BILAGA I

PRODUKTRESUMÉ

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Afiveg 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 40 mg aflibercept*.

En förfylld spruta innehåller en extraherbar volym på minst 0,09 ml, motsvarande minst 3,6 mg aflibercept. Denna mängd räcker till en enkeldos på 0,05 ml innehållande 2 mg aflibercept till vuxna patienter.
*Fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av human VEGF (vaskulär endotelial tillväxtfaktor)-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1 och som framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar, färglös till ljusgul, isoosmotisk lösning

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Afiveg är avsett för vuxna för behandling av
- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av diabetiska makulaödem (DME) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Afiveg aflibercept är endast avsett för intravitreal injektion.

Afiveg får bara administreras av en kvalificerad läkare med erfarenhet av administrering av intravitreala injektioner.

Dosering

Våt AMD
Den rekommenderade dosen Afiveg är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Behandling med Afiveg påbörjas med en injektion per månad, tre doser i rad. Behandlingsintervallet utökas

därefter till två månader.

Baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat kan behandlingsintervallet kvarstå på två månader eller förlängas ytterligare med hjälp av en ”treat-and-extend”-modell varvid injektionsintervallen förlängs med 2 eller 4 veckor i taget för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiskt resultat. Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämras ska behandlingsintervallet förkortas i motsvarande grad.

Det finns inga krav på kontroller mellan injektionerna. Baserat på läkarens bedömning kan de planerade kontrollbesöken vara fler än antalet planerade injektionstillfällen.
Behandlingsintervall på mer än fyra månader eller mindre än 4 veckor mellan injektionerna har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Makulaödem sekundärt till RVO (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)

Den rekommenderade dosen Afiveg är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.
Efter den första injektionen ska behandlingen ges en gång per månad. Intervallet mellan två doser bör inte vara kortare än en månad.

Om synskärpa och anatomiska resultat visar att patienten inte svarar på fortsatt behandling bör behandling med Afiveg avbrytas.

Behandlingen ges fortlöpande en gång i månaden tills maximal synskärpa har uppnåtts och/eller det inte finns några tecken på sjukdomsaktivitet. Tre eller flera på varandra följande månatliga injektioner kan behövas.

Behandlingen kan fortsätta enligt behandlingsmodellen ”treat-and-extend”, d.v.s. gradvis förlängda behandlingsintervall för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiskt utfall. Det finns dock inte tillräckligt med data för att kunna dra slutsatser om längden på dessa intervaller. Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämras ska behandlingsintervallet förkortas.

Kontroll- och behandlingsschemat ska bestämmas av behandlande läkare baserat på patientens individuella respons.
Kontroller avseende sjukdomsaktivitet kan omfatta klinisk undersökning, funktionstestning eller bilddiagnostik (t.ex. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Diabetiska makulaödem

Den rekommenderade dosen Afiveg är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Behandling med Afiveg påbörjas med en injektion per månad fem doser i rad, följt av en injektion varannan månad.

Baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat, kan behandlingsintervallet bibehållas vid 2 månader eller individualiseras, t.ex. med en ”treat-and-extend”-modell, varvid behandlingsintervallerna vanligen utökas med 2 veckor i taget för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiska resultat. Det finns begränsat med data för behandlingsintervall på längre än 4 månader. Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämras, ska behandlingsintervallet förkortas. Behandlingsintervall på mindre än 4 veckor mellan injektionerna har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Hur ofta kontrollbesöken ska ske ska beslutas av behandlande läkare.

Om synskärpa och anatomiska resultat visar att patienten inte gynnas av fortsatt behandling bör behandling med Afiveg avbrytas.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Den rekommenderade dosen Afiveg är en intravitreal engångsinjektion av 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Upprepade doser kan administreras om synskärpa och/eller anatomiska undersökningar visar att sjukdomen kvarstår. Recidiv bör behandlas som nya manifestationer av sjukdomen.

Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske. Intervallet mellan två doser bör inte vara kortare än en månad.

Speciella populationer

Nedsatt lever- och/eller njurfunktion
Inga specifika studier hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion har utförts med Afiveg.

Tillgängliga data tyder inte på något behov av dosjustering av Afiveg hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Äldre
Ingen särskild hänsyn krävs. Det finns begränsad erfarenhet hos patienter med DME som är äldre än 75 år.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för Afiveg har inte fastställts hos barn och ungdomar under 18 år. Det finns ingen relevant användning av aflibercept för en pediatrisk population för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV.

Administreringssätt

Intravitreala injektioner måste utföras i enlighet med medicinska standarder och tillämpliga riktlinjer av en kvalificerad läkare med erfarenhet av administrering av intravitreala injektioner. I allmänhet måste man försäkra sig om adekvat bedövning och aseptiska förhållanden, inklusive lokal bredspektrummikrobicid (t.ex. applicering av povidonjodid på periokulär hud, ögonlock och okulär yta). Kirurgisk handdesinfektion, sterila handskar, en steril duk och ett sterilt ögonlocksspekulum (eller motsvarande) rekommenderas.

Omedelbart efter den intravitreala injektionen ska patienten kontrolleras för ökning av det intraokulära trycket. Lämplig metod kan bestå av en kontroll av perfusion av synnerven eller tonometri. Vid behov ska steril utrustning för paracentes finnas tillgänglig.

Efter intravitreal injektion ska vuxna patienter instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit (t.ex. ögonsmärta, ögonrodnad, fotofobi, dimsyn).

Varje förfylld spruta får bara användas för behandling av ett öga. Administrering av multipla doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion.

Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml injektionsvätska). Hela den extraherbara volymen i sprutan, d.v.s. den mängd som kan tömmas från sprutan, ska inte användas. För Afiveg förfylld spruta är den extraherbara volymen minst 0,09 ml. **Överskottsvolymen måste tömmas ut före injektion av den rekommenderade dosen** (se avsnitt 6.6).

Injicering av hela mängden vätska i den förfyllda sprutan kan resultera i överdosering. För att avlägsna luftbubblor ur sprutan och samtidigt tömma sprutan på överflödigt läkemedel, tryck långsamt ned kolven så att **basen på kolvens välvda del (inte toppen på den välvda delen) kommer i nivå med doseringslinjen på sprutan** (vilket motsvarar 0,05 ml, d.v.s. 2 mg aflibercept) (se avsnitt 4.9 och 6.6).

Injektionsnålen bör föras in 3,5 – 4,0 mm posteriort om limbus in i glaskroppsrummet samtidigt som man

undviker den horisontella meridianen och riktar nålen mot ögonglobens centrum.
Injektionsmängden på 0,05 ml injiceras därefter. Ett annat skleralt område bör användas vid efterföljande injektioner.
Efter injektion ska all oanvänd produkt kasseras.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Aktiv eller misstänkt okulär eller periokulär infektion. Aktiv allvarlig intraokulär inflammation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Intravitreala injektionsrelaterade reaktioner
Intravitreala injektioner, inklusive injektioner med Afiveg, har förknippats med endoftalmit, intraokulär inflammation, regmatogen näthinneavlossning, näthinneruptur och iatrogen traumatisk katarakt (se avsnitt 4.8). Korrekta aseptiska injektionstekniker måste alltid användas vid administrering av Afiveg. Dessutom ska patienterna övervakas veckan efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling om en infektion uppstår.
Vuxna patienter ska instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit eller någon av ovanstående händelser.

Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml för vuxna patienter). Överskottsvolymen måste tömmas ut före administrering (se avsnitt 4.2 och 6.6). Ökat intraokulärt tryck har setts inom 60 minuter efter en intravitreal injektion, t.ex. med Afiveg (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet krävs hos patienter med dåligt kontrollerat glaukom (injicera inte Afiveg när det intraokulära trycket är ≥ 30 mmHg). I samtliga fall måste således både det intraokulära trycket och perfusion av synnerven kontrolleras och behandlas på lämpligt sätt.

Immunogenitet
Eftersom detta är ett terapeutiskt protein, finns potential för immunogenitet med aflibercept (se avsnitt 4.8). Patienter bör instrueras att rapportera alla tecken eller symtom som tyder på intraokulär inflammation, t.ex. ögonsmärta, fotofobi eller rodnad i ögat som kan vara kliniska tecken på överkänslighet.

Systemisk effekt
Systemiska biverkningar som t ex icke okulära blödningar och arteriella tromboemboliska händelser har rapporterats till följd av intravitreal användning av VEGF-hämmare, och det finns en teoretisk risk att dessa kan ha samband med VEGF-hämning. Det finns begränsade data om säkerhet vid behandling av patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV med en anamnes på stroke eller transitorisk ischemisk attack eller myokardinfarkt de senaste 6 månaderna. Försiktighet ska iakttas vid behandling av sådana patienter.

Övrigt
I likhet med andra intravitreala anti-VEGF-behandlingar för AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV gäller också följande:

- Säkerheten och effekten för aflibercept administrerat i båda ögonen samtidigt har inte studerats systematiskt (se avsnitt 5.1). Om bilateral behandling utförs samtidigt kan det leda till en ökad systemisk exponering, vilket skulle kunna öka risken för systemiska biverkningar.
- Samtidig användning av annat anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-läkemedel: Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av aflibercept med andra anti-VEGF (vascular

endothelial growth factor)-läkemedel (systemiska eller okulära).

- Riskfaktorer som förknippas med utveckling av en ruptur på det retinala pigmentepitelet efter anti-VEGF-behandling för våt AMD, innefattar en uttalad och/eller hög avlossning av retinala pigmentepitelet. När behandling med aflibercept sätts in, ska försiktighet iakttas hos patienter med riskfaktorer för ruptur på det retinala pigmentepitelet.
- Behandling ska inte ges till patienter med regmatogen näthinneavlossning eller makulahål i stadium 3 eller 4.
- Om retinal ruptur uppstår, ska behandlingen avbrytas till dess att rupturen har åtgärdats.
- Dosen ska inte ges och behandlingen ska inte återupptas före nästa planerade injektion om något av följande inträffar:
  - en försämring av synskärpan med bästa korrektion (BCVA) med ≥30 bokstäver jämfört med den senaste bedömningen av synskärpan
  - en subretinal blödning som innefattar foveas centrum, eller om blödningens storlek är ≥50 % av det totala lesionsområdet
- Dosen ska inte ges 28 dagar före eller 28 dagar efter en utförd eller planerad intraokulär kirurgi.
- Afiveg ska inte ges till gravida kvinnor om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för fostret (se avsnitt 4.6).
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista intravitreala injektionen av aflibercept (se avsnitt 4.6).
- Erfarenheten av behandling av patienter med ischemisk CRVO och BRVO är begränsad. Behandling rekommenderas inte till patienter med kliniska tecken på irreversibel ischemisk förlust av synförmågan.

Populationer med begränsade data
Det finns endast begränsad erfarenhet av att behandla typ I-diabetespatienter med DME eller diabetespatienter som har ett HbA1c över 12 % eller med proliferativ diabetesretinopati.
Aflibercept har inte studerats på patienter med aktiva systemiska infektioner eller patienter med samtidiga ögonsjukdomar som t.ex. näthinneavlossning eller makulahål. Det finns inte heller någon erfarenhet av behandling med aflibercept hos diabetespatienter med okontrollerad hypertoni. Denna brist på information bör beaktas av läkaren vid behandling av sådana patienter.

Det finns ingen erfarenhet av aflibercept som behandling för myopisk CNV hos icke-asiatiska patienter, hos patienter som tidigare har genomgått behandling för myopisk CNV eller hos patienter med extrafoveala lesioner.

Information om hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenhet, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Adjunktiv användning av fotodynamisk behandling (PDT) med verteporfin och aflibercept har inte studerats, därför har en säkerhetsprofil inte kunnat fastställas.

Pediatrisk population
Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor
Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista intravitreala injektionen av aflibercept (se avsnitt 4.4).

Graviditet
Det finns inga data från användningen av aflibercept hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryofetal toxicitet (se avsnitt 5.3).
Även om den systemiska exponeringen efter okulär administrering är mycket låg, ska Afiveg inte användas under graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning
Baserat på mycket begränsade humana data kan aflibercept utsöndras i bröstmjölk i låga nivåer. Aflibercept är en stor proteinmolekyl och mängden läkemedel som absorberas av spädbarn förväntas vara minimal. Effekterna av aflibercept på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte amning under användning av Afiveg.

Fertilitet
Resultat från djurstudier med hög systematisk exponering indikerar att aflibercept kan ha en negativ effekt på manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Sådana effekter förväntas inte efter okulär administrering med mycket låg systemisk exponering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Injektion med Afiveg har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av möjliga tillfälliga synstörningar som kan kopplas antingen till injektionen eller till ögonundersökningen i samband med injektionen. Patienten ska inte köra bil eller använda maskiner förrän synen är tillfredsställande återställd.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen
Totalt 3 102 patienter utgjorde säkerhetspopulationen i åtta fas III-studier. Av dessa behandlades 2 501 patienter med den rekommenderade dosen 2 mg.

Allvarliga okulära biverkningar i studieögat i samband med injektionsproceduren har förekommit vid färre än 1 av 1 900 intravitreala injektioner med aflibercept. Dessa inkluderade blindhet, endoftalmit, näthinneavlossning, traumatisk katarakt, katarakt, glaskroppsblödning, glaskroppsavlossning och ökat intraokulärt tryck (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna (hos minst 5 % av patienterna behandlade med aflibercept) var konjunktival blödning (25 %), retinal blödning (11%), nedsatt synskärpa (11 %), ögonsmärta (10 %), katarakt (8 %), ökat intraokulärt tryck (8 %), glaskroppsavlossning (7 %) och fläckar i synfältet (7 %).

Tabell med biverkningar
De säkerhetsdata som beskrivs nedan omfattar alla biverkningar från åtta fas III-studier för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV med en rimlig möjlighet för orsakssamband med injektionsproceduren eller med läkemedlet.

Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens enligt följande konvention: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Alla behandlingsuppkomna läkemedelsbiverkningar rapporterade hos patienter i fas III-studier (sammanslagna data från fas III-studierna för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV) eller efter marknadsintroduktionen.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet***
Ögon	Mycket vanliga	Nedsatt synskärpa, retinal blödning, konjunktival blödning, ögonsmärta
	Vanliga	Ruptur på retinalt pigmentepitel*, avlossning av retinalt pigmentepitel, näthinnedegeneration, blödning i glaskroppen, katarakt, kortikalkatarakt, nukleär katarakt, subkapsulär katarakt, korneal erosion, skrubbsår på hornhinna, ökat intraokulärt tryck, dimsyn, fläckar i synfältet, glaskroppsavlossning, smärta vid injektionsstället, känsla av främmande kropp i ögat, ökat tårflöde, ögonlocksödem, blödning vid injektionsstället, punktuell keratit, konjunktival hyperemi, okulär Hyperemi
	Mindre vanliga	Endoftalmit**, näthinneavlossning, näthinneruptur, irit, uveit, iridocyklit, linsgrumling, korneal epiteldefekt, irritation på injektionsstället, onormal känsla i ögat, ögonlocksirritation, ljusväg i främre kammaren, Hornhinneödem
	Sällsynta	Blindhet, traumatisk katarakt, vitrit, hypopyon
	Ingen känd frekvens	Sklerit****

* Tillstånd som förknippas med våt AMD. Endast observerade i studier av våt AMD.
** Odlingspositiv och odlingsnegativ endoftalmit.
*** Efter marknadsintroduktionen har överkänslighet inklusive utslag, klåda, urtikaria samt enstaka fall av allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner rapporterats.
**** Från rapportering efter marknadsintroduktionen.

Beskrivning av utvalda biverkningar
I våt AMD fas III studier rapporterades ökad incidens av konjunktival blödning hos patienter som fick antitrombotiska preparat. Den ökade incidensen var likartad hos patienter som behandlades med ranibizumab och aflibercept.

Arteriella tromboemboliska händelser (ATEs) är biverkningar som eventuellt har ett samband med systemisk VEGF-hämning. Det finns en teoretisk risk för ATEs, inklusive stroke och hjärtinfarkt, efter intravitreal användning av VEGF-hämmare.
Ett lågt incidenstal för ATEs observerades i de kliniska prövningarna med aflibercept hos patienter med

AMD, DME, RVO, myopiskt CNV och ROP. Inga märkbara skillnader sågs mellan grupperna som behandlades med aflibercept och jämförelsegrupperna, oavsett indikation.

Som för alla terapeutiska proteiner finns det en potentiell risk för immunogenitet med aflibercept.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I kliniska studier har doser av upp till 4 mg med en månads intervall använts och i enstaka fall har överdosering med 8 mg förekommit.

Överdosering med ökad injektionsvolym kan öka det intraokulära trycket. Vid en överdosering ska därför det intraokulära trycket kontrolleras, och om behandlande läkare anser det nödvändigt ska adekvat behandling sättas in (se avsnitt 6.6).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska preparat/antineovaskulariseringspreparat ATC-kod: S01LA05

Afiveg är ett biosimilärt läkemedel. Detaljerad information finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.
Aflibercept är ett rekombinant fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av humana VEGF-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1.

Aflibercept framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept fungerar som en löslig, falsk receptor som binder VEGF-A och PlGF med högre affinitet än deras naturliga receptorer, och som därmed kan hämma bindningen och aktiveringen av dessa besläktade VEGF-receptorer.

Verkningsmekanism
Vaskulär endotel tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (PlGF) tillhör VEGF-familjen av angiogena faktorer som kan verka som potenta mitogena, kemotaktiska och vaskulära permeabilitetsfaktorer för endotelceller. VEGF verkar via två tyrosinkinasreceptorer: VEGFR-1 och VEGFR-2, som finns på endotelcellernas yta. PlGF binder bara till VEGFR-1, som också finns på leukocyternas yta. Kraftig aktivering av dessa receptorer av VEGF-A kan leda till patologisk neovaskularisering och omfattande vaskulär permeabilitet. PlGF kan samverka med VEGF-A i dessa processer, och är också känt för att främja leukocytinfiltration och vaskulär inflammation.

Farmakodynamisk effekt

Våt AMD

Våt AMD kännetecknas av patologisk koroidal neovaskularisering (CNV). Läckage av blod och vätska från CNV kan leda till näthinneförtjockning eller näthinneödem och/eller sub-/intraretinal blödning, som leder till nedsatt synskärpa.

Hos patienter behandlade med aflibercept (en injektion per månad tre månader i rad, följt av en injektion

varannan månad), minskade central retinal tjocklek [CRT] strax efter att behandlingen satts in, och den genomsnittliga CNV-lesionsstorleken minskade, i enlighet med de resultat som sågs med ranibizumab 0,5 mg varje månad.

I VIEW1-studien påvisades genomsnittlig minskning av CRT mätt med optisk koherenstomografi (OCT) (-130 respektive -129 mikrometer vecka 52 för gruppen som fick aflibercept 2 mg varannan månad respektive gruppen som fick ranibizumab 0,5 mg varje månad). Den genomsnittliga minskningen av CRT på OCT påvisades också i vecka 52 av VIEW2-studien (-149 respektive -139 mikrometer i gruppen som fick aflibercept 2 mg varannan månad respektive ranibizumab 0,5 mg varje månad). Minskningen av CNV-storlek och minskningen av CRT kvarstod i allmänhet under studiens andra år.

ALTAIR-studien genomfördes på japanska patienter med tidigare obehandlad våt AMD och påvisade liknande resultat som VIEW-studierna. I ALTAIR-studien gavs 3 initiala månatliga injektioner aflibercept 2 mg följt av en injektion efter ytterligare två månader, och fortsatte därefter med en ”treat-and-extend”-modell med varierande behandlingsintervaller (2- eller 4-veckorsjusteringar) upp till maximalt 16 veckors intervall, enligt på förhand specificerade kriterier. Vecka 52 syntes en genomsnittlig minskning av central retinal tjocklek (CRT) mätt med OCT på -134,4 och -126,1 mikrometer i 2- respektive 4-veckorsgruppen. Andelen patienter utan vätska vid OCT vecka 52 var 68,3 % och 69,1 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen. Reduktionen i CRT bibehölls överlag i bägge behandlingsgrupper under det andra året av ALTAIR-studien.

ARIES-studien utformades för att undersöka non-inferiority av aflibercept 2 mg med "treat-and-extend"-dosering initierad direkt efter administrering av 3 initiala månatliga injektioner och en ytterligare injektion efter 2 månader jämfört med "treat-and-extend"-dosering initierad efter ett års behandling. För patienter som krävde dosering oftare än var 8:e vecka (Q8) minst en gång under studien, förblev CRT högre, men den genomsnittliga minskningen av CRT från studiestart till vecka 104 var -160,4 mikrometer, liknande för de patienter som behandlades var 8:e vecka (Q8) eller med mindre frekventa intervaller.

Makulaödem sekundärt till CRVO och BRVO

Vid CRVO och BRVO inträffar retinal ischemi som signalerar frisättningen av VEGF, som i sin tur destabiliserar de täta förbindelserna och främjar endotelcellsproliferation. Uppreglering av VEGF förknippas med nedbrytningen av blod-retinabarriären, ökad vaskulär permeabilitet, retinalt ödem och neovaskulariseringskomplikationer.

Hos patienter behandlade med aflibercept 2 mg sex månader i följd sågs ett stabilt, snabbt och robust morfologiskt svar (som uppmättes gällande förbättring av genomsnittlig CRT). Vecka 24 var reduktionen av CRT statistiskt överlägsen jämfört med kontrollgruppen i alla tre studierna (COPERNICUS, CRVO: -457 vs. -145 mikrometer; GALILEO, CRVO: -449 vs. -169 mikrometer; VIBRANT, BRVO: -280 vs. -128 mikrometer). Minskningen i CRT från studiestart kvarstod till slutet av varje studie, d.v.s. till vecka 100 för COPERNICUS, vecka 76 för GALILEO, och vecka 52 för VIBRANT.

Diabetiska makulaödem

Diabetiska makulaödem är en konsekvens av diabetisk retinopati och kännetecknas av ökad vasopermeabilitet och skada på retinala kapillärer som kan leda till nedsatt synskärpa.

Hos patienter behandlade med aflibercept, av vilka huvuddelen klassificerades som Typ II-diabetiker, observerades ett snabbt och robust svar på morfologi (CRT och Diabetic Retinopathy Severity Score (DRSS)).

I studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} var den genomsnittliga minskningen av CRT från studiestart till vecka 52 statistiskt sett betydligt större hos patienter som behandlades med aflibercept jämfört med laserkontrollgrupperna, och var -192,4 och -183,1 mikrometer för 2Q8 aflibercept-grupperna respektive -66,2 och -73,3 mikrometer för kontrollgrupperna. Vecka 100 bibehölls minskningen med -195,8 och -191,1 mikrometer för 2Q8 aflibercept-grupperna och med -85,7 och -83,9 mikrometer för

kontrollgrupperna i studierna VIVID[DME] respektive VISTA[DME].

En ≥ 2-stegsförbättring av DRSS uppskattades enligt förspecificerade kriterier i VIVID[DME] och VISTA[DME]. DRSS-resultatet var graderbart hos 73,7 % av patienterna i VIVID-[DME] och 98,3 % av patienterna i VISTA-[DME]. Vecka 52 upplevde 27,7 % och 29,1 % i aflibercept 2Q8-grupperna och 7,5 % och 14,3 % i kontrollgrupperna en ≥ 2-stegsförbättring i DRSS. Vecka 100 var respektive procentandel 32,6 % och 37,1 % i aflibercept 2Q8-grupperna och 8,2 % och 15,6 % i kontrollgrupperna.

VIOLET-studien jämförde tre olika doseringsregimer med aflibercept 2 mg för behandling av DME efter minst ett års behandling med fasta intervaller, där behandlingen inleddes med 5 månatliga doser följt av dosering varannan månad. Vid vecka 52 och vecka 100 av studien, dvs andra och tredje behandlingsåret, var de genomsnittliga förändringarna i CRT kliniskt jämförbara vid "treat-and- extend" (2T&E), efter behov (*pro re nata*, 2PRN) respektive 2Q8-dosering, -2,1, 2,2 och - 18,8 mikrometer vid vecka 52 och 2,3, -13,9 och -15,5 mikrometer vid vecka 100.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) är en vanlig orsak till synnedsättning hos vuxna med patologisk myopi. Det utvecklas som en sårläkningsmekanism som en följd av rupturer i Bruchs membran och utgör den största synhotande händelsen vid patologisk myopi.

Hos patienter behandlade med aflibercept i MYRROR-studien (en injektion given vid behandlingsstart, följt av ytterligare injektioner i händelse av kvarstående eller recidiverande sjukdom) minskade CRT strax efter behandlingsstart till fördel för aflibercept vecka 24 (-79 mikrometer för gruppen som behandlades med aflibercept 2 mg och -4 mikrometer i kontrollgruppen), vilket kvarstod till och med vecka 48. Dessutom minskade den genomsnittliga CNV-lesionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Våt AMD
Säkerheten och effekten för aflibercept bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, aktivt kontrollerade multicenterstudier på patienter med våt AMD (VIEW1 och VIEW2) där totalt 2 412 patienter (1 817 med aflibercept) behandlades och utvärderades för effekt. Patienterna var mellan 49 och 99 år med en genomsnittsålder på 76 år. I dessa kliniska studier var ca 89 % (1 616/1 817) av patienterna som randomiserats till behandling med aflibercept 65 år eller äldre och ca 63 % (1 139/1 817) var 75 år eller äldre. I varje studie indelades patienterna slumpmässigt i kvoten 1:1:1:1 till 1 av 4 doseringsregimer:

1) aflibercept 2 mg administrerat var 8:e vecka efter 3 initiala månadsdoser (aflibercept 2Q8)
2) aflibercept 2 mg administrerat var 4:e vecka (aflibercept 2Q4)
3) aflibercept 0,5 mg administrerat var 4:e vecka (aflibercept 0,5Q4)
4) ranibizumab 0,5 mg administrerat var 4:e vecka (ranibizumab 0,5Q4).

