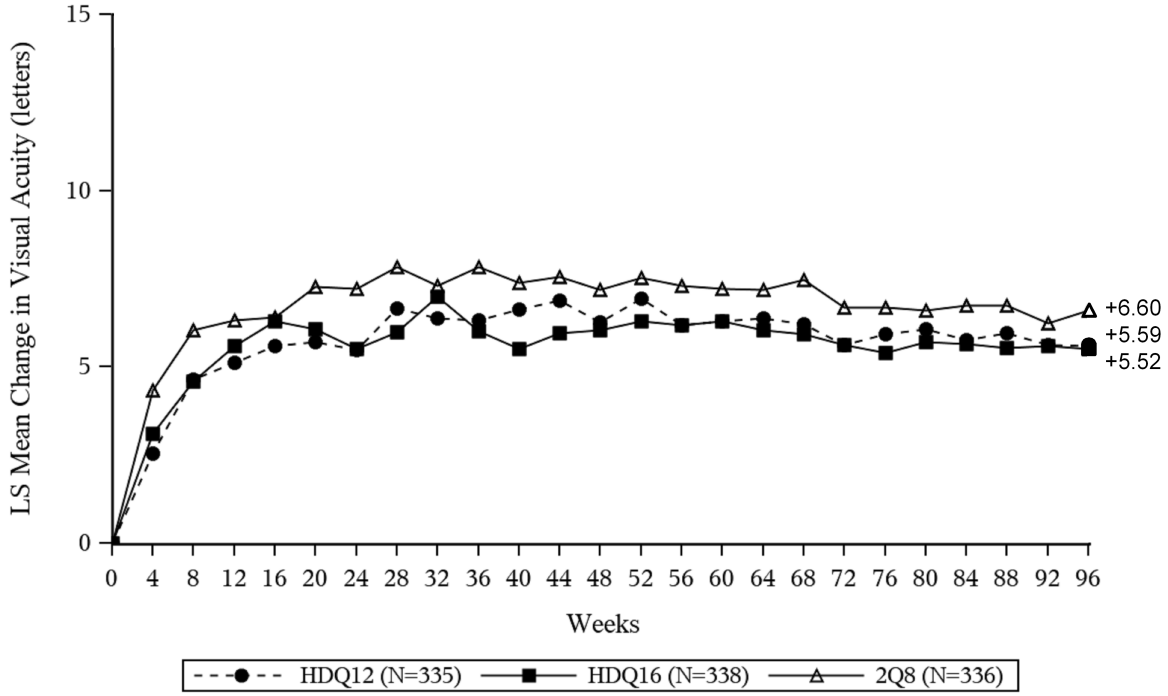
a Moyenne des MC, IC et valeur p basés sur un modèle mixte à mesures répétées avec la mesure initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) comme covariable, le groupe de traitement comme facteur, la visite et les variables de stratification utilisées pour la randomisation (région géographique, MAVC initiale catégorique) comme facteurs fixes ainsi que les termes pour l'interaction entre la MAVC initiale et la visite et pour l'interaction entre le traitement et la visite

b La différence absolue correspond à la différence entre les groupes Eylea 8Q12 ou 8Q16 et le groupe 2Q8, respectivement.

c Ensemble d'analyse intégral.

À la semaine 48, 79,4 % des patients du groupe 8Q12 ont continué à suivre l'intervalle de traitement 8Q12 et 76,6 % des patients du groupe 8Q16 ont continué à suivre l'intervalle de traitement 8Q16.

Figure 18 : Variation moyenne des moindres carrés de la MAVC selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS entre le début de l'étude et la semaine 96 (ensemble d'analyse complet) dans l'étude PULSAR



Les variation moyennes de la MAVC entre le début de l'étude et la semaine 96 étaient de +5,9, +5,6 et +7,4 lettres chez les patients qui avaient été randomisés dans les groupes Eylea HD 8Q12, Elya HD 8Q16 et Eylea 2Q8, respectivement.

À la semaine 96, la proportion de patients chez qui l'intervalle thérapeutique avait été maintenu était de 75,3 % dans le groupe 8Q12 et de 70,2 % dans le groupe 8Q16.

Selon une analyse exploratoire de 90 (26,9 %) patients traités par Eylea HD 8Q12 et 140 (41,4 %) patients traités par Eylea HD 8Q16 dont l'intervalle posologique a été allongé puis maintenu à 20 semaines, les variations moyennes de la MAVC entre le début de l'étude et la semaine 96 étaient de 10,1 et 8,6 lettres dans les groupes Eylea HD 8Q12 et 8Q16, respectivement.

