

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Baiama 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i et hætteglas.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml injektionsvæske, opløsning, indeholder 40 mg aflibercept\*.

Et hætteglas indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 0,1 ml svarende til mindst 4 mg aflibercept. Dette giver en anvendelig mængde til at administrere en enkelt dosis på 0,05 ml, der indeholder 2 mg aflibercept.

\* Fusionsprotein, der består af dele af human VEGF (vaskulær endotelial vækstfaktor)-receptorer 1 og 2 ekstracellulære domæner, som er fusioneret med Fc-delen af human IgG1 og fremstilles i K1-ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant dna-teknologi.

### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 0,3 mg polysorbat 20 (E 432).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar, farveløs til bleggul og iso-osmotisk opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Baiama er indiceret til voksne til behandling af

- neovaskulær (våd) aldersrelateret makulær degeneration (AMD) (se pkt. 5.1),
- nedsat syn på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion (RVO) (grenveneokklusion eller centralveneokklusion) (se pkt. 5.1),
- nedsat syn på grund af diabetisk makulaødem (DME) (se pkt. 5.1),
- nedsat syn på grund af myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administration

Baiama er kun til intravitreal injektion.

Baiama må kun administreres af en øjenlæge med erfaring i administration af intravitreale injektioner.

## Dosering

### *Våd AMD*

Den anbefalede dosis af Baiama er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Baiama-behandlingen opstartes med én injektion om måneden i tre på hinanden følgende måneder. Behandlingsintervallet forlænges herefter til to måneder.

Baseret på øjenlægens vurdering af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser, kan behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller yderligere forlænges ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*), hvor injektionsintervallerne forlænges med 2- eller 4-ugers tillægsperioder for at opnå stabile visuelle og/eller anatomiske undersøgelser. Hvis visuelle og/eller anatomiske undersøgelser bliver forværret, skal behandlingsintervallerne afkortes i henhold til dette

Det er intet krav til overvågning mellem injektionerne. Baseret på øjenlægens vurdering kan planen for overvågning godt indeholde flere besøg end planen for injektionerne.

Behandlingsintervaller på længere end 4 måneder eller kortere end 4 uger mellem injektionerne er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.1).

### *Makulaødem sekundært til RVO (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)*

Den anbefalede dosis for Baiama er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Efter den første injektion gives behandlingen én gang om måneden. Intervallet mellem to doser bør ikke være kortere end én måned.

Hvis resultaterne fra visuelle og anatomiske undersøgelser viser, at patienten ikke har gavn af fortsat behandling, skal Baiama seponeres.

Den månedlige behandling fortsætter, til maksimal visus er opnået, og/eller der ikke er tegn på sygdomsaktivitet. Der kan være behov for en injektion hver måned i tre eller flere måneder efter hinanden.

Behandlingen kan derefter fortsættes med gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*) for at bibeholde stabile visuelle og/eller anatomiske resultater. Der er dog ikke tilstrækkelige data til at bestemme længden på disse intervaller. Hvis de visuelle og/eller anatomiske resultater forværres, skal behandlingsintervallet afkortes i henhold til dette.

Monitorerings- og behandlingsplanen fastsættes af den behandlende øjenlæge baseret på den enkelte patients respons.

Monitorering af sygdomsaktivitet kan omfatte klinisk undersøgelse, funktionstest eller billeddiagnostik (f.eks. optisk kohærenstomografi (OCT) eller fluoresceinangiografi).

### *Diabetisk makulaødem*

Den anbefalede dosis for Baiama er 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Baiama-behandlingen opstartes med én injektion om måneden i fem på hinanden følgende doser, efterfulgt af én injektion hver anden måned.

Baseret på lægens bedømmelse af visuelle og/eller anatomiske undersøgelser, kan behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller tilpasses individuelt, f.eks. ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (*treat and extend regimen*), hvor behandlingsintervallerne normalt forlænges med forøgelse hver 2. uge for at opnå stabile visuelle og/eller anatomiske undersøgelser. Der er begrænsede data for behandlingsintervaller over 4 måneder. Hvis visuelle

og/eller anatomiske undersøgelser bliver forværret, skal behandlingsintervallerne afkortes i overensstemmelse med dette.  
Behandlingsintervaller med mindre end 4 uger mellem injektionerne er ikke blevet undersøgt (se pkt. 5.1).

Planen for monitoreringen skal fastlægges af den behandlende øjenlæge.

Hvis resultaterne fra de visuelle og anatomiske undersøgelser indikerer, at patienten ikke har gavn af fortsat behandling, skal Baiama seponeres.

#### *Myopisk koroidal neovaskularisering*

Den anbefalede dosis for Baiama er en enkelt intravitreal injektion på 2 mg aflibercept svarende til 0,05 ml.

Der kan administreres yderligere doser, hvis resultaterne fra visuelle og/eller anatomiske undersøgelser indikerer vedvarende sygdom. Gentagne episoder skal behandles som nye manifestationer af sygdommen.

Overvågningsplanen skal fastlægges af den behandlende læge.

Intervaller mellem to doser bør ikke være kortere end én måned.

#### Særlige populationer

##### *Nedsat lever- og/eller nyrefunktion*

Der er ikke udført specifikke studier med aflibercept hos patienter med nedsat lever- og/eller nyrefunktion.

De foreliggende data antyder ikke et behov for en dosisregulering med Baiama hos disse patienter (se pkt. 5.2).

##### *Ældre population*

Ingen særlige overvejelser. Der er begrænset erfaring hos patienter over 75 år med DME.

##### *Pædiatrisk population*

Sikkerhed og virkning ved Baiama er ikke klarlagt hos børn og unge under 18 år. Det er ikke relevant at bruge aflibercept til den pædiatriske population på indikationerne våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

#### Administration

Intravitreale injektioner skal udføres i overensstemmelse med medicinske standarder og gældende retningslinjer af en øjenlæge med erfaring i administration af intravitreale injektioner. Generelt skal tilstrækkelig anæstesi og aseptik sikres, herunder topisk bredspektret mikrobicid (f.eks. povidon-jod påført den periokulære hud, øjenlåget og øjets overflade). Kirurgisk hånddesinfektion, sterile handsker, en steril afdækning og et sterilt øjenlågsspekel (eller tilsvarende) anbefales.

Injektionskanylen indføres 3,5-4,0 mm posteriort for limbus i corpus vitreum-hulen, idet den horisontale meridian undgås, og der sigtes mod øjenæblets centrum. Herefter indsprøjtes injektionsvolumenet på 0,05 ml. Stedet på sklera skal roteres ved efterfølgende injektioner.

Patienterne skal overvåges for stigning i det intraokulære tryk umiddelbart efter den intravitreale injektion. Passende overvågning kan bestå af kontrol af perfusion af det optiske nervehoved eller tonometri. Om nødvendigt bør sterilt udstyr til paracentese være disponibelt.

Efter intravitreal injektion skal patienterne instrueres i øjeblikkeligt at rapportere eventuelle symptomer på endophthalmitis (f.eks. øjensmerte, rødme i øjet, fotofobi, sløret syn).

Hvert hætteglas skal kun anvendes til behandling af et enkelt øje. Ekstraktion af flere doser fra ét hætteglas kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion.

Hætteglasset indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml injektionsvæske, opløsning). Hætteglassets ekstraherbare volumen er den mængde, der kan tømmes ud af hætteglasset, og anvendes ikke fuldt ud. Det ekstraherbare volumen for Baiama hætteglas er mindst 0,1 ml. **Den overskydende mængde skal kasseres før injektion af den anbefalede dosis** (se pkt. 6.6).

Injektion af hele mængden fra hætteglasset kan medføre overdosering. Fjern alle bobler, og sprøjt overskydende lægemiddel ud ved langsomt at trykke stemplet ned, så den flade kant af stemplet er på linje med 0,05 ml-markeringen på injektionssprøjten (svarer til 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept) (se pkt. 4.9 og 6.6).

Ikke anvendt lægemiddel skal bortskaffes efter injektionen.

For instruktioner om håndtering af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktiv eller mistænkt okulær eller periokulær infektion.
- Aktiv svær intraokulær inflammation.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

#### Reaktioner i forbindelse med intravitreale injektioner

Intravitreale injektioner, herunder injektioner med aflibercept, er blevet forbundet med endoftalmitis, intraokulær inflammation, rhegmatogen nethindeløsning, nethinderuptur og iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Korrekte aseptiske injektionsteknikker skal altid anvendes ved administration af aflibercept. Desuden skal patienten overvåges i ugen efter injektionen for at kunne igangsætte tidlig behandling, hvis der opstår en infektion. Patienten skal informeres om øjeblikkeligt at rapportere alle symptomer på endoftalmitis eller andre af ovennævnte bivirkninger.

Hætteglasset indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml). Det overskydende volumen skal kasseres inden administration (se pkt. 4.2 og 6.6). Stigninger i intraokulært tryk er set inden for 60 minutter fra intravitreal injektion, herunder injektioner med aflibercept (se pkt. 4.8). Der er behov for særlig forsigtighed hos patienter med dårligt kontrolleret glaukom (Baiama må ikke injiceres, mens det intraokulære tryk er  $\geq 30$  mmHg). I alle tilfælde skal både det intraokulære tryk og perfusionen i det optiske nervehoved derfor overvåges og behandles på hensigtsmæssig vis.

#### Immunogenicitet

Eftersom Baiama er et terapeutisk protein, er der en potentiel risiko for immunogenicitet (se pkt. 4.8). Patienterne bør informeres om, at de skal rapportere ethvert tegn eller symptom på intraokulær inflammation, dvs. smerte, fotofobi eller røde øjne, som kan være et klinisk tegn på overfølsomhed.

#### Systemisk virkning

Systemiske bivirkninger, herunder ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hændelser, er set efter intravitreal injektion med VEGF-hæmmere, og der er en teoretisk risiko for, at disse kan

have forbindelse med VEGF-hæmning. Der er begrænsede data for sikkerhed ved behandling af patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV med tidligere slagtilfælde eller transitoriske iskæmiske anfald eller myokardieinfarkt inden for de sidste 6 måneder. Der bør udvises forsigtighed, når sådanne patienter bliver behandlet.

#### Andet

Som det er tilfældet for andre intravitreale anti-VEGF-behandlinger for AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV gælder følgende også:

- Aflibercepts sikkerhed og virkning ved administration i begge øjne samtidigt er ikke blevet systematisk undersøgt (se pkt. 5.1). Hvis behandling foretages i begge øjne samtidigt, kan dette føre til øget systemisk eksponering, hvilket kunne øge risikoen for systemiske bivirkninger.
- Samtidig anvendelse af andre anti-VEGF-lægemidler (vaskulære endoteliale vækstfaktorer) Der er ingen tilgængelige data om samtidig anvendelse af aflibercept og andre anti-VEGF-lægemidler (systemiske eller okulære)
- Risikofaktorer forbundet med udviklingen af en rift i det retinale pigmentepitel efter anti-VEGF-behandling for våd AMD inkluderer en stor og/eller høj løsnings af det retinale pigmentepitel. Når behandlingen med aflibercept indledes, bør der udvises forsigtighed hos patienter med disse risikofaktorer for rifter i det retinale pigmentepitel.
- Behandling bør seponeres hos patienter med rheimatogen nethindeløsning eller huller i makula, stadie 3 eller 4.
- I tilfælde af retinal lækage skal behandlingen indstilles og ikke genoptages, før lækagen er behørigt repareret.
- Dosis skal seponeres, og behandlingen bør tidligst genoptages ved næste planlagte behandling hvis følgende sker:
  - Et fald i bedst korrigeret visus (BCVA) af  $\geq 30$  bogstaver sammenlignet med den sidste bestemmelse af synsstyrken;
  - En subretinal blødning, som omfatter centret af fovea, eller hvis blødningens størrelse er  $\geq 50$  % af det samlede læsionsområde.
- Dosis skal seponeres inden for de foregående eller næste 28 dage ved udført eller planlagt intraoculær kirurgi.
- Aflibercept bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.6).
- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste intravitreale injektion af aflibercept (se pkt. 4.6).
- Der er begrænset erfaring med behandling af patienter med iskæmisk CRVO og BRVO. Behandlingen anbefales ikke hos patienter med kliniske tegn på irreversibelt iskæmisk visuelt funktionstab.

#### Populationer med begrænsede data

Der er kun begrænset erfaring med behandling af personer med DME, der skyldes type I-diabetes eller hos diabetespatienter med et HbA1c-niveau over 12 % eller med proliferativ diabetisk retinopati.. Aflibercept er ikke blevet undersøgt hos patienter med aktive, systemiske infektioner, eller hos patienter med andre øjensygdomme, såsom nethindeløsning eller huller i makula. Der er heller ingen erfaring med aflibercept-behandling hos diabetespatienter med ukontrolleret hypertension. Denne mangel på information bør overvejes af den øjenlæge, der behandler sådanne patienter.

Der er ingen erfaring med aflibercept til behandling af myopisk CNV hos ikke-asiatiske patienter, patienter, der tidligere har gennemgået behandling for myopisk CNV, samt patienter med ekstrafoveale læsioner.

#### Oplysninger om hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 0,015 mg polysorbat 20 pr. hver administreret 0,05 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Supplerende anvendelse af fotodynamisk terapi med verteporfin (PDT) og aflibercept er ikke blevet undersøgt, og der er derfor ikke fastsat en sikkerhedsprofil.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontrception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste intravitreale injektion af aflibercept (se pkt. 4.4).

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af aflibercept til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist embryo-/fostertoksicitet (se pkt. 5.3).

Selvom den systemiske eksponering efter okulær administration er meget lav, bør aflibercept ikke anvendes under graviditeten, medmindre de potentielle fordele for moderen opvejer den potentielle risiko for fosteret.

##### Amning

Baseret på meget begrænsede data fra mennesker, kan aflibercept udskilles i human mælk i små mængder. Aflibercept er et stort proteinmolekyle, og mængden af lægemiddel, som spædbarnet absorberer forventes at være minimalt. Virkningen af aflibercept på nyfødte/spædbørn som bliver ammet er ukendt.

For en sikkerheds skyld anbefales amning ikke samtidig med anvendelse af aflibercept.

##### Fertilitet

Resultater fra dyreforsøg med høj systemisk eksponering indikerer, at aflibercept kan hæmme den mandlige og kvindelige fertilitet (se pkt. 5.3). Denne virkning forventes ikke efter okulær administration med meget lav systemisk eksponering.

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

En injektion med aflibercept påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner på grund af mulige midlertidige synsforstyrrelser enten i forbindelse med injektionen eller øjenundersøgelsen. Patienten bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, før synsfunktionen er genvundet i tilstrækkelig grad.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen

Sikkerhedspopulationen bestod af ialt 3.102 patienter behandlet i de otte fase III-studier. Af disse blev 2.501 patienter behandlet med den anbefalede dosis på 2 mg.