Under studiernas andra år fick patienterna fortsatt samma initialt randomiserade dos, men med ett doseringsschema som modifierats efter bedömning av synskärpa och anatomiska resultat med ett protokolldefinierat maximalt doseringsintervall på 12 veckor.

I båda studierna var det primära resultatmåttet den andel patienter i ”Per Protocol Set” som bibehöll synskärpan, d.v.s. som förlorade färre än 15 bokstäver i synskärpa vecka 52 jämfört med studiestart.

Vecka 52 i VIEW1-studien hade 95,1 % av patienterna i gruppen aflibercept 2Q8 bibehållen syn jämfört med 94,4 % av patienterna i ranibizumabgruppen 0,5Q4. Vecka 52 i VIEW2-studien hade 95,6 % av patienterna i gruppen aflibercept 2Q8 bibehållen syn jämfört med 94,4 % av patienterna i ranibizumabgruppen 0,5Q4. I båda studierna visade sig aflibercept vara non-inferior och kliniskt likvärdig med ranibizumabgruppen 0,5Q4.

Detaljerade resultat från den kombinerade analysen av båda studierna visas i tabell 2 och figur 1 nedan.

Tabell 2: Effektresultat vecka 52 (primär analys) och vecka 96; kombinerade data från VIEW1- och VIEW2-studierna[B)]

Effektresultat	**Aflibercept 2Q8** [E)] (aflibercept 2 mg var 8:e vecka efter 3 initiala månadsdoser) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg var 4:e vecka) **(N = 595)**	
	Vecka 52	Vecka 96	Vecka 52	Vecka 96
Genomsnittligt antal injektioner från studiestart	7,6	11,2	12,3	16,5
Genomsnittligt antal injektioner vecka 52-96		4,2		4,7
Andel patienter med < 15 bokstävers förlust från studiestart (PPS[A)])	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 %[B)]	91,60 %
Skillnad[C)] (95 % KI)[D)]	0,9 % (-1,7; 3,5)[F)]	0,8 % (-2,3; 3,8)[F)]		
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS[A)] (bokstäver) från Studiestart	8,40	7,62	8,74	7,89
Skillnad i LS mean [A)] (ETDRS bokstäver)[C)] (95 % KI)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från Studiestart	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skillnad[C)] (95 % KI)[D)]	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

[A)] BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) hämtat från ANCOVA PPS: Per Protocol Set

[B)] Samtliga randomiserade patienter (Full Analysis Set, FAS), Sista noterade studiedata (Last Observation Carried Forward, LOCF) för alla analyser förutom andel patienter med bibehållen synskärpa vecka 52 som är PPS

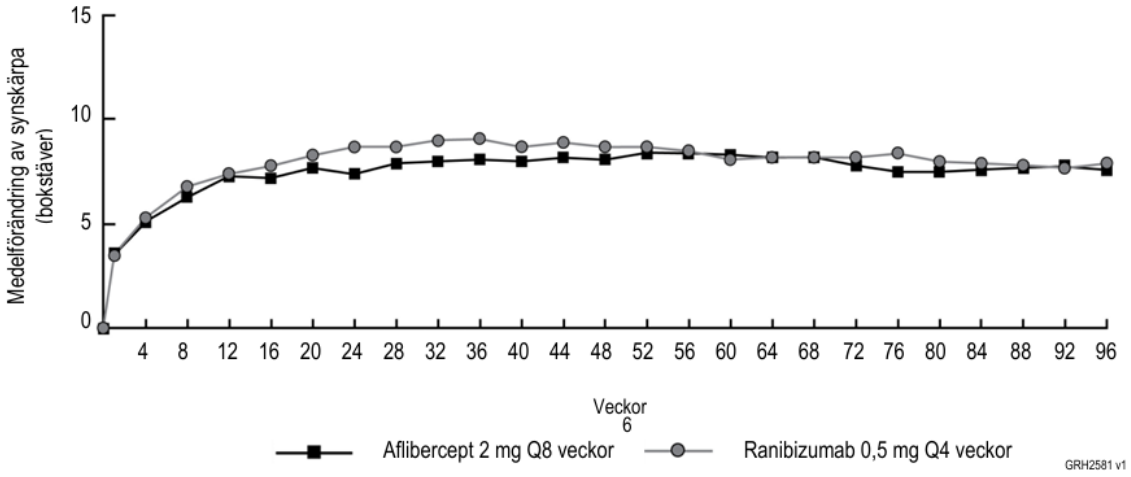
[C)] Skillnaden är värdet för aflibercept-gruppen minus värdet för ranibizumabgruppen. Ett positivt värde talar för aflibercept.

[D)] Konfidensintervall (KI) beräknat med normal approximation

[E)] Efter behandlingsstart med tre månatliga doser

[F)] Ett konfidensintervall helt över -10% indikerar en non-inferiority för aflibercept jämfört med ranibizumab

Figur 1. Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 96 för kombinerade data från VIEW1- och VIEW2-studierna



I den kombinerade dataanalysen av VIEW1 och VIEW2 visade aflibercept kliniskt betydande förändringar från studiestart i ett fördefinierat sekundärt effektmått i frågeformuläret National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) utan kliniskt betydande skillnader jämfört med ranibizumab. Storleken på dessa förändringar liknande de som setts i publicerade studier, som överensstämde med en ökning på 15-bokstäver på BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Under studiernas andra år kvarstod i allmänhet effekten t.o.m. den sista bedömningen vecka 96. 2-4 % av patienterna fick alla injektioner månadsvis, och en tredjedel krävde åtminstone en injektion med ett behandlingsintervall på endast en månad.

Minskningar av genomsnittligt CNV-område var tydligt i alla dosgrupper i båda studierna.

Effektresultat i alla utvärderingsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, synskärpa vid studiestart, lesionstyp, lesionsstorlek) i varje studie för sig och i den kombinerade analysen överensstämde med resultaten hos de totala populationerna.

ALTAIR var en 96 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen studie med 247 japanska patienter med tidigare obehandlad våt AMD. Studien utformades för att mäta effekten och säkerheten hos aflibercept med två olika justeringsintervall (2-veckors och 4-veckors) i en ”treat-and-extend”-modell.
Alla patienter fick månatliga injektioner med aflibercept 2 mg i 3 månader och därefter en injektion efter ytterligare 2-månader. Vecka 16 randomiserades patienterna i kvoten 1:1 till två olika behandlingsgrupper: 1) aflibercept ”treat-and-extend” med 2-veckorsjusteringar och 2) aflibercept ”treat-and- extend” med 4-veckorsjusteringar. Utökat eller förkortat behandlingsintervall beslutades på basis av synskärpa och/eller anatomiska kriterier som definierades enligt protokoll. Behandlingsintervallet var maximalt 16 veckor i båda grupperna.

Det primära effektmåttet var genomsnittlig förändring av BCVA från studiestart till vecka 52. De sekundära effektmåtten var andelen patienter som undvek förlust av ≥15 bokstäver, och andelen patienter som förbättrade ≥ 15 bokstäver BCVA från studiestart till vecka 52.

Vecka 52 förbättrade patienter i ”treat-and-extend”-gruppen med 2-veckorsjustering i genomsnitt 9,0 bokstäver från studiestart jämfört med 8,4 bokstäver för dem i gruppen med 4-veckorsjustering [LS genomsnittlig skillnad i bokstäver (95 % CI): 0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Andelen patienter som undvek förlust av ≥15 bokstäver i de två behandlingsgrupperna var likvärdig (96,7 % i 2-veckors och 95,9 % i 4-veckorsgruppen). Andelen patienter som förbättrade ≥15 bokstäver vecka 52 var 32,5 % i 2-veckorsgruppen

och 30,9 % i 4-veckorsgruppen. Andelen patienter som ökade behandlingsintervallet till 12 veckor eller mer var 42,3 % i 2-veckorsgruppen och 49,6 % i 4-veckorsgruppen. I 4-veckorsgruppen förlängdes dessutom 40,7 % av patienterna till 16-veckorsintervall. Vid det sista besöket fram till vecka 52, fick 56,8 % och 57,8 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen sin nästa injektion planerad i ett intervall på 12 veckor eller längre.

I studiens andra år bibehölls effekten generellt fram till och med den sista bedömningen vid vecka 96, med en genomsnittlig förbättring jämfört med studiestart på 7,6 bokstäver för 2-veckorsgruppen och 6,1 bokstäver för 4-veckorsgruppen. Andelen patienter som ökade behandlingsintervallet till 12 veckor eller mer var 56,9 % i 2-veckorsgruppen och 60,2 % i 4-veckorsgruppen. Vid det sista besöket innan vecka 96, fick 64,9 % och 61,2 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen sin nästa injektion planerad i ett intervall på 12 veckor eller längre. Under behandlingens andra år fick patienter både i 2- och i 4-veckorsgruppen i genomsnitt 3,6 respektive 3,7 injektioner. I genomsnitt fick patienterna 10,4 injektioner under den 2-åriga behandlingsperioden.

De okulära och systemiska säkerhetsprofilerna liknade säkerheten som observerats i de pivotala VIEW1- och VIEW2-studierna.

ARIES var en 104 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie med 269 patienter med tidigare obehandlad våt AMD. Studien utformades för att bedöma non-inferiority vad gäller effekt och säkerhet för en "treat-and-extend"-dosering initierad efter 3 månatliga doser följt av en förlängning till ett behandlingsintervall på 2 månader jämfört med en "treat-and-extend"-dosering initierad efter det första årets behandling.
ARIES-studien undersökte också andelen patienter som krävde mer frekvent behandling än var 8:e vecka baserat på studieläkarens beslut. Av de 269 patienterna fick 62 patienter mer frekvent dosering minst en gång under studien. Dessa patienter stannade kvar i studien och behandlades enligt studieläkarens kliniska bedömning men inte oftare än var 4:e vecka och deras behandlingsintervall kunde förlängas igen senare. Det genomsnittliga behandlingsintervallet var 6,1 veckor efter beslut att behandla mer frekvent. Vecka 104 var BCVA lägre hos patienter som krävde mer intensiv behandling minst en gång under studien jämfört med patienter som inte gjorde det och genomsnittlig förändring i BCVA från studiestart till avslut var +2,3 ±15,6 bokstäver. Bland patienterna som behandlades mer frekvent, bibehöll 85,5% synen, dvs förlorade mindre än 15 bokstäver, och 19,4% förbättrades med 15 bokstäver eller mer. Säkerhetsprofilen hos patienter som behandlades mer frekvent än var 8:e vecka var jämförbar med säkerhetsdata i VIEW 1 och VIEW 2.

Makulaödem sekundärt till CRVO

Säkerheten och effekten för aflibercept bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, multicenterstudier med simulerad kontroll hos patienter med makulaödem sekundärt till CRVO (COPERNICUS och GALILEO) där totalt 358 patienter behandlades och bedömdes för effekt (217 med aflibercept). Patienterna var mellan 22 och 89 år med en genomsnittsålder på 64 år. I CRVO-studierna var 52 % (112/217) av patienterna som randomiserats till behandling med aflibercept 65 år eller äldre, och ca 18 % (38/217) var 75 år eller äldre. I båda studierna delades patienterna slumpvis in enligt en 3:2-kvot till antingen 2 mg aflibercept administrerat var 4:e vecka (2Q4) eller kontrollgruppen som fick simulerade injektioner var 4:e vecka med totalt 6 injektioner.

Efter 6 månaders injektioner i en följd fick patienterna bara behandling om de uppfyllde de i förväg specificerade återbehandlingskriterierna, förutom patienterna i kontrollgruppen i GALILEO-studien som fortsatt fick simulerade injektioner (kontroll till kontroll) till och med vecka 52. Med början från den här tidpunkten behandlades alla patienter om de i förväg specificerade kriterierna uppfylldes.

I båda studierna var det primära effektmåttet andelen patienter som ökade minst 15 bokstäver på BCVA vecka 24 jämfört med studiestart. En sekundär effektvariabel var förändring av synskärpan vecka 24 jämfört med studiestart.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant till fördel för aflibercept i båda studierna. Den maximala förbättringen av synskärpa nåddes månad 3 med efterföljande stabilisering av synskärpa och

CRT till månad 6. Den statistiskt signifikanta skillnaden kvarstod till och med vecka 52.

Detaljerade resultat från analysen av båda studierna visas i tabell 3 och figur 2 nedan.

Tabell 3: Effektresultat vecka 24, vecka 52 och vecka 76/100 (Full Analysis Set med LOCF[C)]) i COPERNICUS- och GALILEO-studierna

Effektresultat	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 veckor		**52 veckor**		**100 veckor**		**24 veckor**		**52 veckor**		**76 veckor**	
	Afliber-cept 2 mg Q4 (N = 114)	**Kontroll (N = 73)**	**Afliber-cept 2 mg (N = 114)**	**Kontroll[E)] (N = 73)**	**Afliber-cept[F)] 2 mg (N = 114)**	**Kontroll [E,F)] (N = 73)**	**Afliber-cept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Kontroll (N = 68)**	**Afliber-cept 2 mg (N = 103)**	**Kontroll (N = 68)**	**Aflibercept [G)] 2 mg (N = 103)**	**Kontroll [G)] (N = 68)**
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4%
Viktad skillnad[A,B, E)] (95 % KI)	44,8 % (33,0; 56,6)		25,9 % (11,8; 40,1)		26,7 % (13,1; 40,3)		38,3 % (24,4; 52,1)		27,9 % (13,0; 42,7)		28,0 % (13,3; 42,6)	
p-värde	p < 0,0001		p = 0,0006		p = 0,0003		p < 0,0001		p = 0,0004		p = 0,0004	
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS[C)] bokstäver från studiestart (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)
Skillnad i LS mean [A,C,D, E)] (95 % KI)	21,7 (17,4; 26,0)		12,7 (7,7; 17,7)		11,8 (6,7; 17,0)		14,7 (10,8; 18,7)		13,2 (8,2; 18,2)		7,6 (2,1; 13,1)	
p-värde	p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p < 0,0001		p = 0,0070	

[A)] Skillnad är aflibercept 2 mg Q4 veckor minus kontroll

[B)] Skillnad och konfidensintervall (KI) är beräknade med Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test justerat för region (Amerika vs. resten av världen för COPERNICUS och Europa vs. Asien/Stillahavsområdet för GALILEO) och BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200)

[C)] BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: Standardavvikelse

LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) från ANCOVA

[D)] Skillnad i LS means (minsta kvadratmedelvärde) och konfidensintervall (KI) baserat på en ANCOVA-modell med faktorer som behandlingsgrupp, region (Amerika vs. resten av värden för COPERNICUS och Europa vs. Asien/Stillahavsområdet för GALILEO) och BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200)

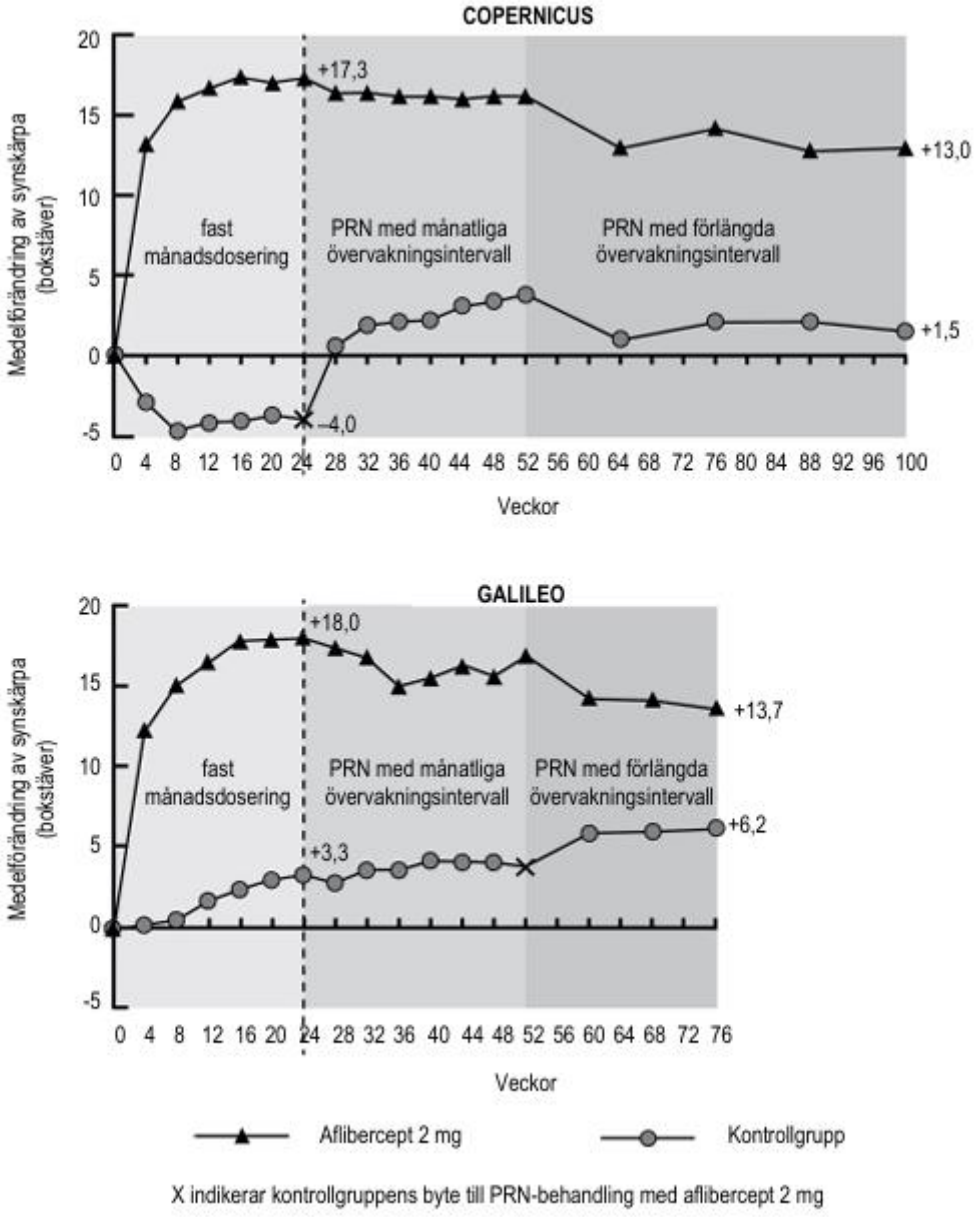
[E)] I COPERNICUS-studien kunde patienterna i kontrollgruppen få aflibercept vid behov så ofta som var 4:e vecka under vecka 24 till vecka 52; patienterna hade besök var 4:e

vecka

F) I COPERNICUS-studien fick både kontrollgruppen och gruppen som fick aflibercept 2 mg, aflibercept 2 mg vid behov så ofta som var 4:e vecka från vecka 52 till vecka 96; patienterna hade obligatoriska besök varje kvartal men kan vid behov ha kommit så ofta som var 4:e vecka.

G) I GALILEO-studien fick både kontrollgruppen och gruppen som fick aflibercept 2 mg, aflibercept 2 mg vid behov var 8:e vecka med början från vecka 52 till vecka 68; patienterna hade obligatoriska besök var 8:e vecka.

Figur 2: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 76/100 per behandlingsgrupp för COPERNICUS- och GALILEO-studierna (Full Analysis Set)



I GALILEO hade 86,4 % (n = 89) i aflibercept-gruppen och 79,4 % (n = 54) i sham-gruppen perfunderad CRVO vid studiestart. Vecka 24 var fördelningen 91,8 % (n = 89) i aflibercept-gruppen och 85,5 % (n = 47) i sham-gruppen. Denna fördelning bibehölls vecka 76, med 84,3 % (n = 75) i aflibercept-gruppen och 84,0 % (n = 42) i sham-gruppen.

I COPERNICUS hade 67,5 % (n = 77) i aflibercept-gruppen och 68,5 % (n = 50) i sham-gruppen perfunderande CRVO vid studiestart. Vecka 24 var fördelningen 87,4 % (n = 90) i aflibercept-gruppen och 58,6 % (n = 34) i sham-gruppen. Denna fördelning kvarstod vecka 100 med 76,8 % (n = 76) i aflibercept-gruppen och 78 % (n = 39) i sham-gruppen. Patienter i sham-gruppen var berättigade till aflibercept-behandling från vecka 24.

Den positiva effekten på synen vid aflibercept-behandling var likvärdig i undergrupperna perfunderade och icke perfunderade patienter. Behandlingseffekterna i andra bedömningsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön,

etnicitet, synskärpa vid studiestart, varaktighet av CRVO) överensstämde generellt med resultaten för totala populationer.

Vid analys av kombinerade data från GALILEO och COPERNICUS visade aflibercept kliniskt betydande förändring från studiestart för i förväg specificerad sekundär effektendpoint NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire). Storleken på dessa förändringar liknade dem som sågs i publicerade studier, vilket motsvarade en förbättring med 15 bokstäver i BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Makulaödem sekundärt till BRVO

Säkerhet och effekt för aflibercept bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, aktivt kontrollerad multicenterstudie på patienter med makulaödem sekundärt till BRVO (VIBRANT), som inkluderade hemiretinal venocklusion. Totalt 181 patienter behandlades och bedömdes gällande behandlingseffekt (91 med aflibercept). Patienternas ålder varierade från 42 till 94 år med en genomsnittsålder på 65 år. I BRVO-studien var ca 58% (53/91) av de patienter som randomiserats till aflibercept 65 år eller äldre, och ca 23 % (21/91) var 75 år eller äldre. I studien delades patienterna slumpvis in enligt en 1:1-kvot till antingen 2 mg aflibercept administrerat var 8:e vecka, följt av 6 initiala månadsinjektioner eller fotokoagulering med laser givet vid studiestart (laserkontrollgrupp). Patienter i laserkontrollgruppen kunde få ytterligare fotokoagulering med laser (kallat ”rescue-behandling” med laser) med början vecka 12 med ett minsta intervall på 12 veckor. Baserat på i förväg specificerade kriterier kunde patienter i lasergruppen vid behov få rescue-behandling med aflibercept 2 mg från vecka 24, administrerat var 4:e vecka under 3 månader, följt av intravitreala injektioner var 8:e vecka.

I VIBRANT-studien var det primära effektmåttet andelen patienter som ökade minst 15 bokstäver på BCVA vecka 24 jämfört med studiestart och aflibercept-gruppen var överlägsen laserkontrollgruppen.

Ett sekundärt effektmått var förändring i synskärpan vecka 24 jämfört med studiestart, vilket var statistiskt signifikant till fördel för aflibercept i VIBRANT-studien. Synförbättringen var snabb och maximal förbättring hade uppnåtts månad 3 med kvarstående behandlingseffekt till månad 12.I lasergruppen fick 67 patienter rescue-behandling med aflibercept med början vecka 24 (aktiv kontroll/ aflibercept 2 mg-grupp), vilket resulterade i förbättring av synskärpan med cirka 5 bokstäver från vecka 24 till vecka 52.

Detaljerade resultat från analysen i VIBRANT-studien visas i tabell 4 och figur 3 nedan.

Tabell 4: Effektresultat vecka 24 och vecka 52 (Full Analysis Set med LOCF) i VIBRANT-studien

Effektresultat	**VIBRANT**			
	24 veckor		**52 veckor**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**Aktiv kontroll (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)[D)]**	**Aktiv kontroll (laser)/Aflibercept 2 mg[E)] (N = 90)**
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Viktad skillnad[A,B] (%) (95 % KI) p-värde	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS bokstäver från studiestart (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Skillnad i LS mean[A,C] (95 % KI) p-värde	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035[F)]	

A) Skillnad är aflibercept 2 mg Q4 veckor minus laserkontroll

B) Skillnad och 95 % KI är beräknade med Mantel-Haenszel viktningsschema justerat för region (Nordamerika vs. Japan) och BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200)

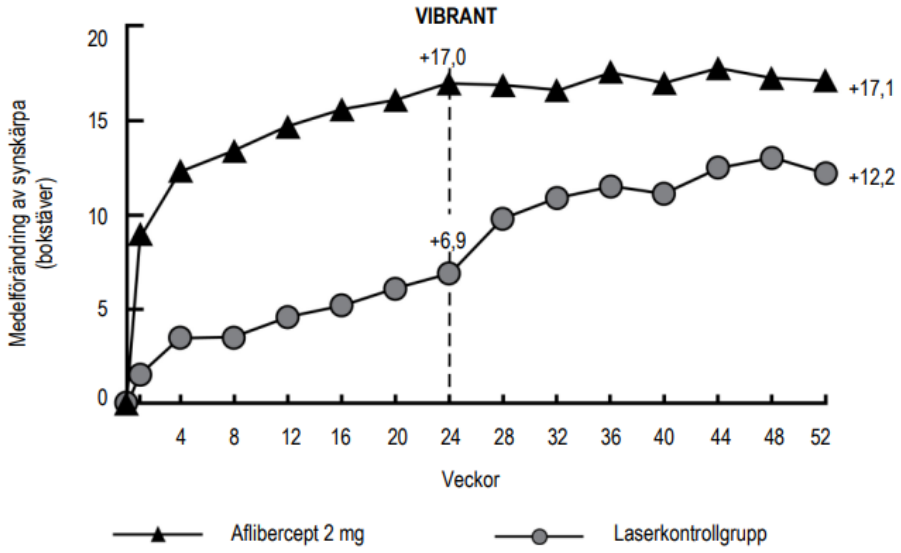
C) Skillnad LS mean (minsta kvadratmedelvärde) och 95 % KI baserat på en ANCOVA-modell med behandlingsgrupp, BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200) och region (Nordamerika vs. Japan) som fasta effekter och BCVA vid studiestart som kovariat

D) Från vecka 24 utökades behandlingsintervallet för alla patienter i behandlingsgruppen som fick aflibercept från 4 till 8 veckor till och med vecka 48

E) Med början vecka 24 kunde patienterna i lasergruppen få rescuebehandling med aflibercept om de uppfyllde minst ett förspecificerat lämplighetskriterium. Totalt 67 patienter i den här gruppen fick rescuebehandling med aflibercept. Den fasta regimen för rescuebehandling med aflibercept var tre gånger aflibercept 2 mg var 4:e vecka följt av injektioner var 8:e vecka.