Traitement de l'OMD

Étude PHOTON

L'innocuité et l'efficacité d'Eylea HD (aflibercept pour injection) ont été évaluées dans le cadre d'une étude de phase II/III (PHOTON), randomisée, multicentrique, à double insu et contrôlée par traitement actif chez des patients atteints d'OMD. L'étude PHOTON a été menée au Canada, en Europe, au Japon, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Au total, 658 patients ont été randomisés dans un rapport de 2:1:1 pour suivre l'un des trois schémas posologiques évalués, dont 534 patients qui ont terminé l'étude jusqu'à la semaine 96.

Schémas posologiques :

1) Eylea HD administré toutes les 12 semaines (plus ou moins 1 semaine) (8Q12), après 3 injections initiales à 4 semaines d'intervalle.
2) Eylea HD administré toutes les 16 semaines (plus ou moins 1 semaine) (8Q16), après 3 injections initiales à 4 semaines d'intervalle.
3) Eylea administré toutes les 8 semaines (plus ou moins 1 semaine) (2Q8), après 5 injections initiales à 4 semaines d'intervalle.

À compter de la semaine 16, les patients des groupes Eylea HD 8Q12 et 8Q16 pouvaient être traités aussi souvent qu'à toutes les 8 semaines (plus ou moins 1 semaine) en fonction des résultats visuels et anatomiques définis dans le protocole (p. ex., diminution de l'acuité visuelle, augmentation de l'épaisseur du sous-champ central, apparition d'une hémorragie ou d'une néovascularisation fovéale, etc.). L'intervalle minimal entre les injections était de 8 semaines (plus ou moins 1 semaine) dans tous les groupes. À partir de la semaine 52, l'intervalle entre les doses pouvait être augmenté jusqu'à un maximum de 20 semaines (plus ou moins 1 semaine) par paliers de 4 semaines dans les groupes 8Q12 et 8Q16 selon l'évaluation des paramètres visuels et anatomiques.

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 ont reçu un nombre médian (moyen) de 6,0 (6,0), 5,0 (5,0) et 8,0 (7,9) injections, respectivement, jusqu'à la semaine 48.

Les patients des groupes 8Q12, 8Q16 et 2Q8 ont reçu un nombre médian (moyen) de 9,0 (9,5), 8,0 (7,8) et 14,0 (13,8) injections, respectivement, jusqu'à la semaine 96.

Tableau 7 : Résumé des données démographiques dans les études cliniques sur Eylea HD dans le traitement de l'OMD

Étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
PHOTON	multicentrique, randomisée, à double insu et contrôlée par traitement actif	Injection intravitréenne • Eylea HD administré à raison de 8 mg toutes les 12 semaines après 3 injections mensuelles initiales (Eylea HD 8Q12) • Eylea HD administré à raison de 8 mg toutes les 16 semaines après 3 injections mensuelles initiales (Eylea HD 8Q16) • Eylea administré à raison de 2 mg toutes les 8 semaines après 5 injections mensuelles initiales (Eylea 2Q8).	Eylea HD 8Q12 : n = 328 Eylea HD 8Q16 : n = 163 Eylea 2Q8 : n = 167	62,3 (24 à 90)	Hommes : 60,9 % Femmes : 39,1 %

Le critère principal d'efficacité était le changement moyen par rapport au début de l'étude de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) mesurée selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) à la semaine 48.

Le traitement par Eylea HD selon les schémas posologiques 8Q12 et 8Q16 n'était pas inférieur au traitement selon le schéma posologique Eylea 2Q8 en ce qui concerne le critère primaire d'évaluation de l'efficacité à la semaine 48 utilisant la marge de non-infériorité prédéfinie de 4 lettres (Tableau 8).

Tableau 8 : Critères d'efficacité de l'étude PHOTON à la 48e semaine

Critères d'efficacité	Eylea HD 8Q12 (N = 328)	Eylea HD 8Q16 (N = 163)	Eylea 2Q8 (N = 167)
MAVC moyenne (É.T.) au départ	63,6 (10,10)	61,4 (11,76)	61,5 (11,22)
Changement de la MAVC entre le début de l'étude et la semaine 48 selon le score de lettres ETDRS[c]			
Moyenne arithmétique (É.-T.), observée	8,77 (8,95)	7,86 (8,38)	9,21 (8,99)
Moyenne des moindres carrés (E.-T.)[a]	8,10 (0,61)	7,23 (0,71)	8,67 (0,73)
Différence entre les moyennes des moindres carrés (IC à 95 %)[a,b]	-0,57 (-2,26 à 1,13)	-1,44 (-3,27 à 0,39)	
Valeur p pour le test unilatéral de non-infériorité avec une marge de 4 lettres[a,b]	<0,0001	0,0031	

E.-T. : erreur-type; É.-T. : écart-type; IC : intervalle de confiance; MC : moindres carrés