Alvorlige okulære bivirkninger i det undersøgte øje i forbindelse med injektionsproceduren opstod ved færre end 1 ud af 1.900 intravitreale injektioner med aflibercept og inkluderede blindhed, endoftalmitis, nethindeløsning, traumatisk katarakt, katarakt, vitreal blødning, løsning af glaslegemet og forhøjet intraokulært tryk (se pkt. 4.4).

De hyppigst observerede bivirkninger (hos mindst 5 % af de patienter, der blev behandlet med aflibercept) var konjunktivalblødning (25 %), retinalblødning (11 %), nedsat visus (11 %), øjensmerter (10 %), katarakt (8 %), forhøjet intraokulært tryk (8 %), løsning af glaslegemet (7 %) og glaslegemeflydere (7 %).

## Bivirkninger i skemaform

Sikkerhedsdataene beskrevet herunder inkluderer alle bivirkninger fra otte fase III-studier af indikationerne våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV med en rimelig mulighed for årsagssammenhæng med injektionsproceduren eller lægemidlet.

Bivirkninger er anført efter systemorganklasse og frekvens med anvendelse af følgende konvention: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver gruppering af hyppighed er bivirkningerne opstillet efter hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

**Tabel 1:** Alle bivirkninger, der opstod under behandlingen, og blev indberettet hos patienter i fase III-studier (samlede data fra fase III-studier for indikationerne våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV) eller i forbindelse med overvågning efter markedsføringen.

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed***
Øjne	Meget almindelig	Nedsat visus, Retinalblødning, Konjunktival-blødning, Øjensmerter
	Almindelig	Rift i det retinale pigmentepitel*, Løsning af det retinale pigmentepitel, Retinal degeneration, Vitreal blødning, Katarakt, Kortikal katarakt, Nukleær katarakt, Cataracta subcapsularis, Corneaerosion, Cornea abrasion, Forhøjet intraokulært tryk, Sløret syn, Flyvende fluer, Løsning af glaslegemet, Smerte på injektionsstedet, Følelse af fremmedlegeme i øjet, Øget tåredannelse, Øjenlågsødem, Blødning på injektionsstedet, Keratitis punctata, Konjunktival hyperæmi, Okulær hyperæmi
	Ikke almindelig	Endoftalmitis**, Retinaløsning, Rift i retina, Iritis, Uveitis, Iridocyklitis, Linseuklarheder, Corneaepiteldefekt, Irritation på injektionsstedet, Unormal fornemmelse i øjet, Irritation af øjenlåget, Lysvej i forreste kammer, Corneaødem
	Sjælden	Blindhed, Traumatisk katarakt, Vitritis, Hypopyon
	Ikke kendt	Skleritis****

\* Tilstande, der vides at være forbundet med våd AMD. Kun observeret i studier af våd AMD.

\*\* Med positiv og negativ dyrkning for endoftalmitis

\*\*\* Under overvågningen efter markedsføringen omfattede rapporterne om allergiske reaktioner udslæt, pruritus, urticaria og isolerede tilfælde af alvorlige anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner.

\*\*\*\* Fra erfaring efter markedsføring.

### *Beskrivelse af udvalgte bivirkninger*

I våd AMD fase III-studierne var der en øget forekomst af konjunktivale blødninger hos patienter, der fik anti-trombotiske midler. Den øgede forekomst var sammenlignelig mellem patienter, der blev behandlet med ranibizumab og aflibercept.



Arterielle tromboemboliske hændelser (ATE'er) er bivirkninger, der potentielt er forbundet med systemisk VEGF-inhibition. Der er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hændelser, herunder apopleksi og myokardieinfarkt, efter intravitreal anvendelse af VEGF-hæmmere.

I kliniske studier med aflibercept sås der en lav forekomst af arterielle tromboemboliske hændelser hos patienter med AMD, DME, RVO og myopatisk CNV. Inden for alle indikationer sås der ikke nogen væsentlig forskel mellem de grupper, der blev behandlet med aflibercept og de tilsvarende sammenligningsgrupper.

Som ved alle terapeutiske proteiner er der potentiale for immunogenicitet med Baiama.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

Doser på op til 4 mg i månedlige intervaller er blevet anvendt i kliniske studier, og der opstod isolede tilfælde med overdoseringer med 8 mg.

Overdosering med øget injektionsvolumen kan øge det intraokulære tryk. Det intraokulære tryk bør derfor overvåges i tilfælde af overdosering og passende behandling bør iværksættes, hvis det skønnes nødvendigt af den behandlende øjenlæge (se pkt. 6.6).

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Oftalmologiske midler /Antineovaskularisationsmidler  
ATC-kode: S01LA05

Aflibercept er et rekombinant fusionsprotein, der består af dele af human VEGF-receptor 1 og 2 ekstracellulære domæner fusioneret til Fc-delen af human IgG1.

Aflibercept fremstilles i K1-ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept virker som en opløselig decoy-receptor, der binder VEGF-A og PlGF med højere affinitet end deres naturlige receptorer, og kan derved hæmme bindingen og aktiveringen af disse beslægtede VEGF-receptorer.

Baiama er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

#### Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vækstfaktor-A (VEGF-A) og placenta vækstfaktor (PlGF) er medlemmer af VEGF-familien af angiogene faktorer, der kan virke som potente mitogene, kemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF virker via to receptor-tyrosinkinaser, VEGFR-1 og VEGFR-2, der findes på endotelcellernes overflade. PlGF binder kun til VEGFR-1, som også findes på leukocytters overflade. For stor aktivering af disse receptorer af VEGF-A kan resultere i patologisk neovaskularisation og for stor vaskulær permeabilitet. PlGF kan virke synergistisk med VEGF-A i disse processer og vides også at fremme leukocytinfiltration og vaskulær inflammation.

## Farmakodynamisk virkning

### *Våd AMD*

Våd AMD karakteriseres af patologisk koroidal neovaskularisation (CNV). Udsivning af blod og væske fra CNV kan forårsage ødem i eller fortykkelse af retina og/eller sub-/intra-retinal blødning, hvilket resulterer i tab af synsstyrke.

Hos patienter, der blev behandlet med aflibercept (én injektion én gang om måneden i 3 på hinanden følgende måneder efterfulgt af én injektion hver anden måned), faldt den centrale nethindetykkelse (CRT) hurtigt efter behandlingsstart, og den gennemsnitlige CNV-læsionsstørrelse blev reduceret, hvilket var overensstemmende med de resultater, der blev set med ranibizumab 0,5 mg om måneden.

I VIEW1-studiet var der gennemsnitlige reduktioner af CRT på optisk kohærenstomografi (OCT) (-130 og -129 mikron ved uge 52 for hhv. studiegruppen med aflibercept 2 mg hver anden måned og studiegruppen med ranibizumab 0,5 mg hver måned). I VIEW2-studiet efter 52 uger var der også gennemsnitlige reduktioner af CRT på OCT (-149 og -139 mikron for hhv. studiegruppen med aflibercept 2 mg hver anden måned og studiegruppen med ranibizumab 0,5 mg om måneden). Reduktionen i CNV-størrelse og reduktion i CRT blev generelt opretholdt i studiernes andet år.

ALTAIR-studiet blev gennemført med japanske patienter ved behandling af naiv våd AMD, og resultaterne svarede til resultaterne fra VIEW-studierne. Der blev givet én injektion aflibercept 2 mg om måneden i de første 3 måneder, efterfulgt af én injektion efter yderligere 2 måneder. Derefter blev der fortsat med en gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (treat and extend regimen) med variable behandlingsintervaller (justeringer på 2 eller 4 uger) til et maksimalt 16 ugers interval ifølge de præspecificerede kriterier. I uge 52 var der gennemsnitlige reduktioner i den centrale nethindetykkelse (CRT) på OCT på -134,4 mikron og 126,1 mikron for hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger. Andelen af patienter uden væske på OCT i uge 52 var 68,3 % og 69,1 % i hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger. Reduktionen af CRT blev generelt opretholdt i begge behandlingsarme i det andet år af ALTAIR-studiet.

ARIES-studiet var designet til at undersøge non-inferioritet af et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) med aflibercept 2 mg der blev initieret umiddelbart efter administration af 3 initielle månedlige injektioner og en yderligere injektion efter 2 måneder vs. et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) efter et års behandling. For patienter der mindst én gang i studiet krævede hyppigere dosering end hver 8. uge (Q8), forblev CRT højere, men det gennemsnitlige fald i CRT fra baseline til uge 104 var -160,4 mikrometer, svarende til patienterne behandlet med 8 ugers interval (Q8) eller mindre hyppige intervaller.

### *Makulaødem sekundært til CRVO og BRVO*

Ved CRVO og BRVO optræder retinal iskæmi som signalerer frigivelse af VEGF hvilket igen destabiliserer de tætte cellebindinger og fremmer endothelcelleproliferation. Opregulering af VEGF er forbundet med nedbrydning af blod-retina barrieren, øget vaskulær permeabilitet, retinalt ødem og neovaskularisationskomplikationer.

Hos patienter, der er behandlet med 6 på hinanden følgende månedlige injektioner med aflibercept 2 mg, var der konsekvent, hurtig og solid morfologisk respons (målt ved forbedringer i gennemsnitlig CRT). I uge 24 var reduktionen i CRT statistisk større sammenlignet med kontrolgruppen i alle tre studier (COPERNICUS med CRVO: -457 sammenlignet med -145 mikrometer; GALILEO med CRVO: -440) sammenlignet med -169 mikrometer; VIBRANT med BRVO: -280 sammenlignet med -128 mikrometer).

Dette fald i CRT fra *baseline* blev bibeholdt til slutningen af hvert studie, uge 100 i COPERNICUS, uge 76 i GALILEO og uge 52 i VIBRANT.

### *Diabetisk makulaødem*

Diabetisk makulaødem er en konsekvens af diabetisk retinopati, og er karakteriseret af øget vasopermeabilitet og beskadigelse af kapillærene i nethinden, hvilket kan føre til nedsat visus. Hos patienter, der fik aflibercept, hvoraf hovedparten var klassificeret som type II-diabetikere, blev der snart efter behandlingsstart observeret et hurtigt og robust respons i morfologi (CRT, DRSS-niveau).

I VIVID<sup>DME</sup>- og VISTA<sup>DME</sup>-studierne sås en statistisk signifikant højere gennemsnitlig reduktion i CRT fra *baseline* ved uge 52 hos patienter behandlet med aflibercept sammenlignet med laserkontrolgruppen - hhv. -192,4 og -183,1 mikrometer for aflibercept 2Q8-grupperne og -66,2 og -73,3 mikrometer for kontrolgrupperne). Reduktionen var opretholdt ved uge 100 med -195,8 og -191,1 mikrometer for aflibercept 2Q8-grupperne og -85,7 og -83,9 mikrometer for kontrolgrupperne i hhv. VIVID<sup>DME</sup>- og VISTA<sup>DME</sup>-studierne.

En  $\geq 2$  trins forbedring på en skala til vurdering af sværhedsgraden af diabetisk retinopati (diabetic rethiopathy severity scale (DRSS)) blev bedømt på en på forhånd fastsat måde i VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>. DRSS-score kunne gradueres hos 73,7 % af patienterne i VIVID<sup>DME</sup> og hos 98,3 % af patienterne i VISTA<sup>DME</sup>. Ved uge 52 oplevede 27,7 % og 29,1 % i aflibercept 2Q8-grupperne, og 7,5 % og 14,3 % i kontrolgrupperne en forbedring på  $\geq 2$  trin på DRSS. Ved uge 100 var procenterne hhv. 32,6 % og 37,1 % i aflibercept 2Q8-grupperne og 8,2 % og 15,6 % i kontrolgrupperne.

VIOLET-studiet sammenlignede tre forskellige doseringsregimer med aflibercept 2 mg til behandling af DME efter mindst et års behandling med faste intervaller, hvor behandlingen blev påbegyndt med 5 på hinanden følgende månedlige doser, efterfulgt af dosering hver 2. måned. Ved uge 52 og uge 100 i studiet, dvs. det andet og tredje år af behandlingen, var de gennemsnitlige ændringer i CRT klinisk sammenlignelige for hhv. *treat-and-extend* (2T&E), *pro re nata* (2PRN) og 2Q8, -2,1, 2,2 og -18,8 mikrometer ved uge 52, og 2,3, -13,9 og -15,5 mikrometer ved uge 100.

#### *Myopisk koroidal neovaskularisering*

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) er en hyppig årsag til synstab hos voksne med patologisk myopi. Det udvikler sig som en sårhelende mekanisme som følge af rupturer i Bruchs membran og udgør den mest synstruende hændelse ved patologisk myopi.

Hos patienter i behandling med aflibercept i MYRROR-studiet (én injektion i starten af behandlingen med yderligere injektioner i tilfælde af vedvarende sygdom, eller hvis den vender tilbage), blev CRT reduceret umiddelbart efter behandlingens start til fordel for aflibercept ved uge 24 (hhv. -79 mikrometer og -4 mikrometer for behandlingsgruppen med aflibercept 2 mg i forhold til kontrolgruppen. Reduktionen blev opretholdt til og med uge 48. Desuden blev den gennemsnitlige CNV-læsion reduceret.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Våd AMD*

Aflibercepts sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltmaskerede, aktivt kontrollerede multicenterstudier hos patienter med våd AMD (VIEW1 og VIEW2) med i alt 2.412 patienter behandlet og evalueret for virkning (1.817 med aflibercept). Patienterne var mellem 49 og 99 år gamle med en gennemsnitsalder på 76 år. I disse studier var ca. 89 % (1.616/1.817) af de patienter, der var randomiseret til behandling med aflibercept, 65 år eller ældre, og ca. 63 % (1.139/1.817) var 75 år eller ældre. I hvert studie blev patienterne tilfældigt tildelt 1 af 4 doseringsregimer i forholdet 1:1:1:1:

- 1) aflibercept 2 mg administreret hver 8. uge efter 3 indledende månedlige doser (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept 2 mg administreret hver 4. uge (aflibercept 2Q4);
- 3) aflibercept 0,5 mg administreret hver 4. uge (aflibercept 0,5Q4); og
- 4) ranibizumab 0,5 mg administreret hver 4. uge (ranibizumab 0,5Q4).

I studierne andet år modtog patienterne fortsat den dosisstyrke, som de blev randomiseret til indledningsvist, men på en modificeret doseringsplan på basis af resultaterne fra visuelle og anatomiske undersøgelser med et protokoldefineret maksimalt doseringsinterval på 12 uger.