F) Nominellt p-värde

Figur 3: Genomsnittlig förändring av BCVA mätt med ETDRS (bokstäver) från studiestart till vecka 52 i VIBRANT-studien



Andelen perfunderade patienter i aflibercept-gruppen och lasergruppen vid studiestart var 60 % respektive 68 %. Vid vecka 24 var dessa andelar 80 % respektive 67 %. I aflibercept-gruppen var andelen perfunderade patienter bibehållen till vecka 52. I lasergruppen där patienter var lämpliga för ”rescuebehandling” med aflibercept med början vecka 24 ökade andelen perfunderade patienter till 78 % vecka 52.

Diabetiska makulaödem

Säkerheten och effekten för aflibercept bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, aktivt kontrollerade multicenterstudier på patienter med DME (VIVID^{DME} och VISTA^{DME}). Totalt 862 patienter behandlades och utvärderades för effekt, varav 576 med aflibercept. Patienterna var mellan 23 och 87 år med en genomsnittsålder på 63 år. I DME-studierna var ca 47% (268/576) av de patienter som randomiserats till behandling med aflibercept 65 år eller äldre, och ca 9% (52/576) var 75 år eller äldre. Majoriteten av patienterna i båda studierna hade typ II-diabetes.

I båda studierna indelades patienterna slumpmässigt i kvoten 1:1:1 till 1 av 3 doseringsregimer:
1) Aflibercept 2 mg administrerat var 8:e vecka efter 5 initiala månatliga injektioner (aflibercept 2Q8)
2) Aflibercept 2 mg administrerat var 4:e vecka (aflibercept 2Q4) och
3) fotokoagulering av makula med laser (aktiv kontroll).
Med början vecka 24 kunde patienter som uppfyllde en förspecificerad tröskel av synförlust få ytterligare behandling: patienter i aflibercept-grupperna kunde få laser och patienterna i kontrollgruppen kunde få aflibercept.

I båda studierna var det primära effektmåttet den genomsnittliga förändringen av BCVA från studiestart till vecka 52 och både aflibercept 2Q8- och aflibercept 2Q4-grupperna visade på statistisk signifikans och var överlägsna kontrollgruppen. Denna nytta kvarstod till vecka 100.

Detaljerade resultat från analysen av studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} visas i tabell 5 och figur 4 nedan.

Tabell 5: Effektresultat vecka 52 och vecka 100 (Full Analysis Set med LOCF) i studierna VIVID[DME] och VISTA[DME]

Effektresultat	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 veckor			**100 veckor**			**52 veckor**			**100 veckor**		
	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)**
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS [E] bokstäver från studiestart	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Skillnad i LS mean [B,C,E] (97,5 % KI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5;12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justerad skillnad [D,C,E] (97,5 % KI)	24,2 % (13,5; 34,9)	23,3 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23,3 % (13,5; 33,1)	34,2 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

[A] Efter behandlingsstart med 5 månatliga injektioner

[B] LS mean och KI baserad på en ANCOVA-modell med BCVA-mätning vid studiestart som ett kovariat och en faktor för behandlingsgrupp. Dessutom hade region (Europa/Australien vs. Japan) inkluderats som faktor för VIVID[DME], och anamnes på MI och/eller CVA som en faktor för VISTA[DME].

[C] Skillnad är aflibercept-grupp minus aktiv kontrollgrupp (laser)

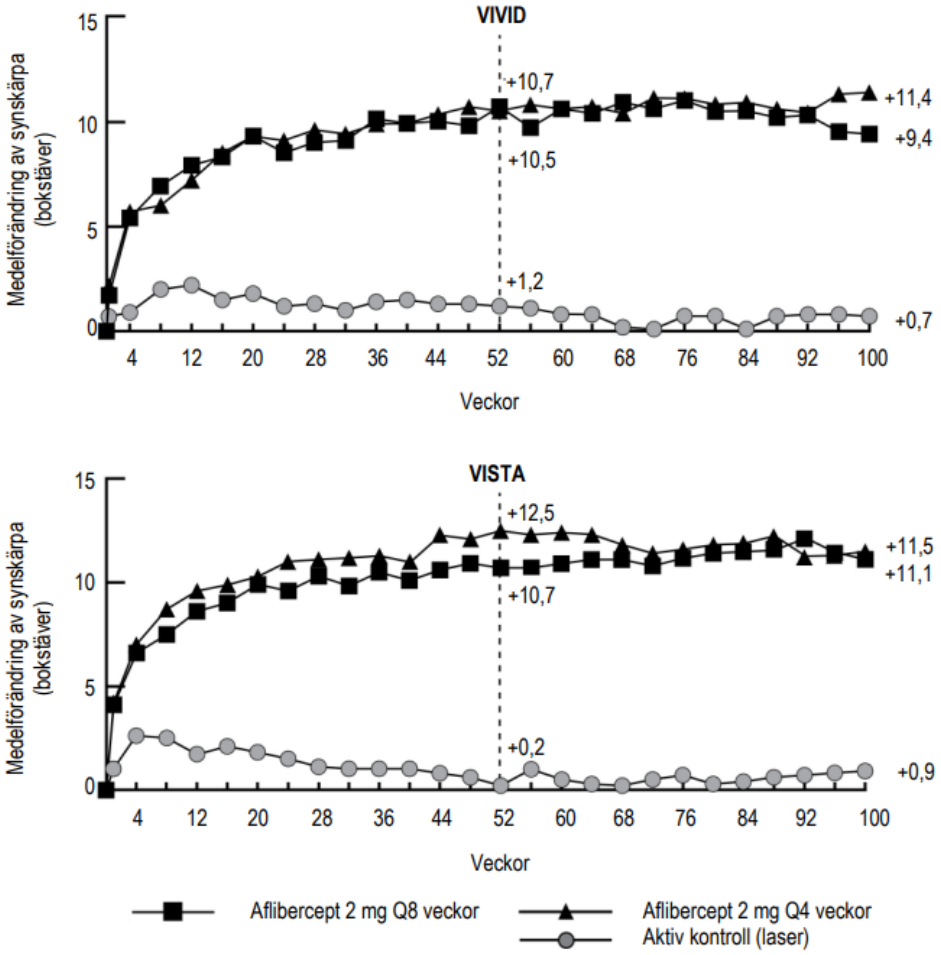
[D] Skillnad mellan konfidensintervall (KI) och statistiskt test är beräknad med Mantel-Haenszel-metod justerat för region (Europa/Australien vs. Japan) för VIVIDDME och anamnes på MI eller CVA för VISTADME

E BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) från ANCOVA KI: konfidensintervall

Figur 4: Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS (bokstäver) från studiestart till vecka 100 i studierna VIVID[DME] och VISTA[DME]



Behandlingseffekterna av utvärderingsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, HbA1c vid studiestart, synskärpa vid studiestart, tidigare anti-VEGF-behandling) i respektive studie och i den kombinerade analysen överensstämde i allmänhet med resultaten hos den totala populationen.

I studierna VIVID[DME] och VISTA[DME] hade 36 (9 %) respektive 197 (43 %) patienter tidigare fått anti-VEGF-terapi med en washout-period på 3 månader eller längre. Behandlingseffekterna i undergruppen av patienter som behandlats med en VEGF-hämmare liknade dem som sågs hos patienter som inte behandlats med VEGF-hämmare.

Patienter med bilateral sjukdom kunde få anti-VEGF-behandling i det andra ögat om läkaren bedömde att det var nödvändigt. I studien VISTA[DME] fick 217 (70,7 %) av aflibercept-patienterna bilaterala injektioner med aflibercept till vecka 100; i studien VIVID[DME] fick 97 (35,8 %) av aflibercept-patienterna en annan anti-VEGF-behandling i det andra ögat.

I en oberoende jämförande studie (DRCR.net Protocol T) användes en flexibel doseringsregim där kriterierna för återbehandling strikt baserades på OCT och förändrad synskärpa. I behandlingsgruppen som fick aflibercept (n = 224), resulterade denna behandlingsregim i att patienterna vid vecka 52 i genomsnitt fått 9,2 injektioner, vilket motsvarade antalet administrerade doser i aflibercept 2Q8-gruppen i VIVID[DME] och VISTA[DME]. Vidare var behandlingseffekten för hela afliberceptgruppen i Protocol T jämförbar med aflibercept 2Q8-gruppen i VIVID[DME] och VISTA[DME]. Protocol T visade en genomsnittlig förbättring av

synskärpan med 13,3 bokstäver och där 42 % av patienterna fick förbättrad synskärpa med minst 15 bokstäver från studiestart. Säkerhetsutfallet visade att incidensen av okulära och icke okulära biverkningar (inklusive ATEs) var jämförbara mellan alla behandlingsgrupper i varje studie samt mellan studierna.

VIOLET var en 100 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie på patienter med DME. Studien jämförde tre olika doseringsregimer med aflibercept 2 mg för behandling av DME efter minst ett års behandling med fasta intervaller där behandlingen initierades med 5 månatliga doser följt av dosering varannan månad. Studien utvärderade non-inferiority av aflibercept 2 mg doserad enligt en "treat-and-extend"-modell (2T&E med injektionsintervall på minst 8 veckor som gradvis utökades baserat på kliniska och anatomiska resultat) och aflibercept 2 mg doserad efter behov (2PRN där patienter observerades var 4:e vecka och injicerades efter behov baserat på kliniska och anatomiska resultat) jämfört med aflibercept 2 mg doserad var 8:e vecka (2Q8) under andra och tredje behandlingsåret.

Det primära effektmåttet (förändring av BCVA från studiestart till vecka 52) var 0,5 ± 6,7 bokstäver i 2T&E-gruppen och 1,7 ± 6,8 bokstäver i 2PRN-gruppen jämfört med 0,4 ± 6,7 bokstäver i 2Q8- gruppen, vilket uppnådde statistisk non-inferiority ($p<0,0001$ för båda jämförelserna; NI marginal 4 bokstäver). Förändringarna av BCVA från studiestart till vecka 100 var i linje med resultaten vid vecka 52: -0,1 ± 9,1 bokstäver i 2T&E-gruppen och 1,8 ± 9,0 bokstäver i 2PRN-gruppen jämfört med 0,1 ± 7,2 bokstäver i 2Q8-gruppen. Det genomsnittliga antalet injektioner under 100 veckor var 12,3, 10,0 och 11,5 för 2Q8fix, 2T&E respektive 2PRN.

Okulär och systemisk säkerhetsprofil i alla 3 behandlingsgrupper motsvarade säkerhetsprofilen i de pivotala studierna VIVID och VISTA.

I 2T&E-gruppen gjordes ökningarna och minskningarna av injektionsintervallen enligt studieläkarens bedömning, steg på 2 veckor rekommenderades i studien.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Säkerheten och effekten för aflibercept bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad multicenterstudie på behandlingsnaiva asiatiska patienter med myopisk CNV. Totalt behandlades och utvärderades 121 patienter för effekt (90 med aflibercept). Patienterna var mellan 27 och 83 år med en genomsnittsålder på 58 år. I den myopiska CNV-studien var ca 36 % (33/91) av patienterna som randomiserades till behandling med aflibercept 65 år eller äldre, och ca 10 % (9/91) var 75 år eller äldre.

Patienterna randomiserades i förhållandet 3:1 till att få antingen 2 mg aflibercept intravitrealt eller simulerad injektion en gång vid studiestart med ytterligare injektioner månatligen i fall av kvarstående eller recidiverande sjukdom fram till vecka 24, då det primära effektmåttet bedömdes. Vecka 24 kunde patienter som initialt randomiserades till kontrollgruppen med simulerade injektioner få den första dosen aflibercept. Efter detta kunde patienter i båda grupperna fortsatt kvalificera sig för ytterligare injektioner i händelse av kvarstående eller recidiverande sjukdom.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant till fördel för aflibercept såväl för det primära effektmåttet (förändring av BCVA) som för det bekräftande sekundära effektmåttet (andel patienter som ökade 15 bokstäver på BCVA) vecka 24 jämfört med studiestart. Skillnaderna för båda effektmåtten bibehölls till och med vecka 48.

Detaljerade resultat från analysen av MYRROR-studien visas i tabell 6 och figur 5 nedan.

Tabell 6: Effektresultat vecka 24 (primär analys) och vecka 48 i MYRROR-studien (Full Analysis Set med LOCF[A)])

Effektresultat	**MYRROR**			
	Vecka 24		**Vecka 48**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Kontroll (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Kontroll/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Genomsnittlig förändring av BCVA-uppmätt med ETDRS bokstäver från Studiestart (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Skillnad i LS mean [C,D,E)] (95 % KI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Viktad skillnad [D,F)] (95 % KI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward

B) BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

SD: Standardavvikelse

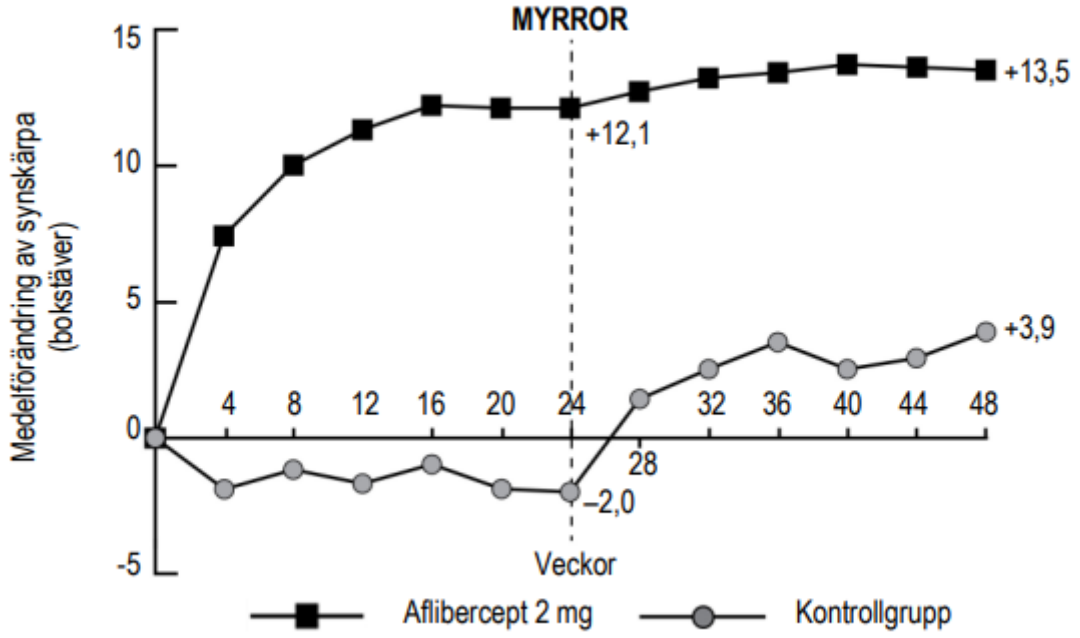
C) LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) hämtat från ANCOVA-modell.

D) KI: Konfidensintervall.

E) Skillnad LS mean (minsta kvadratmedelvärde) och 95 % KI baserat på en ANCOVA-modell med behandlingsgrupp och land (landsbeteckningar) som fasta effekter och BCVA vid studiestart som kovariat.

F) Skillnad och 95 % KI beräknas med Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-test justerat för land (landsbeteckningar)

Figur 5: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 48 per behandlingsgrupp i MYRROR-studien (Full Analysis Set, LOCF)



Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedel innehållande aflibercept för alla grupper av den pediatriska populationen för våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV (information om pediatrisk användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Afiveg administreras direkt i glaskroppen för att utöva lokala effekter i ögat.

Absorption/Distribution
Aflibercept absorberas långsamt från ögat till den systemiska cirkulationen efter intravitreal administrering där den huvudsakligen finns som ett inaktivt, stabilt komplex med VEGF. Det är dock bara ”fritt aflibercept” som kan binda till endogent VEGF.

I en farmakokinetisk understudie på 6 patienter med neovaskulär våt AMD med frekvent provtagning var de maximala plasmakoncentrationerna av fritt aflibercept (systemiskt C_{max}) låga, med ett genomsnitt på cirka 0,02 mikrogram/ml (intervall 0 till 0,054) inom 1 till 3 dagar efter en 2 mg intravitreal injektion, och kunde inte detekteras 2 veckor efter dosering hos nästan alla patienter.
Aflibercept ackumuleras inte i plasma om det administreras intravitrealt var 4:e vecka.

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fritt aflibercept är cirka 50 till 500 gånger lägre än den afliberceptkoncentration som krävs för att hämma den biologiska aktiviteten hos systemiskt VEGF med 50 % i djurmodeller, hos vilka blodtrycksförändringar observerades efter cirkulerande nivåer av fritt aflibercept på cirka 10 mikrogram/ml och återgick till baslinjen när nivåerna föll under cirka 1 mikrogram/ml. Efter intravitreal administrering av 2 mg till patienter uppskattas den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fritt aflibercept vara mer än 100 gånger lägre än den afliberceptkoncentration som krävs för att till hälften maximalt binda systemiskt VEGF (2,91 mikrogram/ml) i en studie med friska frivilliga. Således är systemiska farmakodynamiska effekter som blodtrycksförändringar inte troliga.

I farmakokinetiska studier på patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var genomsnittligt C_{max} av fritt aflibercept i plasma likvärdiga och uppmättes i intervallet 0,03 till 0,05 mikrogram/ml och vidare noterades att individuella värden inte översteg 0,14 mikrogram/ml.
Därefter minskade plasmakoncentrationerna av fritt aflibercept i allmänhet till värden under eller nära den nedre kvantifieringsgränsen inom en vecka; ej detekterbara koncentrationer nåddes före nästa administrering efter 4 veckor hos alla patienter.

Eliminering
Eftersom Afiveg är en proteinbaserad behandling har inga studier av metabolism utförts.

Fritt aflibercept binder VEGF för att bilda ett stabilt, inert komplex. I likhet med andra stora proteiner, förväntas både fritt och bundet aflibercept att elimineras via proteolytisk katabolism.
Nedsatt njurfunktion
Inga specifika studier hos patienter med nedsatt njurfunktion har utförts med aflibercept.

Farmakokinetisk analys av patienter i VIEW2-studien, av vilka 40 % hade nedsatt njurfunktion (24 % lätt, 15 % måttlig och 1 % allvarlig), visade inga skillnader när det gäller plasmakoncentrationer av aktivt läkemedel efter intravitreal administrering var 4:e eller var 8:e vecka.

Liknande resultat sågs hos patienter med CRVO i GALILEO-studien, hos patienter med DME i VIVID^{DME}-studien och hos patienter med myopisk CNV i MYRROR-studien.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier av allmäntoxicitet observerades bara vid systemisk exponering som i hög grad ansågs överstiga den maximala humana exponeringen efter intravitreal administrering vid den avsedda kliniska dosen, vilket indikerar liten relevans för klinisk användning.

Erosioner och alterationer av respiratoriskt epitel i näsmusslor hos apor behandlade med aflibercept intravitrealt observerades vid systemisk exponering som översteg den maximala humana exponeringen. Vid

NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) på 0,5 mg/öga hos apor var den systemiska exponeringen för fritt aflibercept 42 och 56 gånger högre baserat på C_{max} och AUC vid jämförelse med motsvarande värden observerade hos vuxna patienter.

Inga studier har utförts på mutagen eller karcinogen potential för aflibercept.

En effekt av aflibercept på intrauterin utveckling sågs i embryofetala utvecklingsstudier hos dräktiga kaniner med intravenös (3 till 60 mg/kg) samt subkutan (0,1 till 1 mg/kg) administrering. Maternell NOAEL var vid dosen 3 mg/kg respektive 1 mg/kg. NOAEL för embryoutveckling identifierades inte. Vid dosen 0,1 mg/kg var den systemiska exponeringen baserat på C_{max} och kumulativ AUC för fritt aflibercept cirka 17 respektive 10 gånger högre, vid jämförelse med motsvarande doser observerade hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg.

Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet bedömdes som en del av en 6-månaders studie på apor med intravenös administrering av aflibercept vid doser mellan 3 och 30 mg/kg. Avsaknad av eller oregelbunden mens förknippades med förändringar av nivåerna av kvinnligt reproduktionshormon, och förändringar av spermiernas morfologi och motilitet observerades vid alla dosnivåer. Baserat på C_{max} och AUC för fritt aflibercept observerat vid 3 mg/kg intravenös dos, var den systemiska exponeringen cirka 4 900 respektive 1 500 gånger högre än den exponering som observerats hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg. Alla förändringar var reversibla.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidin-monohydrokloridmonohydrat
Trehalosdihydrat
Poloxamer 188
Vatten för injektionsvätska

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Det oöppnade blistret kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar. Använd aseptisk teknik efter att blistret har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lösning i en förfylld spruta (typ I-glas) märkt med en doseringslinje, med en kolvpropp av (elastomerbromobutylgummi) och en Luer-lock-adapter med ett lock (elastomergummi). Varje förfylld spruta innehåller en extraherbar volym på minst 0,09 ml. Förpackningsstorlek: 1 förfylld spruta.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk i ett öga. Extraktion av flera doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontamination och efterföljande infektion.
Öppna inte det sterila blistret med den förfyllda sprutan utanför det rena administreringsrummet. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

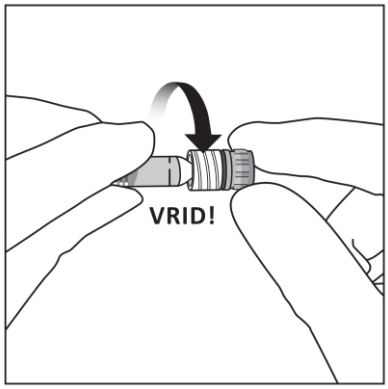
Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml) för patienter. Se nedanstående avsnitt "Bruksanvisning för den förfyllda sprutan".

Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning för att upptäcka främmande partiklar och/eller missfärgning eller någon annan form av avvikelse. Om någon avvikelse förekommer ska läkemedlet kasseras. Använd en 30 G x ½ inch injektionsnål för den intravitreala injektionen.

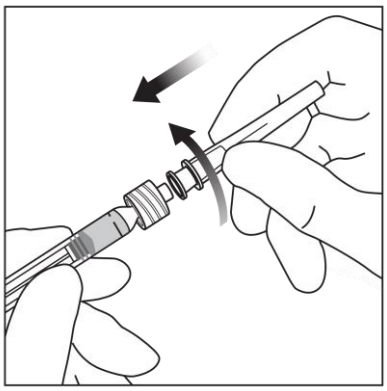
Bruksanvisning för den förfyllda sprutan:

Förbered den förfyllda sprutan för administrering genom att följa samtliga steg nedan.

1. När du är redo att administrera Afiveg, öppna kartongen och ta ut det sterila blistret. Öppna blistret försiktigt och se till att innehållet förblir sterilt. Förvara sprutan i den sterila brickan tills du är redo att montera den.
2. Använd aseptisk teknik, och ta ut sprutan ur det sterila blistret.
3. Ta bort sprutans lock genom att hålla sprutan i en hand samtidigt som du med den andra handen tar tag i sprutans lock med tummen och pekfingret. Observera! Du ska vrida av (inte bryta av) sprutans lock.

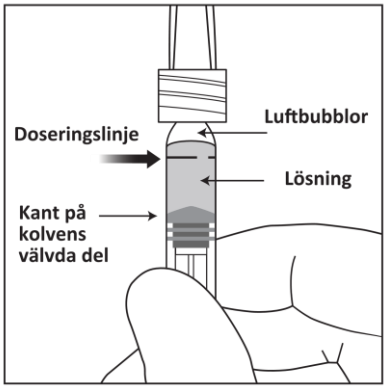


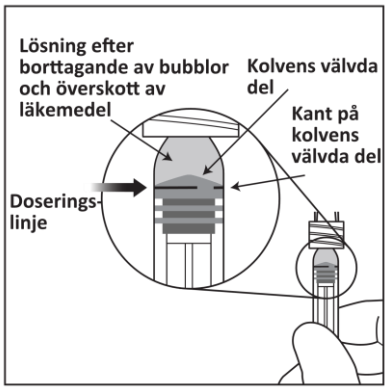
4. Dra inte upp kolven, för att inte äventyra produktens sterilitet.
5. Använd aseptisk teknik och skruva fast injektionsnålen ordentligt på sprutans Luer-lock-spets.



6. Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt.

7. Överskottsvolymen måste kasseras före administrering. Ta bort alla luftbubblor och **allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att basen på kolvens välvda del (inte toppen på den välvda delen) kommer i nivå med doseringslinjen på sprutan** (vilket motsvarar 0,05 ml, d.v.s. 2 mg aflibercept).
OBS: Korrekt placering av kolven är mycket viktigt eftersom felaktig placering av kolven kan leda till att för mycket eller för lite av den rekommenderade dosen administreras.





8. Injicera genom att försiktigt trycka ned kolven med ett jämnt tryck. Tryck inte ytterligare på kolven när den har nått botten av sprutan. **Injicera inte kvarvarande lösning i sprutan.**

9. Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk. Administrering av multipla doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1965/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 augusti 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Afiveg 40 mg/ml injektionsvätska.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska, lösning innehåller 40 mg aflibercept*.

En injektionsflaska innehåller en extraherbar volym på minst 0,1 ml, motsvarande minst 4 mg aflibercept. Denna mängd räcker till en enkeldos på 0,05 ml innehållande 2 mg aflibercept.
*Fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av human VEGF (vaskulär endotelial tillväxtfaktor)-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1 och som framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar, färglös till ljusgul, isoosmotisk lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Afiveg är avsett för vuxna för behandling av
- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (RVO) (grenvensocklusion eller centralvensocklusion) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av diabetiska makulaödem (DME) (se avsnitt 5.1)
- nedsatt syn till följd av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Afiveg är endast avsett för intravitreal injektion.

Afiveg får bara administreras av en kvalificerad läkare med erfarenhet av administrering av intravitreala injektioner.

Dosering

Våt AMD

Den rekommenderade dosen Afiveg är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Behandling med Afiveg påbörjas med en injektion per månad, tre doser i rad. Behandlingsintervallet utökas därefter till två månader.

Baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat kan behandlingsintervallet kvarstå på två månader eller förlängas ytterligare med hjälp av en ”treat-and-extend”-modell, varvid injektionsintervallen förlängs med 2 till 4 veckor i taget för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiskt resultat.

Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämras ska behandlingsintervallet förkortas i motsvarande grad.

Det finns inga krav på kontroller mellan injektionerna. Baserat på läkarens bedömning kan de planerade kontrollbesöken vara fler än antalet planerade injektionstillfällen.
Behandlingsintervall på mer än fyra månader eller mindre än 4 veckor mellan injektionerna har inte studerats (se avsnitt 5.1).

Makulaödem sekundärt till RVO (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)

Den rekommenderade dosen Afiveg är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.
Efter den första injektionen ska behandlingen ges en gång per månad. Intervallet mellan två doser bör inte vara kortare än en månad.

Om synskärpa och anatomiska resultat visar att patienten inte svarar på fortsatt behandling bör behandling med Afiveg avbrytas.

Behandlingen ges fortlöpande en gång i månaden tills maximal synskärpa har uppnåtts och/eller det inte finns några tecken på sjukdomsaktivitet. Tre eller flera på varandra följande månatliga injektioner kan behövas.

Behandlingen kan fortsätta enligt behandlingsmodellen treat-and-extend, d.v.s. gradvis förlängda behandlingsintervall för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiskt utfall. Det finns dock inte tillräckligt med data för att kunna dra slutsatser om längden på dessa intervaller. Om synskärpa och/eller anatomiska resultat försämras ska behandlingsintervallet förkortas.

Kontroll- och behandlingsschemat ska bestämmas av behandlande läkare baserat på patientens individuella respons.

Kontroller avseende sjukdomsaktivitet kan omfatta klinisk undersökning, funktionstestning eller bilddiagnostik (t.ex. optisk koherenstomografi eller fluoresceinangiografi).

Diabetiska makulaödem

Den rekommenderade dosen Afiveg är 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.

Behandling med Afiveg påbörjas med en injektion per månad fem doser i rad, följt av en injektion varannan månad.

Baserat på läkarens bedömning av synskärpa och/eller anatomiska resultat, kan behandlingsintervallet bibehållas vid 2 månader eller individualiseras, t.ex. med en ”treat-and-extend”-modell, varvid behandlingsintervallerna vanligen utökas med 2 veckor i taget för att bibehålla stabil synskärpa och/eller anatomiska resultat. Det finns begränsat med data för behandlingsintervall på längre än 4 månader. Om synskärpa och /eller anatomiska resultat försämras, ska behandlingsintervallet förkortas. Behandlingsintervall på mindre än 4 veckor mellan injektionerna har inte studerats (se avsnitt 5.1). Hur ofta kontrollbesöken ska ske ska beslutas av behandlande läkare.
Om synskärpa och anatomiska resultat visar att patienten inte gynnas av fortsatt behandling bör behandling

med Afiveg avbrytas.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Den rekommenderade dosen Afiveg är en intravitreal engångsinjektion av 2 mg aflibercept, motsvarande 0,05 ml.Upprepade doser kan administreras om synskärpa och/eller anatomiska undersökningar visar att sjukdomen kvarstår. Recidiv bör behandlas som nya manifestationer av sjukdomen.

Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske. Intervallet mellan två doser bör inte vara kortare än en månad.

Speciella populationer

Nedsatt lever- och/eller njurfunktion
Inga specifika studier hos patienter med nedsatt lever- och/eller njurfunktion har utförts med aflibercept.

Tillgängliga data tyder inte på något behov av dosjustering av aflibercept hos dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Äldre
Ingen särskild hänsyn krävs. Det finns begränsad erfarenhet hos patienter med DME som är äldre än 75 år.

Pediatrisk population
Säkerhet och effekt för aflibercept har inte fastställts hos barn och ungdomar. Det finns ingen relevant användning av aflibercept för en pediatrisk population för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV.

Administreringssätt
Intravitreala injektioner måste utföras i enlighet med medicinska standarder och tillämpliga riktlinjer av en kvalificerad läkare med erfarenhet av administrering av intravitreala injektioner. I allmänhet måste man försäkra sig om adekvat bedövning och aseptiska förhållanden, inklusive lokal bredspektrummikrobicid (t.ex. applicering av povidonjodid på periokulär hud, ögonlock och okulär yta). Kirurgisk handdesinfektion, sterila handskar, en steril duk och ett sterilt ögonlocksspekulum (eller motsvarande) rekommenderas.

Injektionsnålen bör föras in 3,5 – 4,0 mm posteriort om limbus in i glaskroppsrummet samtidigt som man undviker den horisontella meridianen och riktar nålen mot ögonglobens centrum.
Injektionsmängden på 0,05 ml injiceras därefter. Ett annat skleralt område bör användas vid efterföljande injektioner.

Omedelbart efter den intravitreala injektionen ska patienten kontrolleras för ökning av det intraokulära trycket. Lämplig metod kan bestå av en kontroll av perfusion av synnerven eller tonometri. Vid behov ska steril utrustning för paracentes finnas tillgänglig.

Efter intravitreal injektion ska patienterna instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit (t.ex. ögonsmärta, ögonrodnad, fotofobi, dimsyn).
Varje injektionsflaska får bara användas för behandling av ett öga. Extrahering av multipla doser ur en engångsflaska ökar risken för kontaminering och efterföljande infektion.

Injektionsflaskan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml injektionsvätska, lösning). Hela den extraherbara volymen i injektionsflaskan, d.v.s. den mängd som kan tömmas från injektionsflaskan, ska inte användas. För Afiveg injektionsflaska är den extraherbara volymen minst 0,1 ml. **Överskottsvolymen måste tömmas ut före injektion av den rekommenderade dosen** (se avsnitt 6.6).

Injicering av hela mängden vätska i injektionsflaskan kan resultera i överdosering. För att avlägsna luftbubblor och överflödigt läkemedel, tryck långsamt ned kolven så att den platta kolvkanten ligger i linje

med markeringen 0,05 ml på sprutan (vilket motsvarar 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept) (se avsnitt 4.9 och 6.6).

Efter injektion ska all oanvänd produkt kasseras.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen aflibercept eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Aktiv eller misstänkt okulär eller periokulär infektion.
Aktiv allvarlig intraokulär inflammation.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet
För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

Intravitreala injektionsrelaterade reaktioner
Intravitreala injektioner, inklusive injektioner med aflibercept, har förknippats med endoftalmit, intraokulär inflammation, regmatogen näthinneavlossning, näthinneruptur och iatrogen traumatisk katarakt (se avsnitt 4.8). Korrekta aseptiska injektionstekniker måste alltid användas vid administrering av Afiveg. Dessutom ska patienterna övervakas veckan efter injektionen för att möjliggöra tidig behandling om en infektion uppstår. Patienter ska instrueras att omedelbart rapportera alla symtom som tyder på endoftalmit eller någon av ovanstående händelser.

Injektionsflaskan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml). Överskottsvolymen måste kasseras före administrering (se avsnitt 4.2 och 6.6).
Ökat intraokulärt tryck har setts inom 60 minuter efter en intravitreal injektion, t.ex. med aflibercept (se avsnitt 4.8). Särskild försiktighet krävs hos patienter med dåligt kontrollerat glaukom (injicera inte aflibercept när det intraokulära trycket är ≥ 30 mmHg). I samtliga fall måste således både det intraokulära trycket och perfusion av synnerven kontrolleras och behandlas på lämpligt sätt.

Immunogenitet
Eftersom detta är ett terapeutiskt protein, finns potential för immunogenitet med aflibercept (se avsnitt 4.8). Patienter bör instrueras att rapportera alla tecken eller symtom som tyder på intraokulär inflammation, t.ex. ögonsmärta, fotofobi eller rodnad i ögat som kan vara kliniska tecken på överkänslighet.

Systemisk effekt
Systemiska biverkningar som t ex icke okulära blödningar och arteriella tromboemboliska händelser har rapporterats till följd av intravitreal användning av VEGF-hämmare, och det finns en teoretisk risk att dessa kan ha samband med VEGF-hämning. Det finns begränsade data om säkerhet vid behandling av patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV med en anamnes på stroke eller transitorisk ischemisk attack eller myokardinfarkt de senaste 6 månaderna. Försiktighet ska iakttas vid behandling av sådana patienter.

Övrigt
I likhet med andra intravitreala anti-VEGF-behandlingar för AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV gäller också följande:

- Säkerheten och effekten för aflibercept administrerat i båda ögonen samtidigt har inte studerats systematiskt (se avsnitt 5.1). Om bilateral behandling utförs samtidigt kan det leda till en ökad systemisk exponering, vilket skulle kunna öka risken för systemiska biverkningar.
- Samtidig användning av annat anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-läkemedel: Det finns inga tillgängliga data på samtidig användning av aflibercept med andra anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-läkemedel (systemiska eller okulära).

- Riskfaktorer som förknippas med utveckling av en ruptur på det retinala pigmentepitelet efter anti-VEGF-behandling för våt AMD, innefattar en uttalad och/eller hög avlossning av retinala pigmentepitelet. När behandling med aflibercept sätts in, ska försiktighet iakttas hos patienter med riskfaktorer för ruptur på det retinala pigmentepitelet.
- Behandling ska inte ges till patienter med regmatogen näthinneavlossning eller makulahål i stadium 3 eller 4.
- Om retinal ruptur uppstår, ska behandlingen avbrytas till dess att rupturen har åtgärdats.
- Dosen ska inte ges och behandlingen ska inte återupptas före nästa planerade injektion om något av följande inträffar:
    - en försämring av synskärpan med bästa korrektion (BCVA) med ≥30 bokstäver jämfört med den senaste bedömningen av synskärpan
    - en subretinal blödning som innefattar foveas centrum, eller om blödningens storlek är ≥50 % av det totala lesionsområdet
- Dosen ska inte ges 28 dagar före eller 28 dagar efter en utförd eller planerad intraokulär kirurgi.
- Aflibercept ska inte ges till gravida kvinnor om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för fostret (se avsnitt 4.6).
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista intravitreala injektionen av aflibercept (se avsnitt 4.6).
- Erfarenheten av behandling av patienter med ischemisk CRVO och BRVO är begränsad. Behandling rekommenderas inte till patienter med kliniska tecken på irreversibel ischemisk förlust av synförmågan.

Populationer med begränsade data
Det finns endast begränsad erfarenhet av att behandla typ I-diabetespatienter med DME eller diabetespatienter som har ett HbA1c över 12 % eller med proliferativ diabetesretinopati.
Aflibercept har inte studerats på patienter med aktiva systemiska infektioner eller patienter med samtidiga ögonsjukdomar som t.ex. näthinneavlossning eller makulahål. Det finns inte heller någon erfarenhet av behandling med aflibercept hos diabetespatienter med okontrollerad hypertoni. Denna brist på information bör beaktas av läkaren vid behandling av sådana patienter.

Det finns ingen erfarenhet av aflibercept som behandling för myopisk CNV hos icke-asiatiska patienter, hos patienter som tidigare har genomgått behandling för myopisk CNV eller hos patienter med extrafoveala lesioner.

Information om hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dosenhet, det vill säga är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Adjunktiv användning av fotodynamisk behandling (PDT) med verteporfin och aflibercept har inte studerats, därför har en säkerhetsprofil inte kunnat fastställas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor
Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista intravitreala injektionen av aflibercept (se avsnitt 4.4).

Graviditet
Det finns inga data från användningen av aflibercept hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat embryofetal toxicitet (se avsnitt 5.3).

Även om den systemiska exponeringen efter okulär administrering är mycket låg, ska aflibercept inte användas under graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för fostret.

Amning
Baserat på mycket begränsade humana data kan aflibercept utsöndras i bröstmjölk i låga nivåer. Aflibercept är en stor proteinmolekyl och mängden läkemedel som absorberas av spädbarn förväntas vara minimal. Effekterna av aflibercept på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända.

Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte amning under användning av Afiveg.

Fertilitet
Resultat från djurstudier med hög systematisk exponering indikerar att aflibercept kan ha en negativ effekt på manlig och kvinnlig fertilitet (se avsnitt 5.3). Sådana effekter förväntas inte efter okulär administrering med mycket låg systemisk exponering.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Injektion med aflibercept har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner på grund av möjliga tillfälliga synstörningar som kan kopplas antingen till injektionen eller till ögonundersökningen i samband med injektionen. Patienten ska inte köra bil eller använda maskiner förrän synen är tillfredsställande återställd.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Totalt 3 102 patienter utgjorde säkerhetspopulationen i åtta fas III-studier. Av dessa behandlades 2 501 patienter med den rekommenderade dosen 2 mg.

Allvarliga okulära biverkningar i studieögat i samband med injektionsproceduren har förekommit vid färre än 1 av 1 900 intravitreala injektioner med aflibercept. Dessa inkluderade blindhet, endoftalmit, näthinneavlossning, traumatisk katarakt, katarakt, glaskroppsblödning, glaskroppsavlossning och ökat intraokulärt tryck (se avsnitt 4.4).

De vanligaste biverkningarna (hos minst 5 % av patienterna behandlade med aflibercept) var konjunktival blödning (25 %), retinal blödning (11%), nedsatt synskärpa (11 %), ögonsmärta (10 %), katarakt (8 %), ökat intraokulärt tryck (8 %), glaskroppsavlossning (7 %) och fläckar i synfältet (7 %).

Tabell med biverkningar

De säkerhetsdata som beskrivs nedan omfattar alla biverkningar från åtta fas III-studier för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV med en rimlig möjlighet för orsakssamband med injektionsproceduren eller med läkemedlet.

Biverkningarna listas efter organsystem och frekvens enligt följande konvention: Mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100, < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100), sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Alla behandlingsuppkomna läkemedelsbiverkningar rapporterade hos patienter i fas III-studier (sammanslagna data från fas III-studierna för indikationerna våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV) eller efter marknadsintroduktionen

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet***
Ögon	Mycket vanliga	Nedsatt synskärpa, retinal blödning, konjunktival blödning, ögonsmärta
	Vanliga	Ruptur på retinalt pigmentepitel*, avlossning av retinalt pigmentepitel, näthinnedegeneration, blödning i glaskroppen, katarakt, kortikalkatarakt, nukleär katarakt, subkapsulär katarakt, korneal erosion, skrubbsår på hornhinna, ökat intraokulärt tryck, dimsyn, fläckar i synfältet, glaskroppsavlossning, smärta vid injektionsstället, känsla av främmande kropp i ögat, ökat tårflöde, ögonlocksödem, blödning vid injektionsstället, punktuell keratit, konjunktival hyperemi, okulär Hyperemi
	Mindre vanliga	Endoftalmit**, näthinneavlossning, näthinneruptur, irit, uveit, iridocyklit, linsgrumling, korneal epiteldefekt, irritation på injektionsstället, onormal känsla i ögat, ögonlocksirritation, ljusväg i främre kammaren, Hornhinneödem
	Sällsynta	Blindhet, traumatisk katarakt, vitrit, hypopyon
	Ingen känd frekvens	Sklerit****

* Tillstånd som förknippas med våt AMD. Endast observerade i studier av våt AMD.
** Odlingspositiv och odlingsnegativ endoftalmit
*** Efter marknadsintroduktionen har överkänslighet inklusive utslag, klåda, urtikaria samt enstaka fall av allvarliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner rapporterats.
**** Från rapportering efter marknadsintroduktionen.

Beskrivning av utvalda biverkningar
I våt AMD fas III studier rapporterades ökad incidens av konjunktival blödning hos patienter som fick antitrombotiska preparat. Den ökade incidensen var likartad hos patienter som behandlades med ranibizumab och aflibercept.
Arteriella tromboemboliska händelser (ATEs) är biverkningar som eventuellt har ett samband med systemisk VEGF-hämning. Det finns en teoretisk risk för ATEs, inklusive stroke och hjärtinfarkt, efter intravitreal användning av VEGF-hämmare.
Ett lågt incidenstal för ATEs observerades i de kliniska prövningarna med aflibercept hos patienter med AMD, DME, RVO och myopiskt CNV. Inga märkbara skillnader sågs mellan grupperna som behandlades med aflibercept och jämförelsegrupperna, oavsett indikation. Som för alla terapeutiska proteiner finns det en potentiell risk för immunogenitet med aflibercept.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdosering

I kliniska studier har doser av upp till 4 mg med en månads intervall använts och i enstaka fall har överdosering med 8 mg förekommit.

Överdosering med ökad injektionsvolym kan öka det intraokulära trycket. Vid en överdosering ska därför det intraokulära trycket kontrolleras, och om behandlande läkare anser det nödvändigt ska adekvat behandling sättas in (se avsnitt 6.6).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Oftalmologiska preparat/antineovaskulariseringspreparat ATC-kod: S01LA05

Afiveg är ett biosimilärt läkemedel. Detaljerad information finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu/en

Aflibercept är ett rekombinant fusionsprotein som består av delar av extracellulära domäner av humana VEGF-receptorer 1 och 2 kopplade till Fc-delen av humant IgG1.

Aflibercept framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Aflibercept fungerar som en löslig, falsk receptor som binder VEGF-A och PlGF med högre affinitet än deras naturliga receptorer, och som därmed kan hämma bindningen och aktiveringen av dessa besläktade VEGF-receptorer.

Verkningsmekanism
Vaskulär endotel tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (PlGF) tillhör VEGF-familjen av angiogena faktorer som kan verka som potenta mitogena, kemotaktiska och vaskulära permeabilitetsfaktorer för endotelceller. VEGF verkar via två tyrosinkinasreceptorer: VEGFR-1 och VEGFR-2, som finns på endotelcellernas yta. PlGF binder bara till VEGFR-1, som också finns på leukocyternas yta. Kraftig aktivering av dessa receptorer av VEGF-A kan leda till patologisk neovaskularisering och omfattande vaskulär permeabilitet. PlGF kan samverka med VEGF-A i dessa processer, och är också känt för att främja leukocytinfiltration och vaskulär inflammation

Farmakodynamisk effekt

Våt AMD

Våt AMD kännetecknas av patologisk koroidal neovaskularisering (CNV). Läckage av blod och vätska från CNV kan leda till näthinneförtjockning eller näthinneödem och/eller sub-/intraretinal blödning, som leder till nedsatt synskärpa.

Hos patienter behandlade med aflibercept (en injektion per månad tre månader i rad, följt av en injektion varannan månad), minskade central retinal tjocklek [CRT] strax efter att behandlingen satts in, och den genomsnittliga CNV-lesionsstorleken minskade, i enlighet med de resultat som sågs med ranibizumab 0,5 mg varje månad.

I VIEW1-studien påvisades genomsnittlig minskning av CRT mätt med optisk koherenstomografi (OCT) (-130 respektive -129 mikrometer vecka 52 för gruppen som fick aflibercept 2 mg varannan månad respektive gruppen som fick ranibizumab 0,5 mg varje månad). Den genomsnittliga minskningen av CRT på OCT påvisades också i vecka 52 av VIEW 2-studien (-149 respektive -139 mikrometer i gruppen som fick aflibercept 2 mg varannan månad respektive ranibizumab 0,5 mg varje månad). Minskningen av CNV-storlek och minskningen av CRT kvarstod i allmänhet under studiens andra år.

ALTAIR-studien genomfördes på japanska patienter med tidigare obehandlad våt AMD och påvisade liknande resultat som VIEW-studierna. I ALTAIR-studien gavs 3 initiala månatliga injektioner aflibercept 2 mg följt av en injektion efter ytterligare två månader, och fortsatte därefter med en ”treat-and- extend”-modell med varierande behandlingsintervaller (2- eller 4-veckorsjusteringar) upp till maximalt 16 veckors intervall, enligt på förhand specificerade kriterier. Vecka 52 syntes en genomsnittlig minskning av central retinal tjocklek (CRT) mätt med OCT på -134,4 och -126,1 mikrometer i 2- respektive 4-veckorsgruppen. Andelen patienter utan vätska vid OCT vecka 52 var 68,3 % och 69,1 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen. Reduktionen i CRT bibehölls överlag i bägge behandlingsgrupper under det andra året av ALTAIR-studien.

ARIES-studien utformades för att undersöka non-inferiority av aflibercept 2 mg med "treat-and-extend"-dosering initierad direkt efter administrering av 3 initiala månatliga injektioner och en ytterligare injektion efter 2 månader jämfört med "treat-and-extend"-dosering initierad efter ett års behandling. För patienter som krävde dosering oftare än var 8:e vecka (Q8) minst en gång under studien, förblev CRT högre, men den genomsnittliga minskningen av CRT från studiestart till vecka 104 var -160,4 mikrometer, liknande för de patienter som behandlades var 8:e vecka (Q8) eller med mindre frekventa intervaller.

Makulaödem sekundärt till CRVO och BRVO
Vid CRVO och BRVO inträffar retinal ischemi som signalerar frisättningen av VEGF, som i sin tur destabiliserar de täta förbindelserna och främjar endotelcellsproliferation. Uppreglering av VEGF förknippas med nedbrytningen av blod-retinabarriären, ökad vaskulär permeabilitet, retinalt ödem, och neovaskulariseringskomplikationer.

Hos patienter behandlade med aflibercept 2 mg sex månader i följd sågs ett stabilt, snabbt och robust morfologiskt svar (som uppmättes gällande förbättring av genomsnittlig CRT). Vecka 24 var reduktionen av CRT statistiskt överlägsen jämfört med kontrollgruppen i alla tre studierna (COPERNICUS, CRVO: -457 vs. -145 mikrometer; GALILEO, CRVO: -449 vs. -169 mikrometer; VIBRANT, BRVO: -280 vs. -128 mikrometer). Minskningen i CRT från studiestart kvarstod till slutet av varje studie, d.v.s. till vecka 100 för COPERNICUS, vecka 76 för GALILEO, och vecka 52 för VIBRANT.

Diabetiska makulaödem
Diabetiska makulaödem är en konsekvens av diabetisk retinopati och kännetecknas av ökad vasopermeabilitet och skada på retinala kapillärer som kan leda till nedsatt synskärpa.
Hos patienter behandlade med aflibercept, av vilka huvuddelen klassificerades som Typ II-diabetiker, observerades ett snabbt och robust svar på morfologi (CRT- och Diabetic Retinopathy Severity Score (DRSS)).

I studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} var den genomsnittliga minskningen av CRT från studiestart till vecka 52 statistiskt sett betydligt större hos patienter som behandlades med aflibercept jämfört med laserkontrollgrupperna, och var -192,4 och -183,1 mikrometer för 2Q8 aflibercept-grupperna respektive -66,2 och -73,3 mikrometer för kontrollgrupperna. Vecka 100 bibehölls minskningen med -195,8 och -191,1 mikrometer för 2Q8 aflibercept-grupperna och med -85,7 och -83,9 mikrometer för kontrollgrupperna i studierna VIVID^{DME} respektive VISTA^{DME}.

En ≥ 2-stegsförbättring av DRSS uppskattades enligt förspecificerade kriterier i VIVID^{DME} och VISTA^{DME}. DRSS-resultatet var graderbart hos 73,7 % av patienterna i VIVID-^{DME} och 98,3 % av patienterna i VISTA-^{DME}. Vecka 52 upplevde 27,7 % och 29,1 % i aflibercept 2Q8-grupperna och 7,5 % och 14,3 % i kontrollgrupperna en ≥ 2-stegsförbättring i DRSS. Vecka 100 var respektive procentandel 32,6 % och 37,1 %

i aflibercept 2Q8-grupperna och 8,2 % och 15,6 % i kontrollgrupperna.
VIOLET-studien jämförde tre olika doseringsregimer med aflibercept 2 mg för behandling av DME efter minst ett års behandling med fasta intervaller, där behandlingen inleddes med 5 månatliga doser följt av dosering varannan månad. Vid vecka 52 och vecka 100 av studien, dvs andra och tredje behandlingsåret, var de genomsnittliga förändringarna i CRT kliniskt jämförbara vid "treat-and- extend" (2T&E), efter behov (*pro re nata*, 2PRN) respektive 2Q8-dosering, -2,1, 2,2 och -18,8 mikrometer vid vecka 52 och 2,3, -13,9 och -15,5 mikrometer vid vecka 100.

Myopisk koroidal neovaskularisering

Myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV) är en vanlig orsak till synnedsättning hos vuxna med patologisk myopi. Det utvecklas som en sårläkningsmekanism som en följd av rupturer i Bruchs membran och utgör den största synhotande händelsen vid patologisk myopi.

Hos patienter behandlade med aflibercept i MYRROR-studien (en injektion given vid behandlingsstart, följt av ytterligare injektioner i händelse av kvarstående eller recidiverande sjukdom) minskade CRT strax efter behandlingsstart till fördel för aflibercept vecka 24 (-79 mikrometer för gruppen som behandlades med aflibercept 2 mg och -4 mikrometer i kontrollgruppen), vilket kvarstod till och med vecka 48. Dessutom minskade den genomsnittliga CNV-lesionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Våt AMD
Säkerheten och effekten för aflibercept bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, aktivt kontrollerade multicenterstudier med patienter med våt AMD (VIEW1 och VIEW2) där totalt 2 412 patienter (1 817 med aflibercept) behandlades och utvärderades för effekt. Patienterna var mellan 49 och 99 år med en genomsnittsålder på 76 år. I dessa kliniska studier var ca 89 % (1 616/1 817) av patienterna som randomiserats till behandling med aflibercept 65 år eller äldre och ca 63 % (1 139/1 817) var 75 år eller äldre. I varje studie indelades patienterna slumpmässigt i kvoten 1:1:1:1 till 1 av 4 doseringsregimer:

1) aflibercept 2 mg administrerat var 8:e vecka efter 3 initiala månadsdoser (aflibercept 2Q8)
2) aflibercept 2 mg administrerat var 4:e vecka (aflibercept 2Q4)
3) aflibercept 0,5 mg administrerat var 4:e vecka (aflibercept 0,5Q4)
4) ranibizumab 0,5 mg administrerat var 4:e vecka (ranibizumab 0,5Q4).

Under studiernas andra år fick patienterna fortsatt samma initialt randomiserade dos men med ett doseringsschema som modifierats efter bedömning av synskärpa och anatomiska resultat med ett protokolldefinierat maximalt doseringsintervall på 12 veckor.
I båda studierna var det primära resultatmåttet den andel patienter i ”Per Protocol Set” som bibehöll synskärpan, d.v.s. som förlorade färre än 15 bokstäver i synskärpa vecka 52 jämfört med studiestart.

Vecka 52 i VIEW1-studien hade 95,1 % av patienterna i gruppen aflibercept 2Q8 bibehållen syn jämfört med 94,4 % av patienterna i ranibizumabgruppen 0,5Q4. Vecka 52 i VIEW2-studien hade 95,6 % av patienterna i gruppen aflibercept 2Q8 bibehållen syn jämfört med 94,4 % av patienterna i ranibizumabgruppen 0,5Q4. I båda studierna visade sig aflibercept vara non-inferior och kliniskt likvärdig med ranibizumabgruppen 0,5Q4.

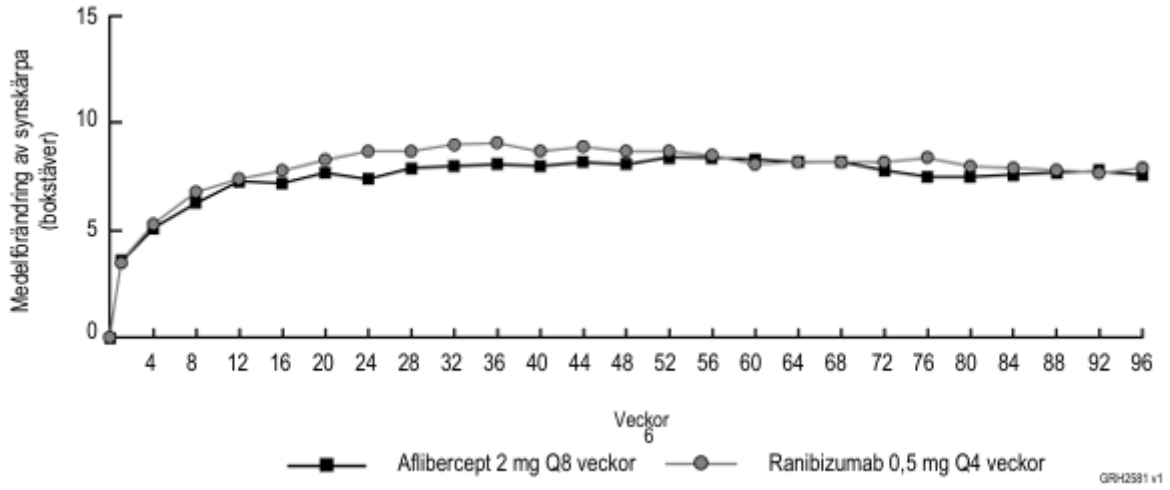
Detaljerade resultat från den kombinerade analysen av båda studierna visas i tabell 2 och figur 1 nedan.

Tabell 2: Effektresultat vecka 52 (primär analys) och vecka 96; kombinerade data från VIEW1- och VIEW2-studierna[B)]

Effektresultat	**Aflibercept 2Q8** [E)] (aflibercept 2 mg var 8:e vecka efter 3 initiala månadsdoser) **(N = 607)**		**Ranibizumab 0,5Q4** (ranibizumab 0,5 mg var 4:e vecka) **(N = 595)**	
	Vecka 52	Vecka 96	Vecka 52	Vecka 96
Genomsnittligt antal injektioner från studiestart	7,6	11,2	12,3	16,5
Genomsnittligt antal injektioner vecka 52-96		4,2		4,7
Andel patienter med < 15 bokstävers förlust från studiestart (PPS[A)])	95,33 %[B)]	92,42 %	94,42 %[B)]	91,60 %
Skillnad[C)] (95 % KI)[D)]	0,9 % (-1,7; 3,5)[F)]	0,8 % (-2,3; 3,8)[F)]		
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS[A)] (bokstäver) från studiestart	8,40	7,62	8,74	7,89
Skillnad i LS mean [A)] (ETDRS bokstäver)[C)] (95 % KI)[D)]	-0,32 (-1,87; 1,23)	-0,25 (-1,98; 1,49)		
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	30,97 %	33,44 %	32,44 %	31,60 %
Skillnad[C)] (95 % KI)[D)]	-1,5 % (-6,8; 3,8)	1,8 % (-3,5; 7,1)		

[A)] BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity)
ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) hämtat från ANCOVA PPS: Per Protocol Set
[B)] Samtliga randomiserade patienter (Full Analysis Set, FAS), Sista noterade studiedata (Last Observation Carried Forward, LOCF) för alla analyser förutom andel patienter med bibehållen synskärpa vecka 52 som är PPS
[C)] Skillnaden är värdet för aflibercept-gruppen minus värdet för ranibizumabgruppen. Ett positivt värde talar för aflibercept.
[D)] Konfidensintervall (KI) beräknat med normal approximation
[E)] Efter behandlingsstart med tre månatliga doser
[F)] Ett konfidensintervall helt över -10 % indikerar en non-inferiority för aflibercept jämfört med ranibizumab

Figur 1. Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 96 för kombinerade data från VIEW1- och VIEW2-studierna



I den kombinerade dataanalysen av VIEW1 och VIEW2 visade aflibercept kliniskt betydande förändringar från studiestart i ett fördefinierat sekundärt effektmått i frågeformuläret National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25) utan kliniskt betydande skillnader jämfört med ranibizumab. Storleken på dessa förändringar liknande de som setts i publicerade studier, som överensstämde med en ökning på 15-bokstäver på BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Under studiernas andra år kvarstod i allmänhet effekten t.o.m. den sista bedömningen vecka 96. 2 – 4 % av patienterna fick alla injektioner månadsvis, och en tredjedel krävde åtminstone en injektion med ett behandlingsintervall på endast en månad.

Minskningar av genomsnittligt CNV-område var tydligt i alla dosgrupper i båda studierna.

Effektresultat i alla utvärderingsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, synskärpa vid studiestart, lesionstyp, lesionsstorlek) i varje studie för sig och i den kombinerade analysen överensstämde med resultaten hos de totala populationerna.

ALTAIR var en 96 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen studie med 247 japanska patienter med tidigare obehandlad våt AMD. Studien utformades för att mäta effekten och säkerheten hos aflibercept med två olika justeringsintervall (2-veckors och 4-veckors) i en ”treat-and-extend”-modell.

Alla patienter fick månatliga injektioner med aflibercept 2 mg i 3 månader och därefter en injektion efter ytterligare 2-månader. Vecka 16 randomiserades patienterna i kvoten 1:1 till två olika behandlingsgrupper: 1) aflibercept ”treat-and-extend” med 2-veckorsjusteringar och 2) aflibercept ”treat-and- extend” med 4-veckorsjusteringar. Utökat eller förkortat behandlingsintervall beslutades på basis av synskärpa och/eller anatomiska kriterier som definierades enligt protokoll. Behandlingsintervallet var maximalt 16 veckor i båda grupperna.

Det primära effektmåttet var genomsnittlig förändring av BCVA från studiestart till vecka 52. De sekundära effektmåtten var andelen patienter som undvek förlust av ≥15 bokstäver, och andelen patienter som förbättrade ≥15 bokstäver från studiestart till vecka 52.

Vecka 52 förbättrade patienter i ”treat-and-extend”-gruppen med 2-veckorsjustering i genomsnitt 9,0 bokstäver från studiestart jämfört med 8,4 bokstäver för dem i gruppen med 4-veckorsjustering [LS genomsnittlig skillnad i bokstäver (95 % CI): 0,4 (-3,8, 3,0), ANCOVA]. Andelen patienter som undvek förlust av ≥15 bokstäver i de två behandlingsgrupperna var likvärdig (96,7 % i 2-veckors och 95,9 % i 4-veckorsgruppen). Andelen patienter som förbättrade ≥15 bokstäver vecka 52 var 32,5 % i 2-veckorsgruppen

och 30,9 % i 4-veckorsgruppen. Andelen patienter som ökade behandlingsintervallet till 12 veckor eller mer var 42,3 % i 2-veckorsgruppen och 49,6 % i 4-veckorsgruppen. I 4-veckorsgruppen förlängdes dessutom 40,7 % av patienterna till 16-veckorsintervall. Vid det sista besöket fram till vecka 52, fick 56,8 % och 57,8 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen sin nästa injektion planerad i ett intervall på 12 veckor eller längre.

I studiens andra år bibehölls effekten generellt fram till och med den sista bedömningen vid vecka 96, med en genomsnittlig förbättring jämfört med studiestart på 7,6 bokstäver för 2-veckorsgruppen och 6,1 bokstäver för 4-veckorsgruppen. Andelen patienter som ökade behandlingsintervallet till 12 veckor eller mer var 56,9 % i 2-veckorsgruppen och 60,2 % i 4-veckorsgruppen. Vid det sista besöket innan vecka 96, fick 64,9 % och 61,2 % i 2- respektive 4-veckorsgruppen sin nästa injektion planerad i ett intervall på 12 veckor eller längre. Under behandlingens andra år fick patienter både i 2- och i 4-veckorsgruppen i genomsnitt 3,6 respektive 3,7 injektioner. I genomsnitt fick patienterna 10,4 injektioner under den 2-åriga behandlingsperioden.

De okulära och systemiska säkerhetsprofilerna liknade säkerheten som observerats i de pivotala VIEW1- och VIEW2-studierna.

ARIES var en 104 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie med 269 patienter med tidigare obehandlad våt AMD. Studien utformades för att bedöma non-inferiority vad gäller effekt och säkerhet för en "treat-and-extend"-dosering initierad efter 3 månatliga doser följt av en förlängning till ett behandlingsintervall på 2 månader jämfört med en "treat-and-extend"-dosering initierad efter det första årets behandling.

ARIES-studien undersökte också andelen patienter som krävde mer frekvent behandling än var 8:e vecka baserat på studieläkarens beslut. Av de 269 patienterna fick 62 patienter mer frekvent dosering minst en gång under studien. Dessa patienter stannade kvar i studien och behandlades enligt studieläkarens kliniska bedömning men inte oftare än var 4:e vecka och deras behandlingsintervall kunde förlängas igen senare. Det genomsnittliga behandlingsintervallet var 6,1 veckor efter beslut att behandla mer frekvent. Vecka 104 var BCVA lägre hos patienter som krävde mer intensiv behandling minst en gång under studien jämfört med patienter som inte gjorde det och genomsnittlig förändring i BCVA från studiestart till avslut var +2,3 ±15,6 bokstäver. Bland patienterna som behandlades mer frekvent, bibehöll 85,5% synen, dvs förlorade mindre än 15 bokstäver, och 19,4% förbättrades med 15 bokstäver eller mer. Säkerhetsprofilen hos patienter som behandlades mer frekvent än var 8:e vecka var jämförbar med säkerhetsdatan i VIEW 1 och VIEW 2.

Makulaödem sekundärt till CRVO

Säkerheten och effekten för aflibercept bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, multicenterstudier med simulerad kontroll hos patienter med makulaödem sekundärt till CRVO (COPERNICUS och GALILEO) där totalt 358 patienter behandlades och bedömdes för effekt (217 med aflibercept). Patienterna var mellan 22 och 89 år med en genomsnittsålder på 64 år. I CRVO-studierna var 52 % (112/217) av patienterna som randomiserats till behandling med aflibercept 65 år eller äldre, och ca 18 % (38/217) var 75 år eller äldre. I båda studierna delades patienterna slumpvis in enligt en 3:2-kvot till antingen 2 mg aflibercept administrerat var 4:e vecka (2Q4) eller kontrollgruppen som fick simulerade injektioner var 4:e vecka med totalt 6 injektioner.

Efter 6 månaders injektioner i en följd fick patienterna bara behandling om de uppfyllde de i förväg specificerade återbehandlingskriterierna, förutom patienterna i kontrollgruppen i GALILEO-studien som fortsatt fick simulerade injektioner (kontroll till kontroll) till och med vecka 52. Med början från den här tidpunkten behandlades alla patienter om de i förväg specificerade kriterierna uppfylldes.

I båda studierna var det primära effektmåttet andelen patienter som ökade minst 15 bokstäver på BCVA vecka 24 jämfört med studiestart. En sekundär effektvariabel var förändring av synskärpan vecka 24 jämfört med studiestart.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant till fördel för aflibercept i båda studierna.

Den maximala förbättringen av synskärpa nåddes månad 3 med efterföljande stabilisering av synskärpa och CRT till månad 6. Den statistiskt signifikanta skillnaden kvarstod till och med vecka 52.

Detaljerade resultat från analysen av båda studierna visas i tabell 3 och figur 2 nedan.

Tabell 3: Effektresultat vecka 24, vecka 52 och vecka 76/100 (Full Analysis Set med LOCF[C)]) i COPERNICUS- och GALILEO-studierna

Effektresultat	**COPERNICUS**						**GALILEO**					
	24 veckor		**52 veckor**		**100 veckor**		**24 veckor**		**52 veckor**		**76 veckor**	
	Afliber-cept 2 mg Q4 (N = 114)	**Kontroll (N = 73)**	**Afliber-cept 2 mg (N = 114)**	**Kontroll[E)] (N = 73)**	**Afliber-cept[F)] 2 mg (N = 114)**	**Kontroll [E,F)] (N = 73)**	**Afliber-cept 2 mg Q4 (N = 103)**	**Kontroll (N = 68)**	**Afliber-cept 2 mg (N = 103)**	**Kontroll (N = 68)**	**Aflibercept[G)] 2 mg (N = 103)**	**Kontroll [G)] (N = 68)**
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	56 %	12 %	55 %	30 %	49,1 %	23,3 %	60 %	22 %	60 %	32 %	57,3 %	29,4%
Viktad skillnad[A,B,E)] (95 % KI) p-värde	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	
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS[C)] bokstäver från studiestart (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)
Skillnad i LS $_{\text{mean}}$ [A,C,D,E)] (95 % KI) p-värde	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)] Skillnad är aflibercept 2 mg Q4 veckor minus kontroll

[B)] Skillnad och konfidensintervall (KI) är beräknade med Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH) test justerat för region (Amerika vs. resten av världen för COPERNICUS och Europa vs. Asien/Stillahavsområdet för GALILEO) och e BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200)

[C)] BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

SD: Standardavvikelse

LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) från ANCOVA

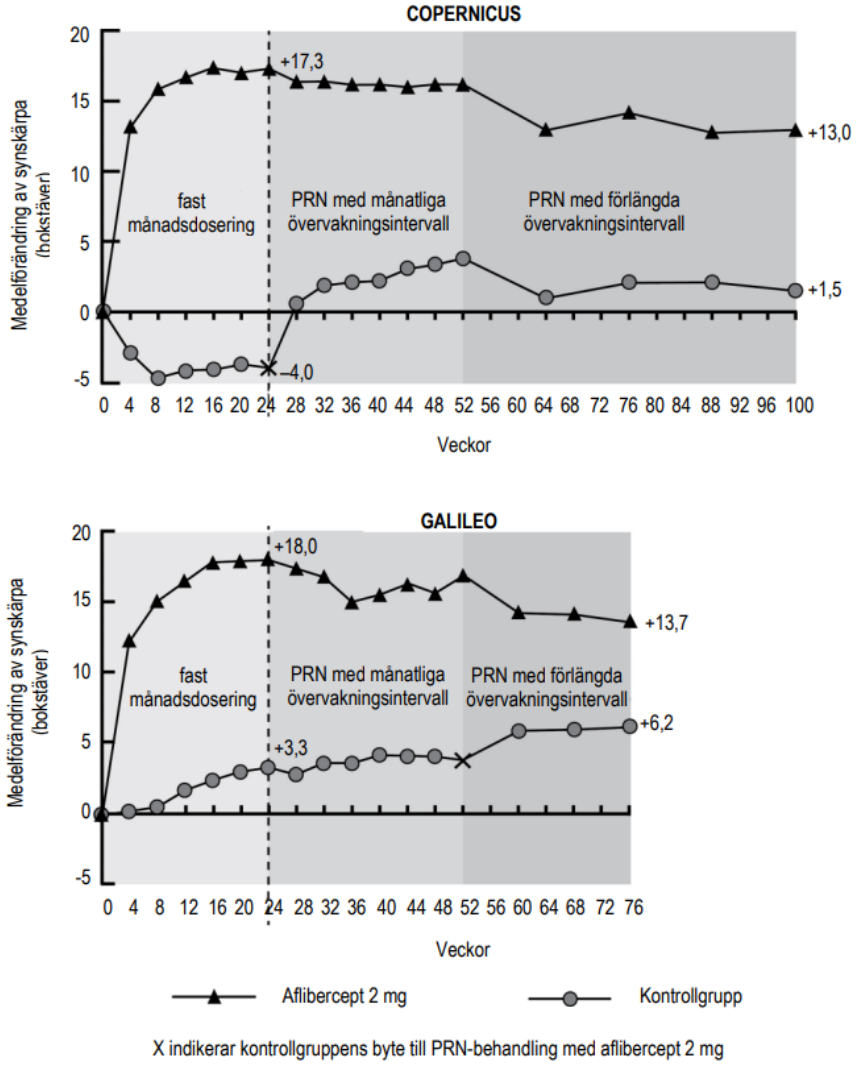
[D)] Skillnad i LS means (minsta kvadratmedelvärde) och konfidensintervall (KI) baserat på en ANCOVA-modell med faktorer som behandlingsgrupp, region (Amerika vs. resten av värden för COPERNICUS och Europa vs. Asien/Stillahavsområdet för GALILEO) och BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200)

[E)] I COPERNICUS-studien kunde patienterna i kontrollgruppen få aflibercept vid behov så ofta som var 4:e vecka under vecka 24 till vecka 52; patienterna hade besök var 4:e vecka

F) I COPERNICUS-studien fick både kontrollgruppen och gruppen som fick aflibercept 2 mg, aflibercept 2 mg vid behov så ofta som var 4:e vecka från vecka 52 till vecka 96; patienterna hade obligatoriska besök varje kvartal men kan vid behov ha kommit så ofta som var 4:e vecka

G) I GALILEO-studien fick både kontrollgruppen och gruppen som fick aflibercept 2 mg, aflibercept 2 mg vid behov var 8:e vecka med början från vecka 52 till vecka 68; patienterna hade obligatoriska besök var 8:e vecka.

Figur 2: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 76/100 per behandlingsgrupp för COPERNICUS- och GALILEO-studierna (Full Analysis Set)



I GALILEO hade (86,4 %; n = 89) i aflibercept-gruppen och 79,4 % (n = 54) i sham-gruppen perfunderad CRVO vid studiestart. Vecka 24 var fördelningen 91,8 % (n = 89) i aflibercept-gruppen och 85,5 % (n = 47) i sham-gruppen. Denna fördelning bibehölls vecka 76, med 84,3 % (n=75) i aflibercept-gruppen och 84,0 % (n=42) i sham-gruppen.

I COPERNICUS hade 67,5 % (n = 77) i aflibercept-gruppen och 68,5 % (n = 50) i sham-gruppen perfunderande CRVO vid studiestart. Vecka 24 var fördelningen 87,4 % (n = 90) i aflibercept-gruppen och 58,6 % (n = 34) i sham-gruppen. Denna fördelning kvarstod vecka 100 med 76,8 % (n = 76) i aflibercept-gruppen och 78 % (n = 39) i sham-gruppen. Patienter i sham-gruppen var berättigade till aflibercept-behandling från vecka 24.

Den positiva effekten på synen vid aflibercept-behandling var likvärdig i undergrupperna perfunderade och icke perfunderade patienter. Behandlingseffekterna i andra bedömningsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, synskärpa vid studiestart, varaktighet av CRVO) överensstämde generellt med resultaten för totala populationer.

Vid analys av kombinerade data från GALILEO och COPERNICUS visade aflibercept kliniskt betydande förändring från studiestart för i förväg specificerad sekundär effektendpoint NEI VFQ-25 (National Eye Institute Visual Function Questionnaire). Storleken på dessa förändringar liknade dem som sågs i publicerade

studier, vilket motsvarade en förbättring med 15 bokstäver i BCVA (Best Corrected Visual Acuity).

Makulaödem sekundärt till BRVO

Säkerhet och effekt för aflibercept bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, aktivt kontrollerad multicenterstudie på patienter med makulaödem sekundärt till BRVO (VIBRANT), som inkluderade hemiretinal venocklusion. Totalt 181 patienter behandlades och bedömdes gällande behandlingseffekt (91 med aflibercept). Patienternas ålder varierade från 42 till 94 år med en genomsnittsålder på 65 år. I BRVO-studien var ca 58 % (53/91) av de patienter som randomiserats till aflibercept 65 år eller äldre, och ca 23 % (21/91) var 75 år eller äldre. I studien delades patienterna slumpvis in enligt en 1:1-kvot till antingen 2 mg aflibercept administrerat var 8:e vecka, följt av 6 initiala månadsinjektioner eller fotokoagulering med laser givet vid studiestart (laserkontrollgrupp). Patienter i laserkontrollgruppen kunde få ytterligare fotokoagulering med laser (kallat ”rescue-behandling” med laser) med början vecka 12 med ett minsta intervall på 12 veckor. Baserat på i förväg specificerade kriterier kunde patienter i lasergruppen vid behov få rescue-behandling med aflibercept 2 mg från vecka 24, administrerat var 4:e vecka under 3 månader, följt av intravitreala injektioner var 8:e vecka.

I VIBRANT-studien var det primära effektmåttet andelen patienter som ökade minst 15 bokstäver på BCVA vecka 24 jämfört med studiestart och aflibercept-gruppen var överlägsen laserkontrollgruppen.

Ett sekundärt effektmått var förändring i synskärpan vecka 24 jämfört med studiestart, vilket var statistiskt signifikant till fördel för aflibercept i VIBRANT-studien. Synförbättringen var snabb och maximal förbättring hade uppnåtts månad 3 med kvarstående behandlingseffekt till månad 12. I lasergruppen fick 67 patienter rescue-behandling med aflibercept med början vecka 24 (aktiv kontroll/aflibercept 2 mg grupp), vilket resulterade i förbättring av synskärpan med cirka 5 bokstäver från vecka 24 till vecka 52.

Detaljerade resultat från analysen i VIBRANT-studien visas i tabell 4 och figur 3 nedan.

Tabell 4: Effektresultat vecka 24 och vecka 52 (Full Analysis Set med LOCF) i VIBRANT-studien

Effektresultat	**VIBRANT**			
	24 veckor		**52 veckor**	
	Aflibercept 2 mg Q4 (N = 91)	**Aktiv kontroll (laser) (N = 90)**	**Aflibercept 2 mg Q8 (N = 91)[D)]**	**Aktiv kontroll (laser)/Aflibercept 2 mg[E)] (N = 90)**
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart (%)	52,7 %	26,7 %	57,1 %	41,1 %
Viktad skillnad[A,B] (%) (95 % KI) p-värde	26,6 % (13,0; 40,1) p = 0,0003		16,2 % (2,0; 30,5) p = 0,0296	
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS bokstäver från studiestart (SD)	17,0 (11,9)	6,9 (12,9)	17,1 (13,1)	12,2 (11,9)
Skillnad i LS mean[A,C] (95 % KI) p-värde	10,5 (7,1; 14,0) p < 0,0001		5,2 (1,7; 8,7) p = 0,0035[F)]	

A) Skillnad är aflibercept 2 mg Q4 veckor minus laserkontroll

B) Skillnad och 95 % KI är beräknade med Mantel-Haenszel viktningsschema justerat för region (Nordamerika vs. Japan) och BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200)

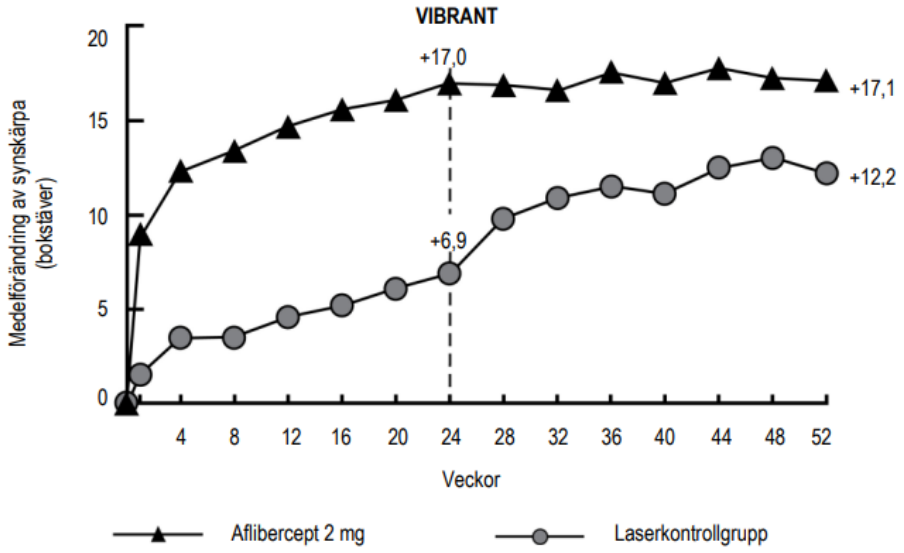
C) Skillnad LS mean (minsta kvadratmedelvärde) och 95 % KI baserat på en ANCOVA-modell med behandlingsgrupp, BCVA-kategori vid studiestart (> 20/200 och ≤ 20/200) och region (Nordamerika vs. Japan) som fasta effekter och BCVA vid studiestart som kovariat

D) Från vecka 24 utökades behandlingsintervallet för alla patienter i behandlingsgruppen som fick aflibercept från 4 till 8 veckor till och med vecka 48

E) Med början vecka 24 kunde patienterna i lasergruppen få rescuebehandling med aflibercept om de uppfyllde minst ett förspecificerat lämplighetskriterium. Totalt 67 patienter i den här gruppen fick rescuebehandling med aflibercept. Den fasta regimen för rescuebehandling med aflibercept var tre gånger aflibercept 2 mg var 4:e vecka följt av injektioner var 8:e vecka.

F) Nominellt p-värde

Figur 3: Genomsnittlig förändring av BCVA mätt med ETDRS (bokstäver) från studiestart till vecka 52 i VIBRANT-studien



Andelen perfunderade patienter i aflibercept-gruppen och lasergruppen vid studiestart var 60 % respektive 68 %. Vid vecka 24 var dessa andelar 80 % respektive 67 %. I aflibercept-gruppen var andelen perfunderade patienter bibehållen till vecka 52. I lasergruppen där patienter var lämpliga för ”rescuebehandling” med aflibercept med början vecka 24 ökade andelen perfunderade patienter till 78 % vecka 52.

Diabetiska makulaödem

Säkerheten och effekten för aflibercept bedömdes i två randomiserade, dubbelmaskerade, aktivt kontrollerade multicenterstudier på patienter med DME (VIVID^{DME} och VISTA^{DME}). Totalt 862 patienter behandlades och utvärderades för effekt, varav 576 med aflibercept. Patienterna var mellan 23 och 87 år med en genomsnittsålder på 63 år. I DME-studierna var ca 47 % (268/576) av de patienter som randomiserats till behandling med aflibercept 65 år eller äldre, och ca 9 % (52/576) var 75 år eller äldre. Majoriteten av patienterna i båda studierna hade typ II-diabetes.

I båda studierna indelades patienterna slumpmässigt i kvoten 1:1:1 till 1 av 3 doseringsregimer:
1) aflibercept 2 mg administrerat var 8:e vecka efter 5 initiala månatliga injektioner (aflibercept 2Q8)
2) aflibercept 2 mg administrerat var 4:e vecka (aflibercept 2Q4) och
3) fotokoagulering av makula med laser (aktiv kontroll).

Med början vecka 24 kunde patienter som uppfyllde en förspecificerad tröskel av synförlust få ytterligare behandling: patienter i aflibercept-grupperna kunde få laser och patienterna i kontrollgruppen kunde få aflibercept.
I båda studierna var det primära effektmåttet den genomsnittliga förändringen av BCVA från studiestart till vecka 52 och både aflibercept 2Q8- och aflibercept 2Q4-grupperna visade på statistisk signifikans och var överlägsna kontrollgruppen. Denna nytta kvarstod till vecka 100.

Detaljerade resultat från analysen av studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} visas i tabell 5 och figur 4 nedan.

Tabell 5: Effektresultat vecka 52 och vecka 100 (Full Analysis Set med LOCF) i studierna VIVID[DME] och VISTA[DME]

Effektresultat	**VIVID[DME]**						**VISTA[DME]**					
	52 veckor			**100 veckor**			**52 veckor**			**100 veckor**		
	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)**
Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS [E] bokstäver från studiestart	10,7	10,5	1,2	9,4	11,4	0,7	10,7	12,5	0,2	11,1	11,5	0,9
Skillnad i LS mean [B,C,E] (97,5 % KI)	9,1 (6,4; 11,8)	9,3 (6,5;12,0)		8,2 (5,2; 11,3)	10,7 (7,6; 13,8)		10,45 (7,7; 13,2)	12,19 (9,4; 15,04)		10,1 (7,0; 13,3)	10,6 (7,1; 14,2)	
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	33 %	32 %	9 %	31,1 %	38,2 %	12,1 %	31 %	42 %	8 %	33,1 %	38,3 %	13,0 %
Justerad skillnad [D,C,E] (97,5 % KI)	24,2 % (13,5; 34,9)	23,3 % (12,6; 33,9)		19,0 % (8,0; 29,9)	26,1 % (14,8; 37,5)		23,3 % (13,5; 33,1)	34,2 % (24,1; 44,4)		20,1 % (9,6; 30,6)	25,8 % (15,1; 36,6)	

[A] Efter behandlingsstart med 5 månatliga injektioner

[B] LS mean och KI baserad på en ANCOVA-modell med BCVA-mätning vid studiestart som ett kovariat och en faktor för behandlingsgrupp. Dessutom hade region (Europa/Australien vs. Japan) inkluderats som faktor för VIVID^{DME}, och anamnes på MI och/eller CVA som en faktor för VISTA^{DME}.

[C] Skillnad är aflibercept-grupp minus aktiv kontrollgrupp (laser)

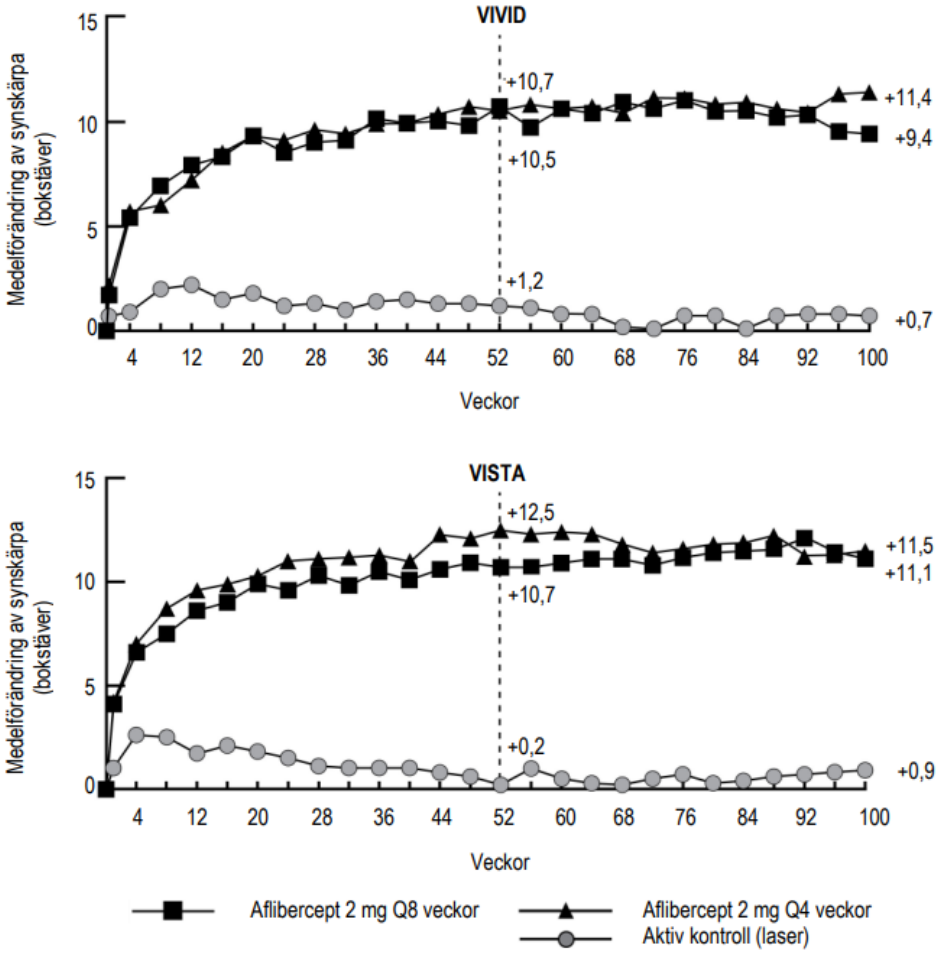
[D] Skillnad mellan konfidensintervall (KI) och statistiskt test är beräknad med Mantel-Haenszel-metod justerat för region (Europa/Australien vs. Japan) för VIVID^{DME} och anamnes på MI eller CVA för VISTA^{DME}

[E] BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

LOCF: Last Observation Carried Forward

LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square means) från ANCOVA KI: konfidensintervall

Figur 4: Genomsnittlig förändring av BCVA uppmätt med ETDRS (bokstäver) från studiestart till vecka 100 i studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME}



Behandlingseffekterna av utvärderingsbara undergrupper (t.ex. ålder, kön, etnicitet, HbA1c vid studiestart, synskärpa vid studiestart, tidigare anti-VEGF-behandling) i respektive studie och i den kombinerade analysen överensstämde i allmänhet med resultaten hos den totala populationen.

I studierna VIVID^{DME} och VISTA^{DME} hade 36 (9 %) respektive 197 (43 %) patienter tidigare fått anti-VEGF-terapi med en washout-period på 3 månader eller längre. Behandlingseffekterna i undergruppen av patienter som behandlats med en VEGF-hämmare liknade dem som sågs hos patienter som inte behandlats med VEGF-hämmare.

Patienter med bilateral sjukdom kunde få anti-VEGF-behandling i det andra ögat om läkaren bedömde att det var nödvändigt. I studien VISTA^{DME} fick 217 (70,7 %) av aflibercept-patienterna bilaterala injektioner med aflibercept till vecka 100; i studien VIVID^{DME} fick 97 (35,8 %) av aflibercept-patienterna en annan anti-VEGF-behandling i det andra ögat.

I en oberoende jämförande studie (DRCR.net Protocol T) användes en flexibel doseringsregim där kriterierna för återbehandling strikt baserades på OCT och förändrad synskärpa. I behandlingsgruppen som fick aflibercept (n = 224), resulterade denna behandlingsregim i att patienterna vid vecka 52 i genomsnitt fått 9,2 injektioner, vilket motsvarade antalet administrerade doser i aflibercept 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} och VISTA^{DME}. Vidare var behandlingseffekten för hela afliberceptgruppen i Protocol T jämförbar med aflibercept 2Q8-gruppen i VIVID^{DME} och VISTA^{DME}. Protocol T visade en genomsnittlig förbättring av synskärpan med 13,3 bokstäver och där 42 % av patienterna fick förbättrad synskärpa

med minst 15 bokstäver från studiestart. Säkerhetsutfallet visade att incidensen av okulära och icke okulära biverkningar (inklusive ATEs) var jämförbara mellan alla behandlingsgrupper i varje studie samt mellan studierna.

VIOLET var en 100 veckor lång, multicenter, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie på patienter med DME. Studien jämförde tre olika doseringsregimer med aflibercept 2 mg för behandling av DME efter minst ett års behandling med fasta intervaller där behandlingen initierades med 5 månatliga doser följt av dosering varannan månad. Studien utvärderade non-inferiority av aflibercept 2 mg doserad enligt en "treat-and-extend"-modell (2T&E med injektionsintervall på minst 8 veckor som gradvis utökades baserat på kliniska och anatomiska resultat) och aflibercept 2 mg doserad efter behov (2PRN där patienter observerades var 4:e vecka och injicerades efter behov baserat på kliniska och anatomiska resultat) jämfört med aflibercept 2 mg doserad var 8:e vecka (2Q8) under andra och tredje behandlingsåret.

Det primära effektmåttet (förändring av BCVA från studiestart till vecka 52) var 0,5 ± 6,7 bokstäver i 2T&E-gruppen och 1,7 ± 6,8 bokstäver i 2PRN-gruppen jämfört med 0,4 ± 6,7 bokstäver i 2Q8- gruppen, vilket uppnådde statistisk non-inferiority ($p<0,0001$ för båda jämförelserna; NI marginal 4 bokstäver). Förändringarna av BCVA från studiestart till vecka 100 var i linje med resultaten vid vecka 52: -0,1 ± 9,1 bokstäver i 2T&E-gruppen och 1,8 ± 9,0 bokstäver i 2PRN-gruppen jämfört med 0,1 ± 7,2 bokstäver i 2Q8-gruppen. Det genomsnittliga antalet injektioner under 100 veckor var 12,3, 10,0 och 11,5 för 2Q8fix, 2T&E respektive 2PRN.

Okulär och systemisk säkerhetsprofil i alla 3 behandlingsgrupper motsvarade säkerhetsprofilen i de pivotala studierna VIVID och VISTA.

I 2T&E-gruppen gjordes ökningarna och minskningarna av injektionsintervallen enligt studieläkarens bedömning, steg på 2 veckor rekommenderades i studien.

Myopisk koroidal neovaskularisering
Säkerheten och effekten för aflibercept bedömdes i en randomiserad, dubbelmaskerad, kontrollerad multicenterstudie på behandlingsnaiva asiatiska patienter med myopisk CNV. Totalt behandlades och utvärderades 121 patienter för effekt (90 med aflibercept). Patienterna var mellan 27 och 83 år med en genomsnittsålder på 58 år. I den myopiska CNV-studien var ca 36% (33/91) av patienterna som randomiserades till behandling med aflibercept 65 år eller äldre, och ca 10% (9/91) var 75 år eller äldre. Patienterna randomiserades i förhållandet 3:1 till att få antingen 2 mg aflibercept intravitrealt eller simulerad injektion en gång vid studiestart med ytterligare injektioner månatligen i fall av kvarstående eller recidiverande sjukdom fram till vecka 24, då det primära effektmåttet bedömdes. Vecka 24 kunde patienter som initialt randomiserades till kontrollgruppen med simulerade injektioner få den första dosen aflibercept. Efter detta kunde patienter i båda grupperna fortsatt kvalificera sig för ytterligare injektioner i händelse av kvarstående eller recidiverande sjukdom.

Skillnaden mellan behandlingsgrupperna var statistiskt signifikant till fördel för aflibercept såväl för det primära effektmåttet (förändring av BCVA) som för det bekräftande sekundära effektmåttet (andel patienter som ökade 15 bokstäver på BCVA) vecka 24 jämfört med studiestart. Skillnaderna för båda effektmåtten bibehölls till och med vecka 48.

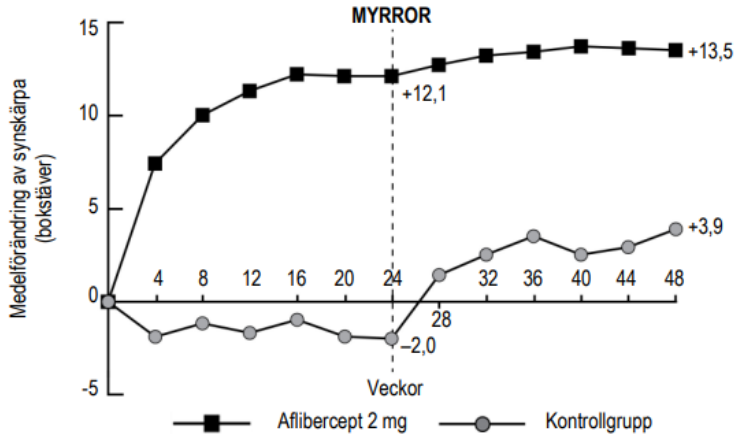
Detaljerade resultat från analysen av MYRROR-studien visas i tabell 6 och figur 5 nedan.

Tabell 6: Effektresultat vecka 24 (primär analys) och vecka 48 i MYRROR-studien (Full Analysis Set med LOCF[A)])

Effektresultat	**MYRROR**			
	Vecka 24		**Vecka 48**	
	Aflibercept 2 mg (N = 90)	**Kontroll (N = 31)**	**Aflibercept 2 mg (N = 90)**	**Kontroll/ Aflibercept 2 mg (N = 31)**
Genomsnittlig förändring av BCVA-uppmätt med ETDRS bokstäver från Studiestart (SD) [B)]	12,1 (8,3)	-2,0 (9,7)	13,5 (8,8)	3,9 (14,3)
Skillnad i LS mean [C,D,E)] (95 % KI)	14,1 (10,8; 17,4)		9,5 (5,4; 13,7)	
Andel patienter med ≥15 bokstävers förbättring från studiestart	38,9 %	9,7 %	50,0 %	29,0 %
Viktad skillnad [D,F)] (95 % KI)	29,2 % (14,4; 44,0)		21,0 % (1,9; 40,1)	

A) LOCF: Last Observation Carried Forward
B) BCVA: Bästa korrigerad synskärpa (Best Corrected Visual Acuity) ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study SD: Standardavvikelse
C) LS mean: Minsta kvadratmedelvärde (Least Square mean) hämtat från ANCOVA-modell.
D) KI: Konfidensintervall
E) Skillnad LS mean (minsta kvadratmedelvärde) och 95 % KI baserat på en ANCOVA-modell med behandlingsgrupp och land (landsbeteckningar) som fasta effekter och BCVA vid studiestart som kovariat.
F) Skillnad och 95 % KI beräknas med Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH)-test justerat för land (landsbeteckningar)

Figur 5: Genomsnittlig förändring av synskärpa från studiestart till vecka 48 per behandlingsgrupp i MYRROR-studien (Full Analysis Set, LOCF)



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Afiveg administreras direkt i glaskroppen för att utöva lokala effekter i ögat.

Absorption/Distribution
Aflibercept absorberas långsamt från ögat till den systemiska cirkulationen efter intravitreal administrering där den huvudsakligen finns som ett inaktivt, stabilt komplex med VEGF. Det är dock bara ”fritt aflibercept” som kan binda till endogent VEGF.

I en farmakokinetisk understudie på 6 patienter med neovaskulär våt AMD med frekvent provtagning var de

maximala plasmakoncentrationerna av fritt aflibercept (systemiskt C_{max}) låga, med ett genomsnitt på cirka 0,02 mikrogram/ml (intervall 0 till 0,054) inom 1 till 3 dagar efter en 2 mg intravitreal injektion, och kunde inte detekteras 2 veckor efter dosering hos nästan alla patienter.
Aflibercept ackumuleras inte i plasma om det administreras intravitrealt var 4:e vecka.

Den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fritt aflibercept är cirka 50 till 500 gånger lägre än den koncentration som krävs för att hämma den biologiska aktiviteten hos systemiskt VEGF med 50 % i djurmodeller, hos vilka blodtrycksförändringar observerades efter cirkulerande nivåer av fritt aflibercept på cirka 10 mikrogram/ml och återgick till baslinjen när nivåerna föll under cirka 1 mikrogram/ml. Efter intravitreal administrering av 2 mg till patienter uppskattas den genomsnittliga maximala plasmakoncentrationen av fritt aflibercept vara mer än 100 gånger lägre än den afliberceptkoncentration som krävs för att till hälften maximalt binda systemiskt VEGF (2,91 mikrogram/ml) i en studie med friska frivilliga. Således är systemiska farmakodynamiska effekter som blodtrycksförändringar inte troliga.

I farmakokinetiska studier på patienter med CRVO, BRVO, DME eller myopisk CNV var genomsnittligt C_{max} av fritt aflibercept i plasma likvärdiga och uppmättes i intervallet 0,03 till 0,05 mikrogram/ml och vidare noterades att individuella värden inte översteg 0,14 mikrogram/ml.
Därefter minskade plasmakoncentrationerna av fritt aflibercept i allmänhet till värden under eller nära den nedre kvantifieringsgränsen inom en vecka; ej detekterbara koncentrationer nåddes före nästa administrering efter 4 veckor hos alla patienter.

Eliminering
Eftersom Afiveg är en proteinbaserad behandling har inga studier av metabolism utförts.

Fritt aflibercept binder VEGF för att bilda ett stabilt, inert komplex. I likhet med andra stora proteiner, förväntas både fritt och bundet aflibercept att elimineras via proteolytisk katabolism.

Nedsatt njurfunktion
Inga specifika studier hos patienter med nedsatt njurfunktion har utförts med aflibercept.

Farmakokinetisk analys av patienter i VIEW2-studien, av vilka 40 % hade nedsatt njurfunktion (24 % lätt, 15 % måttlig och 1 % allvarlig), visade inga skillnader när det gäller plasmakoncentrationer av aktivt läkemedel efter intravitreal administrering var 4:e eller var 8:e vecka.

Liknande resultat sågs hos patienter med CRVO i GALILEO-studien, hos patienter med DME i VIVID^{DME}-studien och hos patienter med myopisk CNV i MYRROR-studien.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Effekter i icke-kliniska studier av allmäntoxicitet observerades bara vid systemisk exponering som i hög grad ansågs överstiga den maximala humana exponeringen efter intravitreal administrering vid den avsedda kliniska dosen, vilket indikerar liten relevans för klinisk användning.

Erosioner och alterationer av respiratoriskt epitel i näsmusslor hos apor behandlade med aflibercept intravitrealt observerades vid systemisk exponering som översteg den maximala humana exponeringen. Den systemiska exponeringen baserad på C_{max} och AUC för fritt aflibercept var cirka 200 respektive 700 gånger högre jämfört med motsvarande värden observerade hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg. Vid NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) på 0,5 mg/öga hos apor var den systemiska exponeringen 42 och 56 gånger högre baserat på C_{max} respektive AUC.

Inga studier har utförts på mutagen eller karcinogen potential för aflibercept.

En effekt av aflibercept på intrauterin utveckling sågs i embryofetala utvecklingsstudier hos dräktiga kaniner med intravenös (3 till 60 mg/kg) samt subkutan (0,1 till 1 mg/kg) administrering. Maternell NOAEL var vid

dosen 3 mg/kg respektive 1 mg/kg. NOAEL för embryoutveckling identifierades inte. Vid dosen 0,1 mg/kg var den systemiska exponeringen baserat på C_{max} och kumulativ AUC för fritt aflibercept cirka 17 respektive 10 gånger högre, vid jämförelse med motsvarande doser observerade hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg.

Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet bedömdes som en del av en 6-månaders studie på apor med intravenös administrering av aflibercept vid doser mellan 3 och 30 mg/kg. Avsaknad av eller oregelbunden mens förknippades med förändringar av nivåerna av kvinnligt reproduktionshormon, och förändringar av spermiernas morfologi och motilitet observerades vid alla dosnivåer. Baserat på C_{max} och AUC för fritt aflibercept observerat vid 3 mg/kg intravenös dos, var den systemiska exponeringen cirka 4 900 respektive 1 500 gånger högre än den exponering som observerats hos människor efter en intravitreal dos på 2 mg. Alla förändringar var reversibla.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Histidin
Histidin-monohydrokloridmonohydrat
Trehalosdihydrat
Poloaxomer 188
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C). Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Den oöppnade injektionsflaskan kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar. Använd aseptisk teknik efter att injektionsflaskan har öppnats.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) med en propp (elastomergummi) och en 18 G filternål. Varje injektionsflaska innehåller en extraherbar volym på minst 0,1 ml. Förpackningsstorlek: 1 injektionsflaska + 1 filternål.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

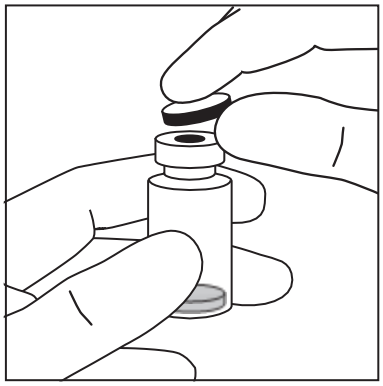
Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk i ett öga.
Injektionsflaskan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml). Överskottsvolymen måste kasseras före administrering.

Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning för att upptäcka främmande partiklar och/eller missfärgning eller någon annan form av avvikelse. Om någon avvikelse förekommer ska läkemedlet kasseras.

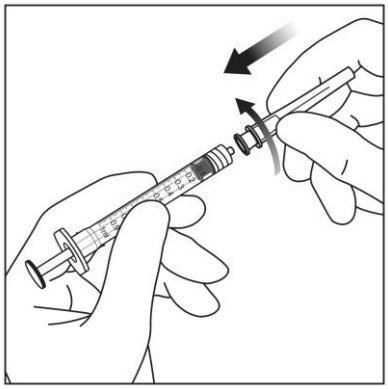
Filternål:
Uppdragningskanyl med trubbig spets och filter, ej för injektion i huden. Uppdragningskanyl med trubbig spets och filter ska inte autoklaveras.
Filternålen är pyrogenfri. Använd inte nålen om den enskilda förpackningen är skadad. Kassera använd uppdragningskanyl med trubbig spets och filter i godkänd behållare för stickande/skärande avfall.
Varning: Återanvändning av filternålen kan leda till infektion eller annan sjukdom/skada.
Använd en 30 G x ½ inch injektionsnål för den intravitreala injektionen.

Bruksanvisning för injektionsflaskan:

1. Ta bort plastlocket och desinficera den yttre delen av injektionsflaskans gummipropp.

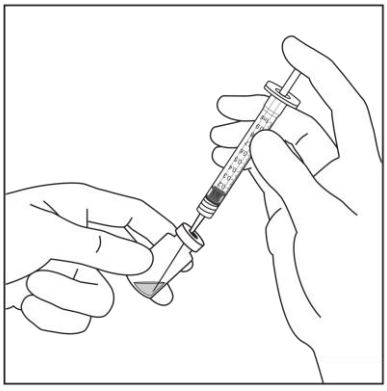


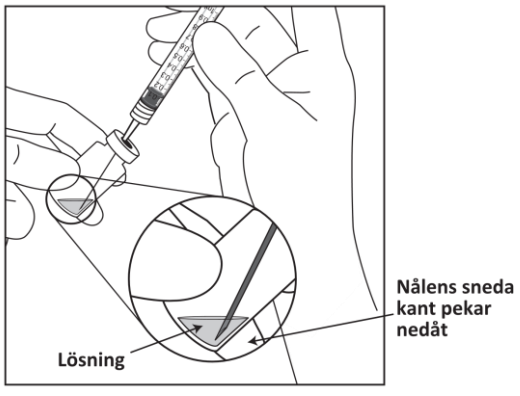
2. Anslut den 18 G, 5 mikrometer filternål som medföljer kartongen till en 1 ml steril Luer-lock-spruta.



3. Tryck in filternålen i mitten på injektionsflaskans propp tills nålen når botten på injektionsflaskan eller kanten av injektionsflaskans botten.

4. Använd aseptisk teknik och dra upp allt innehåll ur injektionsflaskan i sprutan samtidigt som du håller injektionsflaskan upprätt och lutar den något för att underlätta uppdragandet. Se till att avfasningen på filternålen är nedsänkt i lösningen för att förhindra luft från att komma in. Fortsätt med att luta injektionsflaskan under uppdragandet för att hålla avfasningen på filternålen nedsänkt i lösningen.

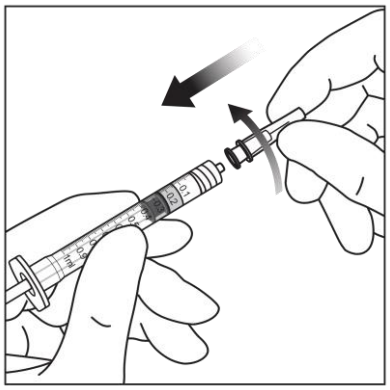




5. Kontrollera att kolvstången är tillräckligt uppdragen när du tömmer injektionsflaskan för att helt tömma filternålen.

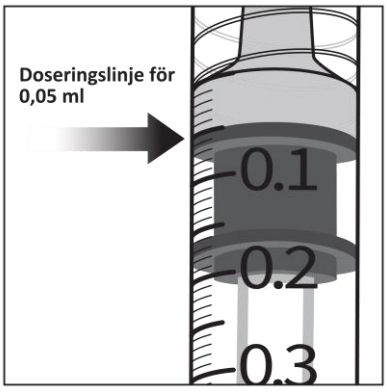
6. Ta bort filternålen och kassera den enligt gällande riktlinjer.
Obs! Filternålen får **inte** användas för intravitreal injektion.

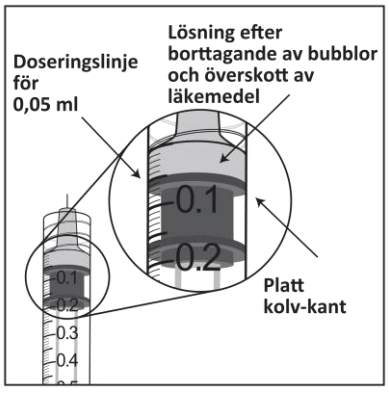
7. Använd aseptisk teknik och vrid fast en 30 G x ½ inch injektionsnål ordentligt på Luer-lock-sprutans spets.



8. Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt

9. Ta bort alla luftbubblor och allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att den platta kolvkanten ligger i linje med markeringen 0,05 ml på sprutan.





10. Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Extrahering av multipla doser ur en engångsflaska kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1965/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 augusti 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

BILAGA II

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningssats

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in
- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

Farmakovigilanssystem

Innehavaren av godkännandet för försäljning måste se till att farmakovigilanssystemet i modul 1.8.1 i godkännandet för försäljning finns och fungerar innan och under tiden läkemedlet finns på marknaden.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning har samtyckt till att tillhandahålla utbildningsmaterial för Afiveg inom EU. Före marknadsföringen i medlemslandet och under produktens livscykel ska innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med de nationella myndigheterna om det finala utbildningsmaterialet. Innehavaren av godkännandet för försäljning förbinder sig efter diskussion och i samråd med nationella myndigheter i varje medlemsland i vilka Afiveg marknadsförs, att förse alla oftalmologikliniker där Afiveg förväntas användas med ett uppdaterat informationspaket till läkare med följande innehåll:

- Information till läkare
- Video om intravitreal injektionsprocedur
- Piktogram över intravitreal injektionsprocedur
- Patientinformationspaket (endast för den vuxna befolkningen)

Informationen till läkare i utbildningsmaterialet innehåller följande huvudinnehåll:

- Intravitreala injektionstekniker inklusive användning av en 30 G nål och injektionsvinkeln
- Injektionsflaskan och den förfyllda sprutan är endast avsedda för engångsbruk.
- Nödvändigheten att göra sig av med överskottsvolym i sprutan för att undvika överdosering
- Kontroll av patienter efter intravitreal injektion inklusive kontroll av synskärpa och ökning av intraokulärt tryck efter injektion
- Viktiga tecken och symtom på IVT-injektionsrelaterade biverkningar inklusive endoftalmit, intraokulär inflammation, ökat intraokulärt tryck, ruptur på retinalt pigmentepitel och katarakt
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod och gravida kvinnor ska inte använda Afiveg.

Patientinformationspaketet i utbildningsmaterialet för den vuxna befolkningen innehåller en patientguide och dess ljudversion. Patientguiden innehåller i huvudsak följande:

- Bipacksedel
- Vem som ska behandlas med Afiveg
- Hur man förbereder sig inför behandlingen med Afiveg
- Vad sker efter behandlingen med Afiveg
- Viktiga tecken och symtom på allvarliga biverkningar inklusive endoftalmit, intraokulär inflammation, ökat intraokulärt tryck, ruptur på retinalt pigmentepitel, katarakt
- När vård bör uppsökas omgående
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod och gravida kvinnor ska inte använda Afiveg

BILAGA III

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Afiveg 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
aflibercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 förfylld spruta innehåller 3,6 mg aflibercept i 0,09 ml lösning (40 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Histidin, histidin-monohydrokloridmonohydrate, trehalosdihydrat, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 förfylld spruta
Ger 1 enkeldos på 2 mg/0,05 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravitreal användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Sterilt blister får endast öppnas i ett rent administreringsrum.
Överskott ska avlägsnas före injicering.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1965/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Motivering för att inte inkludera punktskrift godkänd.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Afiveg 40 mg/ml injektionsvätska
aflibercept
Intravitreal användning.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Endast för engångsbruk.
Volym 0,09 ml

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

Förfylld spruta

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Afiveg 40 mg/ml injektionsvätska
aflibercept
Intravitreal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,09 ml

6. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Injektionsflaska

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Afiveg 40 mg/ml injektionsvätska, lösning
aflibercept

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 injektionsflaska innehåller 4 mg aflibercept i 0,1 ml lösning (40 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Histidin, histidin-monohydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat, poloxamer 188,, vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

1 injektionsflaska med 0,1 ml
18 G filternål

Ger 1 enkeldos på 2 mg/0,05 ml.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravitreal användning.
Endast för engångsbruk.
Läs bipacksedeln före användning.
Överskott ska avlägsnas före injicering.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvaras i originalförpackningen.
Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1965/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

NJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Afiveg 40 mg/ml injektionsvätska
aflibercept
Intravitreal användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,1 ml

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Afiveg 40 mg/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
aflibercept

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Mynzepli är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Mynzepli
3. Hur du får Mynzepli
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mynzepli ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mynzepli är och vad det används för

Mynzepli är en lösning som injiceras i ögat för att behandla ögonsjukdomar hos vuxna som kallas:
- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (våt AMD)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (grenvensocklusion (BRVO) eller centralvensocklusion (CRVO))
- nedsatt syn till följd av diabetiska makulaödem (DME)
- nedsatt syn till följd av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV).

Aflibercept, den aktiva substansen i Mynzepli , blockerar aktiviteten hos en grupp faktorer som kallas vaskulär endotelial tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (PlGF).

Hos patienter med våt AMD och myopisk CNV bidrar ett överskott av dessa faktorer till ett onormalt bildande av nya blodkärl i ögat. Dessa nya blodkärl kan leda till läckage av blodkomponenter i ögat och eventuellt orsaka skada på de vävnader som svarar för synen.

Hos patienter med CRVO sker en blockering i det stora blodkärl som transporterar blod från retina (näthinnan). VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till näthinnan och orsakar därmed svullnad av gula fläcken (den del av näthinnan som svarar för detaljseendet), vilket kallas makulaödem. När gula fläcken svullnar upp med vätska blir centralseendet suddigt.

Hos patienter med BRVO sker en blockering i en eller flera grenar av det stora blodkärl som transporterar blod från retina (näthinnan). VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till näthinnan och orsakar därmed makulaödem.

Diabetiska makulaödem är en svullnad av näthinnan som drabbar patienter med diabetes på grund av att vätska läcker ut från blodkärlen i makula (gula fläcken). Makula är den del av näthinnan som svarar för synskärpan. När makula svullnar upp med vätska blir synen suddig.

Myzepli har visat sig stoppa tillväxten av nya onormala blodkärl i ögat som ofta läcker vätska eller blöder. Myzepli kan stabilisera och i många fall förbättra den syn som förlorats i samband med våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV.

2. Vad du behöver veta innan du får Myzepli

Du får inte behandlas med Myzepli
- om du är **allergisk** mot aflibercept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har en aktiv eller misstänkt infektion i eller runt ögat (okulär eller periokulär infektion)
- om du har en allvarlig inflammation i ögat (visar sig genom smärta eller rodnad).

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du får Myzepli :

- om du har grön starr (glaukom)
- om du tidigare har sett ljusblixtar eller prickar/fläckar i synfältet och om du upplever en plötslig ökning i antalet och storleken på prickarna/fläckarna
- om en operation av ögat har utförts de senaste fyra veckorna eller planeras inom de kommande fyra veckorna
- om du har en allvarlig form av CRVO eller BRVO (ischemisk CRVO eller BRVO) rekommenderas inte behandling med Myzepli .

Dessutom är det viktigt att du vet att:

- säkerheten och effekten för Myzepli inte har studerats när det administreras i båda ögonen samtidigt, och kan ge ökad risk för biverkningar om det används på det sättet
- injektioner med Myzepli kan orsaka en ökning av trycket i ögat (intraokulärt tryck) hos vissa patienter inom 60 minuter efter injektionen. Din läkare kommer att kontrollera detta efter varje injektion.
- om du utvecklar en infektion eller inflammation i ögat (endoftalmit) eller får andra komplikationer, kan du få ögonsmärta eller ökat obehag, förvärring av ögonrodnad, suddig eller sämre syn samt ökad ljuskänslighet. Det är viktigt att alla symtom diagnostiseras och behandlas så fort som möjligt
- din läkare kommer att kontrollera om du har andra riskfaktorer som kan öka risken för bristning eller avlossning av ett av skikten i de bakre delarna av ögat (näthinneavlossning/ -ruptur och ruptur/avlossning på det retinala pigmentepitelet), i så fall måste Myzepli ges med försiktighet
- Myzepli ska inte användas vid graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet.
- fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista injektionen av Myzepli .

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar de som finns i Myzepli , är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion i ögat med Myzepli . Det finns begränsade data om säkerheten vid behandling av patienter med CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV som har haft en stroke eller en ministroke (transitorisk ischemisk attack) eller en hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna. Om något av detta gäller dig, ska Myzepli ges med försiktighet.

Det finns endast begränsad erfarenhet vid behandling av:
- patienter med DME på grund av typ I-diabetes
- diabetespatienter med mycket höga genomsnittliga blodsockervärden (HbA1c över 12 %)
- diabetespatienter med en ögonsjukdom orsakad av diabetes som kallas proliferativ diabetesretinopati.

Det saknas erfarenhet av behandling av:
- patienter med akuta infektioner
- patienter med andra ögonsjukdomar, t.ex. näthinneavlossning eller makulahål
- patienter med okontrollerat högt blodtryck
- icke-asiatiska patienter med myopisk CNV
- patienter som tidigare behandlats för myopisk CNV
- myopisk CNV hos patienter med skada utanför den mittersta delen av gula fläcken (extrafoveala lesioner).

Om något av ovanstående gäller dig, kommer läkaren att överväga denna avsaknad av information när du behandlas med Mynzepli .

Barn och ungdomar
Användning av Mynzepli till barn och ungdomar under 18 år har inte studerats eftersom våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV förekommer främst hos vuxna. Därför är dess användning i denna åldersgrupp inte relevant.

Andra läkemedel och Mynzepli
Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista injektionen av Mynzepli .
- Det finns ingen erfarenhet av att använda Mynzepli till gravida kvinnor. Mynzepli ska inte användas under graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet. Om du är gravid eller planerar att skaffa barn, diskutera detta med läkaren före behandling med Mynzepli .
- Små mängder av Mynzepli kan gå över i bröstmjölk. Effekterna på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända. Mynzepli rekommenderas inte under amning. Om du är en ammande kvinna, ska du diskutera detta med din läkare innan du behandlas med Mynzepli .

Körförmåga och användning av maskiner
Efter en injektion av Mynzepli kan du uppleva tillfälliga synstörningar. Kör inte bil och använd inte maskiner så länge dessa kvarstår.

Viktig information om några innehållsämnen i Mynzepli
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, dvs. är näst intill ”natriumfritt.

3. Hur du får Mynzepli

En läkare med erfarenhet av att ge ögoninjektion kommer att injicera Mynzepli i ögat under aseptiska (rena och sterila) förhållanden.

Den rekommenderade dosen är 2 mg aflibercept (0,05 ml).
Mynzepli ges som en injektion i ögat (intravitreal injektion).

Före injektionen kommer läkaren att använda en desinficerande ögontvätt för att noggrant rengöra ögat för att förhindra infektion. Läkaren ger dig också lokalbedövning för att minska eller förhindra den smärta du kan uppleva i samband med injektionen.

Våt AMD
Patienter med våt AMD behandlas med en injektion i månaden under tre månader i följd och får därefter en till injektion efter ytterligare två månader.

Din läkare kommer sedan att besluta om behandlingsintervallet med en injektion varannan månad kan kvarstå eller om intervallet gradvis ska utökas med 2 eller 4 veckor om ditt tillstånd har varit stabilt. Om ditt tillstånd försämras kan intervallet mellan injektionerna förkortas.

Om du inte upplever några problem, eller har fått ett annat råd av läkaren, behöver du inte besöka din läkare mellan injektionerna.

Makulaödem sekundärt till RVO (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)
Din läkare kommer att avgöra vilket behandlingsschema som är lämpligast för dig. Din behandling kommer att starta med Mynzepli -injektioner en gång i månaden.

Intervallet mellan två injektioner ska inte vara kortare än en månad.

Läkaren kan besluta att avsluta behandlingen med Mynzepli om du inte har någon nytta av fortsatt behandling.

Behandlingen ska fortsätta med en injektion en gång i månaden tills tillståndet är stabilt. Det kan behövas tre eller flera injektioner.

Läkaren övervakar hur du svarar på behandling och kan fortsätta din behandling genom att gradvis öka intervallet mellan injektionerna för att bevara ett stabilt tillstånd. Om ditt tillstånd börjar försämras med längre behandlingsintervall, kan läkaren förkorta intervallet.

Baserat på hur du svarar på behandlingen beslutar läkaren om uppföljningsundersökningar och behandlingar.

Diabetiska makulaödem (DME)
Patienter med DME får behandling med en injektion en gång i månaden för de första fem doserna och därefter en injektion varannan månad.

Behandlingsintervallet kan hållas till varannan månad eller anpassas efter ditt tillstånd, utifrån läkarens bedömning. Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.

Om det fastställs att du inte har nytta av fortsatt behandling kan din läkare besluta att avsluta behandlingen med Mynzepli.

Myopisk CNV
Patienter med myopisk CNV behandlas med en engångsinjektion. Du kommer endast att få ytterligare injektioner om läkarens undersökning visar att ditt tillstånd inte har förbättrats.

Intervallet mellan två injektioner ska inte vara kortare än en månad.

Om ditt tillstånd försvinner och sedan kommer tillbaka kan läkaren börja om med behandlingen.

Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.

En detaljerad bruksanvisning finns i slutet av bipacksedeln under ”Beredning och administrering av Mynzepli”.

Om man missar att ge dig en dos av Mynzepli
Boka ett nytt besök för undersökning och injektion.

Innan behandlingen med Mynzepli stoppas
Kontakta läkare innan du slutar med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner (överkänslighet) kan eventuellt förekomma. **Dessa kan vara allvarliga och kräva att du omedelbart kontaktar läkaren.**

Vid administrering av Mynzepli kan det förekomma biverkningar som påverkar ögonen på grund av injektionsproceduren. Vissa av dessa kan vara **allvarliga** och omfatta **blindhet, en allvarlig infektion eller inflammation i ögat** (endoftalmit), **avlossning, bristning eller blödning i det ljuskänsliga skiktet i bakre delen av ögat (**näthinneavlossning eller -ruptur), **grumling av ögonlinsen** (katarakt), **blödning i ögat** (glaskroppsblödning), **avlossning av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan** (glaskroppsavlossning) och **ökning av trycket i ögat**, se avsnitt 2. Dessa allvarliga biverkningar som påverkar ögonen inträffade vid färre än 1 av 1 900 injektioner i kliniska studier.

Om du upplever plötslig försämring av synen, eller en ökning av smärta och rodnad i ögat efter injektionen, ska du **omedelbart kontakta läkaren**.

Lista över rapporterade biverkningar
Följande förteckning är en lista över biverkningar som rapporterats och som har ett eventuellt samband med injektionsproceduren eller läkemedlet. Bli inte rädd, du kanske inte drabbas av någon av dessa. Diskutera alltid misstänkta biverkningar med läkaren.

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):
- försämring av syn
- blödning i bakre delen av ögat (blödning i näthinnan)
- röda ögon som en följd av blödning från små blodkärl i ögats yttre lager
- ögonsmärta

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):
- avlossning eller bristning i ett av skikten i ögats bakre del vilket ger ljusblixtar med synfläckar och kan ibland utvecklas till förlust av synen (ruptur*/avlossning på det retinala pigmentepitelet, näthinneavlossning/ -ruptur)
    - * Tillstånd som förknippas med våt AMD, endast observerat hos patienter med våt AMD
- degenerering av näthinnan som förorsakar synstörning
- blödning i ögat (glaskroppsblödning)
- vissa typer av grumling av linsen (katarakt)
- skada på det främre skiktet av ögongloben (hornhinnan)
- ökat tryck i ögat
- rörliga fläckar i synfältet (grumlingar)
- avlossning av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan (glaskroppsavlossning som förorsakar ljusblixtar med synfläckar)
- känsla av att ha något främmande i ögat
- ökat tårflöde
- svullna ögonlock
- blödning vid injektionsstället
- röda ögon.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):
- allergiska reaktioner (överkänslighet)**
    - ** Allergiska reaktioner såsom utslag, klåda (pruritus), nässelutslag (urtikaria) och några fall av allvarliga allergiska (anafylaktiska/anafylaktoida) reaktioner har rapporterats.
- allvarlig inflammation eller infektion i ögat (endoftalmit)

- inflammation i iris eller andra delar av ögat (irit, uveit, iridocyklit, ljusväg i främre kammaren)
- onormal känsla i ögat
- ögonlocksirritation
- svullnad av det främre skiktet av ögongloben (hornhinneödem).

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):
- blindhet
- grumling av linsen på grund av skada (traumatisk katarakt)
- inflammation i gelliknande substansen i ögat
- var i ögat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- inflammation i den vita delen av ögat i samband med rodnad och smärta (sklerit).

I kliniska studier har det rapporterats en ökad förekomst av blödning från små blodkärl i ögats yttre vävnadslager (konjunktival blödning) hos patienter med våt AMD som får blodförtunnande medel. Den ökade förekomsten var likartad mellan patienter behandlade med ranibizumab och Mynzepli.

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar dem som finns i Mynzepli, är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till en hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion av Mynzepli i ögat.

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns en risk för en immunreaktion (bildande av antikroppar) med Mynzepli.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. *. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mynzepli ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas.
- Det oöppnade blistret kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är: aflibercept. En förfylld spruta innehåller en extraherbar volym på minst 0,09 ml, motsvarande minst 3,6 mg aflibercept. En förfylld spruta ger en dos på 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Övriga innehållsämnen är: histidin, histidin-monohydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Myncepli är en injektionsvätska, lösning (injektion) i en förfylld spruta. Lösningen är färglös till blekt gul.

Förpackningsstorlek om 1 förfylld spruta.

Innehavare av godkännande för försäljning
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Tillverkare
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626
Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111
Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030
Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +37253072153
Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030
España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889
France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109
Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111
Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777
Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030
Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926
Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747
Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008
Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000
Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850
Polska
STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920
Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870
România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640
Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710
Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371
Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030
Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +37128016404

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888
Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor
Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Beredning och administrering av Mynzepli
Den förfyllda sprutan ska endast användas för behandling av ett öga. Extraktion av flera doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion.

Öppna inte den sterila förfyllda sprutans blisterförpackning utanför det rena administrationsrummet. Eventuellt oanvänt läkemedel eller avfall ska kasseras i enlighet med gällande anvisningar.

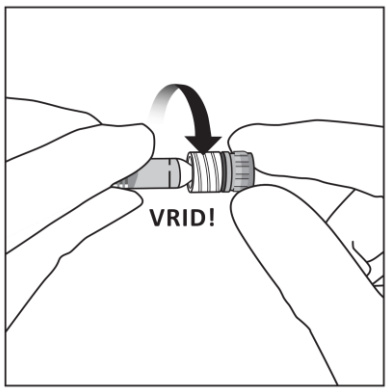
Den förfyllda sprutan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml). Överskottsvolymen måste kasseras före administrering.

Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning för att upptäcka främmande partiklar och/eller missfärgning eller någon annan form av avvikelse. Om någon avvikelse förekommer ska läkemedlet kasseras. Använd en 30 G x ½ inch injektionsnål för den intravitreala injektionen.

