

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Baiama 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 40 mg aflibercept*.

Ett hetteglass inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,1 ml, som tilsvarer minst 4 mg aflibercept. Dette gir en enkeltdose til administrering på 0,05 ml som inneholder 2 mg aflibercept.

*Fusjonsprotein som består av deler av ekstracellulære domener av human VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor)-reseptor 1 og -2, koblet til Fc-delen av humant IgG1 og produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder 0,3 mg polysorbat 20 (E 432).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon)

Klar, fargeløs til svakt gul og isoosmotisk oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Baiama er indisert til behandling av

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) (se pkt. 5.1)
- nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO) (se pkt. 5.1)
- nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME) (se pkt. 5.1)
- nedsatt syn som følge av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Baiama skal kun brukes til intravitreal injeksjon.

Baiama skal kun administreres av en kvalifisert lege med erfaring med intravitreal injeksjon.

Dosering

våt AMD

Den anbefalte dosen av Baiama er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 0,05 ml.

Behandling med Baiama initieres med én injeksjon per måned i tre påfølgende måneder, deretter forlenges injeksjonsintervallet til to måneder.

Legen vil gjøre en vurdering av syn og/eller anatomi og på bakgrunn av dette bestemme om injeksjonsintervallet på to måneder skal opprettholdes eller utvides ytterligere med trinn på 2 eller 4 uker for å opprettholde stabile resultater på syn og/eller anatomi (treat-and-extend doseringsregime). Dersom syn og/eller anatomi forverres bør injeksjonsintervallet forkortes deretter.

Det kreves ikke oppfølging mellom injeksjonene. Legen skal vurdere behovet for hyppigere kontroller enn planlagte legetimer for injeksjonene.

Injeksjonsintervaller lengre enn 4 måneder eller kortere enn 4 uker er ikke undersøkt (se pkt. 5.1).

Makulaødem sekundært til RVO (grenvene RVO eller sentralvene RVO)

Den anbefalte dosen av Baiama er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 0,05 ml.

Etter den første injeksjonen gis behandlingen månedlig. Intervallet mellom to doser bør ikke være kortere enn én måned.

Dersom resultater på syn og anatomi viser at pasienten ikke har nytte av fortsatt behandling, skal Baiama seponeres.

Månedlig behandling fortsetter inntil maksimal synsskarphet oppnås og/eller inntil det ikke er tegn på sykdomsaktivitet. Det kan være behov for tre eller flere påfølgende månedlige injeksjoner.

Behandling kan deretter fortsette med et “treat-and-extend”-regime med gradvis økende injeksjonsintervaller for å opprettholde stabile resultater på syn og anatomi. Det er imidlertid utilstrekkelige data til å kunne angi lengden på disse intervallene. Dersom resultater på syn og anatomi blir dårligere, bør injeksjonsintervallet forkortes deretter.

Plan for oppfølging og behandling bestemmes av behandlende lege og baseres på pasientens individuelle respons.

Overvåking av sykdomsaktivitet kan omfatte klinisk undersøkelse, funksjonstester eller avbildningsteknikker (f.eks. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Diabetisk makulaødem

Den anbefalte dosen av Baiama er 2 mg aflibercept, som tilsvarer 0,05 ml.

Behandling med Baiama initieres med én injeksjon per måned i fem påfølgende måneder, deretter gis én injeksjon annenhver måned.

Basert på legens vurdering av resultater på syn og/eller anatomi, kan injeksjonsintervallet opprettholdes på 2 måneder eller tilpasses individuelt, f.eks. med et “treat-and-extend”-doseringsregime, hvor injeksjonsintervallene vanligvis økes i intervaller på to uker for å opprettholde stabile resultater på syn og/eller anatomi. Det finnes begrensede data om behandlingsintervaller som er lenger enn 4 måneder. Dersom resultater på syn og anatomi blir dårligere, bør injeksjonsintervallet forkortes deretter.

Behandlingsintervaller kortere enn 4 uker har ikke blitt undersøkt (se pkt. 5.1).

Plan for oppfølging skal bestemmes av behandlende lege.

Dersom resultater på syn og anatomi tyder på at pasienten ikke har nytte av fortsatt behandling, bør Baiama seponeres.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Den anbefalte dosen av Baiama er én enkelt intravitreal injeksjon med 2 mg aflibercept, tilsvarende 0,05 ml.

Ytterligere doser kan administreres hvis resultater på syn og/eller anatomi indikerer at sykdommen vedvarer. Tilbakefall bør behandles som en ny manifestasjon av sykdommen.

Plan for oppfølging bestemmes av behandlende lege.

Intervallet mellom to doser bør ikke være kortere enn én måned.

Spesielle populasjoner

Nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon

Det er ikke utført spesifikke studier med aflibercept hos pasienter med nedsatt lever- og/eller nyrefunksjon.

Tilgjengelige data tyder ikke på at det er noe behov for dosejustering av Baiama hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Eldre

Det er ikke nødvendig å ta spesielle forholdsregler. Det er begrenset erfaring med DME hos pasienter som er eldre enn 75 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Baiama har ikke blitt fastslått hos barn og ungdom under 18 år. Bruk av aflibercept er ikke relevant for den pediatriske populasjonen ved indikasjonene våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

Administrasjonsmåte

Intravitreale injeksjoner skal utføres i henhold til medisinske standarder og gjeldende retningslinjer av en kvalifisert lege med erfaring med intravitreal injeksjon. Generelt skal det sørges for adekvat anestesi og aseptiske forhold, inkludert topisk bredspektret mikrobicid (f.eks. påføring av povidonjod på periokulær hud, øyelokk og okulær overflate). Kirurgisk desinfeksjon av hender, sterile hansker, en steril duk og et sterilt øyelokkspekulum (eller tilsvarende) anbefales.

Injeksjonskanylen bør settes 3,5–4,0 mm bak limbus og inn i glasslegemet, unngå den horisontale meridianen og sikt mot midten av øyeeplet. Deretter injiseres injeksjonsvolumet på 0,05 ml. Et annet skleralt injeksjonssted bør brukes ved påfølgende injeksjoner.

Umiddelbart etter den intravitreale injeksjonen skal pasienten overvåkes mht. økning i det intraokulære trykket. Egnert overvåking kan bestå av kontroll av perfusjon av synsnervehodet eller tonometri. Hvis det er nødvendig skal sterilt utstyr for parasentese være tilgjengelig.

Etter intravitreal injeksjon skal pasientene anmodes om å umiddelbart rapportere symptomer som kan tyde på endoftalmitt (f.eks. øyesmerter, rødhet i øyet, fotofobi, tåkesyn).

Hvert hetteglass skal kun brukes til behandling av ett enkelt øye. Opptrekk av flere doser fra et hetteglass kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Hetteglasset inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml injeksjonsvæske, oppløsning). Hele mengden ekstraherbart volum i hetteglasset er den mengden som kan trekkes ut av hetteglasset, og hele denne mengden skal ikke brukes. For Baiama hetteglass er det ekstraherbare volumet minst 0,1 ml. **Overflødig volum må fjernes før injisering av den anbefalte dosen** (se pkt. 6.6).

Injeksjon av hele volumet i hetteglasset kan føre til overdosering. For å fjerne luftbobler sammen med overflødig legemiddel, presses stampelet langsomt inn til den flate stempelkanten er på linje med doseringsstreken på 0,05 ml på sprøyten (tilsvarer 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept) (se pkt. 4.9 og 6.6).

Etter injeksjonen skal eventuelt ubrukt legemiddel kastes.

For håndtering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv eller mistenkt okulær eller periokulær infeksjon.

Aktiv alvorlig intraokulær betennelse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Reaksjoner forbundet med intravitreale injeksjoner

Intravitreale injeksjoner, inkludert injeksjoner med aflibercept, har vært forbundet med endoftalmitt, intraokulær betennelse, regmatogen netthinneløsning, netthinnerift, iatrogen traumatisk katarakt (se pkt. 4.8). Passende aseptiske injeksjonsteknikker må alltid brukes ved administrering av aflibercept. I tillegg skal pasientene følges opp i uken etter injeksjonen for å kunne gi tidlig behandling dersom en infeksjon oppstår. Pasientene skal anmodes om umiddelbart å rapportere symptomer som kan tyde på endoftalmitt, eller noen av de andre hendelsene nevnt ovenfor.

Hetteglasset inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml).

Overflødig volum må fjernes før administrering (se pkt. 4.2 og 6.6).

Økt intraokulært trykk er sett i løpet av 60 minutter etter intravitreal injeksjon, inkludert injeksjon med aflibercept (se pkt. 4.8). Spesielle forholdsregler er nødvendig hos pasienter med dårlig kontrollert glaukom (Baïama skal ikke injiseres dersom det intraokulære trykket er ≥ 30 mmHg). I alle tilfeller skal både det intraokulære trykket og perfusjonen av synsnervehodet derfor overvåkes og behandles på egnet måte.

Immunogenitet

Da dette er et terapeutisk protein, er det et potensiale for immunogenitet ved bruk av Baïama (se pkt. 4.8). Pasientene bør anmodes om å rapportere ethvert tegn eller symptom på intraokulær betennelse, f.eks. smerter, fotofobi eller rødhet, da dette kan være kliniske tegn som skyldes overfølsomhet.

Systemiske effekter

Systemiske bivirkninger som ikke-okulære blødninger og arterielle tromboemboliske hendelser har vært rapportert etter intravitreal injeksjon med VEGF-hemmere, og det er en teoretisk risiko for at disse kan være forbundet med VEGF-hemming. Det er begrensede data vedrørende sikkerhet ved behandling av pasienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV som har hatt slag eller transitorisk iskemisk angrep eller myokardinfarkt i løpet av de siste 6 månedene. Det må utvises forsiktighet ved behandling av slike pasienter.

Annet

Som for andre intravitreale anti-VEGF-behandlinger for AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV gjelder også følgende:

- Sikkerhet og effekt av aflibercept-behandling med administrering til begge øyne samtidig er ikke systematisk undersøkt (se pkt. 5.1). Dersom bilateral behandling utføres samtidig kan dette føre til økt systemisk eksponering, noe som kan øke risikoen for systemiske bivirkninger.

- Samtidig bruk av andre legemidler med anti-VEGF (vaskulær endotelial vekstfaktor)
- Det er ingen data tilgjengelig på samtidig bruk av aflibercept med andre legemidler med anti-VEGF (systemiske eller okulære).
- Risikofaktorer forbundet med utvikling av rift i retinalt pigmentepitel etter anti-VEGF-behandling av våt AMD, inkluderer en omfattende og/eller høy grad av retinal pigmentepitelløsning. Når behandling med aflibercept innledes skal forsiktighet utvises hos pasienter med disse risikofaktorene for rift i retinalt pigmentepitel.
- Behandling skal ikke gis til pasienter med regmatogen netthinnelesning eller hull i makula av grad 3 eller 4.
- Ved skader på retina skal dosen holdes tilbake, og behandling skal ikke gjenopptas inntil skaden er tilstrekkelig helet.
- Dosen skal holdes tilbake og behandlingen skal ikke gjenopptas tidligere enn neste planlagte behandling i tilfeller med:
 - en reduksjon i optimalt korrigert synsskarphet (BCVA) med ≥ 30 bokstaver sammenlignet med siste vurdering av synsskarphet
 - en subretinal blødning sentralt i fovea, eller hvis omfanget av blødningen er ≥ 50 % av det totale lesjonsområdet.
- Dosen skal holdes tilbake i 28 dager før og/eller etter utført eller planlagt intraokulær kirurgi.
- Aflibercept må ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier den mulige risikoen for fosteret (se pkt. 4.6).
- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter siste intravitreale injeksjon av aflibercept (se pkt. 4.6).
- Det er begrenset erfaring med behandling av pasienter med iskemisk CRVO og BRVO. Behandlingen anbefales ikke hos pasienter som har kliniske tegn på irreversibelt, iskemisk synstap.

Populasjoner med begrensede data

Det er kun begrenset erfaring med behandling av personer med DME som følge av diabetes type I eller hos diabetiske pasienter med en HbA1c over 12 % eller med proliferativ diabetisk retinopati. Aflibercept har ikke blitt undersøkt hos pasienter med aktive systemiske infeksjoner eller hos pasienter som også har øyelidelser som netthinnelesning eller maculahull. Det er heller ingen erfaring med behandling med aflibercept hos diabetiske pasienter med ukontrollert hypertensjon. Denne mangelen på informasjon må vurderes av legen ved behandling av slike pasienter.

Det er ingen erfaring med behandling av myopisk CNV med aflibercept hos ikke-asiatiske pasienter, pasienter som tidligere har fått behandling for myopisk CNV eller pasienter med ekstrafoveale lesjoner.

Informasjon om hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 0,015 mg polysorbat 20 i hver administrerte dose på 0,05 ml. Dette tilsvarer 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Bruk av fotodynamisk terapi (PDT) med verteporfin i tillegg til aflibercept er ikke undersøkt, og en sikkerhetsprofil er derfor ikke fastslått.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide

Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst 3 måneder etter siste intravitreale injeksjon av aflibercept (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av aflibercept hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist embryoføtal toksisitet (se pkt. 5.3).

Selv om den systemiske eksponeringen etter okulær administrering er svært lav, bør aflibercept ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Basert på svært begrensede humane data, kan aflibercept skilles ut i morsmelk hos mennesker i lave nivåer. Aflibercept er et stort proteinmolekyl og mengden legemiddel som absorberes av spedbarnet forventes å være minimal. Effekten av aflibercept på et nyfødt/spedbarn som ammes er ukjent.

Som en forholdsregel anbefales ikke amming under bruk av aflibercept.

Fertilitet

Resultater fra dyrestudier med høy systemisk eksponering tyder på at aflibercept kan svekke mannlig og kvinnelig fertilitet (se pkt. 5.3). Slike effekter forventes ikke etter okulær administrering med svært lav systemisk eksponering.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Injeksjon med aflibercept har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner pga. mulige midlertidige synsforstyrrelser forbundet med enten injeksjonen eller øyeundersøkelsen. Pasienten skal ikke kjøre bil eller bruke maskiner før synet er tilfredsstillende igjen.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Totalt 3102 pasienter utgjorde sikkerhetspopulasjonen i de åtte fase III-studiene. Av disse ble 2501 pasienter behandlet med den anbefalte dosen på 2 mg.