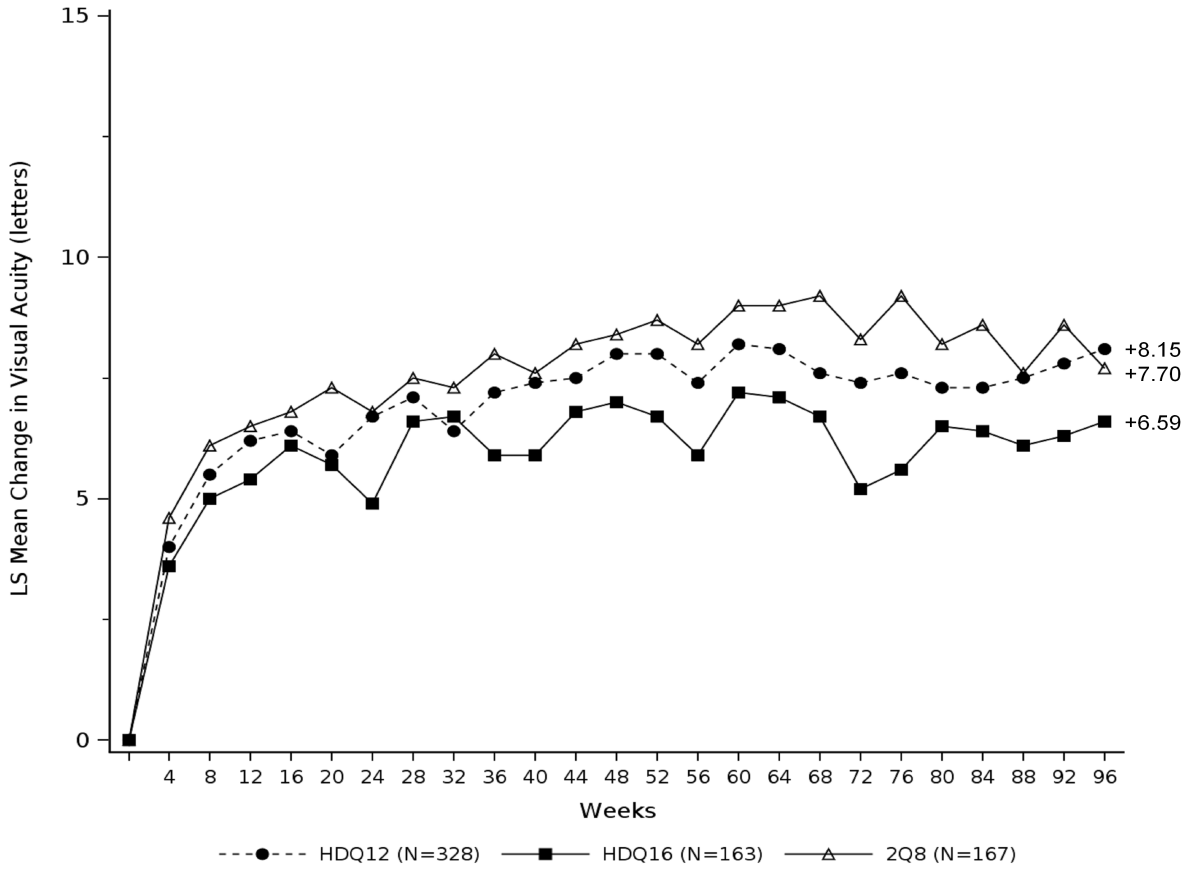
a Moyenne des MC, IC et valeur p basés sur un modèle mixte à mesures répétées avec la mesure initiale de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) comme covariable, le groupe de traitement comme facteur, la visite et les variables de stratification utilisées pour la randomisation (région géographique, MAVC initiale catégorique) comme facteurs fixes ainsi que les termes pour l'interaction entre la MAVC initiale et la visite et pour l'interaction entre le traitement et la visite

b La différence absolue correspond à la différence entre les groupes Eylea HD 8Q12 ou 8Q16 et le groupe Eylea 2Q8, respectivement.

c Ensemble d'analyse intégral

À la semaine 48, 91,0 % des patients des groupes 8Q12 ont continué à suivre l'intervalle de traitement 8Q12 et 89,1 % des patients du groupe 8Q16 ont continué à suivre l'intervalle de traitement 8Q16.

Figure 19 : Variation moyenne des moindres carrés de la MAVC selon le nombre de lettres sur l'échelle ETDRS entre le début de l'étude et la semaine 96 (ensemble d'analyse complet) dans l'étude PHOTON)



Les variation moyennes de la MAVC entre le début de l'étude et la semaine 96 étaient de +8,82, +7,50 et +8,41 lettres chez les patients qui recevaient Eylea HD 8Q12, Eylea HD 8Q16 et Eylea 2Q8, respectivement.