Bruksanvisning för den förfyllda sprutan:

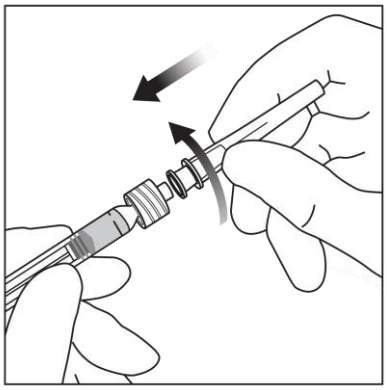
1. När du är redo att administrera Mynzepli, öppna kartongen och ta ut det sterila blistret. Öppna blistret försiktigt och se till att innehållet förblir sterilt. Förvara sprutan i den sterila brickan tills du är redo att montera den.
2. Använd aseptisk teknik, och ta ut sprutan ur det sterila blistret.

3. Ta bort sprutans lock genom att hålla sprutan i en hand samtidigt som du med den andra handen tar tag i sprutans lock med tummen och pekfingret. Observera! Du ska vrida av (inte bryta av) sprutans lock.



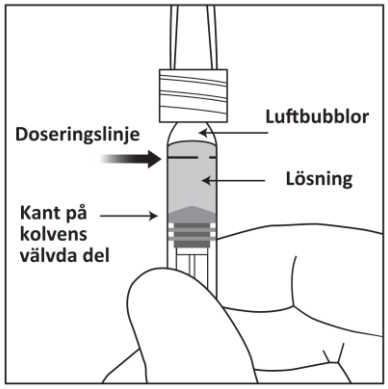
4. Dra inte upp kolven, för att inte äventyra produktens sterilitet.

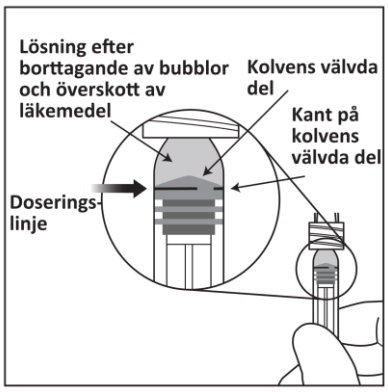
5. Använd aseptisk teknik och skruva fast injektionsnålen ordentligt på sprutans Luer-lock-spets.



6. Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt.

7. Överskottsvolymen måste kasseras före administrering. Ta bort alla luftbubblor och **allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att basen på kolvens välvda del (inte toppen på den välvda delen) kommer i nivå med doseringslinjen på sprutan** (vilket motsvarar 0,05 ml, dvs. 2 mg aflibercept).
OBS: Korrekt placering av kolven är mycket viktigt eftersom felaktig placering av kolven kan leda till att för mycket eller för lite av den rekommenderade dosen administreras.





8. Injicera genom att försiktigt trycka ned kolven med ett jämnt tryck. Tryck inte ytterligare på kolven när den har nått botten av sprutan. **Injicera inte kvarvarande lösning i sprutan.**

9. Den förfyllda sprutan är endast avsedd för engångsbruk. Administrering av multipla doser från en förfylld spruta kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion.
   Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Bipacksedel: Information till patienten

Afiveg 40 mg/ml injektionsvätska, lösning
aflibercept

▼Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.
- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till din läkare.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande

1. Vad Mynzepli är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Mynzepli
3. Hur du får Mynzepli
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mynzepli ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mynzepli är och vad det används för

Mynzepli är en lösning som injiceras i ögat för att behandla ögonsjukdomar hos vuxna som kallas

- neovaskulär (våt) åldersrelaterad makuladegeneration (våt AMD)
- nedsatt syn till följd av makulaödem sekundärt till retinal venocklusion (grenvensocklusion (BRVO) eller centralvensocklusion (CRVO))
- nedsatt syn till följd av diabetiska makulaödem (DME)
- nedsatt syn till följd av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV).

Aflibercept, den aktiva substansen i Mynzepli, blockerar aktiviteten hos en grupp faktorer som kallas vaskulär endotelial tillväxtfaktor A (VEGF-A) och placentatillväxtfaktor (P1GF).

Hos patienter med våt AMD och myopisk CNV bidrar ett överskott av dessa faktorer till ett onormalt bildande av nya blodkärl i ögat. Dessa nya blodkärl kan leda till läckage av blodkomponenter i ögat och eventuellt orsaka skada på de vävnader som svarar för synen.

Hos patienter med CRVO sker en blockering i det stora blodkärl som transporterar blod från retina (näthinnan). VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till näthinnan och orsakar därmed svullnad av gula fläcken (den del av näthinnan som svarar för detaljseendet), vilket kallas makulaödem. När gula fläcken svullnar upp med vätska blir centralseendet suddigt.

Hos patienter med BRVO sker en blockering i en eller flera grenar av det stora blodkärl som transporterar blod från retina (näthinnan). VEGF-nivåerna ökar som en reaktion på detta vilket leder till läckage av vätska till näthinnan och orsakar därmed makulaödem.

Diabetiska makulaödem är en svullnad av näthinnan som drabbar patienter med diabetes på grund av att vätska läcker ut från blodkärlen i makula (gula fläcken). Makula är den del av näthinnan som svarar för synskärpan. När makula svullnar upp med vätska, blir synen suddig.

Myzepli har visat sig stoppa tillväxten av nya onormala blodkärl i ögat som ofta läcker vätska eller blöder. Myzepli kan stabilisera och i många fall förbättra den syn som förlorats i samband med våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV.

2. Vad du behöver veta innan du får Myzepli

Du får inte behandlas med Myzepli
- om du är allergisk mot aflibercept eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har en aktiv eller misstänkt infektion i eller runt ögat (okulär eller periokulär infektion)
- om du har en allvarlig inflammation i ögat (visar sig genom smärta eller rodnad).

Varningar och försiktighet

Tala med din läkare innan du får Myzepli:

- om du har grön starr (glaukom)
- om du tidigare har sett ljusblixtar eller prickar/fläckar i synfältet och om du upplever en plötslig ökning i antalet och storleken på prickarna/fläckarna
- om en operation av ögat har utförts de senaste fyra veckorna eller planeras inom de kommande fyra veckorna
- om du har en allvarlig form av CRVO eller BRVO (ischemisk CRVO eller BRVO) rekommenderas inte behandling med Myzepli.

Dessutom är det viktigt att du vet att:

- säkerheten och effekten för Myzepliinte har studerats när det administreras i båda ögonen samtidigt, och kan ge ökad risk för biverkningar om det används på det sättet
- injektioner med Myzepli kan orsaka en ökning av trycket i ögat (intraokulärt tryck) hos vissa patienter inom 60 minuter efter injektionen. Din läkare kommer att kontrollera detta efter varje injektion
- om du utvecklar en infektion eller inflammation i ögat (endoftalmit) eller får andra komplikationer, kan du få ögonsmärta eller ökat obehag, förvärring av ögonrodnad, suddig eller sämre syn samt ökad ljuskänslighet. Det är viktigt att alla symtom diagnostiseras och behandlas så fort som möjligt
- din läkare kommer att kontrollera om du har andra riskfaktorer som kan öka risken för bristning eller avlossning av ett av skikten i de bakre delarna av ögat (näthinneavlossning/ -ruptur och ruptur/avlossning på det retinala pigmentepitelet), i så fall måste Myzepli ges med försiktighet
- Myzepli ska inte användas vid graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet
- fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista injektionen av Myzepli.

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar de som finns i Myzepli, är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion i ögat med Myzepli. Det finns begränsade data om säkerheten vid behandling av patienter med CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV som har haft en stroke eller en ministroke (transitorisk ischemisk attack) eller en hjärtinfarkt under de senaste 6 månaderna. Om något av detta gäller dig, ska Myzepli ges med försiktighet.

Det finns endast begränsad erfarenhet vid behandling av:
- patienter med DME på grund av typ I-diabetes
- diabetespatienter med mycket höga genomsnittliga blodsockervärden (HbA1c över 12 %)
- diabetespatienter med en ögonsjukdom orsakad av diabetes som kallas proliferativ diabetesretinopati.

Det saknas erfarenhet av behandling av:
- patienter med akuta infektioner
- patienter med andra ögonsjukdomar, t.ex. näthinneavlossning eller makulahål
- patienter med okontrollerat högt blodtryck
- icke-asiatiska patienter med myopisk CNV
- patienter som tidigare behandlats för myopisk CNV
- myopisk CNV hos patienter med skada utanför den mittersta delen av gula fläcken (extrafoveala lesioner).

Om något av ovanstående gäller dig, kommer läkaren att överväga denna avsaknad av information när du behandlas med Mynzepli.

Barn och ungdomar
Användning av Mynzepli till barn och ungdomar under 18 år har inte studerats då våt AMD, CRVO, BRVO, DME och myopisk CNV främst drabbar vuxna. Därför är användning hos den här åldersgruppen inte relevant.

Andra läkemedel och Mynzepli
Tala om för läkaren om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Graviditet och amning
- Fertila kvinnor ska använda effektiv preventivmetod under behandling och under minst 3 månader efter den sista injektionen av Mynzepli.

- Det finns ingen erfarenhet av att använda Mynzepli till gravida kvinnor. Mynzepli ska inte användas under graviditet om inte de eventuella fördelarna överväger de eventuella riskerna för det ofödda barnet. Om du är gravid eller planerar att skaffa barn, diskutera detta med läkaren före behandling med Mynzepli.

- Små mängder av Mynzepli kan gå över i bröstmjölk. Effekterna på ammade nyfödda barn/spädbarn är okända. Mynzepli rekommenderas inte under amning. Om du är en ammande kvinna, ska du diskutera detta med din läkare innan du behandlas med Mynzepli.

Körförmåga och användning av maskiner
Efter en injektion av Mynzepli kan du uppleva tillfälliga synstörningar. Kör inte bil och använd inte maskiner så länge dessa kvarstår.

Viktig information om några innehållsämnen i Mynzepli
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt

3. Hur du får Mynzepli

En läkare med erfarenhet av att ge ögoninjektion kommer att injicera Mynzepli i ögat under aseptiska (rena och sterila) förhållanden.

Den rekommenderade dosen är 2 mg aflibercept (0,05 ml).
Mynzepli ges som en injektion i ögat (intravitreal injektion).

Före injektionen kommer läkaren att använda en desinficerande ögontvätt för att noggrant rengöra ögat för att förhindra infektion. Läkaren ger dig också lokalbedövning för att minska eller förhindra den smärta du kan uppleva i samband med injektionen.

Våt AMD

Patienter med våt AMD behandlas med en injektion i månaden under tre månader i följd och får därefter en till injektion efter ytterligare två månader.

Din läkare kommer sedan att besluta om behandlingsintervallet med en injektion varannan månad kan kvarstå eller om intervallet gradvis ska utökas med 2 eller 4 veckor, om ditt tillstånd har varit stabilt.

Om ditt tillstånd försämras kan intervallet mellan injektionerna förkortas.

Om du inte upplever några problem, eller har fått ett annat råd av läkaren, behöver du inte besöka din läkare mellan injektionerna.

Makulaödem sekundärt till RVO (grenvensocklusion eller centralvensocklusion)

Din läkare kommer att avgöra vilket behandlingsschema som är lämpligast för dig. Din behandling kommer att starta med Mynzepli-injektioner en gång i månaden.

Intervallet mellan två injektioner ska inte vara kortare än en månad.

Läkaren kan besluta att avsluta behandlingen med Mynzepli om du inte har någon nytta av fortsatt behandling.
Behandlingen ska fortsätta med en injektion en gång i månaden tills tillståndet är stabilt. Det kan behövas tre eller flera injektioner.

Läkaren övervakar hur du svarar på behandling och kan fortsätta din behandling genom att gradvis öka intervallet mellan injektionerna för att bevara ett stabilt tillstånd. Om ditt tillstånd börjar försämras med längre behandlingsintervall, kan läkaren förkorta intervallet.
Baserat på hur du svarar på behandlingen beslutar läkaren om uppföljningsundersökningar och behandlingar.

Diabetiska makulaödem (DME)

Patienter med DME får behandling med en injektion en gång i månaden för de första fem doserna och därefter en injektion varannan månad.

Behandlingsintervallet kan hållas till varannan månad eller anpassas efter ditt tillstånd, utifrån läkarens bedömning. Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.
Om det fastställs att du inte har nytta av fortsatt behandling kan din läkare besluta att avsluta behandlingen med Mynzepli.

Myopisk CNV

Patienter med myopisk CNV behandlas med en engångsinjektion. Du kommer endast att få ytterligare injektioner om läkarens undersökning visar att ditt tillstånd inte har förbättrats.

Intervallet mellan två injektioner ska inte vara kortare än en månad.

Om ditt tillstånd försvinner och sedan kommer tillbaka kan läkaren börja om med behandlingen.
Behandlande läkare bestämmer hur ofta kontrollbesöken ska ske.

Om man missar att ge dig en dos av Mynzepli
Boka ett nytt besök för undersökning och injektion.

Innan behandlingen med Mynzepli stoppas
Kontakta läkare innan du slutar med behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allergiska reaktioner (överkänslighet) kan eventuellt förekomma. **Dessa kan vara allvarliga och kräva att du omedelbart kontaktar läkaren.**

Vid administrering av Mynzepli kan det förekomma biverkningar som påverkar ögonen på grund av injektionsproceduren. Vissa av dessa kan vara **allvarliga** och omfatta **blindhet, en allvarlig infektion eller inflammation i ögat** (endoftalmit), **avlossning, bristning eller blödning i det ljuskänsliga skiktet i bakre delen av ögat (**näthinneavlossning eller -ruptur), **grumling av ögonlinsen** (katarakt), **blödning i ögat** (glaskroppsblödning), **avlossning av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan** (glaskroppsavlossning) och **ökning av trycket i ögat**, se avsnitt 2. Dessa allvarliga biverkningar som påverkar ögonen inträffade vid färre än 1 av 1 900 injektioner i kliniska studier.

Om du upplever plötslig försämring av synen, eller en ökning av smärta och rodnad i ögat efter injektionen ska du **omedelbart kontakta läkaren**.

Lista över rapporterade biverkningar
Följande förteckning är en lista över biverkningar som rapporterats och som har ett eventuellt samband med injektionsproceduren eller läkemedlet. Bli inte rädd, du kanske inte drabbas av någon av dessa.
Diskutera alltid misstänkta biverkningar med läkaren.

Mycket vanliga biverkningar *(kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):*
- försämring av syn
- blödning i bakre delen av ögat (blödning i näthinnan)
- röda ögon som en följd av blödning från små blodkärl i ögats yttre lager (konjunktival blödning)
- ögonsmärta

Vanliga biverkningar *(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):*
- avlossning eller bristning i ett av skikten i ögats bakre del vilket ger ljusblixtar med synfläckar och kan ibland utvecklas till förlust av synen (ruptur*/avlossning på det retinala pigmentepitelet, näthinneavlossning/ -ruptur)
- degenerering av näthinnan (som förorsakar synstörning)
- blödning i ögat (glaskroppsblödning)
- vissa typer av grumling av linsen (katarakt)
- skada på det främre skiktet av ögongloben (hornhinnan)
- ökat tryck i ögat
- rörliga fläckar i synfältet (grumlingar)
- avlossning av den gelliknande substansen i ögat från näthinnan (glaskroppsavlossning som förorsakar ljusblixtar med synfläckar)
- känsla av att ha något främmande i ögat
- ökat tårflöde
- svullna ögonlock
- blödning vid injektionsstället
- röda ögon.

* Tillstånd som förknippas med våt AMD, bara observerat hos patienter med våt AMD.

Mindre vanliga biverkningar *(kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):*
- allergiska reaktioner (överkänslighet)**
- allvarlig inflammation eller infektion i ögat (endoftalmit)
- inflammation i iris eller andra delar av ögat (irit, uveit, iridocyklit, ljusväg i främre kammaren)
- onormal känsla i ögat

- ögonlocksirritation
- svullnad av det främre skiktet av ögongloben (hornhinneödem).
  ** Allergiska reaktioner såsom utslag, klåda (pruritus), nässelutslag (urtikaria) och några fall av allvarliga allergiska (anafylaktiska/anafylaktoida) reaktioner har rapporterats.

Sällsynta biverkningar (*kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer*):
- blindhet
- grumling av linsen på grund av skada (traumatisk katarakt)
- inflammation i gelliknande substansen i ögat
- var i ögat.

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
- inflammation i den vita delen av ögat i samband med rodnad och smärta (sklerit).

I kliniska studier har det rapporterats ökad incidens av blödning från små blodkärl i ögats yttre vävnadslager (konjunktival blödning) hos patienter med våt AMD som får blodförtunnande medel. Den ökade incidensen var likartad mellan patienter behandlade med ranibizumab och Mynzepli .

Systemisk användning av VEGF-hämmare, substanser som liknar dem som finns i Mynzepli, är eventuellt förknippad med en ökad risk för blodproppar som blockerar blodkärl (arteriella tromboemboliska händelser) och det kan leda till en hjärtinfarkt eller slaganfall (stroke). Det finns en teoretisk risk för sådana händelser efter injektion av Mynzepli i ögat.

I likhet med alla terapeutiska proteiner finns en risk för en immunreaktion (bildande av antikroppar) med Mynzepli.

Rapportering av biverkningar
Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mynzepli ska förvaras

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på kartongen och etiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C). Får ej frysas.
- Den oöppnade injektionsflaskan kan förvaras utanför kylskåp vid högst 25 °C i upp till 24 timmar.
- Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
- Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration
- Den aktiva substansen är aflibercept. En injektionsflaska innehåller en extraherbar volym på minst 0,1 ml, motsvarande minst 4 mg aflibercept. En injektionsflaska ger en dos på 2 mg aflibercept i 0,05 ml.
- Övriga innehållsämnen är: histidin, histidin-monohydrokloridmonohydrat, trehalosdihydrat, poloxamer 188, vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar
Mynzepli är en injektionsvätska, lösning (injektion) i en injektionsflaska. Lösningen är färglös till blekt gul.

Förpackningsstorlek om 1 injektionsflaska + 1 filternål.

Innehavare av godkännande för försäljning
STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

Tillverkare
Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Island

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
България
STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626
Česká republika
STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111
Danmark
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Deutschland
STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030
Eesti
UAB „STADA Baltics“
Tel: +37253072153
Ελλάδα
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030
España
Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889
France
Laboratoires Biogaran
Tél: +33 800970109
Hrvatska
STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111
Ireland
Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777
Ísland
STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030
Lietuva
UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926
Luxembourg/Luxemburg
EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878
Magyarország
STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747
Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008
Nederland
Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000
Norge
STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999
Österreich
STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850
Polska
STADA Pharm Sp. z.o o.
Tel: +48 227377920
Portugal
Stada, Lda.
Tel: +351 211209870
România
STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640
Slovenija
Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710
Slovenská republika
STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Italia
EG SpA
Tel: +39 028310371
Κύπρος
STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +49 61016030
Latvija
UAB „STADA Baltics“
Tel: +37128016404

Suomi/Finland
STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888
Sverige
STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Denna bipacksedel ändrades senast Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats https://www.ema.europa.eu.

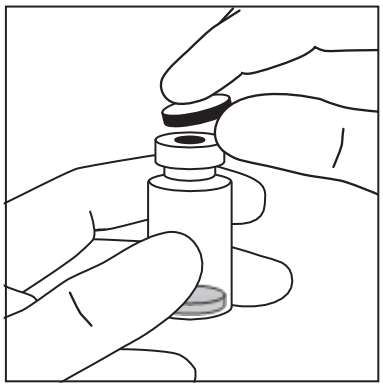
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:
Injektionsflaskan ska endast användas för behandling av ett öga.

Injektionsflaskan innehåller mer än den rekommenderade dosen på 2 mg aflibercept (motsvarande 0,05 ml). Överskottsvolymen måste kasseras före administrering.
Lösningen ska inspekteras visuellt innan användning för att upptäcka främmande partiklar och/eller missfärgning eller någon annan form av avvikelse. Om någon avvikelse förekommer ska läkemedlet kasseras.

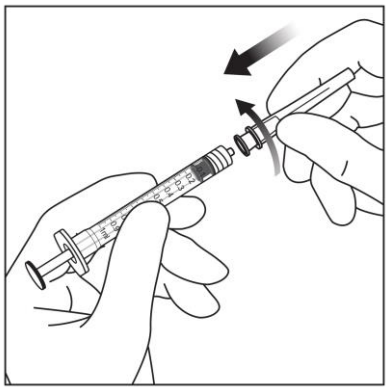
Filternål
Uppdragningskanyl med trubbig spets och filter, ej för injektion i huden. Uppdragningskanyl med trubbig spets och filter ska inte autoklaveras.
Filternålen är pyrogenfri. Använd inte nålen om den enskilda förpackningen är skadad. Kassera använd uppdragningskanyl med trubbig spets och filter i godkänd behållare för stickande/skärande avfall.
Varning: Återanvändning av filternålen kan leda till infektion eller annan sjukdom/skada.
Använd en 30 G x ½ inch injektionsnål för den intravitreala injektionen.

Bruksanvisning för injektionsflaskan:

1. Ta bort plastlocket och desinficera den yttre delen av injektionsflaskans gummipropp.

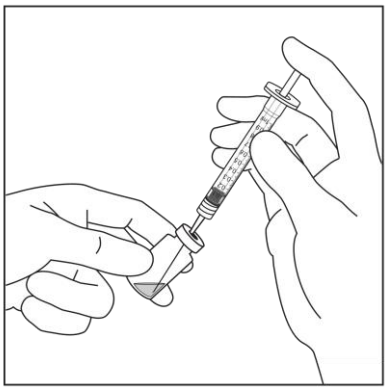


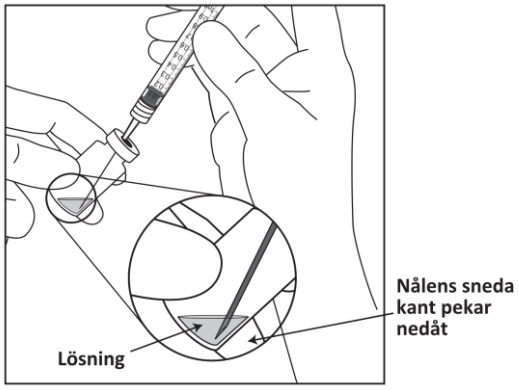
2. Anslut den 18 G, 5 mikrometer filternål som medföljer kartongen till en 1 ml steril Luer-lock-spruta.



3. Tryck in filternålen i mitten på injektionsflaskans propp tills nålen når botten på injektionsflaskan eller kanten av injektionsflaskans botten.

4. Använd aseptisk teknik och dra upp allt innehåll ur injektionsflaskan i sprutan samtidigt som du håller injektionsflaskan upprätt och lutar den något för att underlätta uppdragandet. Se till att avfasningen på filternålen är nedsänkt i lösningen för att förhindra luft från att komma in. Fortsätt med att luta injektionsflaskan under uppdragandet för att hålla avfasningen på filternålen nedsänkt i lösningen.

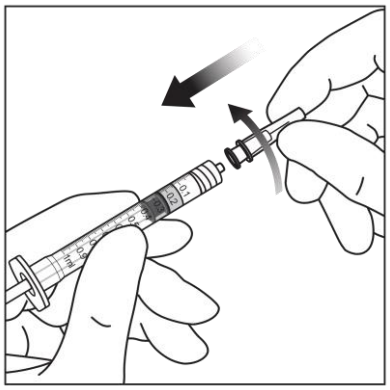




5. Kontrollera att kolvstången är tillräckligt uppdragen när du tömmer injektionsflaskan för att helt tömma filternålen.

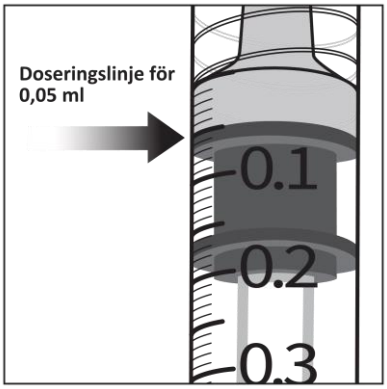
6. Ta bort filternålen och kassera den enligt gällande riktlinjer.
Obs! Filternålen får **inte** användas för intravitreal injektion.

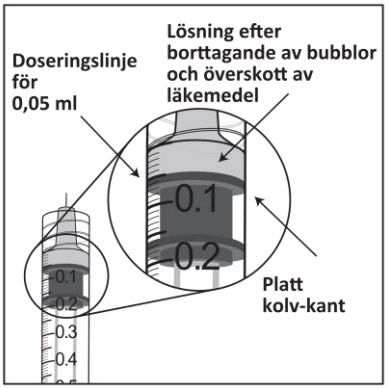
7. Använd aseptisk teknik och vrid fast en 30 G x ½ inch injektionsnål ordentligt på Luer-lock-sprutans spets.



8. Håll sprutan med nålen uppåt och kontrollera om det finns bubblor i sprutan. Om det finns bubblor, knacka försiktigt på sprutan med fingret tills bubblorna stiger uppåt

9. Ta bort alla luftbubblor och allt överskott av läkemedel genom att långsamt trycka ned kolven så att den platta kolvkanten ligger i linje med markeringen 0,05 ml på sprutan.





10. Injektionsflaskan är endast avsedd för engångsbruk. Extrahering av multipla doser ur en engångsflaska kan öka risken för kontaminering och efterföljande infektion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.