Det ble sett alvorlige okulære bivirkninger i studieøyet forbundet med injeksjonsprosedyren i færre enn 1 av 1900 intravitreale injeksjoner med aflibercept, og omfattet blindhet, endoftalmitt, netthinnelesning, traumatisk katarakt, katarakt, glasslegemebldning, glasslegemeløsning og økt intraokulært trykk (se pkt. 4.4).

De hyppigst observerte bivirkningene (hos minst 5 % av pasientene behandlet med aflibercept) var konjunktivalblødning (25 %), retinalblødning (11 %), nedsatt synsskarphet (11 %), øyesmerter (10 %), katarakt (8 %), økt intraokulært trykk (8 %), glasslegemeløsning (7 %) og flytende flekker i synsfeltet (7 %).

Bivirkninger i tabellform

Sikkerhetsdataene beskrevet nedenfor inkluderer alle bivirkninger fra de åtte fase III-studiene for indikasjonene våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV som antas å ha mulig årsakssammenheng med injeksjonsprosedyren eller legemidlet.

Bivirkningene er oppført etter organklasser og frekvens ved bruk av følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innen hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Alle rapporterte bivirkninger som oppstod eller ble forverret under behandling hos pasienter i fase III-studier (samlede data fra fase III-studiene for indikasjonene våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV) eller etter markedsføring

Organklassesytem	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Overfølsomhet***
Øyesykdommer	Svært vanlige	Nedsatt synsskarphet, retinalblødning, konjunktivalblødning, øyesmerte
	Vanlige	Rift i retinalt pigmentepitel*, retinal pigmentepitelløsning, degenerering av netthinnen, glasslegemeblødning, katarakt, kortikal katarakt, kjernekatarrakt, subkapsulær katarakt, hornhinneerosjon, hornhinneabrasjon, økt intraokulært trykk, tåkesyn, flytende flekker i synsfeltet, glasslegemeløsning, smerte på injeksjonsstedet, følelse av fremmedlegeme i øyet, økt tåreutskillelse, øyelokkødem, blødning på injeksjonsstedet, punktkeratitt, konjunktival hyperemi, okulær hyperemi
	Mindre vanlige	Endoftalmitt**, netthinneløsning, netthinnerift, iritt, uveitt, iridosyklitt, opasitet i linsen, skader på hornhinnens epitel, irritasjon på injeksjonsstedet, unormal følelse i øyet, øyelokkirritasjon, "flare" i fremre kammer, hornhinneødem
	Sjeldne	Blindhet, traumatisk katarakt, vitritt, hypopyon
	Ikke kjent	Skleritt****

* Tilstander som er kjent å være forbundet med våt AMD. Kun observert i våt AMD-studiene.

** Endoftalmitt, positiv kultur og negativ kultur.

*** Etter markedsføring er det rapportert overfølsomhet, inkludert utslett, kløe, urtikaria og isolerte tilfeller av anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner.

**** Fra rapportering etter markedsføring.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I fase III-studiene med våt AMD var det en økt insidens av konjunktivalblødning hos pasienter som fikk antitrombotiske midler. Denne økte insidensen var tilsvarende for pasienter behandlet med ranibizumab og aflibercept.

Arterielle tromboemboliske hendelser er bivirkninger som kan være forbundet med systemisk VEGF-hemming. Det er en teoretisk risiko for arterielle tromboemboliske hendelser, inkludert slag og myokardinfarkt, etter intravitreal bruk av VEGF-hemmere.

Det ble observert en lav insidens av arterielle tromboemboliske hendelser i kliniske studier med aflibercept hos pasienter med AMD, DME, RVO og myopisk CNV. Det ble ikke sett noen betydelig forskjell på tvers av indikasjonene mellom gruppene behandlet med aflibercept og de respektive gruppene de ble sammenlignet med.

Som for alle terapeutiske proteiner kan det utvikles immunogenitet ved bruk av Baiama.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske studier er doser på opptil 4 mg i månedlige intervaller blitt brukt og i isolerte tilfeller har det forekommet overdoser med 8 mg.

Overdosering med økt injeksjonsvolum kan øke det intraokulære trykket. Ved overdose skal derfor det intraokulære trykket overvåkes, og hvis det anses som nødvendig av behandlende lege, skal adekvat behandling innledes (se pkt. 6.6).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Øyemidler / Antineovaskulariserende midler
ATC-kode: S01L A05

Aflibercept er et rekombinant fusjonsprotein som består av deler av ekstracellulære domener av human VEGF-reseptor 1 og -2, koblet til Fc-delen av humant IgG1.

Aflibercept er produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved bruk av rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept virker som en løselig "lokke"-reseptor som binder VEGF-A og placentale vekstfaktor (PIGF) med høyere affinitet enn deres naturlige reseptorer, og kan dermed hemme bindingen og aktiveringen av disse beslektede VEGF-reseptorene.

Baiama er et biotilsvarende ("biosimilar") legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency)
<https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Vaskulær endotelial vekstfaktor-A (VEGF-A) og placentale vekstfaktor (PIGF) tilhører VEGF-familien av angiogene faktorer som kan virke som potente mitogene, kjemotaktiske og vaskulære permeabilitetsfaktorer for endotelceller. VEGF virker via to tyrosinkinaserreseptorer, VEGFR-1 og VEGFR-2, som finnes på overflaten av endotelceller. PIGF bindes kun til VEGFR-1, som også finnes på overflaten av leukocytter. For høy aktivering av disse reseptorene av VEGF-A kan føre til patologisk neovaskularisering og for høy vaskulær permeabilitet. PIGF kan synergere med VEGF-A i disse prosessene, og er også kjent for å fremme leukocytinfiltrering og vaskulær inflammasjon.

Farmakodynamiske effekter

Våt AMD

Våt AMD kjennetegnes ved patologisk koroidal neovaskularisering (CNV). Lekkasje av blod og væske fra CNV kan forårsake fortykkelse av retina eller retinalt ødem og/eller sub-/intraretinal blødning, noe som fører til tap av synsskarphet.

Hos pasienter behandlet med aflibercept (én injeksjon per måned i 3 påfølgende måneder, etterfulgt av én injeksjon annenhver måned) ble sentral netthinnettykkelse (CRT) redusert like etter at behandling var innledet, og gjennomsnittlig størrelse på CNV-lesjon ble redusert, noe som samsvarer med resultatene som er sett med ranibizumab 0,5 mg hver måned.

I VIEW1-studien var det en gjennomsnittlig reduksjon i CRT målt ved optisk koherens tomografi (OCT) (-130 og -129 mikrometer i uke 52 for gruppen som fikk henholdsvis aflibercept 2 mg annenhver måned og ranibizumab 0,5 mg hver måned). Også i uke 52 var det gjennomsnittlige reduksjoner i CRT i VIEW2-studien målt ved OCT (-149 og -139 mikrometer for gruppen som fikk

henholdsvis aflibercept 2 mg annenhver måned og ranibizumab 0,5 mg hver måned). Reduksjonen av størrelsen av CNV-lesjonen og CRT ble vanligvis opprettholdt i studienes andre år.

ALTAIR-studien utført hos japanske pasienter med ikke tidligere behandlet våt AMD viste tilsvarende resultater som VIEW-studiene med initielt månedlige injeksjoner med 2 mg aflibercept i 3 måneder, etterfulgt av én injeksjon etter ytterligere 2 måneder og deretter et "treat-and-extend"-doseringsregime med ulike injeksjonsintervaller (intervallet justeres med to eller fire uker) med opptil maksimalt 16 ukers intervall i henhold til forhåndsspesifiserte kriterier. I uke 52 var gjennomsnittlig reduksjon i CRT målt ved OCT på -134,4 og -126,1 mikrometer i gruppene som ble justert med henholdsvis to uker og fire uker. Andelen pasienter uten væske på OCT i uke 52 var 68,3 % og 69,1 % i gruppene som ble justert med henholdsvis to uker og fire uker. Reduksjonen i CRT ble generelt opprettholdt i begge behandlingsarmene i ALTAIR-studiens andre år.

ARIES-studien ble designet for å undersøke "non-inferiority" for et "treat-and-extend"-doseringsregime med aflibercept 2 mg som ble innledet umiddelbart etter administrering av 3 initielle månedlige injeksjoner og en ytterligere injeksjon etter 2 måneder vs. et "treat-and-extend"-doseringsregime som ble innledet etter ett års behandling. For pasientene som hadde behov for en hyppigere dosering enn hver åttende uke (Q8) minst én gang i løpet av studien, forble CRT høyere. Gjennomsnittlig reduksjon i CRT fra baseline til uke 104 var -160,4 mikrometer, og var sammenlignbar med CRT hos de pasientene som ble behandlet hver åttende uke (Q8) eller med mindre hyppigere intervaller.

Makulaødem sekundært til CRVO og BRVO

Ved CRVO og BRVO oppstår retinal iskemi og signaliserer frigjøring av VEGF, som destabiliserer de okkluderende celleforbindelsene, og fremmer proliferasjon av endotelceller. Oppregulering av VEGF er forbundet med nedbryting av blod-retinabarrieren, økt vaskulær permeabilitet, retinaødem og neovaskulariseringskomplikasjoner.

Hos pasienter behandlet med 6 påfølgende månedlige injeksjoner med aflibercept 2 mg ble det observert en jevn, rask og kraftig morfologisk respons (målt ved forbedring i gjennomsnittlig CRT). I uke 24 var reduksjonen i CRT statistisk bedre enn kontrollen i alle de tre studiene (COPERNICUS i CRVO: -457 vs. -145 mikrometer, GALILEO i CRVO: -449 vs. -169 mikrometer, VIBRANT i BRVO: -280 vs. -128 mikrometer). Denne reduksjonen i CRT fra baseline ble opprettholdt til slutten av hver studie, uke 100 i COPERNICUS, uke 76 i GALILEO og uke 52 i VIBRANT.

Diabetisk makulaødem

Diabetisk makulaødem oppstår som følge av diabetisk retinopati og karakteriseres av økt vasopermeabilitet og skade på netthinnens kapillærer, noe som kan resultere i tap av synsskarphet. Hos pasienter behandlet med aflibercept, der de fleste var klassifisert med diabetes type II, ble det sett en rask og kraftig respons i morfologi (CRT, DRSS-nivå).

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene ble det sett en statistisk signifikant større gjennomsnittlig reduksjon i CRT fra baseline til uke 52 hos pasienter som ble behandlet med aflibercept enn i laserkontrollgruppen, med henholdsvis -192,4 og -181,3 mikrometer i 2Q8 aflibercept-gruppene, og -66,2 og -73,3 mikrometer i kontrollgruppene. I uke 100 i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene var reduksjonen opprettholdt med henholdsvis -195,8 og -191,1 mikrometer i 2Q8 aflibercept-gruppene og -85,7 og -83,9 mikrometer i kontrollgruppene.

I VIVID^{DME} og VISTA^{DME} ble en ≥ 2 -trinns bedring i DRSS (Diabetic Retinopathy Severity Score) vurdert etter forhåndsspesifiserte kriterier. DRSS-scoren var gradert hos 73,7 % av pasientene i VIVID^{DME} og 98,3 % av pasientene i VISTA^{DME}. I uke 52 ble det sett en ≥ 2 -trinns bedring i DRSS på 27,7 % og 29,1 % i aflibercept 2Q8-gruppene, og 7,5 % og 14,3 % i kontrollgruppene. I uke 100 var prosentandelene henholdsvis 32,6 % og 37,1 % i aflibercept 2Q8-gruppene og 8,2 % og 15,6 % i kontrollgruppene.

VIOLET-studien sammenlignet tre forskjellige doseringsregimer med aflibercept 2 mg for behandling av DME etter minst ett års behandling ved faste intervaller, der behandling ble initiert med 5 påfølgende månedlige doser etterfulgt av dosering hver 2. måned. Ved uke 52 og uke 100 av studien, dvs. andre og tredje år med behandling, var de gjennomsnittlige endringene i CRT klinisk tilsvarende for «treat-and-extend» (2T&E), *pro re nata* (2PRN) og 2Q8, henholdsvis -2,1, 2,2 og -18,8 mikrometer ved uke 52 og 2,3, -13,9 og -15,5 mikrometer ved uke 100.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) er en vanlig årsak til synstap hos voksne med patologisk myopi. Det utvikles som en sårtilhelingsmekanisme som en følge av rupturer i Bruchs membran og er den hendelsen som kan gi størst skade på synet ved patologisk myopi.

Hos pasienter som ble behandlet med aflibercept i MYRROR-studien (én injeksjon gitt ved behandlingsstart, med ytterligere injeksjoner gitt ved vedvarende sykdom eller tilbakefall), ble CRT redusert kort tid etter at behandlingen ble innledet, i favør av aflibercept ved uke 24 (-79 mikrometer og -4 mikrometer for henholdsvis behandlingsgruppen med aflibercept 2 mg og kontrollgruppen). Dette ble opprettholdt til og med uke 48. I tillegg ble gjennomsnittlig størrelse av CNV-lesjoner redusert.

Klinisk effekt og sikkerhet

Våt AMD

Sikkerhet og effekt av aflibercept ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, multisenterstudier med aktiv kontroll hos pasienter med våt AMD (VIEW1 og VIEW2), der totalt 2412 pasienter ble behandlet og vurdert med hensyn til effekt (1817 med aflibercept). Pasientene var i alderen 49 til 99 år, med en gjennomsnittsalder på 76 år. I disse kliniske studiene var ca. 89 % (1616/1817) av pasientene som ble randomisert til aflibercept-behandling 65 år eller eldre, og ca. 63 % (1139/1817) var 75 år eller eldre. I hver studie ble pasientene tilfeldig tildelt 1 av 4 doseringsregimer i forholdet 1:1:1:1:

- 1) aflibercept administrert som 2 mg hver 8. uke etter 3 innledende månedlige doser (aflibercept 2Q8)
- 2) aflibercept administrert som 2 mg hver 4. uke (aflibercept 2Q4)
- 3) aflibercept administrert som 0,5 mg hver 4. uke (aflibercept 0,5Q4)
- 4) ranibizumab administrert som 0,5 mg hver 4. uke (ranibizumab 0,5Q4).

I det andre året av studiene fikk pasientene fortsatt dosen som de opprinnelig ble randomisert til, men etter et modifisert doseringsskjema ut fra resultater på syn og anatomi, med et maksimalt doseringsintervall på 12 uker som definert i protokollen.