À la semaine 96, la proportion de patients chez qui l'intervalle thérapeutique avait été maintenu était de 87,5 % dans le groupe 8Q12 et de 83,5 % dans le groupe 8Q16.

Selon une analyse exploratoire de 76 (23,2 %) patients traités par Eylea HD 8Q12 et 57 (35,0 %) patients traités par Eylea HD 8Q16 dont l'intervalle posologique a été allongé puis maintenu à 20 semaines, les variations moyennes de la MAVC entre le début de l'étude et la semaine 96 étaient de 10,1 et 9,6 lettres dans les groupes Eylea HD 8Q12 et 8Q16, respectivement.

15 Microbiologie

Aucun renseignement microbiologique n'est requis sur ce médicament.

16 Toxicologie non clinique

Toxicologie générale : Le profil toxicologique de l'aflibercept a été évalué dans le cadre d'études non cliniques à doses répétées menées sur des singes. En bref, les études pivots suivantes ont été réalisées :

1) Étude de 9 semaines ou de 6 mois sur des doses répétées administrées par injection intravitréenne comportant une période de récupération de 12 semaines, au cours de laquelle des singes ont reçu des doses d'aflibercept de 0, de 4 ou de 7 mg/œil bilatéralement toutes les 4 semaines. La préparation cliniquement pertinente d'aflibercept à 8 mg a été utilisée dans le groupe de 6 mois. Des érosions et des ulcérations de l'épithélium respiratoire des cornets nasaux ont été observées chez les singes traités par l'aflibercept à toutes les doses. Aucune dose sans effet nocif observé (DSENO) n'a été établie. À la dose minimale avec effet nocif observé (DMENO) de 4 mg/œil chez des singes, l'exposition systémique était 50 et 77 fois plus élevée selon la C_{max} et l'ASC que les valeurs correspondantes chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA et d'OMD après l'administration d'une dose unilatérale de 8 mg par injection intravitréenne. La toxicité systémique n'a pas été entièrement étudiée.

2) Étude de 8 mois sur des doses répétées administrées par injection intravitréenne comportant une période de récupération de 4 mois, au cours de laquelle des singes ont reçu des doses d'aflibercept de 0, de 0,5, de 2 ou de 4 mg/œil bilatéralement toutes les 4 semaines de la préparation commercialisée d'aflibercept à 2 mg. Les effets systémiques se sont limités aux érosions et aux ulcérations de l'épithélium respiratoire des cornets nasaux des singes traités par l'aflibercept aux doses de 2 ou de 4 mg/œil. À la DSENO de 0,5 mg/œil chez des singes, l'exposition systémique était 3,2 et 3,8 fois plus élevée selon la C_{max} et l'ASC que les valeurs correspondantes chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA et d'OMD après l'administration d'une dose unilatérale de 8 mg par injection intravitréenne.

3) Étude de 6 mois sur des doses répétées administrées par voie intraveineuse comportant une période de récupération de 5 mois, au cours de laquelle des singes ont reçu des doses d'aflibercept administrées par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 15 semaines; puis une fois toutes les 2 semaines pendant 12 semaines à des doses de 0, de 3, de 10 ou de 30 mg/kg. Aucune DSENO n'a été établie. À la DMENO de 3 mg/œil chez des singes, l'exposition systémique était 104 fois plus élevée selon l'ASC que les valeurs correspondantes chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA et d'OMD après l'administration d'une dose unilatérale de 8 mg par injection intravitréenne. Dans ces conditions et en contexte d'exposition systémique élevée, l'aflibercept peut causer des effets sur les organes. Les singes qui ont reçu de l'aflibercept affichaient un poids corporel réduit et présentaient des érosions/ulcérations de l'épithélium des cornets nasaux entraînant une hémorragie. Une anémie liée aux saignements résultant des lésions de la cavité nasale a entraîné l'euthanasie prématurée d'un singe du groupe traité par une faible dose. Les singes qui ont reçu des doses supérieures ou égales à 3 mg/kg ont présenté des déformations ou une croissance osseuse anormale des vertèbres ou des os des membres, ainsi qu'une atrophie musculaire et une dégénérescence des articulations. Les singes ont également présenté une inflammation rénale et une glomérulopathie accompagnée d'une protéinurie et d'une albuminurie. Chez les singes qui ont reçu des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg, une prolifération/dégénérescence vasculaire dans les tissus du tractus gastro-intestinal, du cœur, des articulations et du système nerveux, ainsi qu'une inflammation du foie et une nécrose, ont été observées.