I begge studier var det primære endepunkt for virkning andelen af patienter i per-protokol-sættet, som bevarede visus, dvs. mistede færre end 15 bogstaver i visus ved uge 52 fra *baseline*.

I VIEW1-studiet bevarede 95,1 % af patienterne i behandlingsgruppen med aflibercept 2Q8 visus sammenlignet med 94,4 % af patienterne i gruppen med 0,5Q4 ranibizumab ved uge 52. I VIEW2-studiet bevarede 95,6 % af patienterne i behandlingsgruppen med aflibercept 2Q8 visus sammenlignet med 94,4 % af patienterne i gruppen med 0,5Q4 ranibizumab ved uge 52. I begge studier blev aflibercept påvist at være non-inferior og klinisk lig med gruppen med ranibizumab 0,5Q4.

Detaljerede resultater fra den kombinerede analyse af begge studier vises i nedenstående tabel 2 og figur 1.

**Tabel 2:** Resultater for virkning ved uge 52 (primær analyse) og uge 96. Kombinerede data fra VIEW1- og VIEW2-studierne<sup>B)</sup>

Resultat for virkning	Aflibercept 2Q8 <sup>E)</sup> (aflibercept 2 mg hver 8. uge efter 3 indledende månedlige doser) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg hver 4. uge) (N = 595)	
	Uge 52	Uge 96	Uge 52	Uge 96
Gennemsnitligt antal injektioner fra <i>baseline</i>	7,6	11,2	12,3	16,5
Gennemsnitligt antal injektioner fra uge 52-96		4,2		4,7
Andel af patienter med < 15 bogstaver mistet fra <i>baseline</i> (PPS <sup>A)</sup> )	95,33 % <sup>B)</sup>	92,42 %	94,42 % <sup>B)</sup>	91,60 %
Forskel <sup>C)</sup> (95 % CI) <sup>D)</sup>	0,9 % (-1,7; 3,5) <sup>F)</sup>	0,8 % (-2,3; 3,8) <sup>F)</sup>		
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt med ETDRS <sup>A)</sup> . bogstavs-score fra <i>baseline</i>	8,40	7,62	8,74	7,89
Forskel i LS <sup>A)</sup> . gennemsnitsændring (ETDRS-bogstaver) <sup>C)</sup> (95 % CI) <sup>D)</sup>	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Andel af patienter med en øgning på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i>	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Forskel <sup>C)</sup> (95 % CI) <sup>D)</sup>	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

A) BCVA: Best Corrected Visual Acuity  
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study  
LS: Mindste kvadrat middeltal afledt fra ANCOVA  
PPS: Per-protokol-sæt

B) Fuldt analysesæt (FAS), Last Observation Carried Forward (LOCF) for alle analyser bortset fra andelen af patienter med bevaret synsstyrke ved uge 52, som er PPS

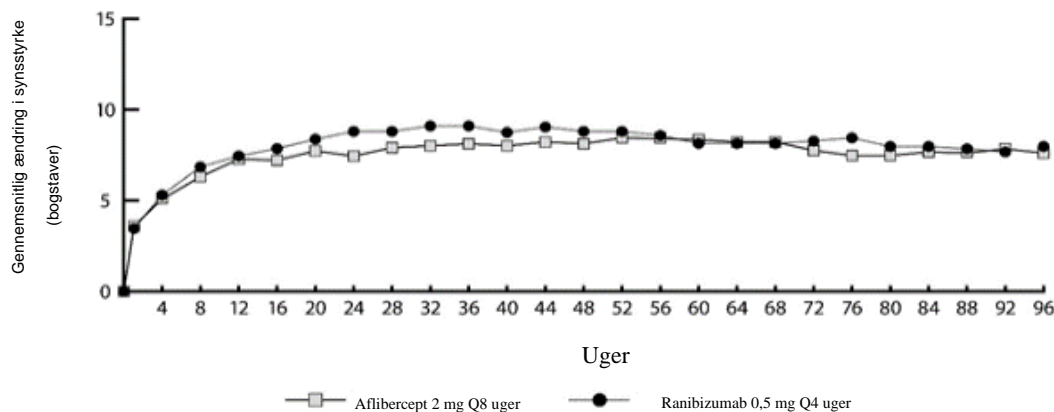
C) Forskellen er værdien af aflibercept-gruppen minus værdien af ranibizumab-gruppen. En positiv værdi bekræfter aflibercept.

D) Konfidensinterval (CI) beregnet efter normal approksimation

E) Efter behandlingsstart med tre månedlige doser

F) Et konfidensinterval, der er fuldstændigt over -10 %, indikerer aflibercepts non-inferioritet sammenlignet med ranibizumab

**Figur 1.** Gennemsnitlig ændring af visus fra *baseline* til uge 96 for kombinerede data fra View1- og View2-studierne



I den kombinerede dataanalyse af VIEW1 og VIEW2 viste aflibercept klinisk betydningsfulde ændringer fra *baseline* i spørgeskemaet National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) uden klinisk betydningsfulde forskelle i forhold til ranibizumab. Størrelsen af disse ændringer var lig de ændringer, der blev set i publicerede studier, som svarede til en forbedring på 15 bogstaver i Best Corrected Visual Acuity (BCVA).

I det andet studieår blev virkningen generelt opretholdt frem til og med den sidste vurdering i uge 96, og 2-4 % af patienterne havde brug for alle injektionerne én gang om måneden, og en tredjedel af patienterne havde brug for mindst én injektion med et behandlingsinterval på kun én måned.

Fald i gennemsnitlig CNV-område var tydelig i alle dosisgrupper i begge studier.

Resultater for virkning i alle evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, køn, race, visus ved *baseline*, læsionstype, læsionsstørrelse) i hvert studie og i den kombinerede analyse var overensstemmende med resultaterne i de overordnede populationer.

ALTAIR var et 96-ugers multicenter, randomiseret, åbent studie med 247 japanske patienter med behandlingsnaiv våd AMD designet til at undersøge effekten og sikkerheden af aflibercept ved gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (treat and extend regimen) med to forskellige justeringsintervaller (2 uger og 4 uger).

Alle patienter modtog månedlige doser af aflibercept på 2 mg i 3 måneder efterfulgt af én injektion efter yderligere 2 måneder. I uge 16, blev patienterne randomiseret 1:1 til to forskellige behandlingsgrupper: 1) aflibercept med gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (treat and extend) med justeringer på 2 uger og 2) aflibercept med gradvis forlængelse af behandlingsintervallet (treat and extend) med justeringer på 4 uger. Forlængelse eller reduktion af behandlingsintervallet blev besluttet på grundlag af visuelle og/eller anatomiske kriterier defineret i protokollen med et behandlingsinterval på højst 16 uger for begge grupper.

Det primære endepunkt for virkning var en middelændring i BCVA fra *baseline* til uge 52. Det sekundære endepunkt for virkning var andelen af patienter, der ikke mistede  $\geq 15$  bogstaver, og andelen af patienter, der fik en forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA fra *baseline* til uge 52.

I uge 52 fik patienter i treat and extend behandlingsarmen med justeringer på 2 uger, en gennemsnitlig øgning på 9,0 bogstaver fra *baseline* sammenlignet med 8,4 bogstaver for patienter i behandlingsarmen med justeringer på 4 uger [forskel i LS gennemsnit i bogstaver (95 % CI): -0,4 (-3,8;3,0)]

ANCOVA]. Andelen af patienter, der ikke mistede  $\geq 15$  bogstaver svarede til hinanden i de to behandlingsarme (96,7 % i gruppen med justeringer på 2 uger og 95,9 % i gruppen med justeringer på 4 uger). Andelen af patienter, der forlængede behandlingsintervallet til 12 uger eller derover var 42,3 % i gruppen med justeringer på 2 uger og 49,6 % i gruppen med justeringer på 4 uger. Derudover var 40,7 % af patienterne, i gruppen med justeringer på 4 uger, forlænget til 16 ugers intervaller. Ved det sidste besøg op til uge 52 havde 56,8 % og 57,8 % af patienter i hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger planlagt deres næste injektion med et interval på 12 uger eller derover.

I det andet studieår, blev virkningen generelt opretholdt til og med den sidste vurdering i uge 96, med en gennemsnitlig øgning fra baseline på 7,6 bogstaver for gruppen med justeringer på 2 uger og 6,1 bogstaver for gruppen med justeringer på 4 uger.

Andelen af patienter som forlængede behandlingsintervallet til 12 uger eller derover, var 56,9 % i gruppen med justeringer på 2 uger og 60,2 % i gruppen med justeringer på 4 uger. Ved det sidste besøg før uge 96, havde 64,9 % og 61,2 % af patienter i hhv. gruppen med justeringer på 2 uger og gruppen med justeringer på 4 uger, planlagt deres næste injektion med et interval på 12 uger eller derover. I løbet af det andet år af behandlingen havde patienterne i grupperne med justeringer på hhv. 2 uger og 4 uger gennemsnitlig modtaget 3,6 og 3,7 injektioner. I løbet af den 2-årige behandlingsperiode modtog patienterne gennemsnitlig 10,4 injektioner.

De okulære og systemiske sikkerhedsprofiler var de samme som sikkerheden observeret i de pivotale studier VIEW1 og VIEW2.

ARIES var et 104 ugers randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret multicenterstudie med 269 patienter med behandlingsnaiv våd AMD, designet til at vurdere non-inferioritet med hensyn til effekt såvel som sikkerhed af et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) påbegyndt efter 3 på hinanden følgende månedlige doser, efterfulgt af en forlængelse til et 2 måneders behandlingsinterval vs. et behandlingsinterval (*treat and extend regimen*) påbegyndt efter det første år med behandling.

ARIES-studiet undersøgte også procendelen af patienter, som krævede hyppigere behandling end hver 8 uge, baseret på investigatorens beslutning. 62 ud af 269 patienter modtog en hyppigere dosering mindst én gang i løbet af studiet. Disse patienter forblev i studiet og modtog behandling efter investigatorens bedste kliniske vurdering, men ikke hyppigere end hver 4. uge og deres behandlingsintervaller kunne forlænges igen bagefter. Det gennemsnitlige behandlingsinterval var 6,1 uger, efter at det blev vurderet at behandle mere hyppigt. Uge 104 var BCVA lavere hos patienter som krævede mere intensiv behandling mindst én gang i løbet af studiet sammenlignet med patienter som ikke krævede det, og den gennemsnitlige ændring i BCVA fra baseline til slutningen af studiet var  $+2,3 \pm 15,6$  bogstaver. Blandt patienterne som blev behandlet mere hyppigt, bevarede 85,5 % synet, dvs. de mistede mindre end 15 bogstaver, og 19,4 % fik en forbedring på 15 bogstaver eller flere. Sikkerhedsprofilen hos patienter behandlet mere hyppigt end hver 8. uge var sammenlignelig med sikkerhedsdata fra VIEW1 og VIEW2.

#### *Makulaødem sekundært til CRVO*

Aflibercepts sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbeltmaskerede, multicenterstudier med sham-injektion som kontrol, hos patienter med makulaødem sekundært til CRVO (COPERNICUS og GALILEO) med i alt 358 patienter behandlet og evalueret for virkning (217 med aflibercept). Patienternes alder var fra 22-89 år med et gennemsnit på 64 år. I CRVO-studierne var ca. 52 % (112/217) af patienterne, der var randomiseret til behandling med aflibercept, 65 år eller ældre, og ca. 18 % (38/217) var 75 år eller ældre. I begge studier blev patienterne fordelt tilfældigt i forholdet 3:2 til enten 2 mg aflibercept administreret hver 4. uge (2Q4) eller til kontrolgruppen, der fik sham-injektion hver 4. uge med i alt 6 injektioner.

Efter injektion hver måned i 6 måneder fik patienterne kun behandling, hvis de opfyldte visse forudspecificerede genbehandlingskriterier, bortset fra patienter i kontrolgruppen i GALILEO-studiet, som fortsat fik sham-injektioner (kontrol til kontrol) indtil uge 52. Fra dette tidspunkt fik alle patienter behandling, hvis de opfyldte de forudspecificerede kriterier.

I begge studier var det primære virkningsendepunkt andelen af patienter, som fik en forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA ved uge 24 sammenlignet med *baseline*. En sekundær virkningsvariabel var ændring i visus ved uge 24 sammenlignet med *baseline*.

Forskellen mellem behandlingsgrupperne var statistisk signifikant til aflibercepts fordel i begge studier. Den maksimale bedring i visus blev opnået den 3. måned med efterfølgende stabilisering af visus og CRT indtil måned 6. Den statistisk signifikante forskel blev bevaret til uge 52.

Detaljerede resultater fra analysen af begge studier vises i nedenstående tabel 3 og figur 2.

**Table 3:** Resultater for virkning ved uge 24, uge 52 og uge 76/100 (fuldt analysesæt med LOCF<sup>C)</sup>) i COPERNICUS- og GALILEO-studierne

Resultater for virkning	COPERNICUS						GALILEO					
	24 uger		52 uger		100 uger		24 uger		52 uger		76 uger	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontrol (N = 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Kontrol <sup>E)</sup> (N = 73)	Aflibercept <sup>F)</sup> 2 mg (N = 114)	Kontrol <sup>E,F)</sup> (N = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontrol (N = 68)	aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontrol (N = 68)	aflibercept <sup>G)</sup> 2 mg (N = 103)	Kontrol <sup>G)</sup> (N = 68)
Andel af patienter med en bogstavsforbedring på $\geq 15$ fra <i>baseline</i>	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vægtet forskel <sup>A,B,E)</sup> (95 % CI) p-værdi	44,8 % (33,0-56,6) p < 0,0001		25,9 % (11,8-40,1) p = 0,0006		26,7 % (13,1-40,3) p = 0,0003		38,3 % (24,4-52,1) p < 0,0001		27,9 % (13,0-42,7) p = 0,0004		28,0 % (13,3-42,6) p = 0,0004	
Gennemsnitlig ændring i BCVA <sup>C)</sup> målt ved ETDRS <sup>C)</sup> bogstavs-score fra <i>baseline</i> (SD)	17,3 (12,8)	-4,0 (18,0)	16,2 (17,4)	3,8 (17,1)	13,0 (17,7)	1,5 (17,7)	18,0 (12,2)	3,3 (14,1)	16,9 (14,8)	3,8 (18,1)	13,7 (17,8)	6,2 (17,7)
Forskel i LS-gennemsnit <sup>A,C,D,E)</sup> (95 % CI) p-værdi	21,7 (17,4-26,0) p < 0,0001		12,7 (7,7-17,7) p < 0,0001		11,8 (6,7-17,0) p < 0,0001		14,7 (10,8-18,7) p < 0,0001		13,2 (8,2-18,2) p < 0,0001		7,6 (2,1-13,1) p = 0,0070	

A) Forskel i aflibercept 2 mg hver 4. uge minus kontrol

B) Forskel og konfidensinterval (CI) beregnes med Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justeret for område (Amerika vs. resten af verden for COPERNICUS og Europa vs. Asien/Stillehavsområdet for GALILEO) og *baseline* BCVA-kategori ( $> 20/200$  og  $\leq 20/200$ )

C) BCVA: *Best Corrected Visual Acuity*

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*

LOCF: *Last Observation Carried Forward*

SD: Standardafvigelse

LS: Gennemsnitlig værdi beregnet efter mindste kvadraters metode afledt fra ANCOVA

D) LS gennemsnitlig forskel beregnet efter mindste kvadraters metode og konfidensinterval baseret på en ANCOVA-model med faktorerne behandlingsgruppe, område (Amerika vs. resten af verden for COPERNICUS og Europa vs. Asien/Stillehavsområdet for GALILEO) og *baseline*-BCVA-kategori ( $> 20/200$  og  $\leq 20/200$ )

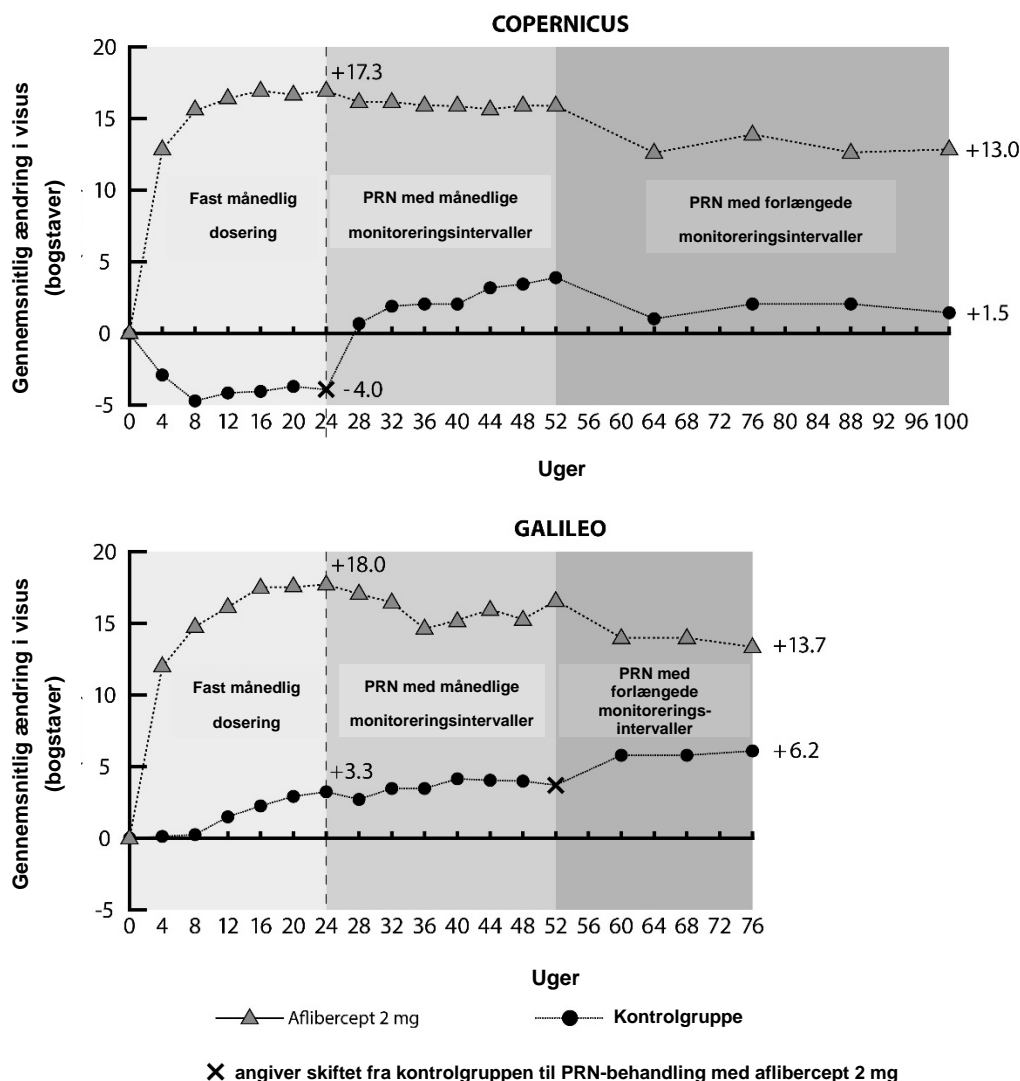
E) I COPERNICUS-studiet kunne patienterne i kontrolgruppen få aflibercept efter behov så ofte som hver 4. uge i løbet af uge 24 til uge 52. Patienterne havde konsultation hver 4. uge

F) I COPERNICUS-studiet fik både kontrolgruppen og aflibercept 2 mg-patienterne aflibercept 2 mg efter behov så ofte som hver 4. uge med start fra uge 52 til uge 96. Patienterne havde obligatorisk konsultation hver 8. uge, men det kunne være så hyppigt som hver 4. uge, hvis det var nødvendigt

G) I GALILEO-studiet fik både kontrolgruppen og aflibercept 2 mg-patienterne aflibercept 2 mg efter behov hver 8. uge med start fra uge 52 til uge 68. Patienterne havde obligatoriske konsultation hver 8. uge.



**Figur 2:** Den gennemsnitlige ændring af visus fra *baseline* til uge 76/100 for behandlingsgrupperne i COPERNICUS OG GALILEO studierne (komplet analysesæt)



I GALILEO havde 86,4 % (n = 89) i aflibercept-gruppen and 79,4 % (n = 54) i sham-gruppen perfun-deret CRVO ved *baseline*. Ved uge 24 var dette 91,8 % (n = 89) i aflibercept-gruppen og 85,5 % (n = 47) i sham-gruppen. Disse forhold blev bibeholdt ved uge 76 med 84,3 % (n = 75) i aflibercept-gruppen og 84,0 % (n = 42) i sham-gruppen.

I COPERNICUS havde 67,5 % (n = 77) i aflibercept-gruppen og 68,5 % (n = 50) i sham-gruppen per-funderet CRVO ved *baseline*. Ved uge 24 var dette 87,4 % (n = 90) i aflibercept-gruppen og 58,6 % (n = 34) i sham-gruppen. Disse forhold blev bibeholdt ved uge 100 med 76,8 % (n = 76) i aflibercept-gruppen og 78 % (n = 39) i sham-gruppen. Patienter i sham-gruppen var kvalificerede til at modtage aflibercept fra uge 24.

Den gavnlige virkning af aflibercept på visus var den samme i *baseline*-undergrupperne af patienter med perfusion og patienter uden perfusion. Behandlingseffekten i andre evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, køn, race, visus ved *baseline*, CRVO-varighed) i hvert studie var generelt i overensstem-melse med resultaterne i den totale population.

I en kombineret dataanalyse af GALILEO og COPERNICUS viste aflibercept klinisk relevante æn-dringer fra *baseline* i det forudspecificerede sekundære virkningsendepunkt i *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* (NEI VFQ-25). Størrelsen på disse ændringer var den samme som de

ændringer, der er set i publicerede studier, hvilket svarer til en forbedring på 15 bogstaver i *Best Corrected Visual Acuity* (BCVA).

#### *Makulaødem sekundært til BRVO*

Aflibercept's sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbelt maskeret, aktivt kontrolleret multicenterstudie hos patienter med makulaødem sekundært til BRVO (VIBRANT), som også omfattede hemiretinal veneokklusion. I alt 181 patienter blev behandlet og evalueret for virkning (91 med aflibercept). Patienterne var fra 42 til 94 år gamle med et gennemsnit på 65 år. I BRVO-studiet var ca. 58 % (53/91) af de patienter, der var randomiseret til behandling med aflibercept, 65 år eller ældre, og ca. 23 % (21/91) var 75 år eller ældre. I studiet blev patienterne randomiseret i forholdet 1:1 enten til 2 mg aflibercept administreret hver 8. uge efter indledende månedlige injektioner i 6 måneder eller laser-fotokoagulation administreret ved *baseline* (laser-kontrolgruppe). Patienterne i laser-kontrolgruppen kunne få yderligere laser-fotokoagulation (kaldet 'erstatningsbehandling med laser') fra uge 12 med minimumsinterval på 12 uger. På basis af præspecificerede kriterier, kunne patienterne i lasergruppen få erstatningsbehandling med aflibercept 2 mg fra uge 24, administreret hver 4. uge i 3 måneder og derefter hver 8. uge.

I VIBRANT-studiet var det primære virkningsendepunkt for den andel af patienterne, der opnåede forbedring på mindst 15 bogstaver i BCVA i uge 24 sammenlignet med *baseline*, og aflibercept-gruppen var overlegen i forhold til laser-kontrolgruppen.

Et sekundært virkningsendepunkt var ændring i visus ved uge 24 sammenlignet med *baseline*, som var statistisk signifikant til fordel for aflibercept i VIBRANT-studiet. Forbedringen af visus var hurtig med maksimal bedring ved måned 3 med vedligeholdelse af virkningen indtil måned 12.

I lasergruppen fik 67 patienter erstatningsbehandling med aflibercept begyndende i uge 24 (aktiv kontrol/ aflibercept 2 mg-gruppe), hvilket resulterede i en bedring af visus med omkring 5 bogstaver fra uge 24 til 52.

Detaljerede resultater fra analysen i VIBRANT-studiet vises i tabel 4 og figur 3 nedenfor.

**Tabel 4:** Resultater for virkning ved uge 24 og uge 52 (fuldt analysesæt med LOCF) i VIBRANT-studiet

Resultater for virkning	VIBRANT			
	24 uger		52 uger	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Aktiv kontrol (laser) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) <sup>D)</sup>	Aktiv kontrol (laser) / aflibercept 2 mg <sup>E)</sup> (N = 90)
Andel af patienter med en bedring på $\geq 15$ bogstaver fra <i>baseline</i> (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vægtet forskel <sup>A,B</sup> (%) (95 % CI) p-værdi	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Middelændring i BCVA målt ved ETDRS (bogstaver) fra <i>baseline</i> (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Forskel i LS middelværdi <sup>A,C</sup> (95 % CI) p-værdi	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035 <sup>F)</sup>	

A) Forskellen er aflibercept 2 mg Q4 uger minus laserkontrol

B) Forskel og 95 % CI er beregnet med Mantel-Haenszel-vægtningsskema justeret for region (Nordamerika vs. Japan) og BCVA-kategori ved *baseline* ( $> 20/200$  og  $\leq 20/200$ )

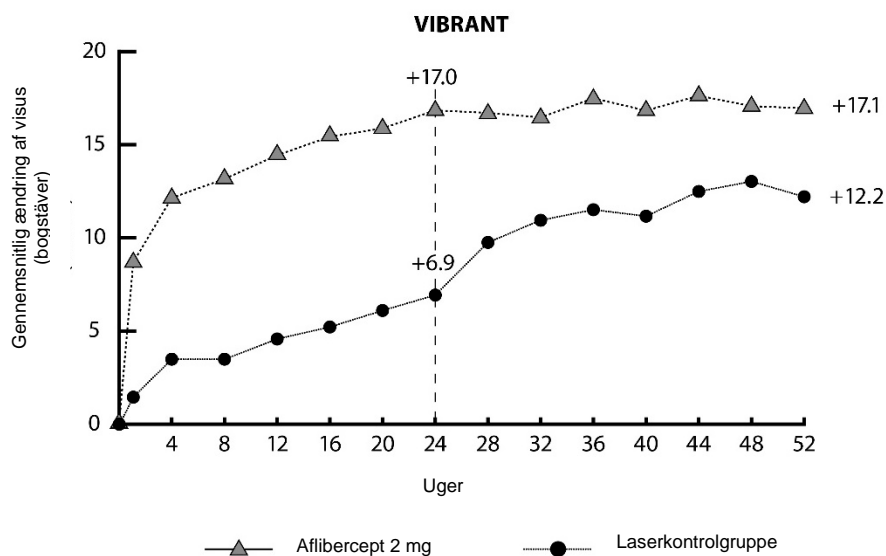
C) LS-middelforskel og 95 % CI baseret på en ANCOVA-model med behandlingsgruppe, BCVA-kategori ved *baseline* ( $> 20/200$  og  $\leq 20/200$ ) og region (Nordamerika vs. Japan) som faste virkninger og BCVA ved *baseline* som kovariat

D) Fra uge 24 og frem til uge 48 blev behandlingsintervallet i aflibercept-behandlingsgruppen forlænget fra 4 uger til 8 uger for alle patienter.

E) Fra uge 24 kunne patienterne i lasergruppen få erstatningsbehandling med aflibercept, hvis de opfyldte mindst et præspecificeret kvalifikationskriterium. I alt 67 patienter i denne gruppe fik erstatningsbehandling med aflibercept. Det faste regime for erstatningsbehandling med aflibercept var aflibercept 2 mg tre gange med 4 ugers interval efterfulgt af injektioner hver 8. uge.

F) Nominel p-værdi

**Figur 3:** Gennemsnitlig ændring af BCVA målt ved ETDRS (bogstaver) fra *baseline* til uge 52 i VIBRANT-studiet



Andelen af patienter med perfusion i aflibercept-gruppen og i lasergruppen ved *baseline* var henholdsvis 60 % og 68 %. Ved uge 24 var disse andele henholdsvis 80 % og 67 %. I aflibercept-gruppen blev andelen af patienter med perfusion opretholdt til uge 52. I lasergruppen, hvor patienterne var kvalificeret til erstatningsbehandling med aflibercept fra uge 24, steg andelen af patienter med perfusion til 78,0 % i uge 52.

#### Diabetisk makulaødem

Aflibercepts sikkerhed og virkning blev vurderet i to randomiserede, dobbelt maskerede, aktivt kontrollerede multicenterstudier hos patienter med DME (VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>). I alt 862 patienter blev behandlet og evalueret for virkning, 576 med aflibercept. Patienterne var fra 23 til 87 år gamle med en gennemsnitsalder på 63 år. I DMF-studierne var ca. 47 % (268/576) af de patienter, der var randomiseret til behandling med aflibercept, 65 år eller ældre, og ca. 9 % (52/576) var 75 år eller ældre. Størstedelen af patienterne i begge studier havde type 2-diabetes.

I begge studier blev patienterne i forholdet 1:1:1 tilfældigt tildelt ét ud af tre doseringsskemaer:

- 1) aflibercept administreret 2 mg hver 8. uge efter 5 indledende månedlige injektioner (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept administreret 2 mg hver 4. uge (aflibercept 2Q4), og
- 3) makulær laser-fotokoagulation (aktiv kontrol).

I begyndelsen af uge 24 var patienter, der opfyldte en præspecificeret grænseværdi for synstab, egnede til at få yderligere behandling. Patienterne i aflibercept-grupperne kunne få laser, og patienterne i kontrolgruppen kunne få aflibercept.

I begge studier var det primære endepunkt for virkning den gennemsnitlige ændring fra *baseline* af BCVA ved uge 52, og både aflibercept 2Q8- og aflibercept 2Q4-grupperne viste en statistisk signifikans og var bedre end kontrolgruppen. Denne fordel blev opretholdt til uge 100.

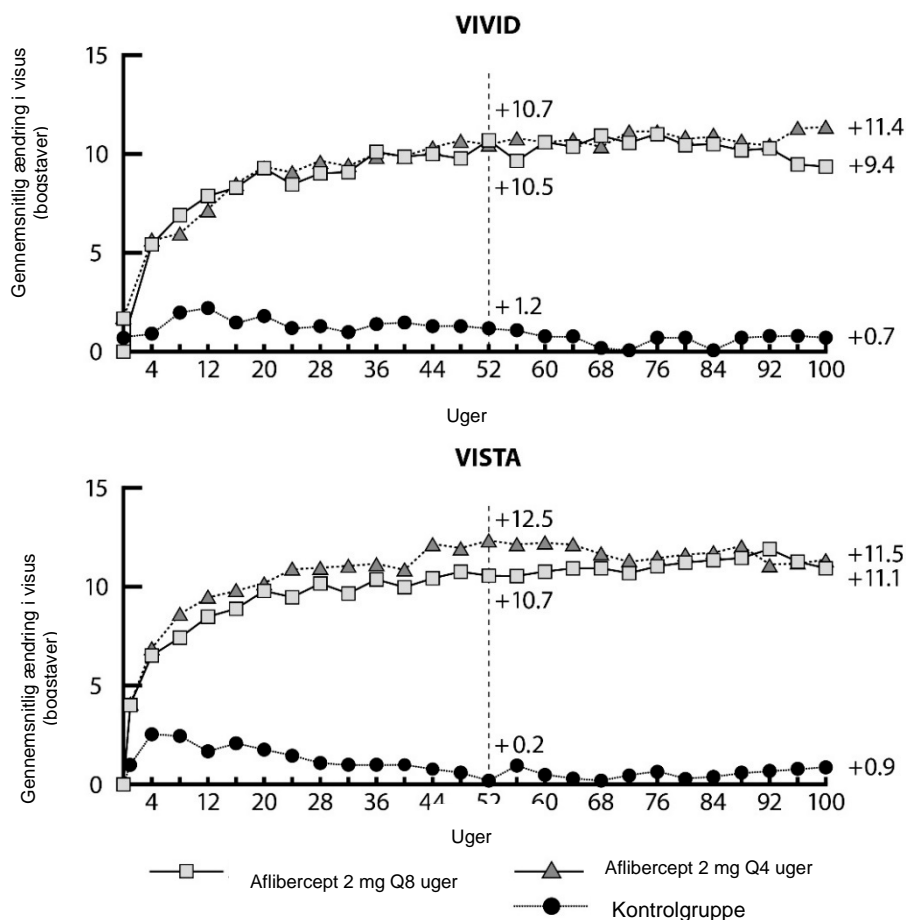
Detaljerede resultater fra analysen af VIVID<sup>DME</sup>- og VISTA<sup>DME</sup>-studierne vises i nedenstående tabel 5 og figur 4.

**Table 5:** Resultater for virkning ved uge 52 og uge 100 (fuldt analysesæt med LOCF) i VIVID<sup>DME</sup>- og VISTA<sup>DME</sup>-studierne

Resultat for virkning	VIVID <sup>DME</sup>						VISTA <sup>DME</sup>					
	52 uger			100 uger			52 uger			100 uger		
	Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontrol (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontrol (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontrol (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontrol (laser) (N = 154)
Gennemsnitlig ændring i BCVA målt ved ETDRS <sup>E</sup> -bogstavsscoreing fra <i>baseline</i>	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Forskel i LS gennemsnitlig B,C,E (97,5 % CI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5; 12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,0)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Andel af patienter med en forbedring på ≥ 15 bogstaver fra <i>baseline</i>	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justeret forskel <sup>D,C,E</sup> (97,5 % CI) p-værdi	24,2 % (13,5; 34,9)	23,3 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23 % (13,5; 33,1)	34 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

- A Efter påbegyndelse af behandlingen med 5 månedlige injektioner
- B LS-gennemsnit og CI baseret på en ANCOVA-model med *baseline* BCVA-måling som en kovariat, og en faktor for behandlingsgruppe. Desuden var region (Europa/Australien vs. Japan) blevet inkluderet som faktor for VIVID<sup>DME</sup>, og tidligere MI og/eller CVA som en faktor for VISTA<sup>DME</sup>.
- C Forskel er aflibercept-gruppen minus aktiv kontrolgruppe (laser)
- D Forskel med konfidensinterval (CI) og statistisk test beregnes via Mantel-Haenszels vægtningskema, justeret for region (Europa/Australien vs. Japan) for VIVID<sup>DME</sup>, og tidligere MI eller CVA for VISTA<sup>DME</sup>
- E BCVA: Bedste korrigerede visus (*Best Corrected Visual Acuity*)  
ETDRS: Diabetisk retinopatistudie med tidlig behandling (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*)  
LOCF: Sidste observation ført fremad (*Last Observation Carried Forward*)  
LS: Gennemsnit beregnet fra mindste kvadraters metode (*Least Square Means*) afledt fra ANCOVA  
CI: Konfidensinterval

**Figur 4:** Gennemsnitlig ændring af BCVA målt ved ETDRS-bogstavsscorening fra *baseline* til uge 100 i VIVID<sup>DME</sup>- og VISTA<sup>DME</sup>-studierne



Virkningen af behandlingen i de evaluerbare subgrupper (f.eks. alder, køn, race, *baseline* HbA1c-niveau, *baseline* visus, tidligere anti-VEGF-behandling) i hvert studie og i den kombinerede analyse var generelt i overensstemmelse med resultaterne i de samlede populationer.

I VIVID<sup>DME</sup>- og VISTA<sup>DME</sup>-studierne havde hhv. 36 (9 %) og 197 (43 %) af patienterne fået tidligere anti-VEGF-behandling, med en 3-måneders udvaskningsperiode eller længere. Virkningen af behandlingen i subgruppen af patienter, der tidligere havde fået behandling med en VEGF-hæmmer, var sammenlignelig med den observerede virkning hos patienter, som var naive med hensyn til VEGF-hæmmer.

Patienter med bilateral sygdom var egnede til at få anti-VEGF-behandling i det andet øje, hvis øjenlægen bedømte det nødvendigt. I VISTA<sup>DME</sup>-studiet fik 217 (70,7 %) af aflibercept-patienterne bilaterale aflibercept-injektioner indtil uge 100. I VIVID<sup>DME</sup>-studiet fik 97 (35,8 %) af aflibercept-patienterne en anden anti-VEGF-behandling i det andet øje.

Et sammenlignende studie (DRCR.net Protocol T) anvendte et fleksibelt doseringsregimen, hvor kriterierne for genbehandling var nøje baseret på OCT og ændring i visus. I aflibercept-behandlingsgruppen (n = 224) ved uge 52 havde dette behandlingsregimen som resultat, at patienterne fik gennemsnitligt 9,2 injektioner, hvilket svarer til antallet af administrerede doser i aflibercept-2Q8-gruppen i VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>, mens den samlede virkning af aflibercept-behandlingsgruppen i Protocol T var sammenlignelig med aflibercept 2Q8-gruppen i VIVID<sup>DME</sup> og VISTA<sup>DME</sup>. Der sås en gennemsnitlig bedring på 13,3 bogstaver, hvor 42 % af patienterne fik en bedring af synet på mindst 15 bogstaver fra *baseline* i Protocol T. Bivirkningsprofilen viste, at den overordnede forekomst af okulære og ikke-

okulære bivirkninger (herunder ATEer) var sammenlignelig imellem alle behandlingsgrupper i de enkelte studier og mellem studierne.

VIOLET, et randomiseret, åbent, aktivt kontrolleret 100 ugers multicenterstudie hos patienter med DME, sammenlignede tre forskellige doseringsregimer med aflibercept 2 mg til behandling af DME efter mindst et års behandling med faste intervaller, hvor behandlingen blev påbegyndt med 5 på hinanden følgende månedlige doser, efterfulgt af dosering hver 2. måned. Studiet evaluerede non-inferioritet af aflibercept 2 mg doseret i henhold til *treat-and-extend*-regimet (2T&E, hvor injektionsintervallerne blev holdt på mindst 8 uger og gradvist forlænget baseret på kliniske og anatomiske resultater), og aflibercept 2 mg doseret efter behov (2PRN, hvor patienterne blev observeret hver 4. uge, og injiceret efter behov, baseret på kliniske og anatomiske resultater), sammenlignet med aflibercept 2 mg doseret hver 8. uge (2Q8) i det andet og tredje behandlingsår.

Det primære virkningsendepunkt (ændring i BCVA fra *baseline* til uge 52) var  $0,5 \pm 6,7$  bogstaver i 2T&E-gruppen, og  $1,7 \pm 6,8$  bogstaver i 2PRN-gruppen, sammenlignet med  $0,4 \pm 6,7$  bogstaver i 2Q8-gruppen, og opnåede statistisk non-inferioritet ( $p < 0,0001$  for begge sammenligninger, NI-margin 4 bogstaver). Ændringerne i BCVA fra *baseline* til uge 100 var i overensstemmelse med resultaterne ved uge 52:  $-0,1 \pm 9,1$  bogstaver i 2T&E-gruppen, og  $1,8 \pm 9,0$  bogstaver i 2PRN-gruppen, sammenlignet med  $0,1 \pm 7,2$  bogstaver i 2Q8-gruppen. Det gennemsnitlige antal injektioner over 100 uger var 12,3, 10,0 og 11,5 for hhv. 2Q8fix, 2T&E og 2PRN.

Okulære og systemiske sikkerhedsprofiler i alle 3 behandlingsgrupper svarede til dem, der blev observeret i de pivotale studier VIVID og VISTA.

I 2T&E-gruppen blev forøgelse og formindskelse af injektionsintervallet bestemt af investigatoren. Forøgelse på 2 uger blev anbefalet i studiet.

#### *Myopisk koroidal neovaskularisering*

Aflibercepts sikkerhed og virkning blev vurderet i et randomiseret, dobbeltmaskeret, sham-kontrolleret multicenterstudie med behandlingsnaive, asiatiske patienter med myopisk CNV. I alt 121 patienter blev behandlet og evalueret for virkning (90 med aflibercept). Patienter var fra 27 til 83 år gamle med en gennemsnitsalder på 58 år. I det myopiske CNV-studie var ca. 36 % (33/91) af de patienter, der var randomiseret til behandling med aflibercept, 65 år eller ældre, og ca. 10 % (9/91) var 75 år eller ældre.

Patienterne blev fordelt tilfældigt i forholdet 3:1 til at få enten 2 mg aflibercept intravitrealt eller sham-injektioner administreret én gang ved studiestart og yderligere injektioner månedligt i tilfælde af vedvarende sygdom eller sygdomstilbagefald indtil uge 24, hvor det primære endepunkt blev vurderet. Ved uge 24 kunne patienter, der først var randomiseret til sham, få deres første dosis aflibercept. Derefter var patienterne i begge grupper fortsat berettigede til yderligere injektioner i tilfælde af vedvarende sygdom eller sygdomstilbagefald.

Forskellen mellem behandlingsgrupperne var statistisk signifikant til fordel for aflibercept med hensyn til det primære endepunkt (ændring i BCVA) og bekræftende sekundære virkningsendepunkt (andel patienter, der havde en forbedring på 15 bogstaver i BCVA) ved uge 24, sammenlignet med *baseline*. Forskellene for begge endepunkter blev opretholdt til og med uge 48.

Detaljerede resultater fra analysen af MYRROR-studier vises i tabel 6 og figur 5 nedenfor.



**Tabel 6:** Resultater for virkning ved uge 24 (primær analyse) og uge 48 i MYRROR-studiet (fuldt analysesæt med LOCF<sup>A)</sup>)

Resultater for virkning	MYRROR			
	24 uger		48 uger	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Sham (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Sham/ Aflibercept 2 mg (N = 31)
Gennemsnitlig ændring i BCVA <sup>B)</sup> målt ved ETDRS-bogstavsscore fra <i>baseline</i> (SD) <sup>B)</sup>	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Forskel i LS-gennemsnit <sup>C,D,E)</sup> (95 % CI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Andel af patienter med en forbedring på $\geq 15$ bogstaver fra <i>baseline</i>	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vægtet forskel <sup>D,F)</sup> (95 % CI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standardafvigelse

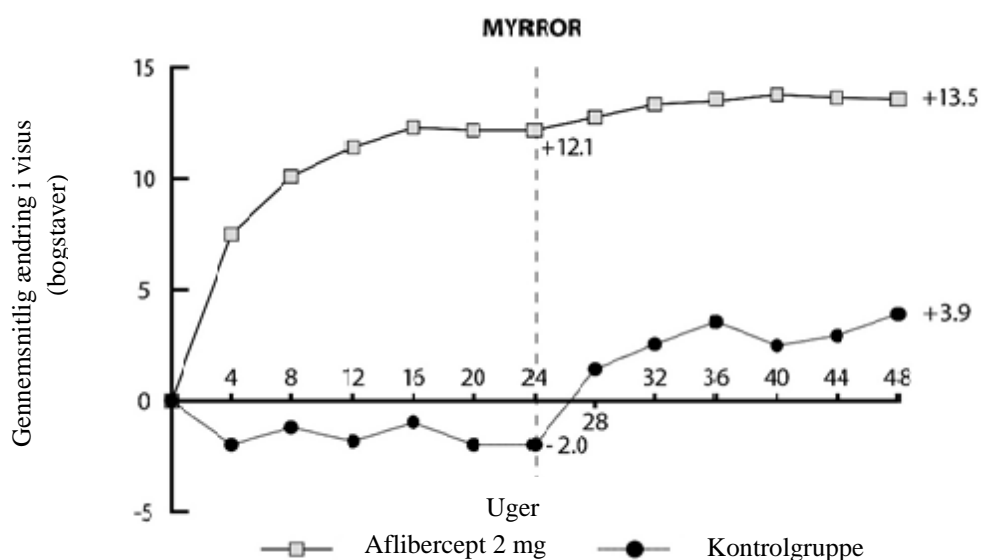
C) LS-gennemsnit: Gennemsnit afledt fra ANCOVA-modellen ved mindste kvadraters metode

D) CI: Konfidensinterval

E) Forskel i LS-gennemsnit og 95 % CI baseret på en ANCOVA-model med behandlingsgruppe og land (landtildelinger) som faste virkninger og BCVA ved *baseline* som kovariant.

F) Forskel og 95 % CI beregnes med Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justeret for land (landtildelinger)

**Figur 5:** Den gennemsnitlige ændring af synsskarphed fra *baseline* til uge 48 pr. behandlingsgruppe for MYRROR-studiet (fuldt analysesæt, LOCF)



## Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med aflibercept i alle undergrupper af den pædiatriske population med våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopiske CNV-populationer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Aflibercept administreres direkte i glaslegemet med henblik på at give lokal virkning i øjet.

### Absorption/fordeling

Aflibercept absorberes langsomt fra øjet i det systemiske kredsløb efter intravitreal administration og observeres hovedsageligt i det systemiske kredsløb som et inaktivt, stabilt kompleks med VEGF. Kun "frit aflibercept" er dog i stand til at binde endogen VEGF.

I et farmakokinetisk substudie med 6 patienter med neovaskulær våd AMD med hyppig prøvetagning var maksimale plasmakoncentrationer af frit aflibercept (systemisk  $C_{max}$ ) lave med en middelværdi på ca. 0,02 mikrogram/ml (område 0 til 0,054) inden for 1 til 3 dage efter en 2 mg intravitreal injektion og kunne ikke påvises to uger efter indgiften hos de fleste patienter. Aflibercept akkumulerer ikke i plasmaet, når det administreres intravitrealt hver 4. uge.

Middelværdien for den maksimale plasmakoncentration af frit aflibercept er ca. 50 til 500 gange under den koncentration af aflibercept, som er nødvendig for at hæmme den biologiske aktivitet af systemisk VEGF med 50 % i dyremodeller, hvor ændringer i blodtryk blev observeret efter cirkulerende niveauer af frit aflibercept nåede ca. 10 mikrogram/ml og vendte tilbage til *baseline*, når niveauerne faldt under ca. 1 mikrogram/ml. Det vurderes, at efter intravitreal administration af 2 mg til patienter, er middelværdien for den maksimale plasmakoncentration af frit aflibercept mere end 100 gange lavere end den koncentration af aflibercept, som er nødvendigt til halv-maksimalt at binde systemisk VEGF (2,91 mikrogram/ml) i et studie med raske frivillige. Systemisk farmakodynamiske virkninger som f.eks. ændringer i blodtrykket er derfor usandsynlig.

I farmakokinetiske substudier hos patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var middel- $C_{max}$  af frit aflibercept i plasma den samme, med værdier fra 0,03 til 0,05 mikrogram/ml, og de individuelle værdier var ikke over 0,14 mikrogram/ml. Plasmakoncentrationen af frit aflibercept faldt derefter til værdier under eller nær den nedre kvantificeringsgrænse, sædvanligvis inden for en uge; ikke-detekterbare koncentrationer blev nået inden næste administration 4 uger senere hos alle patienter.

### Elimination

Da aflibercept er et proteinbaseret terapeutisk middel, er der ikke udført metabolismestudier.

Frit aflibercept binder VEGF, så der dannes et stabilt, inert kompleks. På samme måde som andre store proteiner forventes det, at både frit og bundet aflibercept elimineres gennem proteolytisk katabolisme.

### Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke studier med aflibercept hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Farmakokinetisk analyse af patienter i VIEW2-studiet, hvor 40 % af patienterne havde nedsat nyrefunktion (24 % i mild grad, 15 % i moderat grad og 1 % i svær grad) viste ingen forskelle med hensyn til plasmakoncentrationer af det aktive stof efter intravitreal administration hver 4. eller 8. uge.

Lignende resultater blev set hos patienter med CRVO i GALILEO-studiet, og hos patienter med DME i VIVID<sup>DME</sup>-studiet, og hos patienter med myopisk CNV i MYRROR-studiet.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Virksomheder i non-kliniske studier om toksicitet efter gentagne doser blev kun observeret ved systemiske eksponeringer, der anses for at være væsentlig over den maksimale humane eksponering efter intravitreal administration ved den tilsigtede kliniske dosis, hvilket tyder på ringe relevans for klinisk anvendelse.

Erosioner og ulcerationer af det respiratoriske epitel i concha nasalis hos aber behandlet med aflibercept intravitreal blev observeret ved systemiske eksponeringer, som er væsentlig over den maksimale humane eksponering. Den systemiske eksponering baseret på  $C_{max}$  og AUC for frit aflibercept var hhv. ca. 200- og 700-gange højere ved sammenligning med tilsvarende værdier observeret hos mennesker efter en intravitreal dosis på 2 mg. Ved niveauet for No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) på 0,5 mg/øje hos aber var den systemiske eksponering hhv. 42- og 56-gange højere baseret på  $C_{max}$  og AUC.

Der er ikke udført studier om aflibercepts mutagene eller karcinogene potentiale.

Der blev påvist en virkning af aflibercept på intrauterin udvikling i embryo-føtale udviklingsstudier hos drægtige kaniner, der fik intravenøs (3 til 60 mg/kg) samt subkutan (0,1 til 1 mg/kg) administration. Det materielle NOAEL var ved en dosis på hhv. 3 mg/kg eller 1 mg/kg. Der blev ikke identificeret noget NOAEL for udvikling. Ved en dosis på 0,1 mg/kg var de systemiske eksponeringer baseret på  $C_{max}$  og kumulativ AUC for frit aflibercept hhv. ca. 17- og 10-gange højere ved sammenligning med tilsvarende værdier observeret hos mennesker efter en intravitreal dosis på 2 mg.

Virksomheder på den mandlige og kvindelige fertilitet blev vurderet som del af et 6-måneders studie hos aber med intravenøs administration af aflibercept ved doser på mellem 3 og 30 mg/kg. Fraværende eller uregelmæssig menses associeret med ændringer i niveauerne af kvindelige kønshormoner og ændringer i sædmorfologi og bevægelighed blev observeret ved alle dosis-niveauer. Baseret på  $C_{max}$  og AUC for frit aflibercept observeret ved den intravenøse dosis på 3 mg/kg var de systemiske eksponeringer hhv. ca. 4.900- og 1.500-gange højere end eksponeringen observeret hos mennesker efter en intravitreal dosis på 2 mg. Alle ændringer var reversible.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

Polysorbat 20 (E 432)  
Histidinhydrochloridmonohydrat (til pH-justering)  
Histidin (til pH-justering)  
Natriumchlorid  
Saccharose  
Vand til injektionsvæsker

### 6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

### 6.3 Opbevaringstid

2 år

### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).  
Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

Det uåbnede hætteglas kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer. Fortsæt under aseptiske forhold efter åbning af hætteglasset.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Opløsning i et hætteglas (type I-glas) med en prop (elastomerbutylgummi). Hvert hætteglas indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 0,1 ml. Pakningsstørrelse 1 stk hætteglas.

## 6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hætteglasset er kun til engangsbrug og kun til ét øje.

Hætteglasset indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml). Den overskydende mængde skal bortskaffes før indgiften.

Før injektion skal injektionsvæsken inspiceres visuelt for fremmedlegemer, misfarvning eller enhver forandring i det fysiske udseende. Produktet bortskaffes, hvis en af disse observeres.

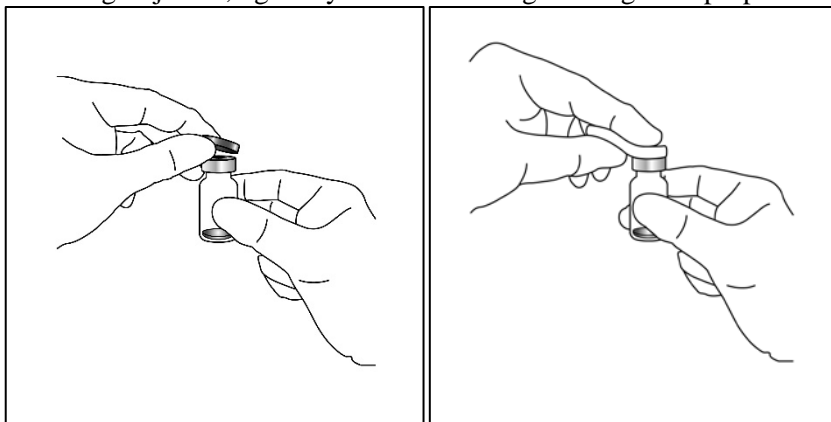
Følgende medicinske engangsudstyr er nødvendigt til klargøring og den intravitreale injektion:

- en 5-mikron steril filterkanyle (18 G × 1½")
- en 1 ml steril injektionssprøjte med Luer-lock
- en 30 G × ½" steril kanyle til den intravitreale injektion

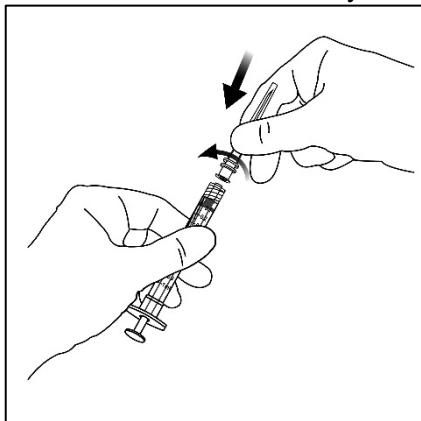
Dette medicinske udstyr er ikke inkluderet i denne pakning.

### **Brugsanvisning til hætteglas:**

1. Plasticlåget fjernes, og den ydre del af hætteglassets gummiprop desinficeres:



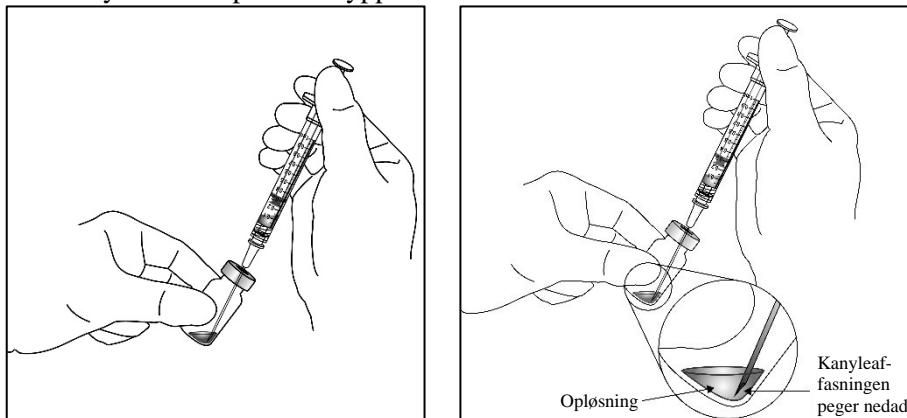
2. Den 18 G, 5-mikron filterkanyle sættes på en 1 ml steril Luer-lock injektionssprøjte:



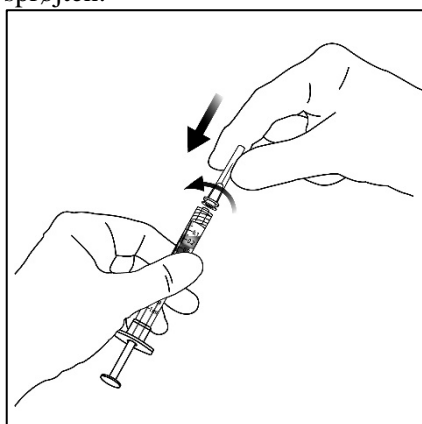
3. Pres filterkanylen ned midt i hætteglassets gummiprop, indtil kanylen er stukket helt ned i

hætteglasset og spidsen berører bunden af hætteglasset.

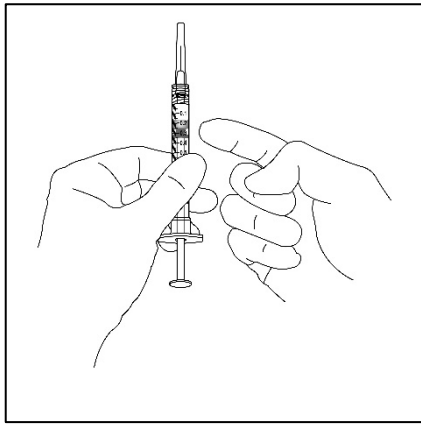
4. Med en aseptisk teknik trækkes hele indholdet af hætteglasset med Baiama ind i injektionssprøjten, mens hætteglasset holdes lodret og en smule på skrå, så alt indholdet trækkes op. For at undgå, at der kommer luft med, skal du sikre dig, at kanylens skråspids er neddyppet i væsken. Fortsæt med at holde hætteglasset vippet mens væsken trækkes op, samtidig med at du holder filterkanylens skråspids neddyppet i væsken:



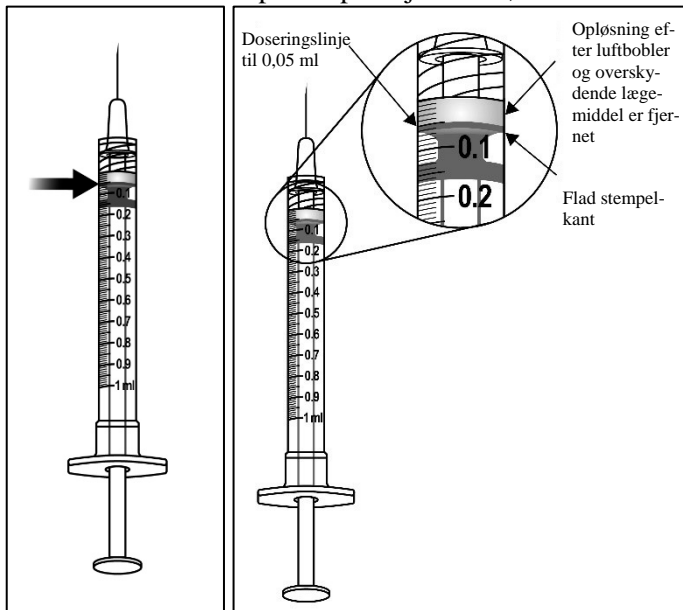
5. Sørg for, at stempelstangen er trukket tilstrækkeligt tilbage, når hætteglasset tømmes, for at tømme filterkanylen helt.
6. Fjern filterkanylen og bortskaf den på korrekt vis.  
Bemærk: Filterkanylen må ikke bruges til intravitreal injektion.
7. Med en aseptisk teknik drejes 30 G × ½"-kanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektionssprøjten:



8. Kontroller, om det er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad:



9. Fjern alle bobler og sprøjt overskydende lægemiddel ud ved langsomt at trykke stemplet ned, så den flade kant af stemplet er på linje med 0,05 ml-markeringen på injektionssprøjten:



10. Hætteglasset er kun til engangsbrug. Ekstraktion af flere doser fra ét hætteglas kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## 7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Formycon AG  
82151 Martinsried/Planegg  
Tyskland

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/24/1887/001

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 13. januar 2025

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**



**A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

AGC Biologics, Inc.  
21511 23<sup>rd</sup> Dr. SE, Bothell  
Washington (WA) 98021  
USA

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Midas Pharma GmbH  
Rheinstrasse 49  
55218 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

**C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

### Lægemiddelovervågningssystem

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at lægemiddelovervågningssystemet præsenteret i modul 1.8.1 i markedsføringstilladelsen er på plads og fungerer inden og mens lægemidlet er på markedet.

#### • **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har indvilget i at udlevere EU uddannelsesmateriale for Baiama. Før lancering skal indehaveren af markedsføringstilladelsen i hvert medlemsland aftale det endelige uddannelsesmateriale med den nationale kompetente myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen sikrer, efter diskussion og aftaler med den relevante nationale myndighed i hvert medlemsland, hvor Baiama bliver markedsført, at oftalmologiske afdelinger, hvor Baiama forventes at blive brugt til behandling af voksne patienter, får en opdateret lægeinformationspakke, der indeholder følgende:

- Informationspjece til lægen
- Video om intravitreal injektionsprocedure
- Piktogram over intravitreal injektionsprocedure
- Informationspakke til patienten

Informationen i uddannelsesmateriale til lægen indeholder følgende nøgleelementer:

- Teknik for den intravitreale injektion, herunder brug af en 30 G kanyle, og injektionsvinkel
- Bekræftelse af at hætteglasset og den fyldte injektionssprøjte kun er til engangsbrug hos voksne
- Nødvendigheden af at fjerne overskydende volumen i injektionssprøjten, før Baiama injiceres, for at undgå overdosering
- Patientovervågning efter den intravitreale injektion, herunder overvågning af synsskarphed og stigning i det intraokulære tryk efter injektion
- Vigtige tegn og symptomer på bivirkninger relateret til intravitreal injektion herunder endoftalmitis, intraokulær inflammation, forhøjet intraokulært tryk, ruptur på retinalt pigmentepitel og katarakt
- Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende effektiv prævention, og gravide kvinder bør ikke få Baiama.

Patientinformationspakken vedrørende uddannelsesmateriale indeholder en patientinformationsvejledning "Din guide til Baiama" og dennes lyd-version. Patientinformationsvejledningen indeholder følgende nøgleelementer:

- Indlægsseddel
- Hvem bør behandles med Baiama
- Forberedelse til Baiama-behandling
- Hvad sker der efter behandlingen med Baiama
- Vigtige tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger herunder endoftalmitis, intraokulær inflammation, forhøjet intraokulært tryk, ruptur på retinalt pigmentepitel og katarakt
- Hvornår skal man omgående søge hjælp hos den behandlende øjenlæge
- Kvindelige patienter i den fertile alder skal anvende effektiv prævention, og gravide kvinder bør ikke få Baiama.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**Karton**  
**Hætteglas**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Baiama 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i et hætteglas  
aflibercept

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF(FER)**

1 hætteglas indeholder 4 mg aflibercept i 0,1 ml opløsning (40 mg/ml).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER/AKTIVE STOFFER**

Hjælpesoffer: Polysorbat 20 (E 432), histidinhydrochloridmonohydrat, histidin, natriumchlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning

1 hætteglas indeholder 4 mg aflibercept i 0,1 ml opløsning (40 mg/ml).  
4 mg/0,1 ml

Enkeltdosis: 2 mg/0,05 ml

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Intravitreal anvendelse.  
Kun til engangsbrug.  
Læs indlægssedlen inden brug.  
Overskydende volumen sprøjtes ud før injektion.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.  
Må ikke nedfryses.  
Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Formycon AG  
82152 Martinsried/Planegg  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/24/1887/001

**13. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER****Hætteglas****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Baiama 40 mg/ml injektionsvæske  
aflibercept  
Intravitreal anvendelse

**2. ADMINISTRATIONSMETODE****3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**

4 mg/0,1 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Baiama 40 mg/ml injektionsvæske, opløsning, i et hætteglas aflibercept

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Baiama
3. Sådan vil du få Baiama
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Baiama er en opløsning, der indsprøjtes i øjet for at behandle øjensygdomme hos voksne, som kaldes

- neovaskulær (våd) aldersrelateret makulær degeneration hos voksne (våd AMD),
- nedsat syn på grund af makulaødem sekundært til retinal veneokklusion (grenveneokklusion (BRVO) eller centralveneokklusion (CRVO)),
- nedsat syn på grund af diabetisk makulaødem (DME),
- nedsat syn på grund af myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV).

Aflibercept, det aktive stof i Baiama, blokerer for aktiviteten af en gruppe faktorer, der kaldes vaskulær endotelial vækstfaktor A (VEGF-A) og placenta-vækstfaktor (PIGF).

Hos patienter med våd AMD og myopisk CNV er disse vækstfaktorer involveret i den unormale dannelse af nye blodkar i øjet, hvis der er overskud af dem. Disse nye blodkar kan medføre, at der lækkes bestanddele fra blodet ind i øjet, og dette kan evt. beskadige det væv i øjet, der gør dig i stand til at se.

Hos patienter med CRVO sker der en blokering i det største blodkar, som transporterer blod væk fra nethinden. VEGF-niveauerne stiger som en reaktion på dette og forårsager udsivning af væske i nethinden, hvilket medfører hævelse af makula (den del af nethinden, der er ansvarlig for, at vi kan opfatte fine detaljer). Dette kaldes et makulaødem. Når makula er hævet på grund af væske, bliver det centrale syn sløret.

Hos patienter med BRVO er en eller flere grene af det store blodkar, der transporterer blod væk fra nethinden, blokeret. VEGF-niveauerne stiger som en reaktion på dette og forårsager en udsivning af væske i nethinden, hvilket fører til makulaødem.

Diabetisk makulaødem er en hævelse af nethinden, der forekommer hos patienter med sukkersyge på grund af, at blodkarrene i den gule plet (makula) lækker væske. Makula er den del af nethinden, der er ansvarlig for det skarpe syn. Når makula hæver på grund af væske, bliver det centrale syn sløret.

Aflibercept har vist sig at stoppe væksten af nye unormale blodkar i øjet, der ofte lækker væske eller bløder. Aflibercept kan hjælpe med at stabilisere og i mange tilfælde forbedre det synstab, der er relateret til våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

## **2. Det skal du vide, før du begynder at få Baiama**

### **Du vil ikke få Baiama**

- hvis du er allergisk over for aflibercept eller et af de øvrige indholdsstoffer i Baiama (angivet i punkt 6).
- hvis du har en aktiv eller formodet infektion i eller rundt om øjet (okulær eller periokulær infektion).
- hvis du har en alvorlig øjenbetændelse (indikeret ved smerter eller rødmen).

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen, før du får Baiama:

- Hvis du har grøn stær.
- Hvis du tidligere har set blinkende lys eller ”flyvende fluer”, og hvis de ”flyvende fluer” pludselig øger i antal eller bliver større.
- Hvis du er blevet opereret, eller der planlægges operation i dit øje i de sidste eller næste fire uger.
- Hvis du har en alvorlig form for CRVO eller BRVO (iskæmisk CRVO eller BRVO), anbefales behandling med Baiama ikke.

Desuden er det vigtigt for dig at vide, at:

- Aflibercepts sikkerhed og virkning ved administration i begge øjne samtidigt ikke er blevet undersøgt, og kan, hvis det anvendes på denne måde, øge risikoen for bivirkninger.
- Injektioner med Baiama kan medføre et øget tryk i øjet (intraokulært tryk) hos nogle patienter inden for 60 minutter efter injektionen. Dette vil blive kontrolleret efter hver injektion.
- Hvis du får betændelse eller inflammation (betændelseslignende tilstand) inden i øjet (endoftalmitis), eller du får andre komplikationer, kan du få øjensmerter, øget ubehag, forværring af øjenrødme, sløret eller nedsat syn og øget lysfølsomhed. Det er vigtigt, at få alle symptomer diagnosticeret og behandlet hurtigst muligt.
- Din øjenlæge vil undersøge, om du har andre risikofaktorer, der kan øge risikoen for rifter i eller løsning af et af lagene bagest i øjet (løsning af eller rift i nethinden eller nethinde-pigmentepitelet). I disse tilfælde skal aflibercept gives med forsigtighed.
- Aflibercept bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn
- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste injektion af Baiama.

Brug af VEGF-hæmmere, stoffer, der ligner det stof, der findes i Baiama, i kroppen (systemisk brug), er muligvis forbundet med risiko for blodpropper (arterielle tromboemboliske bivirkninger), hvilket kan føre til hjerteanfald eller slagtilfælde. Der er en teoretisk risiko for sådanne hændelser, efter at Baiama er blevet indsprøjtet i øjet. Der er begrænsede data for sikkerhed ved behandling af patienter med CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV med tidligere slagtilfælde eller mini-slagtilfælde (transitorisk iskæmisk anfald) eller hjerteanfald inden for de sidste 6 måneder. Hvis noget af dette gælder for dig, vil du med stor forsigtighed blive behandlet med Baiama.

Der er kun begrænset erfaring ved behandling af

- patienter med DME, der skyldes type I-sukkersyge.
- sukkersygepatienter med meget højt gennemsnitligt blodsukker (HbA1c over 12 %).

- sukkersygepatienter med en øjensygdom forårsaget af sukkersyge, der kaldes proliferativ diabetisk retinopati.

Der er ingen erfaring ved behandling af

- patienter med akutte infektioner.
- patienter med andre øjensygdomme, såsom løsning af nethinden eller et hul i makula.
- sukkersygepatienter med ukontrolleret højt blodtryk.
- ikke-asiatiske patienter med myopisk CNV.
- patienter, der tidligere er blevet behandlet for myopisk CNV.
- patienter med skader uden for den centrale del af makula (ekstrafoveale læsioner) for myopisk CNV.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, kan øjenlægen overveje behandling med Baiama på trods af den manglende erfaring.

### **Børn og unge**

Anvendelsen af aflibercept til børn eller unge under 18 år er ikke blevet undersøgt, da våd AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV hovedsageligt forekommer hos voksne. Dets brug er derfor ikke relevant til denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Baiama**

Fortæl altid øjenlægen, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

### **Graviditet og amning**

- Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker prævention under behandlingen og i mindst 3 måneder efter den sidste injektion af Baiama.
- Der er ingen erfaring med at bruge aflibercept til gravide kvinder. Baiama bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for det ufødte barn. Hvis du er gravid eller planlægger at blive gravid, skal du diskutere dette med din øjenlæge inden behandlingen med Baiama.
- Små mængder af aflibercept kan udskilles i modermælk. Virkningen på ammede nyfødte/spædbørn som bliver ammet er ukendt. Baiama bør ikke anvendes undersamtidig med amning. Hvis du er en kvinde, der ammer, skal du diskutere dette med lægen inden behandlingen med Baiama.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Efter din injektion med Baiama kan du opleve nogle midlertidige synsforstyrrelser. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, så længe disse synsforstyrrelser varer ved.

### **Baiama indeholder polysorbat og natrium**

Baiama indeholder polysorbat 20 (E 432) og natriumchlorid.

Dette lægemiddel indeholder 0,015 mg polysorbat 20 pr. hver administreret 0,05 ml dosis, svarende til 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan vil du få Baiama**

En øjenlæge med erfaring i at give øjeninjektioner vil indsprøjte Baiama i dit øje under aseptiske (rene og sterile) forhold.

Den anbefalede dosis er 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Baiama gives som en injektion i øjet (intravitreal injektion).

Før injektionen vil din øjenlæge anvende et desinficerende øjenbad, så dit øje bliver rensset grundigt, for at forebygge en infektion. Din øjenlæge vil også give dig et lokalbedøvende middel for at reducere eller forhindre smerter, som du kan opleve under injektionen.

### Våd AMD

Patienter med våd AMD vil blive behandlet med én injektion om måneden i tre på hinanden følgende måneder, efterfulgt af én injektion efter yderligere to måneder. Din øjenlæge vil beslutte om behandlingsintervallet mellem injektionerne skal forblive på to måneder eller gradvist forlænges med 2- eller 4-ugers tillægsperioder, hvis din tilstand er stabil. Hvis din tilstand forværres, kan intervallet mellem injektionerne forkortes.

Medmindre der opstår problemer, eller du får anden besked af din øjenlæge, er det ikke nødvendigt, at du bliver undersøgt af øjenlægen mellem injektionerne.

### Makulaødem sekundært til RVO (grenveneokklusion eller centralveneokklusion)

Din øjenlæge vil fastlægge en behandlingsplan, der passer til dig. Din behandling starter med en række månedlige Baiama-injektioner.

Afstanden mellem to injektioner bør ikke være kortere end én måned.

Øjenlægen kan beslutte at stoppe behandlingen med Baiama, hvis du ikke har nogen gevinst af fortsat behandling.

Behandlingen vil fortsætte med en injektion én gang om måneden, indtil din tilstand er stabil. Det kan være nødvendigt at give 3 eller flere injektioner.

Øjenlægen overvåger, hvordan du reagerer på behandlingen. For at bevare en stabil tilstand kan øjenlægen fortsætte behandlingen ved gradvist at øge tiden mellem injektionerne. Hvis din tilstand begynder at blive forværret, når intervallet mellem behandlingerne øges, vil øjenlægen afkorte intervallet derefter.

Afhængigt af hvordan du reagerer på behandlingen, fastlægger din øjenlæge en plan for efterfølgende undersøgelser og behandlinger.

### Diabetisk makulaødem (DME)

Patienter med DME vil blive behandlet med én injektion om måneden i de første fem på hinanden følgende måneder, efterfulgt af én injektion hver anden måned.

Behandlingsintervallet fastholdes på to måneder eller justeres efter behov baseret på øjenlægens undersøgelse. Din øjenlæge vil bestemme forløbet af de opfølgende undersøgelser.

Øjenlægen kan vælge at stoppe med behandlingen med Baiama, hvis det viser sig, at du ikke har gevinst af fortsat behandling.

### Myopisk CNV

Patienter med myopisk CNV vil blive behandlet med en enkelt injektion. Du vil kun få flere injektioner, hvis de undersøgelser, din øjenlæge foretager, viser, at din sygdom ikke er blevet bedre.

Intervallet mellem to injektioner bør ikke være kortere end én måned.

Hvis din sygdom forsvinder og igen vender tilbage, kan din øjenlæge genstarte behandlingen.

Din øjenlæge vil fastlægge en plan for opfølgende undersøgelser.

### Hvis en dosis af Baiama springes over

Aftal et nyt besøg for undersøgelse og injektion.

### Hvis du holder op med Baiama-behandlingen

Kontakt øjenlægen, før du holder op med behandlingen.

Spørg øjenlægen, hvis der er noget, du er i tvivl om, om anvendelsen af dette lægemiddel.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Der kan muligvis forekomme **allergiske reaktioner** (overfølsomhed). **Disse kan være alvorlige og kræve, at du kontakter lægen øjeblikkeligt.**

I forbindelse med injektion af aflibercept kan der på grund af injektionsproceduren optræde nogle bivirkninger, der påvirker øjnene. Nogle af disse kan være **alvorlige**, herunder **blindhed, en alvorlig infektion eller betændelse i øjet** (endoftalmatitis), **løsning af nethinden eller rift eller blødning i nethinden** (det lysfølsomme lag bag i øjet (nethindeløsning eller rift i nethinden)), **uklarhed i linsen** (katarakt), **blødning i øjet** (blødning i glaslegemet), **løsning af den geléagtige substans i øjet fra nethinden** (glaslegemeløsning) og **stigning i trykket i øjet**, se punkt 2. Disse alvorlige bivirkninger, der påvirker øjnene, forekom ved færre end 1 ud af 1.900 injektioner i kliniske studier.

Hvis du oplever pludseligt nedsat syn eller øget smerte og rødme i øjet efter din injektion, **skal du kontakte lægen øjeblikkeligt.**

### Liste over bivirkninger

Følgende er en liste over de bivirkninger, der er indberettet som værende muligvis relaterede til injektionsproceduren eller medicinen. Bliv ikke bekymret; det er ikke sikkert, at du får nogen af disse bivirkninger. Tal altid med din læge, hvis du har mistanke om eventuelle bivirkninger.

**Meget almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 behandlede):

- forringet syn
- blødning bagerst i øjet (retinalblødning)
- blodskudt øje på grund af blødning fra de små blodkar i øjets ydre lag (konjunktivalblødning)
- øjensmerter

**Almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- løsning af eller rift i et af lagene bag i øjet, hvilket giver lysglimt, der bevæger sig som flyvende fluer og nogen gange udvikler sig til synstab (løsning af eller rift\* i nethinden eller nethindepigment-epitelet)
- nedbrydning af nethinden (medfører synsforstyrrelser)
- blødning i øjet (blødning i glaslegemet)
- visse former for uklarhed af linsen (katarakt)
- beskadigelse af øjenæblets yderste lag (hornhinden)
- stigning af trykket inden i øjet
- små pletter i synsfeltet ("flyvende fluer")
- løsning af den geléagtige substans inde i øjet fra nethinden (glaslegemeløsning, hvilket medfører lysglimt/og eller flyvende fluer)
- en følelse af at have noget i øjet
- øget tåredannelse
- hævelse af øjenlåget
- blødning på injektionsstedet
- rødt øje

- \* Rift i nethinde-pigment-epitelet vides at være forbundet med våd AMD; kun observeret hos patienter med våd AMD.

**Ikke almindelige bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede):

- allergiske reaktioner (overfølsomhed)\*\*
  - alvorlig inflammation (betændelseslignende reaktion) eller betændelse inden i øjet (endoftalmi-tis)
  - betændelse i regnbuehinden eller andre dele af øjet (iritis, uveitis, iridocyklitis, lysglimt i forreste kammer)
  - unormal fornemmelse i øjet
  - irritation af øjenlåget
  - hævelse af øjeæblets yderste lag (hornhinden)
- \*\* Der blev set allergiske reaktioner såsom udslæt, kløe (pruritus), nældefeber (urticaria) og få tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktiske/anafylaktoide reaktioner).

**Sjældne bivirkninger** (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 behandlede):

- blindhed
- uklarhed i linsen på grund af en skade (traumatisk katarakt)
- inflammation (betændelseslignende reaktion) i den geléagtige substans inden i øjet
- pus i øjet

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- betændelse i den hvide del af øjet forbundet med rødme og smerte (skleritis)

I kliniske studier var der en øget forekomst af blødning fra de små blodkar i de ydre lag af øjet (konjunktival blødning) hos patienter med våd AMD, der fik blodfortyndende medicin. Den øgede forekomst var sammenlignelig mellem patienter behandlet med ranibizuman og aflibercept.

Brug af VEGF-hæmmere, stoffer, der ligner det stof, der findes i Baiama, i kroppen (systemisk brug) er muligvis forbundet med risiko for blodpropper, der blokerer blodkar (arterielle trombotiske bivirkninger), hvilket kan medføre hjerteslag eller slagtilfælde. Der er en teoretisk risiko for sådanne hændelser efter injektion af aflibercept i øjet.

Som med alle proteiner, der anvendes i behandlingsøjemed, er der en mulighed for en immunreaktion (dannelse af antistoffer) ved anvendelse af Baiama.

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.
- Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.
- Det uåbnede hætteglas kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer.
- Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.
- Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Baiama indeholder:

- Aktivt stof: aflibercept. Et hætteglas indeholder et ekstraherbart volumen på mindst 0,1 ml svarende til mindst 4 mg aflibercept. Et hætteglas giver en dosis på 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Øvrige indholdsstoffer: polysorbat 20 (E 432), histidinhydrochloridmonohydrat (til justering af pH), histidin (til justering af pH), natriumchlorid, saccharose, vand til injektionsvæsker. Se punkt 2 "Baiana indeholder polysorbat og natrium".

### Udseende og pakningsstørrelser

Baiana er en injektionsvæske, opløsning (injektion) i et hætteglas. Opløsningen er farveløs til let gul. Pakningsstørrelse 1 stk hætteglas.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Formycon AG  
82152 Martinsried/Planegg  
Tyskland

### Fremstiller

Midas Pharma GmbH  
Rheinstrasse 49  
55218 Ingelheim am Rhein  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**BE / BG / CZ / DK / DE / EE / IE / EL / ES / FR / HR / IS / CY / LV / LT / LU / HU / MT / NL / NO / AT / PL / PT / RO / SI / SK / FI / SE:**

Formycon AG  
Tel.: + 49 89 864667 100

### IT:

NTC s.r.l.  
Tel.: +39 02 4385041

### Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

**Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:**

Hætteglasset må kun anvendes **til behandling af et enkelt øje.**

Hætteglasset indeholder mere end den anbefalede dosis på 2 mg aflibercept (svarende til 0,05 ml). Det overskydende volumen skal kasseres inden administration.

Før injektion skal injektionsvæsken inspiceres visuelt for fremmedlegemer, misfarvning eller enhver forandring i det fysiske udseende. Produktet bortskaffes, hvis en af disse observeres.

Det uåbnede hætteglas kan opbevares uden for køleskab ved temperaturer under 25 °C i op til 24 timer. Efter at hætteglasset er åbnet, fortsættes proceduren under aseptiske betingelser.

Følgende medicinske engangsudstyr er nødvendigt til klargøring og den intravitreale injektion:

en 5-mikron steril filterkanyle (18G G × ½")

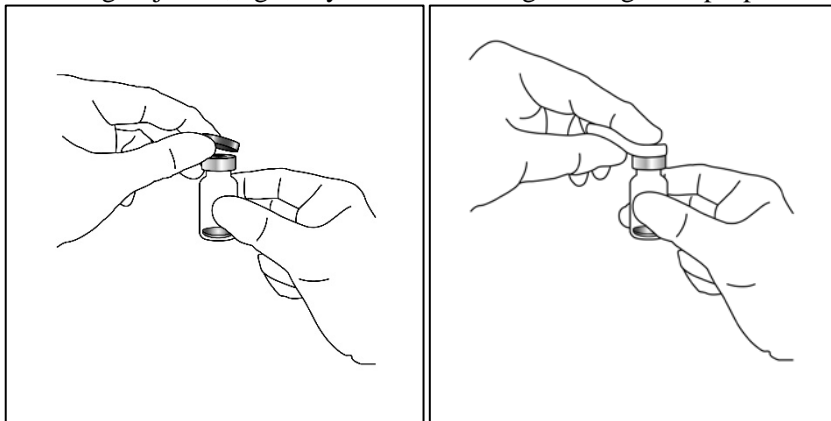
en 1 ml steril injektionssprøjte med Luer-lock

en 30 G × ½" steril kanyle til den intravitreale injektion

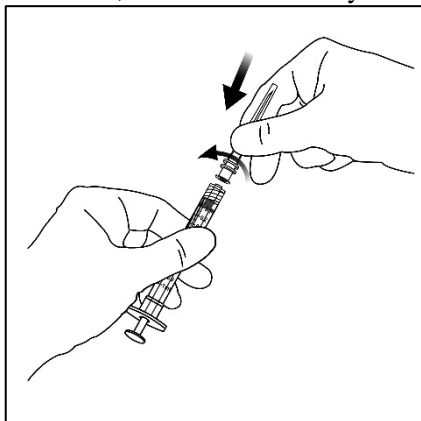
Dette medicinske udstyr er ikke inkluderet i denne pakning.

**Brugsanvisning til hætteglas:**

1. Plasticlåget fjernes, og den ydre del af hætteglassets gummiprop desinficeres:



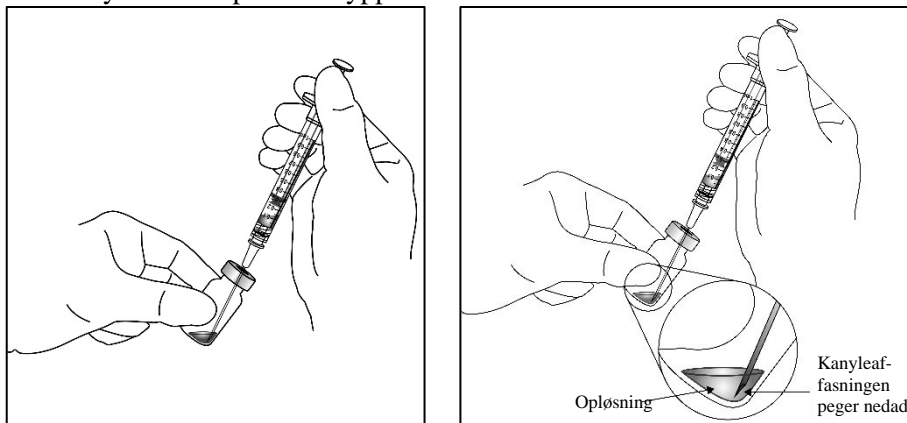
2. Den 18 G, 5-mikron filterkanyle sættes på en 1 ml steril Luer-lock injektionssprøjte:



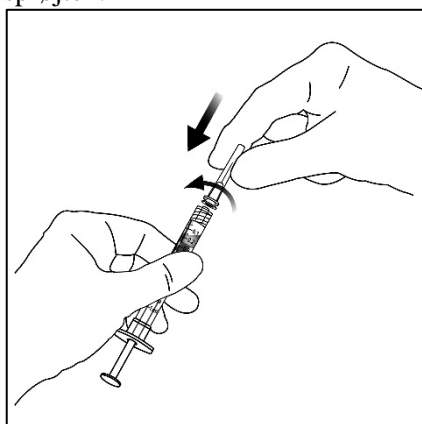
3. Pres filterkanylen ned midt i hætteglassets gummiprop, indtil kanylen er stukket helt ned i hætteglasset og spidsen berører bunden af hætteglasset.
4. Med en aseptisk teknik trækkes hele indholdet af hætteglasset med Baiama ind i injektionssprøjten, mens hætteglasset holdes lodret og en smule på skrå, så alt indholdet trækkes op. For at undgå, at der kommer luft med, skal du sikre dig, at kanylens skråspids er neddyppet i væsken. Fortsæt med at holde hætteglasset vippet mens væsken trækkes op, samtidig med at du holder



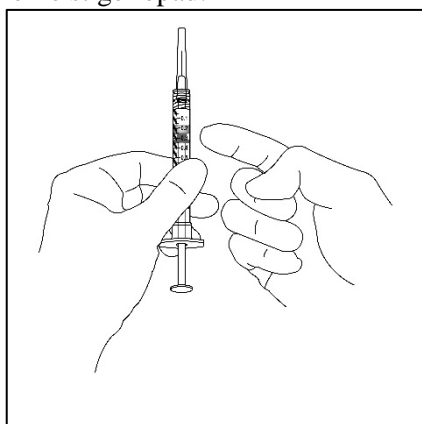
filterkanylens skråspids neddyppet i væsken:



5. Sørg for, at stempelstangen er trukket tilstrækkeligt tilbage, når hætteglasset tømmes, for at tømme filterkanylen helt.
6. Fjern filterkanylen og bortskaf den på korrekt vis.  
Bemærk: Filterkanylen må ikke bruges til intravitreal injektion.
7. Med en aseptisk teknik drejes 30 G × ½"-kanylen godt fast på spidsen af Luer-lock-injektions-sprøjten:

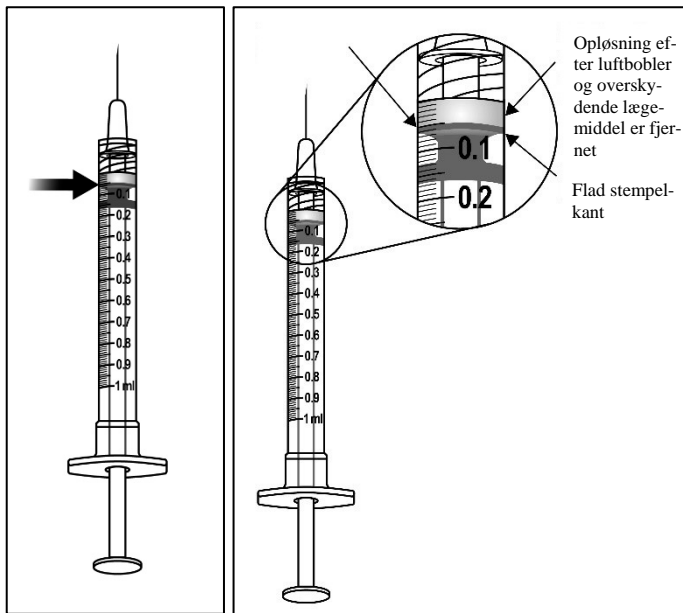


8. Kontroller, om der er bobler i injektionssprøjten, ved at holde injektionssprøjten med kanylen pegende opad. Hvis der er bobler, banker du let på injektionssprøjten med fingeren, indtil boblerne stiger opad:



9. Fjern alle bobler og sprøjt overskydende lægemiddel ud ved langsomt at trykke stemplet ned, så den flade kant af stemplet er på linje med 0,05 ml-markeringen på injektionssprøjten:

Doseringslinje  
til 0,05 ml



10. Hætteglasset er kun til engangsbrug. Ekstraktion af flere doser fra ét hætteglas kan øge risikoen for kontaminering og efterfølgende infektion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.