I begge studiene var det primære endepunktet for effekt andelen av pasienter i per-protokoll-populasjonen som opprettholdt synet, dvs. tap av <15 bokstaver av synsskarphet i uke 52 fra baseline.

I VIEW1-studien opprettholdt 95,1 % av pasientene i aflibercept 2Q8-gruppen synet i uke 52, sammenlignet med 94,4 % av pasientene i ranibizumab 0,5Q4-gruppen. I VIEW2-studien opprettholdt 95,6 % av pasientene i aflibercept 2Q8-gruppen synet i uke 52, sammenlignet med 94,4 % av pasientene i ranibizumab 0,5Q4-gruppen. I begge studiene ble det vist at aflibercept var "non-inferior" og klinisk ekvivalent med ranibizumab 0,5Q4-gruppen.

Detaljerte resultater fra analysen av sammenslåtte data fra begge studiene er vist i tabell 2 og figur 1 nedenfor.

Tabell 2: Effektresultater i uke 52 (primæranalyse) og uke 96. Sammenslåtte data fra studiene VIEW1 og VIEW2^{B)}

Effektresultater	Aflibercept 2Q8 ^{E)} (aflibercept 2 mg hver 8. uke etter 3 innledende månedlige doser) (N = 607)		Ranibizumab 0,5Q4 (ranibizumab 0,5 mg hver 4. uke) (N = 595)	
	Uke 52	Uke 96	Uke 52	Uke 96
Gjennomsnittlig antall injeksjoner fra baseline	7,6	11,2	12,3	16,5
Gjennomsnittlig antall injeksjoner fra uke 52 til 96		4,2		4,7
Andel pasienter med tap av < 15 bokstaver fra baseline (PPS ^{A)})	95,33 % ^{B)}	92,42 %	94,42 % ^{B)}	91,60 %
Forskjell ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	0,9 % (-1,7, 3,5) ^{F)}	0,8 % (-2,3, 3,8) ^{F)}		
Gjennomsnittlig endring i BCVA, målt med ETDRS ^{A)} bokstavscore fra baseline	8,40	7,62	8,74	7,89
Forskjell i LS ^{A)} gjennomsnittlig endring (ETDRS-bokstaver) ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-0,32 (-1,87, 1,23)	-0,25 (-1,98, 1,49)		
Andel pasienter med forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Forskjell ^{C)} (95 % KI) ^{D)}	-1,5 % (-6,8, 3,8)	1,8 % (-3,5, 7,1)		

^{A)} BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA

PPS: Per-protokoll-populasjon

^{B)} Fullt analysesett (Full Analysis Set, FAS), siste observasjon (Last Observation Carried Forward, LOCF) for alle analyser bortsett fra andelen pasienter som opprettholdt synsskarphet i uke 52 i henhold til PPS

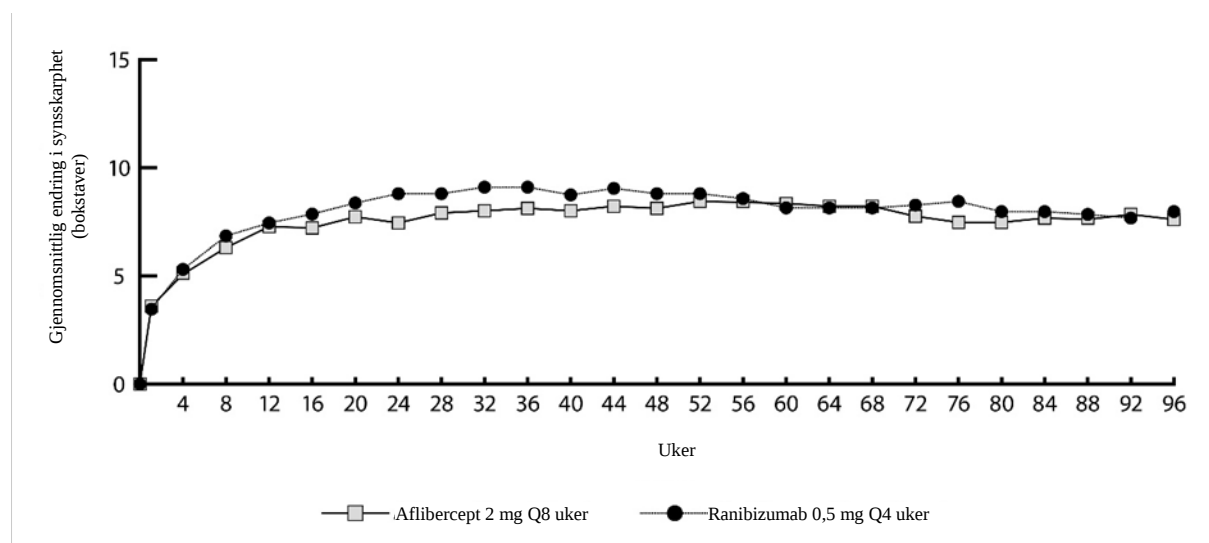
^{C)} Forskjellen er verdien i aflibercept-gruppen minus verdien i ranibizumab-gruppen. En positiv verdi er i favør av aflibercept.

^{D)} Konfidensintervall (KI) beregnet ved tilnærming til normalfordeling

^{E)} Etter innledende behandling med tre månedlige doser

^{F)} Et konfidensintervall som ligger helt over -10 % indikerer "non-inferiority" for aflibercept sammenlignet med ranibizumab

Figur 1. Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 96 for sammenslåtte data fra studiene View1 og View2



I analysen av sammenslåtte data fra VIEW1 og VIEW2 ble det vist at aflibercept førte til klinisk betydningsfulle endringer fra baseline i prespesifisert sekundært endepunkt for effekt, spørreskjemaet National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25), uten forskjeller fra ranibizumab av klinisk betydning. Omfanget av disse endringene samsvarer med det som er sett i publiserte studier, og som tilsvarer en forbedring på 15 bokstaver i BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

I det andre året av studiene ble effekten generelt opprettholdt til og med den siste vurderingen i uke 96, og 2-4 % av pasientene hadde behov for alle injeksjonene på månedlig basis, og en tredjedel av pasientene hadde behov for minst én injeksjon med et injeksjonsintervall på kun én måned.

Reduksjoner i gjennomsnittlig CNV-område var tydelig i alle dosegrupper i begge studiene.

Effektresultater i alle evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, kjønn, rase, synsskarphet ved baseline, lesjonstype, lesjonsstørrelse) i hver studie og i analysen av sammenslåtte data samsvarte med resultatene i de samlede populasjonene.

ALTAIR var en 96 ukers multisenter, randomisert, åpen studie med 247 japanske pasienter med ikke tidligere behandlet våt AMD, designet for å vurdere effekt og sikkerhet av aflibercept med et “treat-and-extend”-doseringsregime med to ulike justeringer av intervallet (to uker og fire uker).

Alle pasientene fikk månedlige doser med 2 mg aflibercept i 3 måneder, etterfulgt av én injeksjon etter ytterligere et intervall på 2 måneder. I uke 16 ble pasientene randomisert 1:1 i to behandlingsgrupper: 1) aflibercept “treat-and-extend”-doseringsregime med justeringer av intervallet på to uker og 2) aflibercept “treat-and-extend”-doseringsregime med justeringer av intervallet på fire uker. Forlengelse eller redusering av injeksjonsintervallet ble bestemt basert på kriterier for syn og/eller anatomi, som var definert i protokollen med et maksimalt injeksjonsintervall på 16 uker for begge gruppene.

Det primære endepunktet for effekt var gjennomsnittlig endring i BCVA fra baseline til uke 52. De sekundære endepunktene for effekt var andelen av pasienter som ikke tapte ≥ 15 bokstaver og andelen av pasienter som oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA fra baseline til uke 52.

I uke 52 oppnådde pasienter i “treat-and-extend”-armen med justeringer på to uker en gjennomsnittlig forbedring på 9,0 bokstaver fra baseline sammenlignet med 8,4 bokstaver for pasienter i gruppen med justeringer på fire uker [LS gjennomsnittlig endring i bokstaver (95 % KI): -0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Andelen pasienter som ikke tapte ≥ 15 bokstaver i de to behandlingsarmene var tilsvarende (96,7 % i gruppen med justeringer på to uker og 95,9 % i gruppen med justeringer på fire uker). Andelen pasienter som oppnådde en forbedring på ≥ 15 bokstaver i uke 52 var 32,5 % i gruppen

med justeringer på to uker og 30,9 % i gruppen med justeringer på fire uker. Andelen pasienter som forlenget injeksjonsintervallet til 12 uker eller mer var 42,3 % i gruppen med justeringer på to uker og 49,6 % i gruppen med justeringer på fire uker. I tillegg ble intervallet forlenget til 16 uker hos 40,7 % av pasientene i gruppen med justeringer på fire uker. Ved siste legebesøk før uke 52 ble neste planlagte injeksjon satt opp med et intervall på 12 uker eller mer hos 56,8 % og 57,8 % av pasientene i gruppen med justeringer på henholdsvis to og fire uker.

I det andre året av studien ble effekten generelt opprettholdt til og med siste vurdering i uke 96. Gjennomsnittlig forbedring fra baseline var på 7,6 bokstaver i gruppen som ble justert med to uker og 6,1 bokstaver i gruppen som ble justert med fire uker. Andelen pasienter som forlenget injeksjonsintervallet til 12 uker eller mer var 56,9 % i gruppen som ble justert med to uker og 60,2 % i gruppen som ble justert med fire uker. Ved siste legebesøk før uke 96 ble neste planlagte injeksjon satt opp med et intervall på 12 uker eller mer hos 64,9 % og 61,2 % av pasientene i gruppen som ble justert med henholdsvis to og fire uker. I løpet av det andre behandlingsåret fikk pasientene i gjennomsnitt 3,6 og 3,7 injeksjoner i gruppen som ble justert med henholdsvis to og fire uker. I løpet av behandlingsperioden på to år fikk pasientene i gjennomsnitt 10,4 injeksjoner.

Okulær og systemisk sikkerhetsprofil var tilsvarende sikkerheten som er sett i de pivotale studiene VIEW1 og VIEW2.

ARIES var en 104-ukers randomisert, åpen multisenterstudie med aktiv kontroll med 269 pasienter. Pasientene hadde ikke tidligere fått behandling for våt AMD, og studien var designet for å undersøke "non-inferiority" med hensyn på effekt, samt sikkerhet ved et "treat-and-extend"-doseringsregime som ble innledet etter administrering av doser i 3 initielle månedlige injeksjoner etterfulgt av en forlengelse til 2 måneders behandlingsintervall vs. et "treat-and-extend"-doseringsregime som ble innledet etter det første året med behandling.

I ARIES-studien ble det også undersøkt om prosentandelen pasienter som, basert på utprøvers avgjørelse, hadde behov for hyppigere behandling enn hver 8. uke. 62 av 269 pasienter fikk hyppigere behandling minst én gang i løpet av studien. Disse pasientene fortsatte i studien og fikk behandling i henhold til utprøvers beste kliniske skjønn, men ikke hyppigere enn hver 4. uke, og behandlingsintervallene kunne senere forlenges. Gjennomsnittlig behandlingsintervall etter at det ble bestemt at de skulle få hyppigere behandling var 6,1 uker. BCVA i uke 104 var redusert hos pasienter som hadde behov for mer intensiv behandling minst én gang i løpet av studien sammenlignet med pasienter som ikke hadde dette behovet, og gjennomsnittlig BCVA fra baseline på slutten av studien var $+2,3 \pm 15,6$ bokstaver. Blant pasientene som ble behandlet hyppigere beholdt 85,5 % synet, dvs. tapte færre enn 15 bokstaver, og 19,4 % oppnådde en forbedring på 15 bokstaver eller mer. Sikkerhetsprofilene til pasientene som ble behandlet hyppigere enn hver 8. uke var sammenlignbare med sikkerhetsdata i VIEW 1 og VIEW 2.

Makulaødem sekundært til CRVO

Sikkerhet og effekt av aflibercept ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde multisenterstudier med simulert kontroll hos pasienter med makulaødem sekundært til CRVO (COPERNICUS og GALILEO), der totalt 358 pasienter ble behandlet og vurdert med hensyn til effekt (217 med aflibercept). Pasientene var i alderen 22-89 år med en gjennomsnittsalder på 64 år. I CRVO-studiene var ca. 52 % (112/217) av pasientene som ble randomisert til aflibercept-behandling 65 år eller eldre, og ca. 18 % (38/217) var 75 år eller eldre. I begge studiene ble pasientene tilfeldig fordelt i et 3:2 forhold til enten 2 mg aflibercept administrert hver 4. uke (2Q4) eller til kontrollgruppen som fikk simulerte injeksjoner hver 4. uke med totalt 6 injeksjoner.

Etter 6 påfølgende månedlige injeksjoner fikk pasientene kun behandling hvis de oppfylte de forhåndsspesifiserte behandlingskriteriene, bortsett fra pasienter i kontrollgruppen i GALILEO-studien som fortsatte å få simulerte injeksjoner (kontroll til kontroll) inntil uke 52. Fra og med dette tidspunktet ble samtlige pasienter behandlet hvis de forhåndsspesifiserte kriteriene var oppfylt.

I begge studiene var det primære endepunktet for effekt andelen av pasienter som oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA ved uke 24 sammenlignet med baseline. En sekundær effektvariabel var endring i synsskarphet ved uke 24 sammenlignet med baseline.

Forskjellen mellom behandlingsgruppene var statistisk signifikant i favør av aflibercept i begge studiene. Maksimal forbedring av synsskarphet ble oppnådd ved 3. måned med etterfølgende stabilisering av synsskarphet og CRT inntil 6 måneder. Den statistisk signifikante forskjellen ble opprettholdt til og med uke 52.

Detaljerte resultater fra analysen av begge studiene er vist i tabell 3 og figur 2 under.