Génotoxicité : Aucune étude n'a été menée sur le pouvoir mutagène de l'aflibercept.

Cancérogénicité : On n'a pas mené d'études sur le pouvoir carcinogène de l'aflibercept.

Toxicité – reproduction et développement : Les effets sur la fertilité des mâles et des femelles ont été évalués au cours d'une étude de six mois sur des doses répétées comportant une période de récupération de 5 mois, au cours de laquelle des singes ont reçu l'aflibercept par voie intraveineuse une fois par semaine pendant 15 semaines, puis une fois toutes les 2 semaines pendant 12 semaines à des doses de 0, de 3, de 10 ou de 30 mg/kg. À toutes les doses, on a observé une absence de menstruations ou des menstruations irrégulières associées à des altérations des taux d'hormones de la reproduction chez les femelles, et des modifications de la morphologie et de la mobilité des spermatozoïdes chez les mâles. Chez les femelles, on a en outre observé une réduction du poids des ovaires et de l'utérus accompagnée d'une altération du développement lutéal et d'une réduction du nombre de follicules en voie de maturation. Ces changements étaient en corrélation avec une atrophie utérine et vaginale. On n'a pas cerné de DSENO. L'administration intraveineuse de la plus faible dose d'aflibercept évaluée chez le singe (3 mg/kg) a produit une exposition systémique (ASC) environ 104 fois plus élevée que l'exposition chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA et d'OMD après l'administration intravitréenne unilatérale d'une dose de 8 mg. Toutes les modifications ont disparu dans les 20 semaines suivant l'arrêt du traitement.

Au cours d'une étude sur le développement embryofœtal, l'administration d'aflibercept par voie intraveineuse à des lapines gravides (3 à 60 mg/kg les 6e, 9e, 12e, 15e et 18e jours de gestation) a produit une toxicité embryofœtale. La DSENO chez la mère a été de 3 mg/kg. À cette dose, l'exposition systémique était environ 226 et 46 fois plus élevée que l'exposition chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA et d'OMD après l'administration intravitréenne unilatérale d'une dose de 8 mg.

Au cours d'études du développement embryofœtal sur des lapines gravides, l'aflibercept a produit une toxicité embryofœtale quand il avait été administré par voie intraveineuse tous les trois jours pendant l'organogenèse à des doses d'au moins 3 mg/kg (3 à 60 mg/kg les 6e, 9e, 12e, 15e et 18e jours de gestation), ou tous les six jours par voie sous-cutanée à des doses d'au moins 0,1 mg/kg (les 1er, 7e et 13e jours de gestation). Les effets indésirables sur le développement embryofœtal ont été comme suit : augmentation de l'incidence des pertes post-implantation et des malformations fœtales, dont anasarque, hernie ombilicale, hernie diaphragmatique, gastroschisis, fente palatine, ectrodactylie, atrésie intestinale, spina-bifida, encéphaloméningocèle, importantes anomalies cardiovasculaires et malformations du squelette (vertèbres, sternèbres et côtes soudées, arcs vertébraux et côtes surnuméraires et ossification incomplète). Au cours de ces études, la DSENO chez la mère a été de 3 mg par kg IV. L'aflibercept a produit des malformations fœtales à toutes les doses évaluées chez le lapin et la DSENO chez le fœtus a été de moins de 0,1 mg par kg SC. L'administration de la plus faible dose évaluée chez le lapin (0,1 mg par kg SC) a produit une exposition systémique (ASC) environ 1,0 fois plus élevée que l'exposition chez les patients atteints de la forme humide de la DMLA et d'OMD après l'administration intravitréenne unilatérale d'une dose de 8 mg.

Renseignements destinés aux patient·e·s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrEYLEA® HD

Aflibercept pour injection, solution pour injection intravitréenne

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra Eylea HD. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire. Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet d'Eylea HD, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert Eylea HD?

Eylea (se prononce « ail-li-a ») HD est une solution qui est injectée dans l'œil (injection intravitréenne) sous anesthésie locale par un médecin pour traiter des maladies appelées :

- forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)
- œdème maculaire diabétique (OMD), des maladies de l'œil.

Comment fonctionne Eylea HD?

Des facteurs de croissance (appelés VEGF-A et PlGF) peuvent entraîner la formation de vaisseaux sanguins supplémentaires, lesquels peuvent être à l'origine d'une fuite de sang dans la partie postérieure de l'œil qui peut causer une perte de vision.

Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance placentaire (PlGF) sont des protéines qui jouent un rôle important dans la formation de vaisseaux sanguins anormaux qui contribuent à la progression de la forme humide de la DMLA et de l'œdème (enflure) maculaire observé en présence d'œdème maculaire diabétique (OMD). Ces vaisseaux sanguins sont fragiles et peuvent laisser fuir du liquide et du sang dans la macula, ce qui entraîne une perte de vision. L'OMD est une enflure de la rétine qui survient chez les patients diabétiques quand les vaisseaux sanguins laissent fuir du liquide dans la macula, partie de la rétine responsable de la vision fine. Quand du liquide provoque une enflure de la macula, la vision centrale devient floue.

L'aflibercept, ingrédient actif d'Eylea HD, bloque ces facteurs de croissance, et l'on a démontré qu'il contribue à améliorer la vision ou à ralentir la perte de vision causée par la forme humide de la DMLA et l'OMD.

Les ingrédients d'Eylea HD sont :

Ingrédient médicinal : aflibercept

Ingrédients non médicinaux : eau pour préparations injectables, L-histidine, monochlorhydrate de L-arginine, monochlorhydrate de L-histidine monohydraté, polysorbate 20 et saccharose.

Eylea HD se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Eylea HD est une solution injectable stérile, limpide à opalescente, incolore ou jaune pâle et iso-osmotique (c'est-à-dire qui a des propriétés semblables à celles de l'intérieur de l'œil). Solution pour injection intravitréenne à 8 mg/0,07 mL dans un flacon ou dans une seringue préremplie avec système de dosage OcuClick intégré.

Flacons

La boîte contient un flacon en verre à dose unique muni d'un bouchon en caoutchouc et contenant 0,263 mL de solution pour injection pour Eylea HD, ainsi qu'une aiguille à filtre de calibre 18.

Seringues préremplies

La boîte contient une seringue préremplie à dose unique avec système de dosage OcuClick contenant un volume de remplissage nominal de 0,184 mL de solution pour injection Eylea HD.

N'utilisez pas Eylea HD dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'aflibercept ou à un des ingrédients d'Eylea HD qui figurent ci-dessous ou à un des composants du contenant;
- Vous présentez une inflammation de l'œil (dont les symptômes sont douleur ou rougeur de l'œil et troubles de la vue);
- Vous présentez une infection de l'œil (oculaire) ou du pourtour de l'œil (péri-oculaire).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Eylea HD, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

Eylea HD doit être utilisé avec prudence.

- L'injection d'Eylea HD peut déclencher une augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil (pression intraoculaire) chez certains patients dans les 60 minutes suivant l'injection. Votre médecin pourrait vérifier votre pression intraoculaire après chaque injection. Si vous présentez un glaucome (augmentation de la pression dans l'œil), veuillez en informer votre médecin.
- Toutes les injections intravitréennes, dont celles d'Eylea HD, peuvent, dans de rares cas, causer une grave infection ou inflammation dans l'œil (endophtalmie), une inflammation des vaisseaux de la rétine (vascularite rétinienne avec ou sans occlusion), un décollement ou une déchirure de la rétine dans la partie postérieure de l'œil (dont les symptômes sont douleur de l'œil, aggravation de la rougeur de l'œil, vision floue ou réduite, sensibilité à la lumière, perte soudaine de la vue, taches noires et éclairs lumineux) et une cataracte (opacification du cristallin). **Veuillez communiquer sans tarder avec votre médecin si vous présentez les symptômes ci-dessus.**
- Si vous avez déjà présenté un accident vasculaire cérébral (AVC) ou des signes transitoires d'AVC (faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, ou difficulté à parler ou à comprendre), dites-le à votre médecin pour qu'il puisse en tenir compte et déterminer si Eylea HD est le médicament qui vous convient.
- **Si vous présentez des signes d'une réaction allergique possible** (par exemple pouls rapide, faible pression sanguine, transpiration, réactions allergiques cutanées telles qu'éruption cutanée, démangeaisons ou sensation de brûlure), **veuillez en informer votre médecin sans tarder**.

Avant le traitement par Eylea HD, consultez votre médecin ou un pharmacien dans les cas ci-dessous :

- **Vous prenez d'autres médicaments :** Si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, dont des médicaments sans ordonnance, dites-le à votre médecin.
- **Vous êtes enceinte ou prévoyez concevoir :** Eylea HD n'a jamais été utilisé chez des femmes enceintes. Chez des animaux, on a montré que de fortes doses avaient des effets toxiques sur le fœtus. Eylea HD n'est donc pas recommandé pendant la grossesse. Si vous êtes enceinte

ou prévoyez tomber enceinte, parlez-en à votre médecin avant le traitement par Eylea HD. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins quatre mois après la dernière injection intravitréenne d'Eylea HD.

- **Vous allaitez :** Eylea HD n'est pas recommandé pendant l'allaitement, car on ne sait pas si l'aflibercept passe dans le lait maternel. On ne peut exclure la possibilité qu'il y ait un risque pour le nourrisson. Demandez conseil à votre médecin avant d'amorcer le traitement par Eylea HD. Il faut choisir entre cesser l'allaitement ou éviter le traitement par Eylea HD.
- Vous avez des antécédents de perception d'éclairs lumineux ou de corps flottants, ou il y a une augmentation soudaine du nombre ou de la taille des corps flottants.

Eylea HD n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents et n'est donc pas recommandé chez eux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après l'injection d'Eylea HD, vous pourriez présenter des troubles temporaires de la vision. Ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines tant que ces troubles sont présents.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment utiliser Eylea HD?

Dose habituelle

Eylea HD doit être injecté dans l'œil. Il ne doit être administré que par un médecin qui est expérimenté dans l'administration d'injections dans les yeux.

Pour injecter Eylea HD, on respecte les règles de l'asepsie (propreté et stérilité). Avant de pratiquer l'injection, votre médecin utilisera un désinfectant oculaire pour bien nettoyer votre œil et prévenir l'infection. Votre médecin vous administrera aussi un anesthésique local pour que l'injection ne soit pas douloureuse.

Traitement de la forme humide de la DMLA

Eylea HD à 8 mg (0,07 mL) est administré une fois par mois (toutes les 4 semaines) pendant les 3 premiers mois (12 semaines), puis vous pourrez recevoir une injection tous les 2 mois (8 semaines), tous les 3 mois (12 semaines) ou tous les 4 mois (16 semaines). Après 12 mois (52 semaines), votre médecin décidera si l'intervalle de traitement doit être ajusté pour que vous receviez votre injection tous les 5 mois (20 semaines) au maximum après une augmentation par paliers de 4 semaines.

Traitement de l'OMD

Eylea HD à 8 mg (0,07 mL) est administré une fois par mois (toutes les 4 semaines) pendant les 3 premiers mois (12 semaines), puis vous pourrez recevoir une injection tous les 2 mois (8 semaines), tous les 3 mois (12 semaines) ou tous les 4 mois (16 semaines). Votre médecin décidera si l'intervalle de traitement doit être ajusté. Après 12 mois (52 semaines), votre médecin décidera si l'intervalle de traitement doit être ajusté pour que vous receviez votre injection tous les 5 mois (20 semaines) au maximum après une augmentation par paliers de 4 semaines.

Utilisation chez les enfants et les adolescents : L'innocuité et l'efficacité d'Eylea HD n'ont pas été étudiées chez les patients de moins de 18 ans. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants et les adolescents.

Avant d'abandonner le traitement par Eylea HD

Consultez votre médecin avant d'abandonner le traitement. Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation d'Eylea HD, adressez-vous à votre médecin.

Surdose

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'Eylea HD, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous sautez une dose d'Eylea HD, prenez un autre rendez-vous pour subir un examen et recevoir une injection dès que possible.

Effets secondaires possibles de l'utilisation d'Eylea HD :

La liste ci-dessous des effets secondaires possibles d'Eylea HD n'est pas exhaustive. En cas d'effet secondaire qui ne figure pas ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Eylea HD peut avoir des effets secondaires chez certaines personnes.

L'injection d'Eylea HD peut causer des effets secondaires. Des effets secondaires graves sont survenus avec Eylea HD au cours des études cliniques sur la DMLA – dont augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil (pression intraoculaire) – et sur l'OMD – dont augmentation de la pression intraoculaire. Ces effets graves liés au processus d'injection sont survenus par suite d'une des 2 800 injections intravitréennes d'Eylea HD au cours de l'étude sur la DMLA, et d'une des 1 300 injections intravitréennes d'Eylea au cours de l'étude sur l'OMD.

Les effets secondaires suivants apparus sous Eylea sont également attendus avec Eylea HD, mais n'ont pas été signalés dans les études sur Eylea HD :

- inflammation de certaines parties de l'œil (inflammation de la chambre antérieure)
- atteinte de la couche externe du globe oculaire (anomalie de l'épithélium cornéen)
- pus dans l'iris (partie colorée de l'œil) (hypopyon)
- opacification du cristallin causée par une lésion (cataracte traumatique)
- allergies graves (graves réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes)

Voici une liste des effets secondaires qui pourraient être liés à l'injection ou au médicament. Ne vous inquiétez pas, car il se pourrait que vous ne présentiez aucun d'entre eux. Si vous croyez présenter un effet secondaire, parlez-en toujours à votre médecin.