Tabell 3: Effektresultater ved uke 24, uke 52 og uke 76/100 (Fullt analysesett med LOCF^{C)}) i COPERNICUS- og GALILEO-studiene

Effektresultater	COPERNICUS						GALILEO					
	24 uker		52 uker		100 uker		24 uker		52 uker		76 uker	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 114)	Kontroll (N = 73)	Aflibercept 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E)} (N = 73)	Aflibercept ^{F)} 2 mg (N = 114)	Kontroll ^{E,F)} (N = 73)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibercept 2 mg (N = 103)	Kontroll (N = 68)	Aflibercept ^{G)} 2 mg (N = 103)	Kontroll ^{G)} (N = 68)
Andel pasienter med forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4 %
Vektet forskjell ^{A,B,E)} (95 % KI) p-verdi	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	
Gjennomsnittlig endring i BCVA ^{C)} målt ved ETDRS ^{C)} bokstavscore fra baseline (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)
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{A,C,D, E)} (95 % KI) p-verdi	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) Forskjellen er aflibercept 2 mg Q4 uker minus kontroll

B) Forskjellen og konfidensintervallet (KI) beregnes ved Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justert for region (Amerika vs. resten av verden for COPERNICUS og Europa vs. Asia/Stillehavet for GALILEO) og baseline BCVA kategori (> 20/200 og $\leq$ 20/200)

C) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: Standard deviation (Standardavvik)

LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA

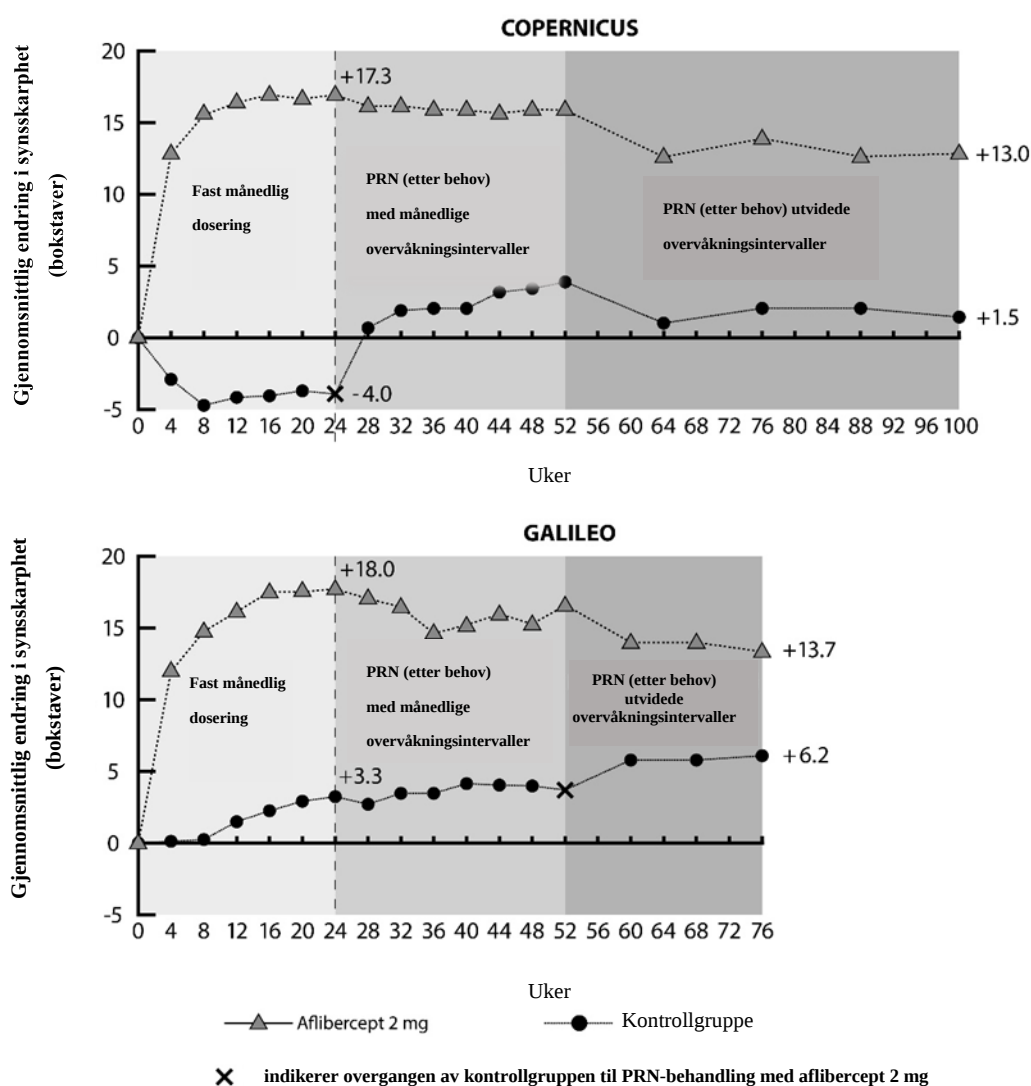
D) Forskjell i gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) og konfidensintervall (KI) basert på ANCOVA-modell med faktorbehandlingsgruppe, region (Amerika vs. resten av verden for COPERNICUS og Europa vs. Asia/Stillehavet for GALILEO) og baseline BCVA-kategori (> 20/200 og $\leq$ 20/200)

E) I COPERNICUS-studien fikk kontrollgruppen aflibercept etter behov så ofte som hver 4. uke fra uke 24 til uke 52; pasientene gikk til kontroll hver 4. uke.

F) I COPERNICUS-studien fikk både kontrollgruppen og aflibercept 2 mg-pasienter aflibercept 2 mg etter behov så ofte som hver 4. uke fra uke 52 til uke 96; pasientene gikk til obligatoriske, kvartalsvise kontroller, men kunne gå så ofte som hver 4. uke ved behov.

G) I GALILEO-studien fikk kontrollgruppen og aflibercept 2 mg-pasienter aflibercept etter behov hver 8. uke fra uke 52 til uke 68; pasientene gikk til obligatoriske kontroller hver 8. uke.

Figur 2: Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 76/100 per behandlingsgruppe for COPERNICUS- og GALILEO-studiene (Fullt analysesett)



I GALILEO hadde 86,4 % (n = 89) i aflibercept-gruppen og 79,4 % (n = 54) i gruppen som fikk simulert behandling, CRVO med perfusjon ved baseline. Ved uke 24 var prosentandelen 91,8 % (n = 89) i aflibercept-gruppen og 85,5 % (n = 47) i gruppen som fikk simulert behandling. Disse forholdene var opprettholdt ved uke 76, med 84,3 % (n = 75) i aflibercept-gruppen og 84,0 % (n = 42) i gruppen som fikk simulert behandling.

I COPERNICUS hadde 67,5 % (n = 77) i aflibercept-gruppen og 68,5 % (n = 50) i gruppen som fikk simulert behandling, CRVO med perfusjon ved baseline. Ved uke 24 var prosentandelen 87,4 % (n = 90) i aflibercept-gruppen og 58,6 % (n = 34) i gruppen som fikk simulert behandling. Disse forholdene var opprettholdt ved uke 100, med 76,8 % (n = 76) i aflibercept-gruppen og 78 % (n = 39) i gruppen som fikk simulert behandling. Pasienter i gruppen som fikk simulert behandling var berettiget til behandling med aflibercept fra uke 24.

De positive effektene av aflibercept-behandling på synsfunksjonen var lik i subgruppene av pasienter med og uten perfusjon ved baseline. Behandlingseffekter i andre evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, kjønn, rase, synsskarphet ved baseline, varighet av CRVO) i hver studie var generelt i samsvar med resultatene i generelle populasjoner.

I kombinerte dataanalyser av GALILEO og COPERNICUS viste aflibercept endringer av klinisk betydning fra baseline på sekundært forhåndsspesifisert effektendepunkt, National Eye Institute Visual

Function Questionnaire (NEI VFQ-25). Størrelsen av disse endringene var like de som er sett i publiserte studier, som tilsvarte en forbedring på 15 bokstaver i Best Corrected Visual Activity (BCVA).

Makulaødem sekundært til BRVO

Sikkerhet og effekt av aflibercept ble vurdert i en randomisert, dobbeltblindet, multisenterstudie med aktiv kontroll hos pasienter med makulaødem sekundært til BRVO (VIBRANT), som omfattet hemiretinal veneokklusjon. Totalt 181 pasienter ble behandlet og vurdert med hensyn til effekt (91 med aflibercept). Pasientene var i alderen 42-94 år med en gjennomsnittsalder på 65 år. I BRVO-studien var ca. 58 % (53/91) av pasientene som ble randomisert til aflibercept-behandling 65 år eller eldre, og ca. 23 % (21/91) var 75 år eller eldre. I studien ble pasientene tilfeldig fordelt i et 1:1-forhold til enten 2 mg aflibercept administrert hver 8. uke etter 6 innledende månedlige injeksjoner eller fotokoagulasjon med laser administrert ved baseline (laserkontrollgruppe). Pasientene i laserkontrollgruppen kunne få ytterligere fotokoagulasjon med laser (kalt "rescue"-laserbehandling) fra uke 12, med et minimumsintervall på 12 uker. Basert på forhåndsspesifiserte kriterier, kunne pasienter i lasergruppen få "rescue"-behandling med 2 mg aflibercept fra uke 24, administrert hver 4. uke i 3 måneder, deretter hver 8. uke.

I VIBRANT-studien var det primære endepunktet for effekt andelen av pasienter som oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver i BCVA ved uke 24 sammenlignet med baseline, og aflibercept-gruppen var bedre enn laserkontrollgruppen.

Et sekundært effektendepunkt var endring i synsskarphet ved uke 24 sammenlignet med baseline, og dette var statistisk signifikant i favør av aflibercept i VIBRANT-studien. Det ble raskt oppnådd forbedret syn, med en topp i 3. måned, og denne effekten ble opprettholdt inntil 12. måned.

I lasergruppen fikk 67 pasienter "rescue"-behandling med aflibercept fra uke 24 (aktiv kontroll/gruppen med 2 mg aflibercept). Dette førte til en forbedring i synsskarphet med ca. 5 bokstaver fra uke 24 til 52.

Detaljerte resultater fra analysen av VIBRANT-studien er vist i tabell 4 og figur 3 nedenfor.

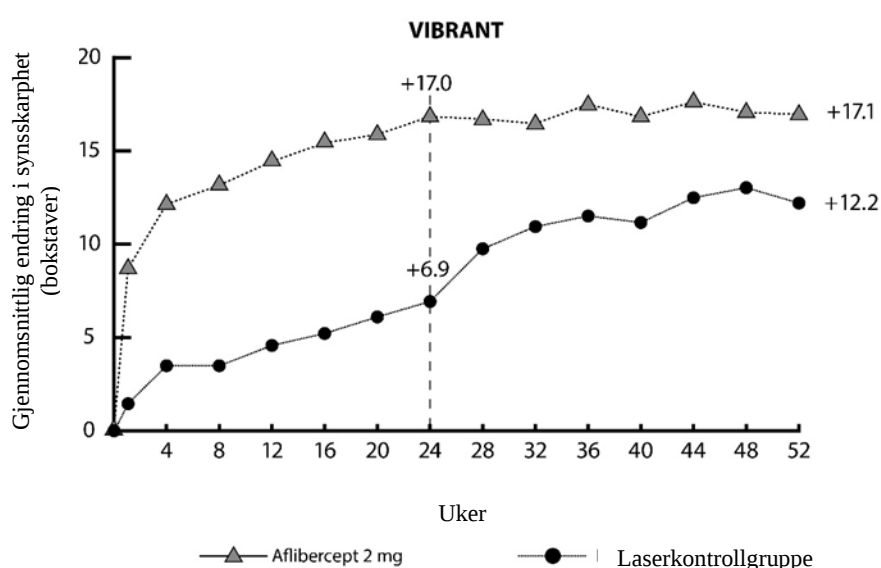
Tabell 4: Effekresultater ved uke 24 og uke 52 (Fullt analysesett med LOCF) i VIBRANT-studien

Effekresultater	VIBRANT			
	24 uker		52 uker	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	Aktiv kontroll (laser) (N = 90)	Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91) ^{D)}	Aktiv kontroll (laser)/ Aflibercept 2mg ^{E)} (N = 90)
Andel pasienter med forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Vektet forskjell ^{A,B)} (%) (95 % KI) p-verdi	26,6 % (13,0, 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0, 30,5) p = 0,0296	
Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS bokstavscore fra baseline (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{A,C)} (95 % KI) p-verdi	10,5 (7,1, 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7, 8,7) p = 0,0035 ^{F)}	

^{A)} Forskjellen er aflibercept 2 mg Q4 uker minus laserkontroll

- B) Forskjellen og 95 % KI beregnes ved Mantel-Haenszel vektleggingsskjema justert for region (Nord-Amerika vs. Japan) og baseline BCVA-kategori ($> 20/200$ og $\leq 20/200$)
- C) Forskjell i gjennomsnittlig LS og 95 % KI, basert på ANCOVA-modell med behandlingsgruppe, baseline BCVA-kategori ($> 20/200$ og $\leq 20/200$) og region (Nord-Amerika vs. Japan) som fastlagte parametere og baseline BCVA som kovariat.
- D) Fra uke 24 ble injeksjonsintervallet i aflibercept-gruppen forlenget for alle individene fra 4 til 8 uker i løpet av uke 48.
- E) Fra uke 24 kunne individer fra lasergruppen motta "rescue"-behandling med aflibercept, dersom de oppfylte minst et av de forhåndsspesifiserte kriteriene. Totalt mottok 67 individer i denne gruppen "rescue"-behandling med aflibercept. Det fastsatte regimet for "rescue"-behandling med aflibercept var tre ganger 2 mg aflibercept hver 4. uke etterfulgt av injeksjoner hver 8. uke.
- F) Nominell p-verdi

Figur 3: Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS bokstavscore fra baseline til uke 52 i VIBRANT-studien.



Ved baseline var andelen av pasienter med perfusjon i aflibercept- og lasergruppen henholdsvis 60 % og 68 %. Ved uke 24 var disse andelenene henholdsvis 80 % og 67 %. I aflibercept-gruppen var andelen av pasienter med perfusjon opprettholdt ut uke 52. I lasergruppen, der pasienter var berettiget "rescue"-behandling med aflibercept fra uke 24, økte andelen pasienter med perfusjon til 78 % i løpet av uke 52.

Diabetisk makulaødem

Sikkerhet og effekt av aflibercept ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde, multisenterstudier med aktiv kontroll med pasienter med DME (VIVID^{DME} og VISTA^{DME}). Totalt ble 862 pasienter behandlet og vurdert med hensyn til effekt, 576 med aflibercept. Pasientene var i alderen 23-87 år med en gjennomsnittsalder på 63 år. I DME-studiene var ca. 47 % (268/576) av pasientene som ble randomisert til aflibercept-behandling 65 år eller eldre, og ca. 9 % (52/576) var 75 år eller eldre. De fleste av pasientene i begge studiene hadde diabetes type II.

I begge studiene ble pasientene tilfeldig fordelt i et 1:1:1-forhold til 1 av 3 doseringsregimer:

- 1) aflibercept administrert som 2 mg hver 8. uke etter 5 innledende månedlige injeksjoner (aflibercept 2Q8)
- 2) aflibercept administrert som 2 mg hver 4. uke (aflibercept 2Q4), og
- 3) fotokoagulasjon med laser på makula (aktiv kontroll).

Fra uke 24 var pasienter som oppfylte forhåndsspesifisert grense for synstap, kvalifiserte til å få ytterligere behandling: pasienter i aflibercept-gruppene kunne få laser, og pasienter i kontrollgruppen kunne få aflibercept.

I begge studiene var det primære effektendepunktet gjennomsnittlig endring i BCVA ved uke 52 sammenlignet med baseline, og både aflibercept 2Q8- og aflibercept 2Q4-gruppen viste statistisk signifikans og var bedre enn kontrollgruppen. Denne effekten ble opprettholdt til og med uke 100.

Detaljerte resultater fra analysen av VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene er vist i tabell 5 og figur 4 nedenfor.

Tabell 5: Effekteresultater ved uke 52 og uke 100 (Fullt analysesett med LOCF) i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene

Effekteresultater	VIVID ^{DME}						VISTA ^{DME}					
	52 uker			100 uker			52 uker			100 uker		
	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontroll (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 135)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136)	Aktiv kontroll (laser) (N = 132)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontroll (laser) (N = 154)	Aflibercept 2 mg Q8 ^A (N = 151)	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154)	Aktiv kontroll (laser) (N = 154)
Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS ^E –bokstavscore fra baseline	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{B,C,E} (97,5 % KI)	9,1 (6,3, 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 pasienter med forbedring på ≥ 15 bokstaver fra baseline	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justert forskjell ^{D,C,E} (97,5 % KI)	24 % (13,5, 34,9)	23 % (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 Etter innledende behandling med 5 månedlige injeksjoner

^B Gjennomsnittlig LS og KI er basert på en ANCOVA-modell med baseline BCVA-måling som kovariat og en faktor for behandlingsgruppe. I tillegg var region (Europa/Australia vs. Japan) inkludert som en faktor for VIVID^{DME}, og tidligere myokardinfarkt og/eller korrigert synsskarphet som en faktor for VISTA^{DME}.

^C Forskjell er aflibercept-gruppe minus aktiv kontrollgruppe (laser)

^D Forskjell med konfidensintervall (KI) og statistisk test beregnes ved bruk av Mantel-Haenszel-vektleggingsskjemaet justert etter region (Europa/Australia vs. Japan) for VIVID^{DME} og tidligere myokardinfarkt eller korrigert synsskarphet for VISTA^{DME}

^E BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

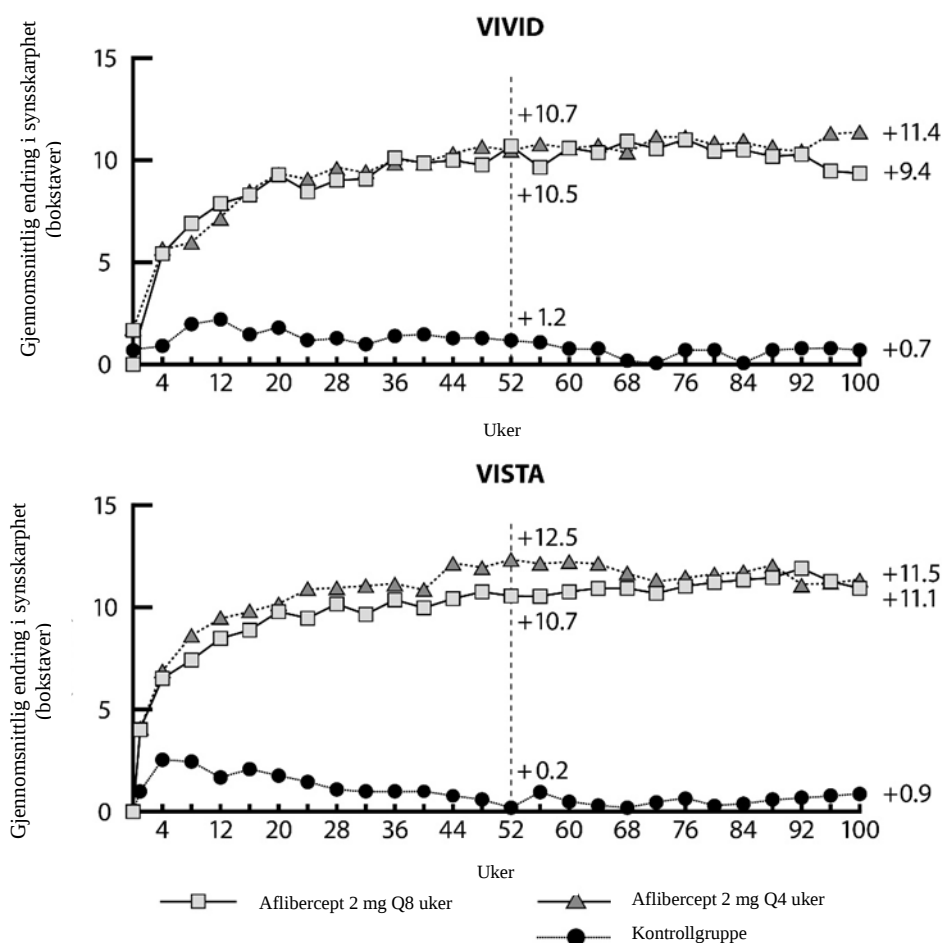
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA

KI: Konfidensintervall

Figur 4: Gjennomsnittlig endring i BCVA målt ved ETDRS-bokstavscore fra baseline til uke 100 i VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene



Behandlingseffekter i evaluerbare undergrupper (f.eks. alder, kjønn, etnisitet, HbA1c ved baseline, synsskarphet ved baseline, tidligere anti-VEGF-behandling) i hver studie og i analysen av sammenslåtte data samsvarer med resultatene for de samlede populasjonene.

I VIVID^{DME}- og VISTA^{DME}-studiene hadde henholdsvis 36 (9 %) og 197 (43 %) av pasientene fått tidligere anti-VEGF-behandling etterfulgt av en periode uten legemidler på 3 måneder eller mer. Behandlingseffekter i undergruppen pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med en VEGF-hemmer, var tilsvarende som hos pasienter som ikke tidligere hadde fått VEGF-hemmer.

Pasienter med bilateral sykdom var kvalifiserte til å få anti-VEGF-behandling i det andre øyet dersom legen vurderte dette som nødvendig. I VISTA^{DME}-studien fikk 217 (70,7 %) av aflibercept-pasientene bilaterale aflibercept-injeksjoner frem til uke 100. I VIVID^{DME}-studien fikk 97 (35,8 %) av aflibercept-pasientene en annen anti-VEGF-behandling i det andre øyet.

I en uavhengig, sammenlignende studie (DRCR.net Protocol T) ble det brukt et fleksibelt doseringsregime basert på kriterier for gjentatt behandling kun basert på OCT og syn. For behandlingsgruppen med aflibercept (n = 224) ved uke 52 resulterte dette behandlingsregimet i at pasienter fikk gjennomsnittlig 9,2 injeksjoner, noe som tilsvarer antall doser som ble administrert i aflibercept 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}, mens total effekt av aflibercept i Protocol T var tilsvarende som i aflibercept 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} og VISTA^{DME}. I Protocol T ble det observert en gjennomsnittlig forbedring på 13,3 bokstaver, der 42 % av pasientene oppnådde en forbedring på minst 15 bokstaver fra baseline. Sikkerhetsresultater viste at den totale forekomsten av okulære og ikke-okulære bivirkninger (inkludert arterielle tromboemboliske hendelser) var sammenlignbar på

tvers av alle behandlingsgruppene i hver av studiene og mellom studiene.

VIOLET, en 100-ukers multisenter, randomisert, åpen aktiv-kontrollert studie hos pasienter med DME, sammenlignet tre forskjellige doseringsregimer med aflibercept 2 mg for behandling av DME etter minst ett års behandling ved faste intervaller, der behandling ble initiert med 5 påfølgende månedlige doser etterfulgt av dosering hver 2. måned. Studien evaluerte "non-inferiority" for aflibercept 2 mg dosert i henhold til et treat-and-extend-regime (2T&E der injeksjonsintervaller ble holdt til minst 8 uker og gradvis utvidet basert på kliniske og anatomiske utfall) og aflibercept 2 mg dosert etter behov (2PRN der pasienter ble observert hver 4. uke og injisert etter behov basert på kliniske og anatomiske utfall), sammenlignet med aflibercept 2 mg dosert hver 8. uke (2Q8) i det andre og tredje behandlingsåret.

Det primære effektendepunktet (endring i BCVA fra baseline til uke 52) var $0,5 \pm 6,7$ bokstaver i 2T&E-gruppen og $1,7 \pm 6,8$ bokstaver i 2PRN-gruppen sammenlignet med $0,4 \pm 6,7$ bokstaver i 2Q8-gruppen, noe som oppnådde statistisk "non-inferiority" ($p < 0,0001$ for begge sammenligninger; NI-margin 4 bokstaver). Endringene i BSVA fra baseline til uke 100 var tilsvarende resultater fra uke 52: $-0,1 \pm 9,1$ bokstaver i 2T&E-gruppen og $1,8 \pm 9,0$ bokstaver i 2PRN-gruppen sammenlignet med $0,1 \pm 7,2$ bokstaver i 2Q8-gruppen.

Det gjennomsnittlige antallet injeksjoner over 100 uker var 12,3, 10,0 og 11,5 for henholdsvis 2Q8fix, 2T&E og 2PRN.

De okulære og systemiske sikkerhetsprofilene i alle tre behandlingsgrupper var tilsvarende de som ble observert i de pivotale studiene VIVID og VISTA.

I 2T&E-gruppen ble trinnvise økninger og reduksjoner opp til utprøverens skjønn. Studien anbefalte trinnvise økninger på 2 uker.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Sikkerhet og effekt av aflibercept ble vurdert i en randomisert, dobbeltblind multisenterstudie med simulert kontroll hos tidligere ubehandlede asiatiske pasienter med myopisk CNV. Totalt ble 121 pasienter behandlet og vurdert med hensyn til effekt (90 med aflibercept). Pasientene var i alderen 27 til 83 år med en gjennomsnittsalder på 58 år. I myopisk CNV-studien var ca. 36 % (33/91) av pasientene som ble randomisert til aflibercept-behandling 65 år eller eldre, og ca. 10 % (9/91) var 75 år eller eldre.

Pasienter ble tilfeldig fordelt i forholdet 3:1 og fikk enten 2 mg aflibercept intravitrealt eller simulerte injeksjoner én gang ved studiestart, med ytterligere injeksjoner hver måned ved vedvarende sykdom eller tilbakefall frem til uke 24, da det primære endepunktet ble vurdert. I uke 24 var pasientene som innledningsvis var randomisert til simulerte injeksjoner kvalifisert til å få den første dosen med aflibercept. Etter dette var pasientene i begge gruppene kvalifisert til å få ytterligere injeksjoner ved vedvarende sykdom eller tilbakefall.

I uke 24 var forskjellen mellom behandlingsgruppene statistisk signifikant i favør av aflibercept for det primære endepunktet (endring i BCVA) og det bekreftende sekundære endepunktet for effekt (andel pasienter som økte med 15 bokstaver i BCVA), sammenlignet med baseline. Forskjellene for begge endepunktene ble opprettholdt til og med uke 48.

Detaljerte resultater fra analysen i MYRROR-studien er angitt i tabell 6 og figur 5 nedenfor.

Tabell 6: Effektresultater ved uke 24 (primæranalyse) og uke 48 i MYRROR-studien (fullt analysesett med LOCF^{A)})

Effektresultater	MYRROR			
	24 uker		48 uker	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Simulert behandling (N = 31)	Aflibercept 2 mg (N = 90)	Simulert behandling/Aflibercept 2 mg (N = 31)
Gjennomsnittlig endring i BCVA ^{B)} målt ved ETDRS bokstavscore fra baseline (SD) ^{B)}	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Forskjell i gjennomsnittlig LS ^{C,D,E)} (95 % KI)	14,1 (10,8, 17,4)		9,5 (5,4, 13,7)	
Andel pasienter med forbedring på >15 bokstaver fra baseline	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Vektet forskjell ^{D,F)} (95 % KI)	29,2 % (14,4, 44,0)		21,0 % (1,9, 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Best Corrected Visual Acuity (Optimalt korrigert synsskarphet)

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standardavvik

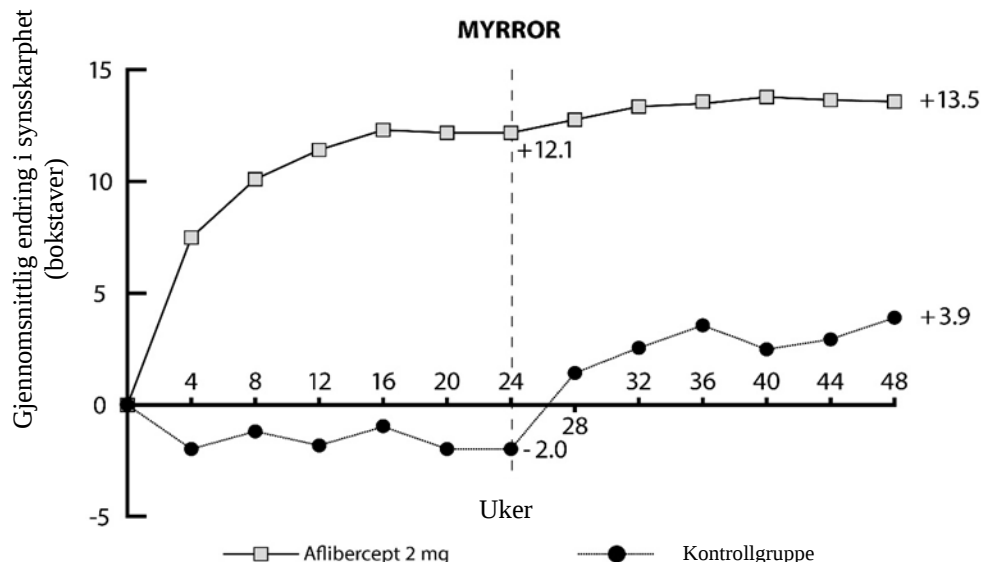
C) Gjennomsnittlig LS: Gjennomsnitt basert på minste kvadraters metode (Least square means) ut fra ANCOVA-modell

D) KI: Konfidensintervall

E) Gjennomsnittlig LS-forskjell og 95 % KI basert på en ANCOVA-modell med behandlingsgruppe og land som faste parametre og baseline BCVA som kovariat.

F) Forskjell og 95 % KI beregnes ved Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-test justert for land

Figur 5: Gjennomsnittlig endring i synsskarphet fra baseline til uke 48 etter behandlingsgruppe for MYRROR-studien (fullt analysesett, LOCF)



Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med aflibercept i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved våt AMD, CRVO, BRVO, DME og populasjoner med myopisk CNV (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Aflibercept administreres direkte i glasslegemet for å gi lokale effekter i øyet.

Absorpsjon/distribusjon

Aflibercept absorberes langsomt fra øyet og over i den systemiske sirkulasjonen etter intravitreal administrering og observeres hovedsakelig i den systemiske sirkulasjonen som et inaktivt, stabilt kompleks med VEGF. Kun "fritt aflibercept" kan imidlertid bindes til endogent VEGF.

I en farmakokinetisk understudie med 6 pasienter med neovaskulær våt AMD med hyppig prøvetaking, var maksimale plasmakonsentrasjoner av fritt aflibercept (systemisk C_{max}) lave, med et gjennomsnitt på ca. 0,02 mikrogram/ml (i området 0–0,054) innen 1–3 dager etter en intravitreal injeksjon på 2 mg, og kunne ikke påvises to uker etter dosering hos nesten alle pasientene. Aflibercept akkumuleres ikke i plasma når det administreres intravitrealt hver 4. uke.

Den gjennomsnittlige plasmakonsentrasjonen av fritt aflibercept er ca. 50–500 ganger lavere enn afliberceptkonsentrasjonen som kreves for å hemme den biologiske aktiviteten til systemisk VEGF med 50 % i dyremodeller, der blodtrykksendringer ble observert da nivåer av sirkulerende fritt aflibercept nådde ca. 10 mikrogram/ml og gikk tilbake til baseline når nivåene falt til ca. 1 mikrogram/ml. Etter intravitreal administrering av 2 mg til pasienter, er det anslått at gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av fritt aflibercept er mer enn 100 ganger lavere enn afliberceptkonsentrasjonen som kreves for å binde halvparten av maksimalt systemisk VEGF (2,91 mikrogram/ml) i en studie med friske frivillige. Det er derfor lite sannsynlig at det oppstår systemiske farmakodynamiske effekter som blodtrykksendringer.

I farmakokinetiske understudier hos pasienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var gjennomsnittlig C_{max} av fritt aflibercept i plasma omtrent lik med verdier i området 0,03–0,05 mikrogram/ml og individuelle verdier på maksimalt 0,14 mikrogram/ml. Plasmakonsentrasjonene av fritt aflibercept sank deretter til verdier under eller nær nedre grense for kvantifisering, vanligvis i løpet av én uke. Hos alle pasientene ble ikke-detekterbare konsentrasjoner oppnådd før neste administrering 4 uker senere.

Eliminasjon

Ettersom aflibercept er et proteinbasert legemiddel er det ikke utført studier av metabolismen.

Fritt aflibercept bindes til VEGF og danner et stabilt, inert kompleks. Som for andre store proteiner, er det forventet at både fritt og bundet aflibercept elimineres via proteolytisk katabolisme.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført spesielle studier med aflibercept hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Farmakokinetiske analyser hos pasienter i VIEW2-studien, der 40 % hadde nedsatt nyrefunksjon (24 % lett, 15 % moderat og 1 % alvorlig), viste ingen forskjeller i plasmakonsentrasjonene av virkestoff etter intravitreal administrering hver 4. eller 8. uke.

Lignende resultater ble sett hos pasienter med CRVO i GALILEO-studien, hos pasienter med DME i VIVID^{DME}-studien og hos pasienter med myopisk CNV i MYRROR-studien.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det observert effekter i toksisitetstester ved gjentatt dosering bare ved systemisk eksponering tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering etter intravitreal administrering av tiltenkt klinisk dose, noe som indikerer liten klinisk relevans.

Det ble sett erosjoner og ulcerasjoner i det respiratoriske epitelet i nesemuslingene hos aper behandlet med aflibercept intravitrealt ved systemisk eksponering større enn maksimal human eksponering. Den systemiske eksponeringen basert på C_{max} og AUC for fritt aflibercept var henholdsvis ca. 200 og

700 ganger høyere enn tilsvarende verdier observert hos mennesker etter en intravitreal dose på 2 mg. Ved dosenivået uten observerte bivirkninger (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) på 0,5 mg/øye hos aper var den systemiske eksponeringen 42 og 56 ganger høyere basert på henholdsvis $C_{\max}$ og AUC.

Det er ikke utført studier av det mutagene eller karsinogene potensialet til aflibercept.

Det ble påvist en effekt av aflibercept på intrauterin utvikling i embryoføtale utviklingsstudier med drektige kaniner med intravenøs (3 til 60 mg/kg) og subkutan (0,1 til 1 mg/kg) administrering. Dosene for maternal NOAEL var henholdsvis 3 mg/kg eller 1 mg/kg. Utvikling av NOAEL ble ikke identifisert. Ved dosen på 0,1 mg/kg var den systemiske eksponeringen basert på $C_{\max}$ og kumulativ AUC for fritt aflibercept henholdsvis ca. 17 og 10 ganger høyere enn tilsvarende verdier observert hos mennesker etter en intravitreal dose på 2 mg.

Effekter på fertilitet hos hanner og hunner ble vurdert som en del av en 6 måneders studie med aper med intravenøs administrering av aflibercept ved doser fra 3–30 mg/kg. Fraværende eller uregelmessige blødninger forbundet med endringer i nivå av reproduksjonshormoner hos hunner og endringer i sperm morfologi og -motilitet ble sett ved alle dosenivåer. Basert på $C_{\max}$ og AUC for fritt aflibercept observert ved en intravenøs dose på 3 mg/kg, var systemisk eksponering henholdsvis ca. 4900 ganger og 1500 ganger høyere enn eksponering sett hos mennesker etter en intravitreal dose på 2 mg. Alle endringene var reversible.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Polysorbat 20 (E 432)
Histidinhydrokloridmonohydrat (til pH-justering)
Histidin (til pH-justering)
Natriumklorid
Sukrose
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
Uåpnet hetteglass kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer. Aseptisk teknikk brukes etter at hetteglasset er åpnet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Oppløsning i hetteglass (type I-glass) med en propp (butylgummielastomer). Hvert hetteglass inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,1 ml. Pakningsstørrelse: 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hetteglasset er kun til engangsbruk og brukes kun til ett øye.

Hetteglasset inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml). Overflødig volum må fjernes før administrering.

Oppløsningen skal sjekkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging eller andre fysiske endringer før administrering. Dersom noe av dette observeres skal legemidlet kastes.

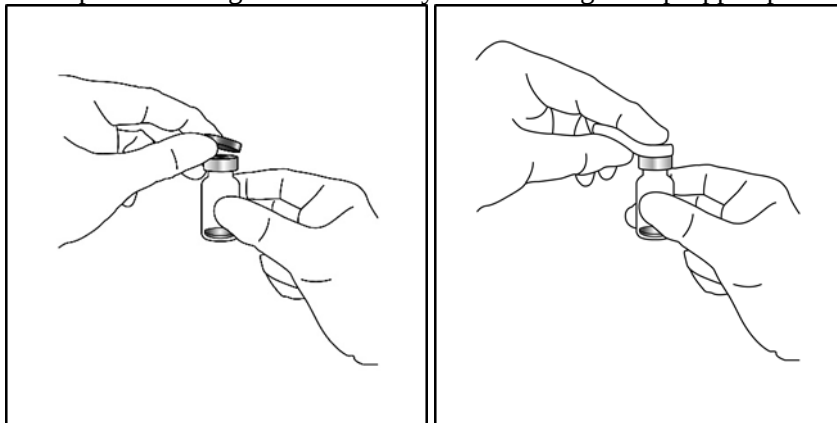
For klargjøring og intravitreal injeksjon er det behov for følgende medisinsk utstyr til engangsbruk:

- en 5-mikron steril filterkanyle (18 gauge $\times$ 1½")
- en 1 ml steril Luer-lock-sprøyte
- en 30 G $\times$ ½" steril injeksjonskanyle, som er nødvendig til intravitreal injeksjon.

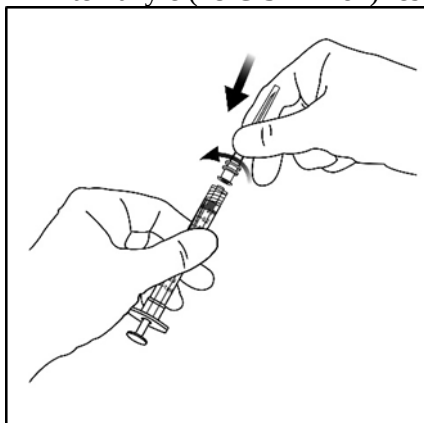
Dette medisinske utstyret følger ikke med i denne pakken.

Bruksanvisning for hetteglass:

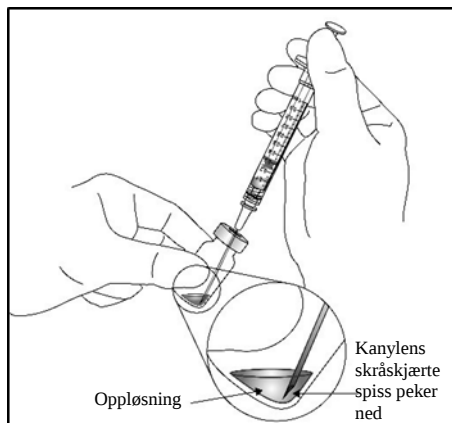
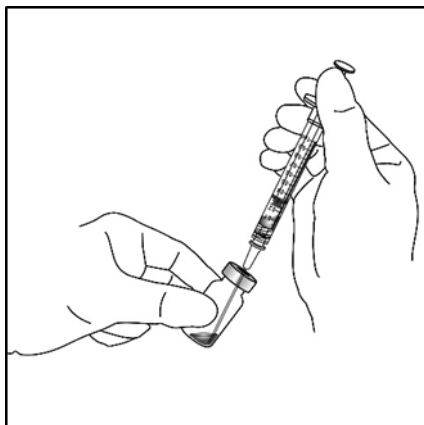
1. Ta av plasthetten og desinfiser den ytre delen av gummiproppen på hetteglasset.



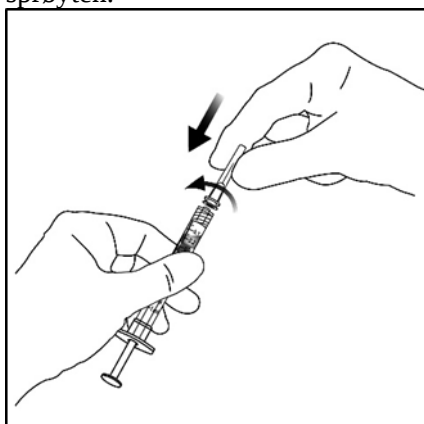
2. En filterkanyle (18 G 5 mikron) festes til en 1 ml steril Luer-lock-sprøyte.



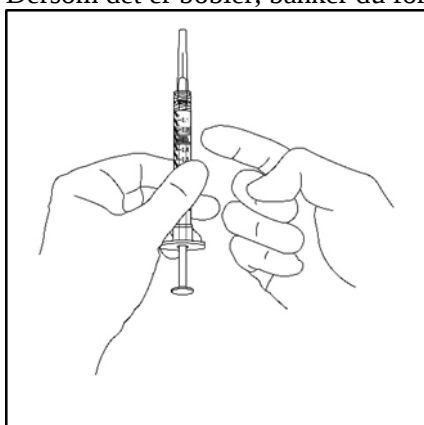
3. Stikk filterkanylen inn i midten av hetteglassproppen til kanylen er stukket helt inn i hetteglasset og spissen kommer i kontakt med bunnen eller kanten av hetteglassbunnen.
4. Bruk aseptisk teknikk og trekk hele innholdet i hetteglasset med Baiama opp i sprøyten ved å holde hetteglasset i opprett posisjon og litt på skrå for å forenkle opptrekkingen. Sørg for at filterkanylens skråskjærte spiss er nede i væsken, for å hindre at luft trekkes opp. Fortsett å holde hetteglasset på skrå under opptrekkingen slik at kanylens skråskjærte spiss er nede i væsken.



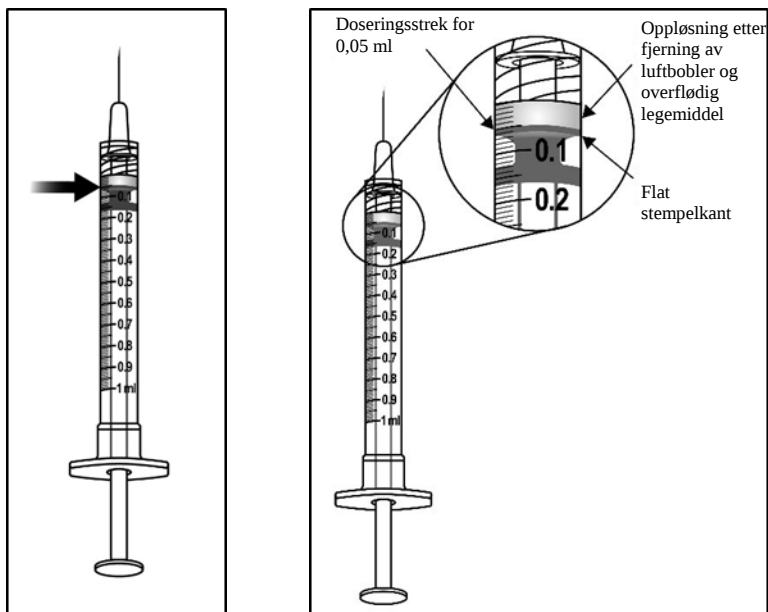
5. Sørg for at stempelstangen er trukket tilstrekkelig tilbake når hetteglasset tømmes slik at filterkanylen tømmes helt.
6. Fjern filterkanylen og kast den i henhold til gjeldende retningslinjer.
Merk: Filterkanylen skal ikke brukes til intravitreal injeksjon.
7. Bruk aseptisk teknikk og skru en 30 G $\times$ ½"-injeksjonskanyle godt fast til tuppen av Luer-lock-sprøyten.



8. Hold sprøyten med sprøytespissen pekende oppover og kontroller om det er bobler i sprøyten. Dersom det er bobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen.



9. For å fjerne alle boblene og overflødig legemiddel presses stempelet langsomt inn slik at den flate stempelkanten er på linje med streken som markerer 0,05 ml på sprøyten.



10. Hetteglasset er kun til engangsbruk. Opptrekk av flere doser fra et hetteglass kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1887/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. januar 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG
TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 Ingelheim am Rhein
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

Legemiddelovervåkningssystem

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at legemiddelovervåkningssystemet presentert i Modul 1.8.1 i markedsføringstillatelsen, er på plass og fungerer før legemidlet bringes på markedet og deretter så lenge som legemidlet er på markedet.

• **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen har samtykket til å gjøre opplæringsmateriell for Baiama tilgjengelig i EU. Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil, før markedsføring, bli enige med de nasjonale myndighetene i hvert enkelt medlemsland om endelig opplæringsmateriell.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil, etter diskusjoner og i overensstemmelse med nasjonale myndigheter i hvert medlemsland der Baiama er markedsført, sørge for at oftalmologiske klinikker og avdelinger der Baiama forventes brukt til behandling av voksne pasienter, får tilsendt en oppdatert pakke med informasjonsmateriell til leger. Denne inneholder følgende elementer:

- Informasjonsbrosjyre til lege
- Video som viser intravitreal injeksjonsprosedyre
- Piktogram som viser intravitreal injeksjonsprosedyre
- Pakker med pasientinformasjon

Informasjon til lege som inngår i opplæringsmaterialet inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- Teknikker for intravitreal injeksjon inkludert bruk av en 30 G kanyle, og injeksjonsvinkel
- Bekreftelse på at hetteglasset og den ferdigfylte sprøyten kun er til engangsbruk hos voksne
- Nødvendigheten av å fjerne overskytende volum fra sprøyten før injisering av Baiama, for å unngå overdosering
- Pasientoppfølging etter intravitreal injeksjon, inkludert overvåking av synsskarphet og økt intraokulært trykk etter injeksjonen
- Viktige tegn og symptomer på bivirkninger forbundet med intravitreal injeksjon inkludert endoftalmitt, intraokulær betennelse, forbigående økt intraokulært trykk, rift i netthinnens pigmentepitel og katarakt
- Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon og gravide skal ikke bruke Baiama

Pakke med pasientinformasjon som inngår i opplæringsmaterialet inneholder en veiledning med pasientinformasjon «Din veiledning om Baiama», samt en lydversjon av denne. Veiledningen inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- Pakningsvedlegg
- Hvem skal behandles med Baiama
- Hvordan forberede seg til behandling med Baiama
- Hva skjer etter behandling med Baiama
- Viktige tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger inkludert endoftalmitt, intraokulær betennelse, økt intraokulært trykk, rift i netthinnens pigmentepitel og katarakt
- Når skal man oppsøke øyeblikkelig hjelp hos helsepersonell
- Kvinner som kan bli gravide skal bruke sikker prevensjon og gravide skal ikke bruke Baiama

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
ESKE
Hetteglass**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Baiaama 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i hetteglass
aflibercept

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 hetteglass inneholder 4 mg aflibercept i 0,1 ml oppløsning (40 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Polysorbat 20 (E 432), histidinhydrokloridmonohydrat, histidin, natriumklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

1 hetteglass inneholder 4 mg aflibercept i 0,1 ml oppløsning (40 mg/ml).
4 mg/0,1 ml

Enkeltdose: 2 mg/0,05 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravitreal bruk.
Kun til engangsbruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.
Overflødig volum skal fjernes før injeksjon.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/24/1887/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Baiama 40 mg/ml injeksjonsvæske
aflibercept
Intravitreal bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

4 mg/0,1 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Baiama 40 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass aflibercept

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du får dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Baiama er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Baiama
3. Hvordan du får Baiama
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Baiama
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Baiama er og hva det brukes mot

Baiama er en oppløsning som injiseres i øyet for å behandle øyetilstander hos voksne som kalles

- neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (våt AMD)
- nedsatt syn på grunn av makulaødem etter veneokklusjon i netthinnen (grenvene RVO (BRVO) eller sentralvene RVO (CRVO))
- nedsatt syn på grunn av diabetisk makulaødem (DME)
- nedsatt syn på grunn av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV), (unormal oppsamling av blodårer i det beskyttende lag av øyeevet)

Virkestoffet i Baiama, aflibercept, blokkerer aktiviteten til en gruppe faktorer som kalles vaskulær endotelial vekstfaktor A (VEGF-A) og placentar vekstfaktor (PIGF).

Dersom det er for mange av disse faktorene hos pasienter med våt AMD og myopisk CNV, kan disse bidra til at det dannes unormale blodårer i øyet. Disse nye blodårene kan forårsake lekkasje av blodkomponenter i øyet og mulig skade på vev i øyet som er ansvarlig for synet.

Hos pasienter med CRVO oppstår det blokkering i hovedblodåren som transporterer blodet bort fra netthinnen. Dette fører til forhøyede VEGF-nivåer som forårsaker lekkasje av væske inn i netthinnen, og dermed forårsaker en hevelse i makula (den delen av netthinnen som er ansvarlig for skarpsynet). Dette kalles makulaødem. Når makula hovner opp pga. væske, blir sentralsynet uklart.

Hos pasienter med BRVO er én eller flere av sidegrenene i hovedblodåren som transporterer blodet bort fra netthinnen blokkert. Dette fører til forhøyede VEGF-nivåer som forårsaker lekkasje av væske inn i netthinnen, og dermed forårsaker makulaødem.

Diabetisk makulaødem er en hevelse i netthinnen som forekommer hos pasienter med diabetes på grunn av lekkasje av væske fra blodårer i makula. Makula er den delen av netthinnen som er ansvarlig for skarpsynet. Når makula hovner opp pga. væske, blir sentralsynet uklart.

Aflibercept er vist å stanse veksten av nye, unormale blodårer i øyet som ofte lekker væske eller blør. Aflibercept kan bidra til å stabilisere, og i mange tilfeller, forbedre synstapet relatert til våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV.

2. Hva du må vite før du får Baiama

Baiama vil ikke bli gitt til deg dersom

- du er allergisk overfor aflibercept eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du har eller kan ha infeksjon i eller rundt øyet (okulær eller periokulær infeksjon).
- du har alvorlig øyebetennelse (viser seg ved smerte eller rødhet).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Baiama dersom:

- du har grønn stær (glaukom).
- du tidligere har sett lysglimt eller flytende flekker, og dersom størrelse og antall flytende flekker plutselig øker.
- du har hatt eller det er planlagt et kirurgisk inngrep på øyet de foregående eller de påfølgende fire ukene.
- du har en alvorlig form for CRVO eller BRVO (iskemisk CRVO eller BRVO) anbefales ikke behandling med Baiama.

Det er dessuten viktig at du vet at:

- sikkerhet og effekt av aflibercept, når det blir administrert i begge øyne samtidig, ikke er undersøkt og kan gi økt risiko for bivirkninger dersom det brukes på denne måten.
- injeksjoner med Baiama kan forårsake økt trykk i øyet (intraokulært trykk) hos noen pasienter innen 60 minutter etter injeksjonen. Legen din vil overvåke dette etter hver injeksjon.
- dersom du får en infeksjon eller betennelse inne i øyet (endofthalmitt) eller andre komplikasjoner oppstår, kan du få smerter i øyet eller økt ubehag, forverret rødhet på øyet, tåkesyn eller nedsatt syn og økt følsomhet overfor lys. Det er viktig at disse symptomene diagnostiseres og behandles så snart som mulig.
- legen vil sjekke om du har andre risikofaktorer som kan øke sjansen for at et av lagene bak i øyet får en rift eller løsner (netthinneløsning eller netthinnerift, og løsning av eller rift i netthinnens pigmentepitel). I så fall må aflibercept gis med forsiktighet.
- aflibercept skal ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier mulig risiko for det ufødte barnet.
- kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og i minst tre måneder etter siste injeksjon av Baiama.

Bruk av VEGF-hemmere som tas opp i blodet (systemiske VEGF-hemmere), forbindelser som ligner de som finnes i Baiama, kan være forbundet med risiko for blodpropper som blokkerer blodårene (arterielle tromboemboliske hendelser), noe som kan føre til hjerteinfarkt eller slag. Det er en teoretisk risiko for at slike hendelser kan oppstå etter injeksjon med Baiama i øyet. Det er begrenset informasjon om sikkerhet ved behandling av pasienter med CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV som har hatt et slag eller et drypp (transitorisk iskemisk angrep) eller et hjerteinfarkt de siste 6 månedene. Hvis noe av dette gjelder deg, må Baiama gis med forsiktighet.

Det er kun begrenset erfaring med behandling av

- pasienter med DME som følge av diabetes type I.
- diabetespasienter med svært høye gjennomsnittlige blodsukkerverdier (HbA1c over 12 %).
- diabetespasienter med øyesykdom forårsaket av diabetes, som kalles proliferativ diabetisk retinopati.

Det finnes ingen erfaring med behandling av

- pasienter med akutte infeksjoner.
- pasienter med andre øyelidelser slik som netthinneløsning eller et hull i makula.

- diabetespasienter med ukontrollert høyt blodtrykk.
- ikke-asiatiske pasienter med myopisk CNV.
- pasienter som tidligere er behandlet for myopisk CNV.
- pasienter med myopisk CNV med skade utenfor den sentrale delen av makula (ekstrafoveale lesjoner).

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg, vil legen din vurdere denne mangelen på informasjon når du behandles med Baiama.

Barn og ungdom

Bruk av aflibercept hos barn og ungdom under 18 år er ikke undersøkt da våt AMD, CRVO, BRVO, DME og myopisk CNV først og fremst forekommer hos voksne. Bruk i denne aldersgruppen er derfor ikke relevant.

Andre legemidler og Baiama

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

- Kvinner som kan bli gravide må bruke sikker prevensjon under behandlingen og videre i minst 3 måneder etter siste injeksjon av Baiama.
- Det er ingen erfaring med bruk av aflibercept hos gravide. Baiama skal ikke brukes under graviditet med mindre mulig nytte oppveier mulig risiko for det ufødte barnet. Rådfør deg med lege før du får Baiama dersom du er gravid eller planlegger å bli gravid.
- Små mengder av aflibercept kan gå over i morsmelken. Effekten på nyfødte/spedbarn som ammes er ukjent. Baiama anbefales ikke under amming. Dersom du er en ammende kvinne, snakk med legen din før behandling med Baiama.

Kjøring og bruk av maskiner

Etter injeksjon av Baiama kan du få forbigående synsforstyrrelser. Du skal ikke kjøre eller bruke maskiner så lenge disse vedvarer.

Baiama inneholder polysorbat og natrium

Baiama inneholder polysorbat 20 (E 432) og natriumklorid.

Dette legemidlet inneholder 0,015 mg polysorbat 20 i hver administrerte dose på 0,05 ml. Dette tilsvarer 0,3 mg/ml. Polysorbater kan forårsake allergiske reaksjoner. Snakk med legen din hvis du har kjente allergier.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du får Baiama

En lege med erfaring i øyeinjeksjoner injiserer Baiama i øyet ditt under aseptiske (rene og sterile) forhold.

Den anbefalte dosen er 2 mg aflibercept (0,05 ml).

Baiama gis som en injeksjon i øyet (intravitreal injeksjon).

Før injeksjonen bruker legen en desinfiserende øyeskyllevæske til rensing av øyet og for å forebygge infeksjon. Legen gir også lokalbedøvelse for å redusere og forhindre mulige smerter under injeksjonen.

Våt AMD

Pasienter med våt AMD vil bli behandlet med én injeksjon per måned i tre påfølgende måneder, etterfulgt av én injeksjon etter ytterligere to måneder. Dersom tilstanden din er stabil vil legen deretter bestemme om injeksjonsintervallene fortsatt skal være to måneder, eller om intervallene gradvis skal forlenges i trinn på 2 eller 4 uker.

Dersom tilstanden din forverres, kan intervallet mellom injeksjonene reduseres.

Med mindre du opplever noen problemer eller har fått andre anbefalinger av legen, er det ikke nødvendig å gå til lege mellom injeksjonene.

Makulaødem etter RVO (grenvene RVO eller sentralvene RVO)

Legen vil bestemme hva slags behandlingsopplegg som passer for deg. Du vil starte behandlingen med en serie av månedlige injeksjoner av Baiama.

Det bør gå minst én måned mellom to injeksjoner.

Legen kan bestemme at behandlingen med Baiama skal avbrytes, dersom du ikke har nytte av fortsatt behandling.

Behandlingen din vil fortsette med én månedlig injeksjon inntil tilstanden din er stabil. Det kan være behov for tre eller flere injeksjoner.

For å opprettholde en stabil tilstand vil legen din overvåke hvordan behandling virker på deg og legen kan fortsette behandlingen ved å gradvis forlenge tiden mellom hver injeksjon. Hvis tilstanden din blir verre ved lengre injeksjonsintervaller, vil legen korte tilsvarende ned på intervallene.

Basert på hvordan behandlingen virker på deg vil legen sette opp en plan for videre oppfølgingsundersøkelser og behandlinger.

Diabetisk makulaødem (DME)

Pasienter med DME vil bli behandlet med én injeksjon per måned de første fem månedene, etterfulgt av én injeksjon annenhver måned.

Injeksjonsintervallet kan opprettholdes annenhver måned eller tilpasses ditt behov basert på legens undersøkelse. Legen din vil bestemme planen for oppfølgingsundersøkelser.

Legen kan velge å avbryte behandlingen med Baiama dersom du ikke har nytte av fortsatt behandling.

Myopisk CNV

Pasienter med myopisk CNV vil bli behandlet med én enkelt injeksjon. Du vil få flere injeksjoner kun hvis legens undersøkelser viser at tilstanden din ikke har blitt bedre.

Det bør gå minst én måned mellom to injeksjoner.

Dersom tilstanden går over og så kommer tilbake, kan det hende legen din vil starte behandlingen på nytt.

Legen vil bestemme planen for oppfølgingsundersøkelser.

Dersom det glemmes å gi en dose Baiama

Be om ny avtale for undersøkelse og injeksjon.

Dersom behandling med Baïama avbrytes

Kontakt lege før du avbryter behandlingen.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det er risiko for at **allergiske reaksjoner** (overfølsomhet) kan oppstå. **Disse kan være alvorlige og kan kreve at du kontakter lege umiddelbart.**

Ved administrering av aflibercept kan det forekomme bivirkninger som påvirker øynene og som er forbundet med injeksjonsprosedyren. Noen av disse kan være **alvorlige** og inkluderer **blindhet, en alvorlig infeksjon eller betennelse inne i øyet** (endoftalmitt), **det lysfølsomme laget bak i øyet løsner, får en rift eller blødning** (netthinneblødning eller -rift), **blakking av linsen** (katarakt), **blødning i øyet** (glasslegemeblødning), **det geleaktige stoffet inne i øyet løsner fra netthinnen** (glasslegemeløsning) og **økt trykk inne i øyet**, se avsnitt 2. Disse alvorlige bivirkningene som påvirker øynene, forekom ved mindre enn 1 av 1900 injeksjoner i kliniske studier.

Oppsøk lege umiddelbart dersom du får plutselig nedsatt syn, eller smerter eller rødhet i øyet forverres etter injeksjonen.

Liste over rapporterte bivirkninger

Følgende er en liste over bivirkninger som er rapportert å muligens skyldes injeksjonsprosedyren eller legemidlet. Du må ikke bli urolig, det er ikke sikkert du får noen av dem. Snakk alltid med legen hvis du mistenker bivirkninger.

Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer):

- forverring av syn
- blødning bakerst i øyet (blødning på netthinnen)
- blodskutt øye som følge av blødning fra små blodårer i øyets ytre lag
- øyesmerter

Vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 10 personer):

- et av lagene bak i øyet løsner eller får en rift, noe som gir lysglimt med bevegelige flekker i synsfeltet og som noen ganger utvikler seg til synstap (rift i*/løsning av netthinnepigmentepitel, løsning av/rift i netthinnen)
- nedbryting av netthinnen (som forårsaker forstyrret syn)
- blødning i øyet (glasslegemeblødning)
- visse former for blakking av linsen (katarakt (grå stær))
- skade på øyeeplets ytre hinne (hornhinnen)
- økt trykk i øyet
- bevegelige flekker i synsfeltet ("flyvende fluer")
- løsning av det geleaktige stoffet inne i øyet fra netthinnen (glasslegemeløsning, som forårsaker lysglimt med bevegelige flekker i synsfeltet)
- følelse av å ha noe i øyet
- økt tåreproduksjon
- hevelse i øyelokket
- blødning på injeksjonsstedet
- røde øyne
- * Tilstander som er kjent å være forbundet med våt AMD. Kun observert hos pasienter med våt AMD.

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 100 personer):

- allergiske reaksjoner (overfølsomhet)**

- alvorlig betennelse eller infeksjon inne i øyet (endofthalmitt)
- betennelse i iris eller andre deler av øyet (iritt, uveitt, iridosyklitt, "flare" (proteiner) i fremre kammer)
- unormal følelse i øyet
- øyelokkirritasjon
- hevelse i den ytre hinnen i øyet (hornhinnen)
- ** Det er rapportert allergiske reaksjoner som utslett, kløe, elveblest (urtikaria) og noen få tilfeller av alvorlige allergiske (anafylaktiske/anafylaktoide) reaksjoner.

Sjeldne bivirkninger (forekommer hos opptil 1 av 1000 personer):

- blindhet
- blakking av linsen pga. skade (traumatisk katarakt)
- betennelse i det geleaktige stoffet inne i øyet
- puss i øyet

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- betennelse i den hvite delen av øyet, assosiert med rødhet og smerte (skleritt)

I kliniske studier var det en økt risiko for å få blødninger fra de små blodårene i det ytre laget av øyet (konjunktivalblødning) hos pasienter med våt AMD som fikk blodfortynnende. Denne økningen i antall blødningstilfeller ved behandling med aflibercept var omtrent som hos pasienter behandlet med ranibizumab.

Bruk av VEGF-hemmere som tas opp i blodet (systemiske VEGF-hemmere), forbindelser som ligner de som finnes i Baiama, kan være forbundet med risiko for blodpropper som blokkerer blodårene (arterielle tromboemboliske hendelser) noe som kan føre til hjerteattakk eller slag. Det er en teoretisk risiko for slike hendelser etter injeksjon med aflibercept i øyet.

Som for alle proteiner som brukes til behandling kan det oppstå immunreaksjoner (dannelse av antistoffer) ved bruk av Baiama.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Baiama

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og etiketten etter EXP. Utløpsdatoen er til den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Skal ikke fryses.
- Uåpnet hetteglass kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer.
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Baiama

- Virkestoff er: aflibercept. Ett hetteglass inneholder et ekstraherbart volum på minst 0,1 ml som tilsvarer minst 4 mg aflibercept. Ett hetteglass gir en dose med 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Andre innholdsstoffer er: polysorbat 20 (E 432), histidinhydrokloridmonohydrat (til pH-justering), histidin (til pH-justering), natriumklorid, sukrose, vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2 «*Baiama inneholder polysorbat og natrium*»

Hvordan Baiama ser ut og innholdet i pakningen

Baiama er en injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjon), i et hetteglass. Oppløsningen er fargeløs til svakt gul.

Pakningstørrelse: 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Formycon AG
82152 Martinsried/Planegg
Tyskland

Tilvirker

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 Ingelheim am Rhein
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/>

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Hetteglasset skal kun brukes **til behandling av ett øye**.

Hetteglasset inneholder mer enn den anbefalte dosen på 2 mg aflibercept (tilsvarende 0,05 ml). Overflødig volum må fjernes før administrering.

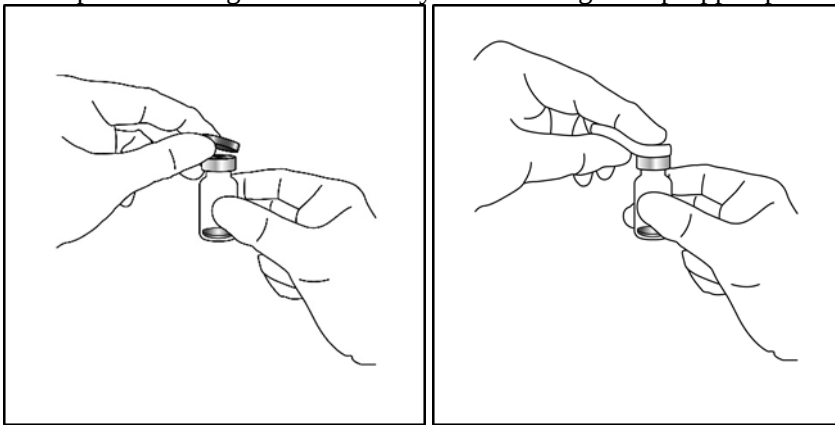
Oppløsningen skal sjekkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging eller andre fysiske endringer før administrering. Dersom noe av dette observeres skal legemidlet kastes.

Uåpnet hetteglass kan oppbevares utenfor kjøleskap ved høyst 25 °C i opptil 24 timer. Aseptisk teknikk brukes etter at hetteglasset er åpnet.

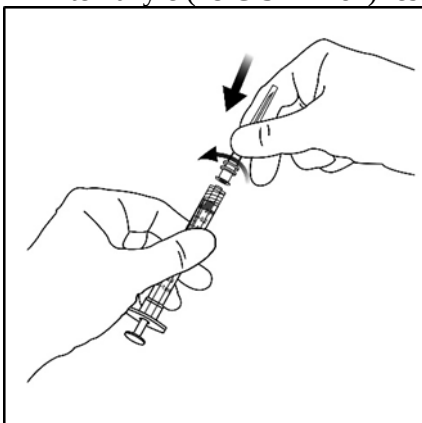
For klargjøring og intravitreal injeksjon er det behov for følgende medisinsk utstyr til engangsbruk:
en 5-mikron steril filterkanyle (18 gauge $\times$ 1½")
en 1 ml steril Luer-lock-sprøyte
en 30 G $\times$ ½" steril injeksjonskanyle, som er nødvendig til intravitreal injeksjon.
Dette medisinske utstyret følger ikke med i denne pakken.

Bruksanvisning for hetteglass:

1. Ta av plasthetten og desinfiser den ytre delen av gummiproppen på hetteglasset.

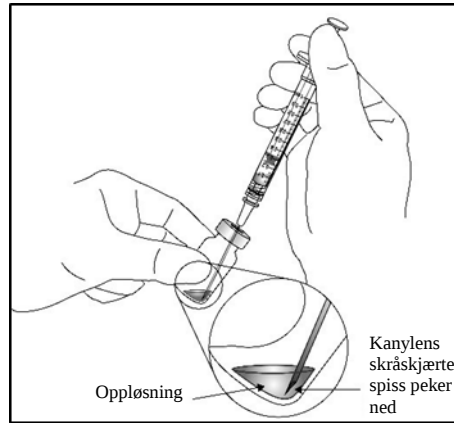
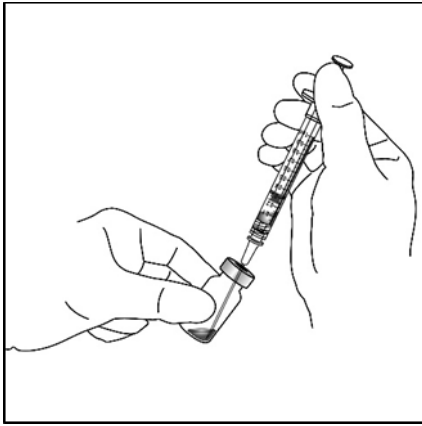


2. En filterkanyle (18 G 5 mikron) festes til en 1 ml steril Luer-lock-sprøyte.

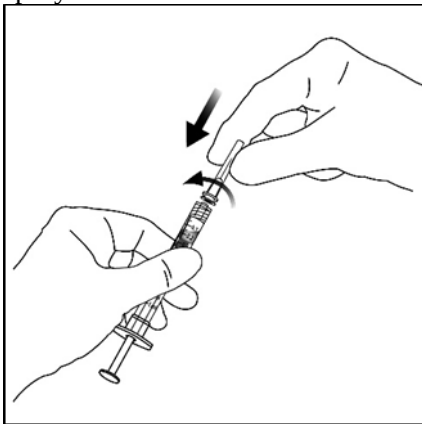


3. Stikk filterkanylen inn i midten av hetteglassproppen til kanylen er stukket helt inn i hetteglasset og spissen kommer i kontakt med bunnen eller kanten av hetteglassbunnen.
4. Bruk aseptisk teknikk og trekk hele innholdet i hetteglasset med Baiama opp i sprøyten ved å holde hetteglasset i opprett posisjon og litt på skrå for å forenkle opptrekkingen. Sørg for at filterkanylens skråskjærte spiss er nede i væsken, for å hindre at luft trekkes opp. Fortsett å holde hetteglasset på skrå under opptrekkingen slik at kanylens skråskjærte spiss er nede i

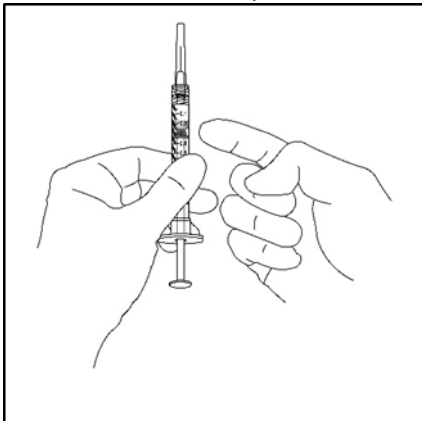
væsken.



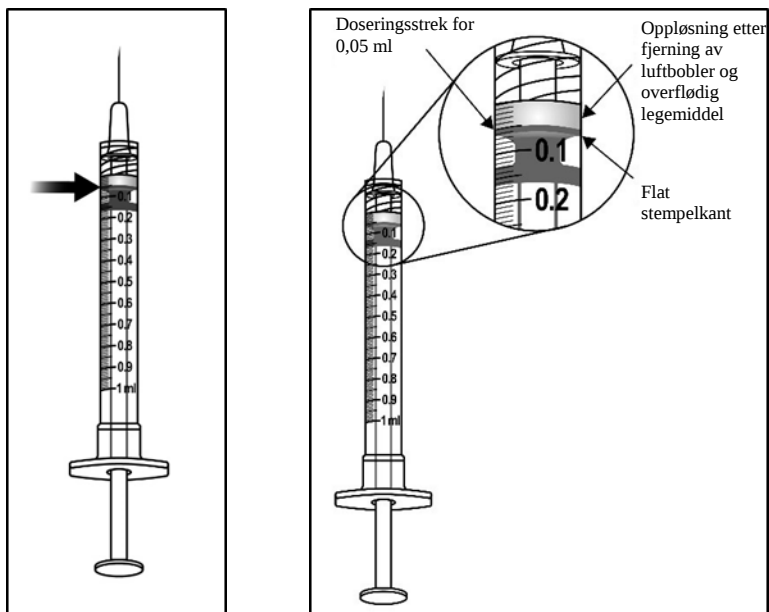
5. Sørg for at stempelstangen er trukket tilstrekkelig tilbake når hetteglasset tømmes slik at filterkanylen tømmes helt.
6. Fjern filterkanylen og kast den i henhold til gjeldende retningslinjer.
Merk: Filterkanylen skal ikke brukes til intravitreal injeksjon.
7. Bruk aseptisk teknikk og skru en 30 G $\times$ ½"-injeksjonskanyle godt fast til tuppen av Luer-lock-sprøyten.



8. Hold sprøyten med sprøytespissen pekende oppover og kontroller om det er bobler i sprøyten. Dersom det er bobler, banker du forsiktig på sprøyten med fingeren til boblene stiger til toppen.



9. For å fjerne alle boblene og overflødig legemiddel presses stempelet langsomt inn slik at den flate stempelkanten er på linje med streken som markerer 0,05 ml på sprøyten.



10. Hetteglasset er kun til engangsbruk. Opptrekk av flere doser fra et hetteglass kan øke risikoen for kontaminering og påfølgende infeksjon.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.