Effets secondaires fréquents (peuvent survenir chez entre un et dix patients sur 100) :

- certaines formes d'opacification du cristallin (cataracte)
- taches mouvantes devant les yeux (corps flottants du vitré)
- œil injecté de sang en raison du saignement de petits vaisseaux sanguins dans les couches externes de l'œil (hémorragie conjonctivale)
- décollement du vitré (substance gélatineuse à l'intérieur de l'œil) de la rétine
- augmentation de la pression dans l'œil (augmentation de la pression intraoculaire)
- douleur oculaire

- atteinte de la couche externe du globe oculaire (abrasion de la cornée, kératite ponctuée)
- réactions allergiques généralisées (hypersensibilité)*

* Des réactions allergiques comme un rash, des démangeaisons (prurit) et de l'urticaire ont été signalées.

Effets secondaires peu fréquents (peuvent survenir chez entre un et dix patients sur 1 000) :

- certaines formes d'opacification du cristallin (cataracte sous-capsulaire, cataracte corticale, cataracte nucléaire)
- vision floue
- diminution de l'acuité visuelle (déchirure de l'épithélium pigmentaire rétinien, décollement de l'épithélium pigmentaire rétinien, décollement de la rétine, déchirure de la rétine)
- atteinte de la couche externe du globe oculaire (érosion de la cornée)
- douleur ou hémorragie (saignement) au point d'injection
- sensation d'avoir quelque chose dans l'œil (sensation de corps étrangers dans les yeux)
- rougeur de l'œil (hyperémie conjonctivale, hyperémie oculaire)
- augmentation de la production de larmes (augmentation de la sécrétion lacrymale)
- œdème (enflure) de la paupière
- inflammation de certaines parties de l'œil (iridocyclite, uvéite, hyalite)
- inflammation de l'iris (iritis)

Effets secondaires rares (peuvent survenir chez entre un et dix patients sur 10 000) :

- certaines formes d'opacification du cristallin

Effets secondaires dont la fréquence est inconnue (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

- inflammation de la partie blanche de l'œil associée à une rougeur et des douleurs (sclérite).

L'utilisation d'inhibiteurs du VEGF semblables à ceux que contient Eylea HD, mais qui ont un effet systémique (sur l'organisme entier) pourrait être associée à un risque d'événements thromboemboliques artériels (obstruction des vaisseaux sanguins par des caillots de sang) pouvant entraîner une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral. L'injection d'Eylea HD dans l'œil est associée à un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels.

Comme toutes les protéines thérapeutiques, Eylea HD peut causer une réaction immunitaire (formation d'anticorps).

Si vous présentez un effet secondaire grave ou qui n'est pas mentionné dans le présent dépliant, parlez-en à votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	Dans les cas sévères seulement	**Dans tous les cas**	
FRÉQUENT (peut survenir chez entre un et dix patients sur 100)			
Opacification de la vision (cataractes)		✓	
Augmentation de la pression dans l'œil		✓	
PEU FRÉQUENT (peut survenir chez entre un et dix patients sur 1 000)			
Troubles visuels causés par le décollement/la déchirure de la couche interne de l'œil (perte soudaine de la vue, éclairs lumineux, taches noires) (décollement/déchirure de la rétine)		✓	
INCONNU			
Infection ou inflammation à l'intérieur de l'œil (endophtalmie)		✓	
Choc (hypersensibilité) – pouls rapide, tension artérielle basse, sueurs		✓	
Signes d'accident vasculaire cérébral comme faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler ou à comprendre, vision soudainement trouble ou perte soudaine de vision : vous devrez obtenir des soins médicaux d'urgence immédiatement*		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Lésion dans la partie blanche de l'œil (les symptômes peuvent inclure douleur oculaire, vision trouble, larmoiement, rougeur et sensibilité extrême à la lumière) (sclérite)		✓	
** Il existe un risque théorique d'événements thromboemboliques artériels, y compris d'AVC, après l'injection d'Eylea HD dans l'œil.*			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conservez au réfrigérateur entre 2 et 8 °C. Le produit ne doit pas être congelé.

Seringues préremplies

- L'emballage-coque non ouvert peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'emploi.
- Laissez la seringue préremplie avec système de dosage OcuClick dans son emballage-coque et dans sa boîte pour ne pas l'exposer à la lumière.

Flacons

- Le flacon non ouvert peut être laissé à température ambiante (25 °C) pendant un maximum de 24 heures avant l'emploi.
- Laissez le flacon dans sa boîte pour ne pas l'exposer à la lumière.

Pour en savoir plus sur Eylea HD

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) et sur le site Web du fabricant (http://www.bayer.ca) ou peut être obtenu auprès du Service de l'information médicale de Bayer au 1-800-265-7382 ou à canada.medinfo@bayer.com.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Bayer Inc.
2920 Matheson Boulevard East
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6
Canada

Date de révision : 14 AVRIL 2025

© 2025, Bayer Inc.
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc