

**ANNESS I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ahzantive 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

1 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 40 mg aflibercept\*.

Kunjett wieħed fih volum li jista' jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 4 mg aflibercept. Dan jipprova ammont li jista' jintuża biex tingħata doża waħda ta' 0.05 mL li fiha 2 mg aflibercept.

\*Proteina magħmula permezz ta' fużjoni li tikkonsisti minn porzjonijiet ta' dominji ekstraċellulari tar-riċetturi ta' VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari) 1 u 2 umani magħquda mal-porzjon Fc ta' IgG1 uman u magħmula fiċ-ċelluli K1 tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO - *Chinese hamster ovary*) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

### Eċċipjent b'effett magħruf

Kull mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni fih 0.3 mg ta' polysorbate 20 (E 432).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni ċara, bla kulur sa isfar ċar u iso-osmotika.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ahzantive huwa indikat għall-adulti għat-trattament ta'

- degenerazzjoni makulari relatata mal-età (AMD - *age-related macular degeneration*) neovaskulari (imxarrba) (ara sezzjoni 5.1),
- indeboliment tal-vista kkawżat minn edima makulari sekondarja għall-okklużjoni tal-vina tar-retina (RVO [*retinal vein occlusion*] ta' vini sekondarji jew RVO ċentrali) (ara sezzjoni 5.1),
- indeboliment fil-vista kkawżat minn edima makulari diabetika (DME - *diabetic macular oedema*) (ara sezzjoni 5.1),
- indeboliment fil-vista kkawżat minn neovaskularizzazzjoni korojċali mijopika (CNV mijopika - *myopic choroidal neovascularisation*) (ara sezzjoni 5.1).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ahzantive huwa għall-injezzjoni ġol-vitriju biss.

Ahzantive għandu jingħata biss minn tabib ikkwalifikat b'esperjenza fl-għoti ta' injezzjonijiet għol-vitriju.

### Požoloġija

#### *AMD imxarrba*

Id-doża rakkomandata għal Ahzantive hija ta' 2 mg aflibercept, ekwivalenti għal 0.05 mL.

Trattament b'Ahzantive jinbeda b'injezzjoni waħda kull xahar għal tliet doži konsekuttivi. Imbagħad l-intervall bejn it-trattament se jiġi estiż għal xahrejn.

Abbażi tal-ġudizzju tat-tabib ta' riżultati viżivi u/jew anatomiċi, l-intervall bejn trattament u ieħor jista' jinżamm ta' xahrejn jew jiġi estiż aktar, bl-użu ta' kors ta' dożaġġ ta' ikkura u tawwal, fejn l-intervalli bejn l-injezzjoni jiġu estiżi f'inkrementi ta' 2 jew 4 ġimgħat biex jinżammu riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli.

Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi tiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn.

M'hemmx bżonn ta' monitoraġġ bejn l-injezzjonijiet. Abbażi tal-ġudizzju tat-tabib, l-iskeda ta' monitoraġġ tal-visti tista' tkun aktar frekwenti mill-visti tal-injezzjoni.

Intervalli ta' trattament ta' aktar minn 4 xhur jew iqsar minn 4 ġimgħat bejn l-injezzjonijiet ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.1).

#### *Edima makulari sekondarja għal RVO (RVO ta' vini sekondarji jew RVO ċentrali)*

Id-doża rakkomandata ta' Ahzantive hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

Wara l-injezzjoni tal-bidu, it-trattament jingħata kull xahar. L-intervall bejn żewġ doži m'għandux ikun iqsar minn xahar.

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent ma jkunx qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Ahzantive għandu jitwaqqaf.

Trattament ta' kull xahar ikompli sakemm tinkiseb akutezza viżiva massima u/jew ma jkun hemm l-ebda sinjali ta' attività tal-marda. Jistgħu jkunu meħtieġa tliet injezzjonijiet konsekuttivi jew aktar ta' darba kull xahar.

It-trattament imbagħad jista' jitkompla b'kors ta' ikkura u tawwal b'intervalli bejn it-trattament estiżi gradwalment biex iżżommu riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli, madankollu m'hemmx biżżejjed dejta biex jiġi konkluż it-tul ta' dawn l-intervalli. Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi tiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn.

L-iskeda ta' monitoraġġ u ta' trattament għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura bbażat fuq ir-rispons tal-pazjent individwali.

Monitoraġġ għall-attività tal-marda jista' jinkludi eżami kliniku, ittestjar funzjonali jew tekniki ta' xbihat (eż. tomografija ta' koerenza ottika jew anġjografija bi fluorescein).

#### *Edima makulari diabetika*

Id-doża rakkomandata għal Ahzantive hija ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

Trattament b'Ahzantive jinbeda b'injezzjoni waħda kull xahar għal hames doži konsekuttivi, segwit minn injezzjoni waħda kull xahrejn.

Abbażi tal-ġudizzju tat-tabib ta' riżultati viżivi u/jew anatomiċi, l-intervall bejn trattament u ieħor jista' jinżamm ta' xahrejn jew jiġi individwalizzat, bħal b'kors ta' dożaġġ ta' ikkura u tawwal, fejn l-

intervalli bejn it-trattament ġeneralment jiġu estiżi b'żidiet ta' ġimagħtejn biex jinżammu riżultati viżivi u/jew anatomiċi stabbli. Hemm *data* limitata għal intervalli bejn it-trattament itwal minn 4 xhur. Jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi tiddeterjoraw, l-intervall bejn it-trattament għandu jiġi mqassar skont il-bżonn. Intervalli ta' trattament ta' iqsar minn 4 ġimġhat ma ġewx studjati (ara sezzjoni 5.1).

L-iskeda ta' monitoraġġ għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura.

Jekk riżultati viżivi u anatomiċi jindikaw li l-pazjent mhux qed jibbenefika minn trattament kontinwu, Ahzantive għandhu jitwaqqaf.

#### *Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika*

Id-doża rakkomandata għal Ahzantive hija injezzjoni wahda ġol-vitriju ta' 2 mg aflibercept ekwivalenti għal 0.05 mL.

Jistgħu jingħataw dozi addizzjonali jekk ir-riżultati viżivi u/jew anatomiċi jindikaw li l-marda tippersisti. Rikorrenzi għandhom jiġu ttrattati bħala manifestazzjoni ġdida tal-marda.

L-iskeda ta' monitoraġġ għandha tiġi determinata mit-tabib li qed jikkura.

L-intervall bejn żewġ dozi m'għandux ikun iqsar minn xahar.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment epatiku u/jew renali*

Ma sarux studji speċifiċi b'aflibercept f'pazjenti b'indeboliment epatiku u/jew renali.

Dejta disponibbli ma tissuggerixx il-bżonn ta' aġġustament fid-doża b'Ahzantive f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2).

##### *Popolazzjoni anzjana*

Mhux meħtieġa konsiderazzjonijiet speċjali. Hemm esperjenza limitata f'pazjenti akbar minn 75 sena b'DME.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ahzantive ma ġewx determinati fi tfal u adolexxenti b'età ta' inqas minn 18-il sena. M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' aflibercept fil-popolazzjoni pedjatrika għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Injezzjonijiet ġol-vitriju għandhom issiru skont l-istandards mediċi u l-linji gwida applikabbli, minn tabib ikkwalfikat b'esperjenza fl-ġhoti ta' injezzjonijiet ġol-vitriju. B'mod ġenerali, għandhom jiġu żgurati anestesija u asepsi adegwati, inkluż mikrobiċida topiku bi spettru wiesa' (eż. povidone iodine applikat fuq il-ġilda ta' madwar l-ġhajn, il-kappell tal-ġhajn u s-superfċje tal-ġhajn). Disinfezzjoni kirurġika tal-idejn, ingwanti sterili, ġhata sterili, u spekulum sterili tal-kappell tal-ġhajn (jew ekwivalenti) huma rakkomandati.

Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-hofra tal-vitriju, waqt li wieħed jevita il-meridjan orizzontali u jimmira lejn iċ-ċentru tal-globu. Wara jingħata volum ta' injezzjoni ta' 0.05 mL; għandha tintuża sit sklerali differenti għall-injezzjonijiet sussegwenti.

Immedjatament wara l-injezzjoni ġol-vitriju, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-żieda tal-pressjoni fl-ġhajn. Monitoraġġ xieraq jista' jikkonsisti minn iċċekkjar għall-perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku jew tonometrija. Jekk meħtieġ, għandu jkun disponibbli apparat sterili għall-paraċentesi.

Wara injezzjoni ġol-vitriju il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmite (eż. uġiġh fl-ġhajn, ħmura fl-ġhajn, fotofobija, vista mċajpra) mingħajr dewmien.

Kull kunjett għandu jintuża għat-trattament ta' għajn waħda biss. L-estrazzjoni ta' dozi multipli minn kunjett wiehed tista' żżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u ta' infezzjoni sussegwenti.

Il-kunjett fih aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni). Il-volum li jista' jiġi estratt tal-kunjett huwa l-ammont li jista' jitneħħa mill-kunjett u m'għandux jintuża kollu. Għall-kunjett ta' Ahzantive, il-volum li jista' jiġi estratt huwa mill-inqas 0.1 mL. **Il-volum żejjed irid jitneħħa qabel ma tiġi injettata d-doża rakkomandata** (ara sezzjoni 6.6).

Injezzjoni tal-volum kollu tal-kunjett jista' jwassal għal doża eċċessiva. Biex tneħħi l-bżieġaq tal-arja u l-prodott mediċinali żejjed, aghfas il-plaġer bil-mod biex it-tarf ċatt tal-plaġer jiġi mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa (ekwivalenti għal 0.05 mL, jiġifieri 2 mg ta' aflibercept) (ara sezzjonijiet 4.9 u 6.6).

Wara l-injezzjoni kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża għandu jintrema.

Għall-immaniġġjar tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Infezzjoni attiva jew issuspettata fl-ġhajn jew madwar l-ġhajn.

Infjammazzjoni severa attiva fl-ġhajn.

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

#### Reazzjonijiet relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju

Injezzjonijiet ġol-vitriju, inkluż dawk b'aflibercept, kienu assoċjati ma' endoftalmite, infjammazzjoni ġewwa l-ġhajn, qluġh regmatogenuż tar-retina, tiċrita tar-retina u katarretti trawmatiċi jatroġeniċi (ara sezzjoni 4.8). Meta jingħata aflibercept dejjem għandhom jintużaw tekniki asemi xierqa għall-injezzjoni. Barra dan, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati matul il-ġimgħa ta' wara l-injezzjoni biex ikun permess trattament kmieni jekk isseħħ xi infezzjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrappurtaw kwalunkwe sintomi li jissuġġerixxu endoftalmite jew kwalunkwe mill-avvenimenti msemmija hawn fuq mingħajr dewmien.

Il-kunjett fih aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL). Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-ġhoti (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.6).

Żidiet tal-pressjoni fl-ġhajn deher fi żmien 60 minuta wara injezzjoni ġol-vitriju, inkluż wara injezzjoni b'aflibercept (ara sezzjoni 4.8). Prekawzjoni speċjali hija meħtieġa f'pazjenti bi glawkoma li ma tkunx ikkontrollata tajjeb (tinjetta Ahzantive waqt li l-pressjoni fl-ġhajn tkun  $\geq 30$  mmHg). Għalhekk fil-każijiet kollha kemm il-pressjoni fl-ġhajn kif ukoll il-perfużjoni tar-ras tan-nerv ottiku għandhom ikunu ssorveljati u mmaniġġati b'mod xieraq.

### Immunogeniċità

Peress li din hija proteina terapewtika, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'Ahzantive (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapportaw kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' infjammazzjoni fl-għajnejn, eż. uġiġ, fotofobija, jew ħmura, li jistgħu jkunu sinjali kliniku li jista' jiġi attribwit għal sensittività eċċessiva.

### Effetti sistemici

Avvenimenti avversi sistemici li jinkludu emorraġġi mhux okulari u avvenimenti trombo-emboliċi arterjali kienu rrapportati wara injezzjoni ġol-vitriju ta' inibituri ta' VEGF u hemm riskju teoretiku li dawn jistgħu jkunu konnessi ma' inibizzjoni ta' VEGF. Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà fit-trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME jew CNV mijopika bi storja ta' puplesija jew ta' attakki iskemiċi temporanji jew infart mijokardjaku fl-aħħar 6 xhur. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġu kkurati pazjenti bħal dawn.

### Oħrajn

Bħal ma bi trattamenti oħra ġol-vitriju kontra VEGF għal AMD, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika dan li ġej japplika wkoll:

- Is-sigurtà u l-effikaċja ta' terapija b'aflibercept mogħtija fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma kienux studjati b'mod sistematiku (ara sezzjoni 5.1). Jekk jitwettaq trattament fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt dan jista' jwassal għal zieda fl-esponiment sistemiku, li jista' jżid ir-riskju ta' avvenimenti sistemici avversi.
- Użu flimkien ma' sustanza oħra kontra VEGF (fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari)
- M'hemm l-ebda dejta disponibbli dwar l-użu ta' aflibercept flimkien ma' prodotti mediċinali oħra kontra VEGF (sistemici jew fl-għajnejn).
- Fatturi ta' riskju assoċjati mal-iżvilupp ta' tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina wara terapija kontra VEGF għal AMD imxarrba, jinkludu qluġ kbir u/jew il-fuq tal-epitelju tal-pigment tar-retina. Meta tinbeda terapija b'aflibercept, għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju għal tiċrit tal-epitelju tal-pigment tar-retina.
- It-trattament għandu jinżamm milli tingħata f'pazjenti bi qluġ regmatogenuż tar-retina jew toqob fil-makula ta' stadju 3 jew 4.
- F'każ ta' tiċrita fir-retina id-doża għandha titwaqqaf u t-trattament m'għandux jitkompla qabel it-tiċrita tiġi mfejqa b'mod adegwat.
- Id-doża għandha tinżamm u t-trattament m'għandux jitkompla qabel it-trattament ipprogrammat li jmiss f'każ ta':
  - tnaqqis fl-aħjar akutezza viżiva kkoreġuta (BCVA - *best-corrected visual acuity*) ta'  $\geq 30$  ittra mqabbel mal-aħħar valutazzjoni tal-akutezza viżiva;
  - emorraġġja taħt ir-retina li tinvolvi iċ-ċentru tal-fovea, jew, jekk id-daqs tal-emorraġġja hija  $\geq 50\%$ , tal-erja totali tal-ferita.
- Id-doża għandha tinżamm għal 28 jum qabel jew wara f'każ ta' kirurġġja imwettqa jew ipplanata fl-għajnejn.
- Aflibercept m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu (ara sezzjoni 4.6).
- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar injezzjoni ġol-vitriju ta' aflibercept (ara sezzjoni 4.6).
- Hemm esperjenza limitata ta' trattament ta' pazjenti b'CRVO iskemika u BRVO. F'pazjenti li jkollhom sinjali kliniċi ta' telf irriversibbli iskemiku tal-funzjoni visiva, it-trattament mhux rakkomandat.

### Popolazzjonijiet b'dejta limitata

Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta' individwi b'DME ikkawżata minn dijabete tat-tip I jew f'pazjenti diabetiċi b'HbA1c ta' aktar minn 12% jew b'retinopatija diabetika proliferattiva. Aflibercept ma ġiex studjat f'pazjenti b'infjezzjonijiet sistemici attivi jew f'pazjenti b'kondizzjonijiet oħra fl-istess waqt fl-għajnejn bħal qluġ tar-retina jew toqba fil-makula. Ma hemm l-ebda esperjenza ta' trattament b'aflibercept f'pazjenti diabetiċi bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Dan in-nuqqas ta' informazzjoni għandu jiġi kkunsidrat mit-tabib meta jiġu kkurati pazjenti bħal dawn.

F'CNV mijopika m'hemm l-ebda esperjenza b'aflibercept fit-trattament ta' pazjenti li mhumie x Asjatiċi, pazjenti li rċewew trattament minn qabel għal CNV mijopika, u pazjenti b'leżjonijiet ekstrafoveali.

#### Informazzjoni dwar l-eċċipjenti

Din il-medicina fiha 0.015 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża mogħtija ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.3 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

L-użu flimkien ta' terapija fotodinamika (PDT - *photodynamic therapy*) b'verteporfin u aflibercept ma giex studjat, għalhekk ma giex stabbilit profil tas-sigurtà.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar injezzjoni ġol-vitriju ta' aflibercept (ara sezzjoni 4.4).

#### Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' aflibercept f'nisa tqal.

Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq l-embriju jew il-fetu (ara sezzjoni 5.3).

Għalkemm l-esponiment sistemiku wara għoti fl-għajn huwa baxx ħafna, aflibercept m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għall-fetu.

#### Treddigh

Abbażi ta' *data* limitata ħafna mill-bniedem, aflibercept jista' jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem f'livelli baxxi. Aflibercept huwa molekula ta' proteina kbira u l-ammont ta' medikazzjoni assorbit mit-tarbija huwa mistenni li jkun minimu. L-effetti ta' aflibercept fuq tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mreda' mhumie x magħrufa.

Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-treddigh mhux rakkomandat waqt l-użu ta' aflibercept.

#### Fertilità

Riżultati minn studji f'annimali b'esponiment sistemiku għoli jindikaw li aflibercept jista' jtellef il-fertilità maskili u femminili (ara sezzjoni 5.3). Effetti bħal dawn mhumie x mistennija wara għoti fl-għajnejn b'esponiment sistemiku baxx ħafna.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Injezzjoni b'aflibercept għandha effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni minħabba l-possibbiltà ta' disturbi temporanji fil-vista assoċjati mal-injezzjoni jew mal-eżaminazzjoni tal-għajnejn. Il-pazjenti m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni qabel il-funzjoni viżiva tagħhom tirkupra b'mod suffiċjenti.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Total ta' 3,102 pazjent kienu jikkostitwixxu l-popolazzjoni ta' sigurtà fit-tmien studji ta' fażi III. Fost dawn, 2,501 pazjent kienu kkurati bid-doża rakkomandata ta' 2 mg.

Reazzjonijiet avversi serji fl-ghajnejn fl-ghajn taht studju relatati mal-proċedura tal-injezzjoni sehhew f'inqas minn injezzjoni 1 % minn 1,900 injezzjoni ta' aflibercept fil-vitriju u kienu jinkludu telf tal-vista, endoftalmite, qlugħ tar-retina, katarretta trawmatika, katarretta, emorraġija fil-vitriju, qlugħ tal-vitriju, u žieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi osservati bl-aktar mod frekwenti (f'mill-inqas 5% tal-pazjenti kkurati b'aflibercept) kienu emorraġija fil-konguntiva (25%), emorraġija fir-retina (11%), akutezza viżiva mnaqqsa (11%), uġiġh fl-ghajn (10%), katarretta (8%), žieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajn (8%), qlugħ tal-vitriju (7%), u materjal fil-vitriju (7%).

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Id-dejta dwar is-sigurtà deskritta hawn taht tinkludi r-reazzjonijiet avversi kollha mit-tmien studji ta' fażi III fl-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika b'possibbiltà raġonevoli li huma kkawżati mill-proċedura ta' injezzjoni jew mill-prodott mediċinali.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi u l-frekwenza skont il-konvenzjoni li ġejja:

Komuni (ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ).

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi tal-mediċina huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom bl-aktar serji mnizzla l-ewwel.



**Tabella 1:** Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina kollha li dehru waqt it-trattament irrappurtati f'pazjenti fi studji ta' fażi III (dejta miġbura mill-istudji ta' fażi III għall-indikazzjonijiet ta' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika) jew waqt sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq

| Klassi tas-Sistemi u tal-organi    | Komuni hafna                                                                                 | Komuni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Mhux komuni                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Rari                                                     |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Disturbi fis-sistema immuni</b> |                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Sensittività eċċessiva***                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                          |
| <b>Disturbi fl-ghajnejn</b>        | Akutezza viżiva imnaqqa, Emorraġija fir-retina, Emorraġija fil-konguntiva, Uġiġh fl-ghajnejn | Tiċrita fl-epitelju tal-pigment tar-retina*, Qluġh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, Degenerazzjoni tar-retina, Emorraġija fil-vitriju, Katarretta, Katarretta kortikali, Katarretta nukleari, Katarretta subkapsulari, Tahfir tal-kornea, Barxa fil-kornea, Żieda fil-pressjoni ta' ġol-ghajnejn, Vista mċajpra, Materjal fil-vitriju, Qluġh tal-vitriju, Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni ta' oġġett barrani fl-ghajnejn, Żieda fid-dmugħ, Edima fil-kappell tal-ghajnejn, Emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, Keratite bil-ponot, Iperimija fil-konguntiva, Iperimija fl-ghajnejn | Endoftalmite**, Qluġh tar-retina, Tiċrita fir-retina, Irite, Uveite, Iridoċiklite, Nuqqas ta' luċidità tal-lenti, Difett fl-epitelju tal-kornea, Irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, Sensazzjoni mhux normali fl-ghajnejn, Irritazzjoni tal-kappell tal-ghajnejn, Infjammazzjoni tal-kompartament anterjuri, Edima fil-kornea | Telf tal-vista, Katarretta trawmatika, Vitrite, Ipopijon |

\* Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarrba. Osservati fl-istudji dwar AMD imxarrba biss.

\*\* Endoftalmite b'kultura pożittiva u b'kultura negattiva

\*\*\* Matul il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq, rapporti ta' sensittività eċċessiva kienu jinkludu raxx, ħakk, urtikarja, u każijiet iżolati ta' reazzjonijiet anafilattiċi/anafilattojdi severi.

#### *Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula*

Fl-istudji ta' fażi III dwar AMD mxarrba, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' emorraġija fil-konguntiva f'pazjenti li kienu qed jirċievu sustanzi anti-trombotiċi. Din l-inċidenza akbar kienet komparabbli bejn pazjenti kkurati b'ranibizumab u aflibercept.

Avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji (ATEs - arterial thromboembolic events) huma avvenimenti avversi potenzjalment relatati mal-inibizzjoni sistemika ta' VEGF. Hemm riskju teoretiku ta'

avvenimenti tromboembolici fl-arterji, inklużi puplesija u infart mijokardijaku, wara l-użu ta' inibituri ta' VEGF ġol-vitriju.

Kienet osservata rata baxxa ta' inċidenza ta' avvenimenti tromboembolici fl-arterji fil-provi kliniċi b'aflibercept f'pazienti b'AMD, DME, RVO u CNV mijopika. Tul l-indikazzjonijiet ma kienet osservata l-ebda differenza notevoli bejn il-gruppi ttrattati b'aflibercept u l-gruppi rispettivi ta' paragon.

Bhal ma bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal ta' immunogeniċità b'Ahzantive.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

### **4.9 Doża eċċessiva**

Fi provi kliniċi ġew użati dożi sa 4 mg f'intervalli ta' xahar u seħħew każijiet iżolati ta' doża eċċessiva bi 8 mg.

Doża eċċessiva b'volum ta' injezzjoni akbar tista' żżid il-pessjoni fl-ġhajn. Għalhekk, f'każ ta' doża eċċessiva, il-pessjoni fl-ġhajn għandha tiġi mmonitorjata u jekk meqjus meħtieġ mit-tabib li qed jagħti t-trattament, għandu jinbeda trattament adegwat (ara sezzjoni 6.6).

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Oftalmoloġiċi / Sustanzi kontra n-neovaskularizzazzjoni  
Kodiċi ATC: S01LA05

Aflibercept huwa proteina rikombinanti magħmula permezz ta' fużjoni li tikkonsisti minn porzjonijiet ta' dominji ekstraċċellulari tar-riċetturi ta' VEGF 1 u 2 umani magħquda mal-porzjon Fc ta' IgG1 uman.

Aflibercept huwa magħmul fiċ-ċelluli K1 tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż (CHO - *Chinese hamster ovary*) permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA.

Aflibercept jaġixxi bħala riċettur ta' distrazzjoni solubbli li jehel ma' VEGF-A u PlGF b'affinità oghla mir-riċetturi naturali tagħhom, u b'hekk jista' jinibixxi l-irbit u l-attivazzjoni ta' dawn ir-riċetturi ta' VEGF li jixxiebbu.

Ahzantive huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari A (VEGF-A - *vascular endothelial growth factor-A*) u l-fattur tat-tkabbir tal-plaċenta (PlGF - *placental growth factor*) huma membri tal-familja ta' VEGF ta' fatturi anġjoġeniċi li jistgħu jaġixxu bħala fatturi ta' permeabilità vaskulari, mitoġeniċi u kimotatiċi potenti għaċ-ċelluli tal-endotelju. VEGF jaġixxi permezz ta' tyrosine kinases b'żewġ riċetturi; VEGFR-1 u VEGFR-2, li huma preżenti fuq is-superfiċje ta' ċelluli tal-endotelju. PlGF jehel ma' VEGFR-1 biss, li huwa preżenti wkoll fuq is-superfiċje ta' lewkoċiti. Attivazzjoni eċċessiva ta' dawn ir-riċetturi minn VEGF-A tista' tirriżulta f'neovaskularizzazzjoni patoloġika u permeabilità vaskulari

eċċessiva. PlGF jista' jahdem flimkien ma' VEGF-A f'dawn il-proċessi, u huwa magħruf ukoll li jippromwovi infiltrazzjoni tal-lewkoċiti u infjammazzjoni vaskulari.

### Effetti farmakodinamici

#### *AMD imxarrba*

AMD imxarrba hija kkaratterizzata minn neovaskularizzazzjoni korodjali patoloġika (CNV - *choroidal neovascularisation*). Tnixxija ta' demm u fluwidu minn CNV tista' tikkawża thaxxin jew edima fir-retina u/jew emorraġġija sub-/intra-retinali, li jwasslu għal telf fl-akutezza viżiva.

F'pazjenti kkurati b'aflibercept (injezzjoni waħda kull xahar għal 3 xhur konsekuttivi, segwiti minn injezzjoni waħda kull xahrejn), il-ħxuna ċentrali tar-retina [CRT - *central retinal thickness*] naqset eżatt wara l-bidu tat-trattament, u d-daqs medju tal-leżjoni ta' CNV naqas, konsistenti mar-riżultati osservati b'ranibizumab 0.5 mg kull xahar.

Fl-istudju VIEW1 kien hemm tnaqqis medju f'CRT fuq tomografija ta' koerenza ottika (OCT - *optical coherence tomography*) (-130 u -129 mikroni f'gimgha 52 għall-gruppi ta' studju ta' aflibercept 2 mg kull xahrejn u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). Barra dan, fil-punt ta' żmien ta' 52 gimgha, fl-istudju VIEW2 kien hemm tnaqqis medju f'CRT fuq OCT (-149 u -139 mikroni għall-gruppi ta' studju ta' aflibercept 2 mg kull xahrejn, u ranibizumab 0.5 mg kull xahar, rispettivament). It-tnaqqis tad-daqs ta' CNV u t-tnaqqis f'CRT ġeneralment kienu miżmuma fit-tieni sena tal-istudju.

L-istudju ALTAIR twettaq fuq pazjenti Ġappuniżi b'AMD imxarrba li qatt ma rċewew trattament qabel, li juri riżultati simili għall-istudji VIEW bl-użu ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' aflibercept 2 mg darba fix-xahar, segwiti minn injezzjoni waħda wara xahrejn oħra, u mbagħad komplew b'kors ta' ittratta u estendi b'intervalli bejn it-trattament varjabbli (aġġustamenti ta' ġimagħtejn jew 4 ġimagħat) sa intervall massimu ta' 16-il ġimgha skont kriterji speċifikati minn qabel. Fil-ġimgha 52, kien hemm tnaqqis medju fil-ħxuna tar-retina ċentrali (CRT - *central retinal thickness*) fuq OCT ta' -134.4 u -126.1 mikroni għall-grupp ta' aġġustament ta' ġimagħtejn u l-grupp ta' aġġustament ta' 4 ġimagħat, rispettivament. Il-proporzjon ta' pazjenti mingħajr fluwidu fuq OCT fil-ġimgha 52 kien ta' 68.3% u 69.1% fil-gruppi ta' aġġustament ta' 2 u 4 ġimagħat, rispettivament. It-tnaqqis fis-CRT ġeneralment kien miżmum fiż-żewġ gruppi ta' trattament fit-tieni sena tal-istudju ALTAIR.

L-istudju ARIES kien iddisinjat biex jesplora n-nuqqas ta' inferjorità ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi ta' aflibercept 2 mg mibdi immedjatament wara l-ġhoti ta' 3 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar u injezzjoni waħda addizzjonali wara xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara sena ta' trattament. Għal pazjenti li jehtieġu dożaġġ aktar frekwenti minn Q8 mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju, is-CRT baqgħet oġhla, iżda t-tnaqqis medju fis-CRT mil-linja bażi sa ġimgha 104 kien ta' -160.4 mikroni, simili għall-pazjenti ttrattati fi Q8 jew f'intervalli inqas frekwenti.

#### *Edima makulari sekondarja għal CRVO u BRVO*

F'CRVO u BRVO, isseħħ iskemija tar-retina u din tagħti sinjal biex jintreħa VEGF li wara jiddistabilizza l-ghaqdiet stretti, u jippromwovi l-proliferazzjoni taċ-ċelluli tal-endotelju. Żieda ta' VEGF hija assoċjata ma' tifrik tal-barriera ta' bejn id-demm u r-retina, żieda fil-permeabilità vaskulari, edima fir-retina, u kumplikazzjonijiet ta' neovaskularizzazzjoni.

F'pazjenti kkurati b'injezzjoni kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal sitt xhur konsekuttivi, kien osservat rispons morfoloġiku konsistenti, rapidu u robust (kif imkejjel permezz ta' titjib f'CRT medja). F'gimgha 24, it-tnaqqis f'CRT kien statistikament superjuri kontra l-kontroll fit-tliet studji kollha (COPERNICUS f'CRVO: -457 vs. -145 mikroni; GALILEO f'CRVO: -449 vs. -169 mikroni; VIBRANT f'BRVO: -280 vs. -128 mikroni). Dan it-tnaqqis f'CRT mil-linja bażi inżamm sal-aħħar ta' kull studju, sa ġimgha 100 f'COPERNICUS, ġimgha 76 f'GALILEO, u ġimgha 52 f'VIBRANT.

## *Edima makulari dijabetika*

Edima makulari dijabetika hija konsegwenza ta' retinopatija dijabetika u hija kkaratterizzata minn zieda fil-vasopermeabilità u ħsara lill-kapillari tar-retina li jistgħu jwasslu għal telf tal-akutezza viżiva. F'pazjenti kkurati b'aflibercept, li l-maġġoranza tagħhom kienu kklassifikati bħala li għandhom dijabete tat-Tip II, kien osservat rispons rapidu u robust fil-morfologija (CRT, livell DRSS).

Fl-istudji VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup>, kien osservat tnaqqis medju statistikament sinifikanti akbar f'CRT mil-linja bażi sa ġimġha 52 f'pazjenti ttrattati b'aflibercept milli fil-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċewew il-lejżer, -192.4 u -183.1 mikroni għall-gruppi ta' aflibercept 2Q8 u -66.2 u -73.3 mikroni għall-gruppi tal-kontroll, rispettivament. F'ġimġha 100, it-tnaqqis inżamm b'-195.8 u -191.1 mikroni għall-gruppi ta' aflibercept 2Q8, u -85.7 u -83.9 mikroni għall-gruppi tal-kontroll, fl-istudji VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup>, rispettivament.

Titjib ta'  $\geq 2$  passi f'DRSS ġie evalwat b'mod speċifikat minn qabel f'VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup>. Il-punteġġ DRSS seta' jiġi ggradat fi 73.7% tal-pazjenti f'VIVID<sup>DME</sup> u 98.3% tal-pazjenti f'VISTA<sup>DME</sup>. F'ġimġha 52, 27.7% u 29.1% tal-gruppi ta' aflibercept 2Q8, u 7.5% u 14.3% tal-gruppi tal-kontroll, kellhom titjib ta'  $\geq 2$  passi fid-DRSS. F'ġimġha 100, il-perċentwali rispettivi kienu ta' 32.6% u 37.1% tal-gruppi ta' aflibercept 2Q8, u ta' 8.2% u 15.6% tal-gruppi tal-kontroll.

L-istudju VIOLET qabbel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' aflibercept 2 mg għat-trattament ta' DME wara mill-inqas sena ta' trattament f'intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b'5 doži konsekuttivi ta' kull xahar segwiti b'dożaġġ kull xahrejn. F'ġimġha 52 u ġimġha 100 tal-istudju, jiġifieri t-tieni u t-tielet sena ta' trattament, il-bidliet medji fis-CRT kienu klinikament simili għal ittratta u estendi (2T&E, 2 *treat-and-extend*), *pro re nata* (2PRN) u 2Q8, rispettivament, -2.1, 2.2 u -18.8 mikroni f'ġimġha 52, u 2.3, -13.9 u -15.5 mikroni f'ġimġha 100.

## *Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika*

Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika (CNV [*choroidal neovascularisation*] mijopika) hija kawża frekwenti ta' telf tal-vista f'adulti b'mijopija patoloġika. Tiżviluppa bħala mekkaniżmu ta' fejqan tal-feriti wara tiċrit tal-membrana ta' Bruch u tirrappreżenta l-aktar avveniment ta' theddida għall-vista f'mijopija patoloġika.

F'pazjenti kkurati aflibercept fl-istudju MYRROR (injezzjoni waħda mogħtija fil-bidu tat-terapija, b'injezzjonijiet addizzjonali mogħtija f'każ ta' persistenza jew rikorrenza tal-marda), CRT naqset hekk kif inbeda t-trattament favur aflibercept f'ġimġha 24 (-79 mikroni u -4 mikroni għall-grupp ta' trattament ta' aflibercept 2 mg u l-grupp ta' kontroll, rispettivament), li nżammet matul ġimġha 48. Minbarra dan, id-daqs medju tal-leżjoni ta' CNV naqas.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### *AMD imxarrba*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'AMD imxarrba (VIEW1 u VIEW2) b'total ta' 2,412-il pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (1,817 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 49 sa 99 sena b'medja ta' 76 sena. F'dawn l-istudji kliniċi, madwar 89% (1,616/1,817) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 63% (1,139/1,817) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. F'kull studju, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1:1 għal wieħed minn 4 korsijiet ta' dożaġġ:

- 1) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 ġimġhat wara 3 doži inizjali ta' darba kull xahar (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 ġimġhat (aflibercept 2Q4);
- 3) aflibercept mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 ġimġhat (aflibercept 0.5Q4), u
- 4) ranibizumab mogħti b'doża ta' 0.5 mg kull 4 ġimġhat (ranibizumab 0.5Q4).

Fit-tieni sena tal-istudji, il-pazjenti komplew jirċievu d-dożaġġ li għalih kienu randomised inizjalment iżda fuq skeda ta' dożaġġ modifika ggwidata minn valutazzjoni tar-riżultati viżivi u anatomiċi b'intervall massimu ta' dożaġġ definit mill-protokoll ta' 12-il ġimgha.

Fiz-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti fis-Sett Skont il-Protokoll li żammew il-vista, jiġifieri li tilfu inqas minn 15-il ittra ta' akutezza viżiva f'ġimgha 52 mil-linja bażi.

Fl-istudju VIEW1, f'ġimgha 52, 95.1% tal-pazjenti fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 żammew il-vista meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fl-istudju VIEW2, f'ġimgha 52, 95.6% tal-pazjenti żammew il-vista fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 meta mqabbel ma' 94.4% tal-pazjenti fil-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4. Fiz-żewġ studji aflibercept intweriet li mhux inferjuri u li hija klinikament ekwivalenti għall-grupp ta' ranibizumab 0.5Q4.

Riżultati dettaljati mill-analiżi kkombinata taż-żewġ studji huma muriġa f'Tabella 2 u Figura 1 hawn taht.

**Tabella 2:** Riżultati tal-effikaċja f'ġimgha 52 (analizi primarja) u ġimgha 96; dejta kkombinata mill-istudji VIEW1 u VIEW2<sup>B)</sup>

| Riżultat tal-Effikaċja                                                                                          | Aflibercept 2Q8 <sup>E)</sup><br>(aflibercept 2 mg kull<br>8 ġimghat segwit minn 3 doži<br>inizjali ta' darba fix-xahar)<br>(N = 607) |                                   | Ranibizumab 0.5Q4<br>(ranibizumab 0.5 mg kull<br>4 ġimghat)<br>(N = 595) |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                                                                                 | Ġimgha 52                                                                                                                             | Ġimgha 96                         | Ġimgha 52                                                                | Ġimgha 96 |
| Numru medju ta' injezzjonijiet mil-linja bażi                                                                   | 7.6                                                                                                                                   | 11.2                              | 12.3                                                                     | 16.5      |
| Numru medju ta' injezzjonijiet minn Ġimgha 52 sa 96                                                             |                                                                                                                                       | 4.2                               |                                                                          | 4.7       |
| Proporzjon ta' pazjenti b'telf ta' < 15-il ittra mil-linja bażi (PPS <sup>A)</sup> )                            | 95.33% <sup>B)</sup>                                                                                                                  | 92.42%                            | 94.42% <sup>B)</sup>                                                     | 91.60%    |
| Differenza <sup>C)</sup><br>(CI ta' 95%) <sup>D)</sup>                                                          | 0.9%<br>(-1.7, 3.5) <sup>F)</sup>                                                                                                     | 0.8%<br>(-1.7, 3.8) <sup>F)</sup> |                                                                          |           |
| Bidla medja f'BCVA kif imkejjel mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS <sup>A)</sup> mil-linja bażi                  | 8.40                                                                                                                                  | 7.62                              | 8.74                                                                     | 7.89      |
| Differenza fil-bidla medja f'LS <sup>A)</sup><br>(ittri minn ETDRS) <sup>C)</sup><br>(CI ta' 95%) <sup>D)</sup> | 123.7<br>± 1.23                                                                                                                       | 123.7<br>± 1.49                   |                                                                          |           |
| Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15-il ittra mil-linja bażi                                                | 30.97%                                                                                                                                | 33.44%                            | 32.44%                                                                   | 31.60%    |
| Differenza <sup>C)</sup><br>(CI ta' 95%) <sup>D)</sup>                                                          | -1.5%<br>(-6.8, 3.8)                                                                                                                  | 1.8%<br>(-3.5, 7.1)               |                                                                          |           |

A) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Ahjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta  
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

LS: *Least square means* derivat minn ANCOVA

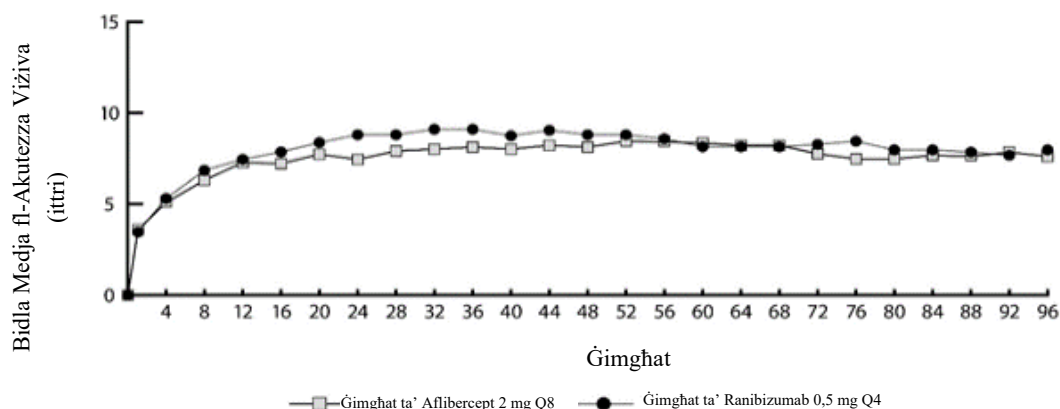
PPS - *Per Protocol Set*: Sett Skont il-Protokoll

B) Sett ta' Analizi Shiha (FAS - *Full Analysis Set*), L-Ahjar Osservazzjoni Trasferita 'l Quediem (LOCF - *Last Observation Carried Forward*) għall-analiżi kollha minbarra l-proporzjon ta' pazjenti li żammew l-akutezza viżiva f'ġimgha 52 li huwa PPS

C) Id-differenza hija l-valur tal-grupp ta' aflibercept nieqes il-valur tal-grupp ta' ranibizumab. Valur pożittiv jiffavorixxi aflibercept.

- D) Intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ikkalkulat b'approssimazzjoni normali
- E) Wara l-bidu tat-trattament bi tliet dozi ta' darba fix-xahar
- F) Intervall ta' kunfidenza li qiegħed sew 'l fuq minn -10% jindika nuqqas ta' inferjorità ta' aflibercept għal ranibizumab

**Figura 1.** Bidla Medja fl-Akutezza Viżiva mil-Linja Bażi sa Ġimgħa 96 għad-Dejta Kombinata mill-Istudji View1 u View2



F'analizi ta' dejta kkombinata ta' VIEW1 u VIEW2, aflibercept wriet bibliet ta' sinifikanza klinika mil-linja bażi fil-punt finali sekondarju speċifikat minn qabel tal-effikaċja tal-Kwestjonarju dwar il-Funzjoni viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Għajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*) mingħajr differenzi ta' sinifikanza klinika minn ranibizumab. Id-daqs ta' dawn il-bidliet kien simili għal dak osservat fi studji ppubblikati, li kkorrisponda għal zieda ta' 15-il ittra fl-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

Fit-tieni sena tal-istudji, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma tul l-aħħar valutazzjoni f' ġimgħa 96, u 2-4% tal-pazjenti kellhom bżonn l-injezzjonijiet kollha fuq bażi ta' kull xahar, u terz tal-pazjenti kellhom bżonn mill-inqas injezzjoni waħda b'intervall bejn it-trattament ta' xahar wieħed biss.

Tnaqqis fl-erja medja ta' CNV kien evidenti fil-gruppi ta' doża kollha fiż-żewġ studji.

Riżultati tal-effikaċja fis-sottogruppi kollha li setgħu jiġu evalwati (eż. età, sess, razza, akutezza viżiva fil-linja bażi, it-tip ta' leżjoni, id-daqs tal-ferita) f'kull studju u fl-analizi kkombinata kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjonijiet globali.

ALTAIR kien studju ta' 96 ġimgħa b'ħafna ċentri, *randomised, open-label* fuq 247 pazjent Ġappuniż b'AMD imxarrba li qatt ma rċewew trattament qabel, maħsub biex jevalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' aflibercept wara żewġ intervalli ta' aġġustament differenti (ġimgħtejn u 4 ġimgħat) ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi.

Il-pazjenti kollha rċewew dozi ta' kull xahar ta' aflibercept 2 mg għal 3 xhur, segwiti minn injezzjoni waħda wara intervall ieħor ta' xaharejn. F'ġimgħa 16, il-pazjenti kienu randomised 1:1 f'żewġ gruppi ta' trattament: 1) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' ġimgħtejn u 2) aflibercept ittratta u estendi b'aġġustamenti ta' 4 ġimgħat. L-estensjoni jew it-tqassir tal-intervall bejn it-trattament kien deċiż abbażi ta' kriterji viżivi u/jew anatomiċi definiti mill-protokoll b'intervall massimu bejn it-trattament ta' 16-il ġimgħa għaž-żewġ gruppi.

Il-punt primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimgħa 52. Il-punti finali sekondarji tal-effikaċja kienu l-proporzjon ta' pazjenti li ma tilfux  $\geq 15$ -il ittra u l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas 15-il ittri ta' BCVA mil-linja bażi sa ġimgħa 52.

F'gimgha 52, il-pazjenti fil-grupp ta' ittratta u estendi b'aggustamenti ta' gimaghtejn kisbu medja ta' 9.0 ittri mill-linja baži meta mqabbla ma' 8.4 ittri għal daww fil-grupp ta' agğustament ta' 4 gimghat [differenza medja ta' LS f'ittri (CI ta' 95%): -0.4 (-3.8,3.0), ANCOVA]. Il-proporzjon ta' pazjenti li ma' tilfux  $\geq 15$ -il ittri fiż-żewġ gruppi ta' trattament kien simili (96.7% fil-grupp ta' agğustament ta' gimaghtejn u 95.9% f'dak ta' 4 gimghat). Il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu  $\geq 15$ -il ittra f'gimgha 52 kien ta' 32.5% fil-grupp ta' agğustament ta' gimaghtejn u 30.9% fil-grupp ta' agğustament ta' 4 gimghat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il gimgha jew aktar kien ta' 42.3% fil-grupp ta' agğustament ta' gimaghtejn u 49.6% fil-grupp ta' agğustament ta' 4 gimghat. Barra dan, fil-grupp ta' agğustament ta' 4 gimghat 40.7% tal-pazjenti ġew estiżi għal intervalli ta' 16-il gimgha. Fl-aħħar vista sa gimgha 52, 56.8% u 57.8% tal-pazjenti fil-gruppi ta' agğustament ta' gimaghtejn u ta' 4 gimghat, rispettivament kellhom l-injezzjoni li jmiss tagħhom skedata wara intervall ta' 12-il gimgha jew aktar.

Fit-tieni sena tal-istudju, l-effikaċja ġeneralment kienet miżmuma sa u inkluz l-aħħar valutazzjoni f'gimgha 96, b'żieda medja mil-linja baži ta' 7.6 ittri għall-grupp ta' agğustament ta' gimaghtejn u 6.1 ittri għall-grupp ta' agğustament ta' 4 gimghat. Il-proporzjon ta' pazjenti li estendew l-intervall ta' trattament tagħhom għal 12-il gimgha jew aktar kien ta' 56.9% fil-grupp ta' agğustament ta' gimaghtejn u ta' 60.2% fil-grupp ta' agğustament ta' 4 gimghat. Fl-aħħar żjara qabel gimgha 96, 64.9% u 61.2% tal-pazjenti fil-gruppi ta' agğustament ta' gimaghtejn u 4 gimghat, rispettivament kellhom l-injezzjoni li jmiss skedata f'intervall ta' 12-il gimgha jew wara. Matul it-tieni sena ta' trattament pazjenti kemm fil-gruppi ta' agğustament ta' gimaghtejn kif ukoll ta' 4 gimghat irċiew medja ta' 3.6 u 3.7 injezzjonijiet, rispettivament. Matul il-perjodu ta' trattament ta' sentejn il-pazjenti rċiew medja ta' 10.4 injezzjonijiet.

Il-profil ta' sigurtà okulari u sistemiċi kienu simili għas-sigurtà osservata fl-istudji pivotali VIEW1 u VIEW2.

ARIES kien studju ta' 104 gimghat b'aktar minn ċentru wiehed, *randomised, open-label*, u kkontrollat b'sustanza attiva fuq 269 pazjent b'AMD imxarrab li qatt ma ħadu trattament qabel, maħsub biex jevalwa n-nuqqas ta' inferjorità f'termini ta' effikaċja kif ukoll is-sigurtà ta' kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara 3 doži konsekuttivi ta' darba kull xahar segwiti b'estensjoni għal intervall ta' trattament ta' kull xahrejn kontra kors ta' dożaġġ ta' ittratta u estendi mibdi wara l-ewwel sena ta' trattament.

L-istudju ARIES esplora wkoll il-persentaġġ ta' pazjenti li kienu jehtiegu trattament aktar frekwenti minn kull 8 gimghat abbaži tad-deċiżjoni tal-investigatur. Mill-269 pazjent 62 pazjent irċiew dożaġġ aktar frekwenti mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju. Dawn il-pazjenti baqgħu fl-istudju u rċew trattament skont l-aħjar ġudizzju kliniku tal-investigatur iżda mhux aktar frekwenti minn kull 4 gimghat u l-intervalli bejn trattament u ieħor tagħhom setgħu jerġgħu jiġu estiżi wara dan. L-intervall medju bejn trattament u ieħor wara d-deċiżjoni li tittratta b'mod aktar frekwenti kien ta' 6.1 gimghat. BCVA f'gimgha 104 kienet aktar baxxa f'pazjenti li kienu jehtiegu trattament aktar intensiv mill-inqas darba matul il-kors tal-istudju meta mqabbla ma' pazjenti li ma kinux jehtiegu dan u l-bidla medja fil-BCVA mil-linja baži sat-tmien tal-istudju kienet ta'  $+2.3 \pm 15.6$  ittri. Fost il-pazjenti ttrattati aktar ta' spiss, 85.5% żammew il-vista, jiġifieri tilfu inqas minn 15-il ittra, u 19.4% kisbu 15-il ittra jew aktar. Il-profil tas-sigurtà ta' pazjenti ttrattati aktar ta' spiss minn kull 8 gimghat kien komparabbli mad-data tas-sigurtà fi VIEW 1 u VIEW 2.

#### *Edima makulari sekondarja għal CRVO*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wiehed, *double-masked* u kkontrollati b'kura mingħajr medicina f'pazjenti b'edima makulari sekondarja għal CRVO (COPERNICUS u GALILEO) b'total ta' 358 pazjent ikkurati u li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (217 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 22 sa 89 sena b'medja ta' 64 sena. Fl-istudji dwar CRVO, madwar 52% (112/217) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 18% (38/217) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti kienu assenjati b'mod randomised fi proporzjon ta' 3:2 biex jirċiewu

2 mg aflibercept kull 4 ġimgħat (2Q4), jew għall-grupp ta' kontroll biex jirċievu injezzjonijiet mingħajr mediċina kull 4 ġimgħat għal total ta' 6 injezzjonijiet.

Wara injezzjonijiet ta' kull xahar għal 6 xhur konsekuttivi, il-pazjenti rċevew trattament biss jekk laħqu kriterji speċifikati minn qabel għal trattament mill-ġdid, hliet għall-pazjenti fil-grupp ta' kontroll fl-istudju GALILEO li komplew jirċievu kura mingħajr mediċina (kontroll għal kontroll) sa ġimgħa 52. Minn dan il-punt ta' żmien il-pazjenti kollha kienu ttrattati jekk jintlaħqu kriterji speċifikati minn qabel.

Fiz-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li žiedu mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f' ġimgħa 24 meta mqabbel mal-linja bażi. Varjabbli sekondarja tal-effikaċja kienet bidla fl-akutezza viżiva f' ġimgħa 24 meta mqabbel mal-linja bażi.

Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament kienet statistikament sinifikanti favur aflibercept fiz-żewġ studji. It-titjib massimu fl-akutezza viżiva inkiseb f' xahar 3 bi stabbilizzazzjoni sussegwenti tal-akutezza viżiva u CRT sa xahar 6. Id-differenza statistikament sinifikanti nżammet sa ġimgħa 52.

Riżultati dettaljati mill-analiżi taż-żewġ studji huma murija f' Tabella 3 u Figura 2 hawn taħt.



**Tabella 3:** Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 24, gimgha 52 u gimgha 76/100 (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF<sup>C)</sup>) fl-istudji COPENICUS u GALILEO

| Riżultati tal-Effikaċja                                                                                           | COPENICUS                                |                           |                                       |                            |                                                     |                              | GALILEO                                  |                           |                                       |                           |                                                     |                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                                                                                                   | Gimgha 24                                |                           | Gimgha 52                             |                            | Gimgha 100                                          |                              | Gimgha 24                                |                           | Gimgha 52                             |                           | Gimgha 76                                           |                                         |
|                                                                                                                   | Aflibercept<br>t<br>2 mg Q4<br>(N = 114) | Kontroll<br>l<br>(n = 73) | Aflibercept<br>t<br>2 mg<br>(N = 114) | Kontroll<br>E)<br>(N = 73) | Aflibercept<br>t <sup>F)</sup><br>2 mg<br>(n = 114) | Kontroll<br>E,F)<br>(n = 73) | Aflibercept<br>t<br>2 mg Q4<br>(N = 103) | Kontroll<br>l<br>(N = 68) | Aflibercept<br>t<br>2 mg<br>(N = 103) | Kontroll<br>l<br>(N = 68) | Aflibercept<br>t <sup>G)</sup><br>2 mg<br>(N = 103) | Kontroll<br>l <sup>G)</sup><br>(N = 68) |
| Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' $\geq 15$ -il ittra mil-linja bażi                                            | 56%                                      | 12%                       | 55%                                   | 30%                        | 49.1%                                               | 23.3%                        | 60%                                      | 22%                       | 60%                                   | 32%                       | 57.3%                                               | 29.4%                                   |
| Differenza miżgħira <sup>A,B,E)</sup><br>(CI ta' 95%)<br>valur p                                                  | 44.8%<br>(33.0, 56.6)<br>p < 0.0001      |                           | 25.9%<br>(11.8, 40.1)<br>p = 0.0006   |                            | 26.7%<br>(13.1, 40.3)<br>p = 0.0003                 |                              | 38.3%<br>(24.4, 52.1)<br>p < 0.0001      |                           | 27.9%<br>(13.0, 42.7)<br>p = 0.0004   |                           | 28.0%<br>(13.3, 42.6)<br>p = 0.0004                 |                                         |
|                                                                                                                   |                                          |                           |                                       |                            |                                                     |                              |                                          |                           |                                       |                           |                                                     |                                         |
| Bidla medja f'BCVA <sup>C)</sup> kif imkejjet mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS <sup>C)</sup> mil-linja bażi (SD) | 17.3<br>(12.8)                           | -4.0<br>(18.0)            | 16.2<br>(17.4)                        | 3.8<br>(17.1)              | 13.0<br>(17.7)                                      | 1.5<br>(17.7)                | 18.0<br>(12.2)                           | 3.3<br>(14.1)             | 16.9<br>(14.8)                        | 3.8<br>(18.1)             | 13.7<br>(17.8)                                      | 6.2<br>(17.7)                           |
| Differenza fil-medja ta' LS <sup>A,C,D,E)</sup><br>(CI ta' 95%)<br>valur p                                        | 21.7<br>(17.4, 26.0)<br>p < 0.0001       |                           | 12.7<br>(7.7, 17.7)<br>p < 0.0001     |                            | 11.8<br>(6.7, 17.0)<br>p < 0.0001                   |                              | 14.7<br>(10.8, 18.7)<br>p < 0.0001       |                           | 13.2<br>(8.2, 18.2)<br>p < 0.0001     |                           | 7.6<br>(2.1, 13.1)<br>p = 0.0070                    |                                         |
|                                                                                                                   |                                          |                           |                                       |                            |                                                     |                              |                                          |                           |                                       |                           |                                                     |                                         |

A) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 gimghat mingħajr il-kontroll

B) Differenza u intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) huma kkalkulati permezz tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) aġġustat għar-reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPENICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ( $> 20/200$  u  $\leq 20/200$ )

C) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem

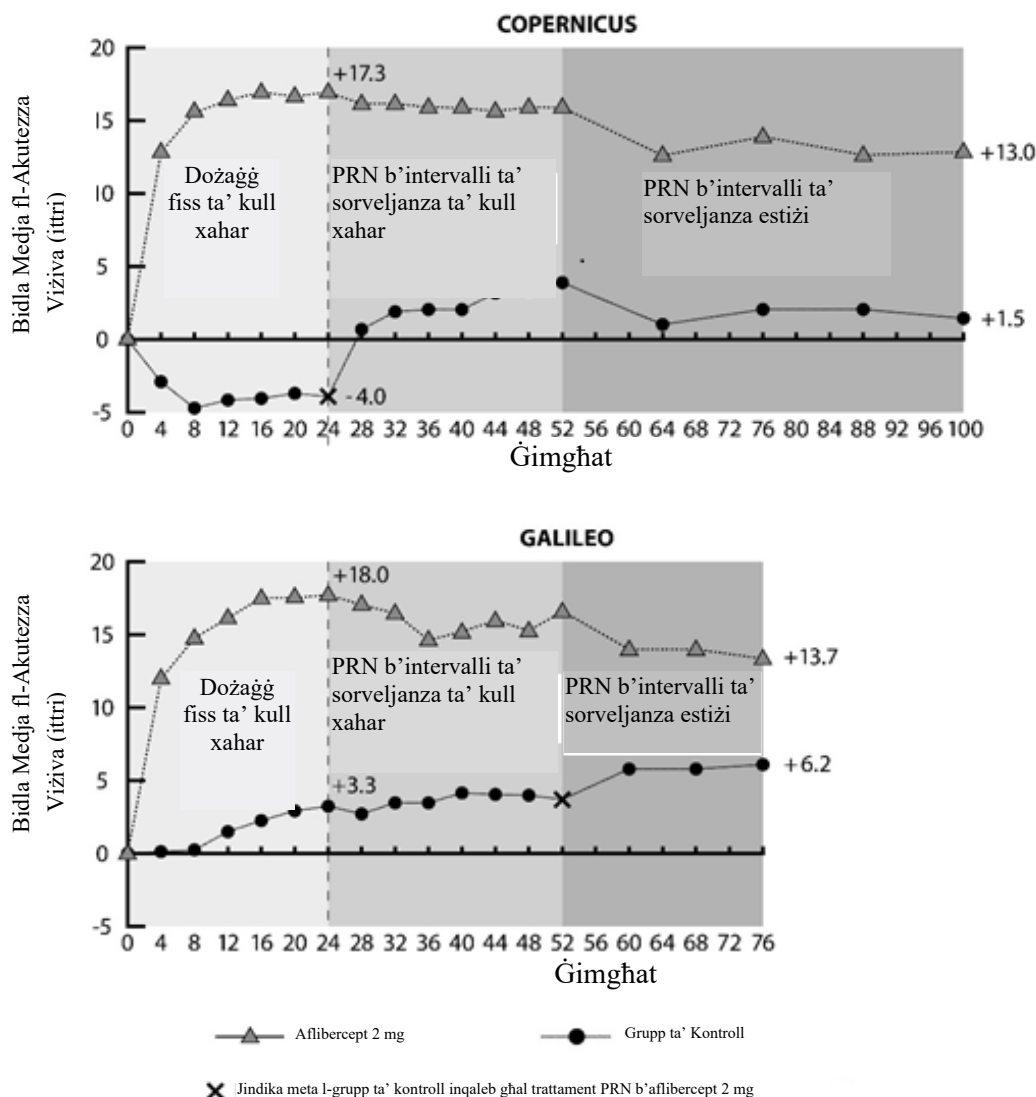
SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

LS: Medja ta' *least squares* derivata minn ANCOVA

D) Differenza medja ta' LS u intervall ta' kunfidenza bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament ta' fatturi, reġjun (l-Amerika kontra l-bqija tad-dinja għal COPENICUS u l-Ewropa kontra l-Asja/Paċifiku għal GALILEO) u għall-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ( $> 20/200$  u  $\leq 20/200$ )

- E) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti tal-grupp ta' kontroll setgħu jirċievu aflibercept fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat matul ġimgħa 24 sa ġimgħa 52; il-pazjenti kellhom visti kull 4 ġimgħat.
- F) Fl-istudju COPERNICUS, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' aflibercept 2 mg irċewu aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn bi frekwenza sa kull 4 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 96; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 3 xhur iżda setgħu ġew invistati b'mod aktar frekwenti sa kull 4 ġimgħat jekk meħtieġ.
- G) Fl-istudju GALILEO, il-pazjenti fil-grupp ta' kontroll kif ukoll dawk ta' aflibercept 2 mg irċewu aflibercept 2 mg fuq bażi skont il-bżonn kull 8 ġimgħat li bdew minn ġimgħa 52 sa ġimgħa 68; il-pazjenti kellhom visti mandatorji kull 8 ġimgħat.

**Figura 2:** Bidla Medja mil-Linja Bażi sa Ġimgha 76/100 fl-Akutezza Viżiva skont il-Grupp ta' Trattament għall-Istudji COPERNICUS u GALILEO (Sett ta' Analizi Shiha)



F'GALILEO, 86.4% (n = 89) mill-grupp ta' aflibercept u 79.4% (n = 54) mill-grupp mingħajr medicina kellhom CRVO perfuża fil-linja bażi. F'ġimgha 24, dan kien 91.8% (n = 89) fil-grupp ta' aflibercept u 85.5% (n = 47) fil-grupp mingħajr medicina. Dawn il-proporzjonijiet kienu miżmuma f'ġimgha 76, b'84.3% (n = 75) fil-grupp ta' aflibercept u 84.0% (n = 42) fil-grupp mingħajr medicina.

F'COPERNICUS, 67.5% (n = 77) mill-grupp ta' aflibercept u 68.5% (n = 50) mill-grupp mingħajr medicina kellhom CRVO perfuża fil-linja bażi. F'ġimgha 24, dan kien 87.4% (n = 90) fil-grupp ta' aflibercept u 58.6% (n = 34) fil-grupp mingħajr medicina. Dawn il-proporzjonijiet kienu miżmuma f'ġimgha 100 b'76.8% (n = 76) fil-grupp ta' aflibercept u 78% (n = 39) fil-grupp mingħajr medicina. Pazjenti fil-grupp mingħajr medicina kienu eliġibbli biex jirċievu aflibercept minn ġimgha 24.

L-effett ta' benefiċċju ta' trattament b'aflibercept fuq il-funzjoni viżiva kien simili fis-sottogruppi fil-linja bażi ta' pazjenti perfużi u mhux perfużi. Effetti tat-trattament f'sottogruppi oħra li setghu jiġu evalwati (eż. età, sess, razza, akutezza viżiva fil-linja bażi, dewmien ta' CRVO) f'kull studju b'mod generali kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjonijiet globali.

Fl-analiżi tad-dejta kkombinata ta' GALILEO u COPERNICUS, aflibercept wera bidliet klinikament sinifikanti mil-linja bażi fil-punt finali sekondarju tal-effikaċja speċifikat minn qabel tal-Kwestjonarju tal-Funzjoni Viżiva tal-Istitut Nazzjonali tal-Għajnejn (NEI VFQ-25 - *National Eye Institute Visual*

*Function Questionnaire*). Id-daqs ta' dawn il-bidliet kien simili għal dak osservat fi studji ppubblikati, li jikkorrispondu għal żieda ta' 15-il ittra fl-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta (BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*).

#### *Edima makulari sekondarja għal BRVO*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati fi studju randomised, b'aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollat b'mod attiv f'pazjenti b'edima makulari sekondarja għal BRVO (VIBRANT) li kienet tinkludi Okkluzjoni tal-Vina Hemi tar-Retina. Kienu kkurati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja total ta' 181 pazjent (91 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 42 sa 94 sena b'medja ta' 65 sena. Fl-istudju dwar BRVO, madwar 58% (53/91) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 23% (21/91) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Fl-istudju, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 għal 2 mg aflibercept mogħti kull 8 ġimgħat wara 6 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar jew għal fotokoagulazzjoni bil-lejżer mogħtija fil-linja bażi (grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċewew il-lejżer). Pazjenti fil-grupp ta' kontroll li fih irċewew il-lejżer setgħu jirċievu fotokoagulazzjoni bil-lejżer addizzjonali (imsejha 'trattament ta' salvataġġ bil-lejżer') b'bidu minn ġimgħa 12, b'intervall minimu ta' 12-il ġimgħa. Abbażi ta' kriterji speċifikati minn qabel, pazjenti fil-grupp tal-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'aflibercept 2 mg minn ġimgħa 24, mogħti kull 4 ġimgħat għal 3 xhur segwit minn kull 8 ġimgħat.

Fl-istudju VIBRANT, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu żieda ta' mill-inqas 15-il ittra fil-BCVA f'ġimgħa 24 meta mqabbel mal-linja bażi u l-grupp ta' aflibercept kien superjuri għall-grupp ta' kontroll li fih il-pazjenti rċewew il-lejżer.

Punt finali sekondarju tal-effikaċja kien bidla fl-akutezza viżiva f'ġimgħa 24 meta mqabbel mal-linja bażi, li kienet statistikament sinifikanti favur aflibercept fl-istudju VIBRANT. Il-kors ta' titjib fil-vista kien mgħaġġel u l-massimu intlaħaq wara 3 xhur b'manteniment tal-effett sa xahar 12.

Fil-grupp ta' trattament bil-lejżer 67 pazjent irċewew trattament ta' salvataġġ b'aflibercept b'bidu f'ġimgħa 24 (grupp ta' Kontroll Aktiv/aflibercept 2 mg), li wassal għal titjib fl-akutezza viżiva b'madwar 5 ittri minn ġimgħa 24 sa ġimgħa 52.

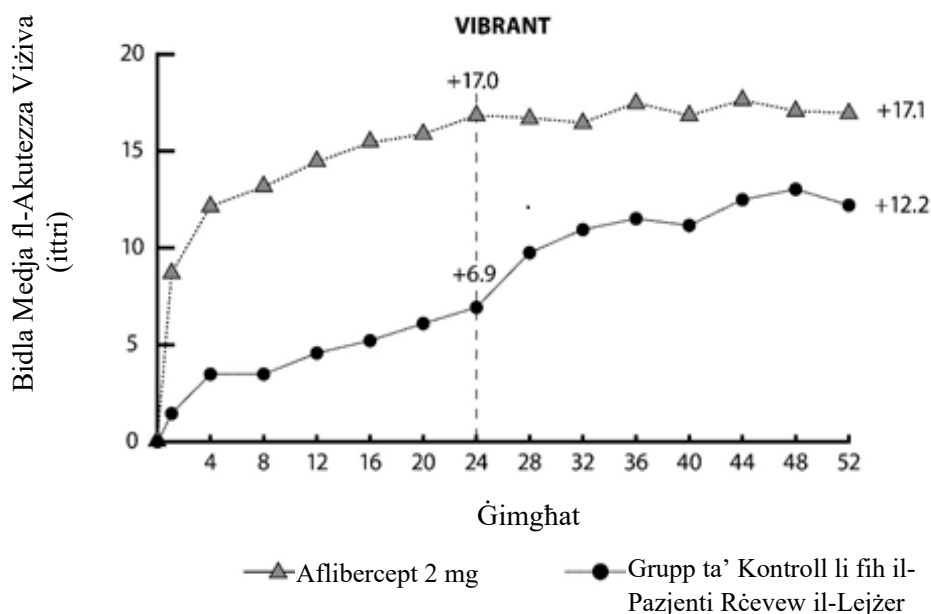
Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudju VIBRANT huma murija f'Tabella 4 u Figura 3 hawn taħt.

**Tabella 4:** Riżultati tal-Effikaċja f' ġimgha 24 u ġimgha 52 (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF) fl-Istudju VIBRANT

| Riżultati tal-Effikaċja                                                               | VIBRANT                             |                                        |                                                  |                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | Ġimgha 24                           |                                        | Ġimgha 52                                        |                                                                          |
|                                                                                       | Aflibercept<br>2 mg Q4<br>(N = 91)  | Kontroll Attiv<br>(lejżer)<br>(N = 90) | Aflibercept<br>2 mg Q8<br>(N = 91) <sup>D)</sup> | Kontroll Attiv<br>(lejżer)/aflibercept<br>2 mg <sup>E)</sup><br>(N = 90) |
| Proporzjon ta' pazjenti b' zieda ta' $\geq 15$ -il ittra mil-Linja bażi (%)           | 52.7%                               | 26.7%                                  | 57.1%                                            | 41.1%                                                                    |
| Differenza miżuna <sup>A,B)</sup> (%)<br>(CI ta' 95%)<br>valur p                      | 26.6%<br>(13.0, 40.1)<br>p = 0.0003 |                                        | 16.2%<br>(2.0, 30.5)<br>p = 0.0296               |                                                                          |
| Bidla medja f' BCVA kif imkejjel mill-puntegġ ta' ittri tal-ETDRS mil-Linja bażi (SD) | 17.0<br>(11.9)                      | 6.9<br>(12.9)                          | 17.1<br>(13.1)                                   | 12.2 (11.9)                                                              |
| Differenza fil-medja ta' LS <sup>A,C)</sup><br>(CI ta' 95%)<br>valur p                | 10.5<br>(7.1, 14.0)<br>p < 0.0001   |                                        | 5.2<br>(1.7, 8.7)<br>p = 0.0035 <sup>F)</sup>    |                                                                          |

- A) Id-differenza hi aflibercept 2 mg Q4 ġimghat mingħajr il-Kontroll fejn il-pazjenti rċewew il-Lejżer
- B) Id-differenza u CI ta' 95% huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel aġġustata skont ir-regjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) u l-kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ( $> 20/200$  u  $\leq 20/200$ )
- C) Differenza medja ta' LS u CI ta' 95% ibbażati fuq mudell ANCOVA bil-grupp ta' trattament, kategorija ta' BCVA fil-linja bażi ( $> 20/200$  u  $\leq 20/200$ ) u r-regjun (Amerika ta' Fuq vs. il-Ġappun) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovarjabbli.
- D) Minn ġimgha 24 'il quddiem l-intervall bejn it-trattament fil-grupp ta' trattament b'aflibercept kien estiż għall-individwi kollha minn 4 ġimghat għal 8 ġimghat sa ġimgha 48.
- E) B'bidu f' ġimgha 24 individwi fil-grupp ta' trattament bil-lejżer setgħu jirċievu trattament ta' salvataġġ b'aflibercept, jekk jilhqu għall-inqas kriterju ta' eligibilità wieħed speċifikat minn qabel. Total ta' 67 individwu f'dan il-grupp irċewew trattament ta' salvataġġ b'aflibercept. Il-kors fiss għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept kien ta' aflibercept 2 mg kull 4 ġimghat għal tliet darbiet segwit minn injezzjonijiet kull 8 ġimghat.
- F) Valur p nominali

**Figura 3:** Bidla medja f' BCVA kif Imkejjla mill-Puntegġ ta' Ittri minn ETDRS mil-Linja Bażi sa Ġimgha 52 fl-Istudju VIBRANT



Fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni fil-gruppi ta' aflibercept u tal-lejżer kien ta' 60% and 68%, rispettivament. F'gimgha 24 dawn il-proporzjonijiet kienu ta' 80% u 67%, rispettivament. Fil-grupp ta' aflibercept l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni nżamm sa gimgha 52. Fil-grupp tal-lejżer, fejn il-pazjenti kienu eliġibbli għal trattament ta' salvataġġ b'aflibercept minn gimgha 24, il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom perfużjoni żdied għal 78% sa gimgha 52.

#### *Edima makulari dijabetika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati f'żewġ studji randomised, b'aktar minn ċentru wieħed, *double-masked* u kkontrollati b'mod attiv f'pazjenti b'DME (VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup>). Total ta' 862 pazjent kienu kkurati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja, 576 b'aflibercept. L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 23 sa 87 sena b'medja ta' 63 sena. Fl-istudji dwar DME, madwar 47% (268/576) tal-pazjenti randomised għal trattament b'aflibercept kellhom età ta' 65 sena jew aktar, u madwar 9% (52/576) kellhom età ta' 75 sena jew aktar. Il-maġġoranza tal-pazjenti fiż-żewġ studji kellhom dijabete tat-Tip II.

Fiż-żewġ studji, il-pazjenti kienu assenjati b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1:1 għal wieħed minn 3 korsijiet ta' dożaġġ:

- 1) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 8 gimghat wara 5 injezzjonijiet inizjali ta' darba kull xahar (aflibercept 2Q8);
- 2) aflibercept mogħti b'doża ta' 2 mg kull 4 gimghat (aflibercept 2Q4); u
- 3) fotokoagulazzjoni tal-makula bil-lejżer (kontroll attiv).

Minn gimgha 24, pazjenti li jilhqgħu l-limitu speċifikat minn qabel ta' telf tal-vista kienu eliġibbli biex jirċievu trattament addizzjonali: pazjenti fil-gruppi ta' aflibercept setgħu jirċievu lejżer u pazjenti fil-grupp tal-kontroll setgħu jirċievu aflibercept.

Fiż-żewġ studji, il-punt finali primarju tal-effikaċja kien il-bidla medja mil-linja bażi f'BCVA f'gimgha 52 u kemm il-grupp ta' aflibercept 2Q8 kif ukoll dak ta' aflibercept 2Q4 urew sinifikanza statistika u kienu superjuri għall-grupp ta' kontroll. Dan il-benefiċċju nżamm tul gimgha 100.

Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudji VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup> huma muriġa f'Tabella 5 u Figura 4 hawn taht.

**Tabella 5:** Riżultati tal-effikaċja f'gimgha 52 u gimgha 100 (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF) fl-istudji VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup>

| Riżultati tal-Effikaċja                                                                       | VIVID <sup>DME</sup>                       |                               |                                   |                                            |                               |                                   | VISTA <sup>DME</sup>                       |                               |                                   |                                            |                               |                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                               | Gimgha 52                                  |                               |                                   | Gimgha 100                                 |                               |                                   | Gimgha 52                                  |                               |                                   | Gimgha 100                                 |                               |                                   |
|                                                                                               | Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135) | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136) | Kontroll Aktiv (lejżer) (N = 132) | Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 135) | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 136) | Kontroll Aktiv (lejżer) (N = 132) | Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151) | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154) | Kontroll Aktiv (lejżer) (N = 154) | Aflibercept 2 mg Q8 <sup>A</sup> (N = 151) | Aflibercept 2 mg Q4 (N = 154) | Kontroll Aktiv (lejżer) (N = 154) |
| Bidla medja f'BCVA kif imkejjel mill-punteġġ ta' ittri minn ETDRS <sup>E</sup> mil-Linja bażi | 10.7                                       | 10.5                          | 1.2                               | 9.4                                        | 11.4                          | 0.7                               | 10.7                                       | 12.5                          | 0.2                               | 11.1                                       | 11.5                          | 0.9                               |
| Differenza fil-medja ta' LS <sup>B,C,E</sup> (CI ta' 97.5%)                                   | 9.1<br>(6.3, 11.8)                         | 9.3<br>(6.5, 12.0)            |                                   | 8.2<br>(5.2, 11.3)                         | 10.7<br>(7.6, 13.8)           |                                   | 10.45<br>(7.7, 13.2)                       | 12.19<br>(9.4, 15.0)          |                                   | 10.1<br>(7.0, 13.3)                        | 10.6<br>(7.1, 14.2)           |                                   |
| Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15-il ittra mil-Linja bażi                              | 33%                                        | 32%                           | 9%                                | 31.1%                                      | 38.2%                         | 12.1%                             | 31%                                        | 42%                           | 8%                                | 33.1%                                      | 38.3%                         | 13.0%                             |
| Differenza Agġustatta <sup>D,C,E</sup> (CI ta' 97.5%)                                         | 24%<br>(13.5, 34.9)                        | 23%<br>(12.6, 33.9)           |                                   | 19.0%<br>(8.0, 29.9)                       | 26.1%<br>(14.8, 37.5)         |                                   | 23%<br>(13.5, 33.1)                        | 34%<br>(24.1, 44.4)           |                                   | 20.1%<br>(9.6, 30.6)                       | 25.8%<br>(15.1, 36.6)         |                                   |

<sup>A</sup> Wara trattament inizjali b'5 injezzjonijiet ta' darba kull xahar

<sup>B</sup> Medja ta' LS u CI ibbażati fuq mudell ANCOVA b'kejl ta' BCVA fil-linja bażi bħala kovarjat u fattur għall-grupp ta' trattament. Barra dan, ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) kien inluż bħala fattur għal VIVID<sup>DME</sup>, u passat ta' MI u/jew CVA bħala fattur għal VISTA<sup>DME</sup>

<sup>C</sup> Id-differenza hi l-grupp ta' aflibercept mingħajr il-grupp ta' kontroll attiv (lejżer)

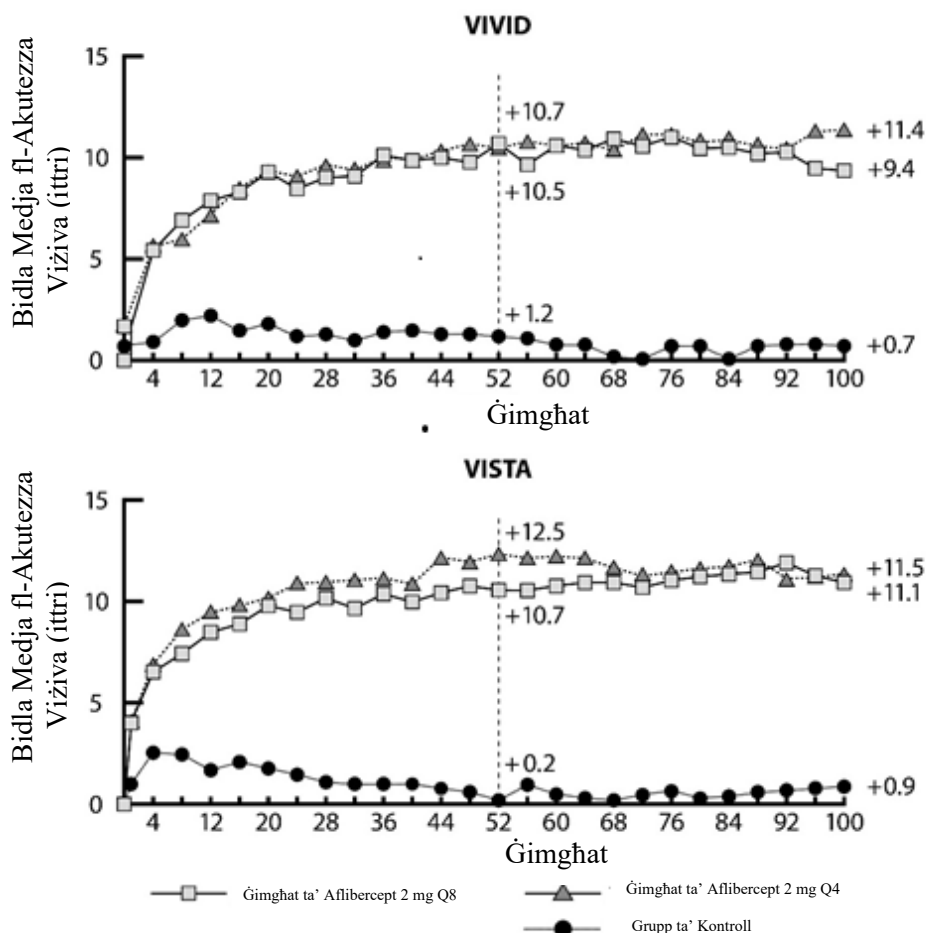
<sup>D</sup> Differenza b'intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) u test statistiku huma kkalkulati permezz tal-iskema ta' kejl Mantel-Haenszel agġustata skont ir-reġjun (Ewropa/Awstralja vs. il-Ġappun) għal VIVID<sup>DME</sup> u storja medika ta' MI jew CVA għal VISTA<sup>DME</sup>

<sup>E</sup> BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta  
ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem  
LS: Medja ta' *least squares* derivata minn ANCOVA  
CI: Intervall ta' kunfidenza



**Figura 4:** Bidla Medja f'BCVA kif Imkejila mill-Puntegġ ta' Ittri minn ETDRS mil-Linja Bażi sa Ġimġha 100 fl-Istudji VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup>



Effetti tat-trattament fis-sottogruppi li setgħu jiġu evalwati (eż., età, sess, razza, HbA1c fil-linja bażi, akutezza viżiva fil-linja bażi, terapija preċedenti kontra VEGF) f'kull studju u fl-analiżi kkombinata ġeneralment kienu konsistenti mar-riżultati fil-popolazzjonijiet totali.

Fl-istudji VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup>, 36 (9%) u 197 (43%) pazjent irċewew terapija kontra VEGF qabel, rispettivament, b'perjodu ta' 3 xhur jew aktar fejn il-pazjenti ma kinux medikati. Effetti tat-trattament fis-sottogrupp ta' pazjenti li qabel kienu kkurati b'inibitur ta' VEGF kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti li qatt ma kinux inibitur ta' VEGF.

Pazjenti b'marda fiż-żewġ għajnejn kienu eliġibbli biex jirċievu trattament kontra VEGF fl-għajnejn l-oħra jekk stmat b'ħala meħtieġ mit-tabib. Fl-istudju VISTA<sup>DME</sup>, 217 (70.7%) tal-pazjenti ta' aflibercept rċewew injezzjonijiet ta' aflibercept fiż-żewġ għajnejn sa ġimġha 100; fl-istudju VIVID<sup>DME</sup>, 97 (35.8%) tal-pazjenti ta' aflibercept rċewew trattament kontra VEGF differenti fl-għajnejn l-oħra.

Prova indipendenti ta' paragun (DRCR.net Protokoll T) utilizzat kors ta' dożaġġ flessibbli bbażat fuq kriterji stretti ta' OCT u ta' trattament mill-ġdid tal-vista. Fil-grupp ta' trattament ta' aflibercept (n = 224) f'ġimġha 52, dan il-kors ta' trattament irriżulta f'pazjenti li rċewew medja ta' 9.2 injezzjonijiet, li huwa simili għan-numru ta' dozi mogħtija fil-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup>, filwaqt li l-effikaċja globali tal-grupp ta' trattament ta' aflibercept fi Protokoll T kien komparabbli mal-grupp ta' aflibercept 2Q8 f'VIVID<sup>DME</sup> u VISTA<sup>DME</sup>. Fi Protokoll T kienet osservata żieda medja ta' 13.3 ittri bi 42% tal-pazjenti jżidu mill-inqas 15-il ittra fil-vista mil-linja bażi. Ir-riżultati tas-sigurtà wrew li l-inċidenza globali ta' avvenimenti avversi fl-għajnejn u mhux fl-għajnejn (inklużi ATEs) kienu komparabbli fil-gruppi tat-trattament kollha f'kull studju u bejn l-istudji.

VIOLET, studju li dam 100 ġimġha, b'aktar minn ċentru wiehed, *randomised, open-label*, ikkontrollat b'sustanza attiva f'pazjenti b'DME qabbel tliet korsijiet ta' dożaġġ differenti ta' aflibercept 2 mg għat-trattament ta' DME wara mill-inqas sena waħda ta' trattament f'intervalli fissi, fejn it-trattament inbeda b'5 doži konsekuttivi ta' kull xahar segwiti b'dożaġġ kull xahrejn. L-istudju evalwa n-nuqqas ta' inferjorità ta' aflibercept 2 mg iddożat skont kors ta' ittratta u estendi (2T&E fejn l-intervalli bejn l-injezzjonijiet inżammu għal minimu ta' 8 ġimġhat u ġew estiżi gradwalment abbażi ta' riżultati kliniċi u anatomiċi) u aflibercept 2 mg iddożat kif meħtieġ (2PRN fejn il-pazjenti ġew osservati kull 4 ġimġhat u injettati meta meħtieġ abbażi ta' riżultati kliniċi u anatomiċi), imqabbla ma' aflibercept 2 mg iddożat kull 8 ġimġhat (2Q8) għat-tieni u t-tielet sena ta' trattament.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja (bidla fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimġha 52) kien ta'  $0.5 \pm 6.7$  ittri fil-grupp ta' 2T&E u ta'  $1.7 \pm 6.8$  ittri fil-grupp ta' 2PRN meta mqabbel ma'  $0.4 \pm 6.7$  ittri fil-grupp ta' 2Q8, u kiseb nuqqas ta' inferjorità statistika ( $p < 0.0001$  għaž-żewġ paraguni; margni NI 4 ittri). Il-bidliet fil-BCVA mil-linja bażi sa ġimġha 100 kienu konsistenti mar-riżultati ta' ġimġha 52:  $-0.1 \pm 9.1$  ittri fil-grupp ta' 2T&E u  $1.8 \pm 9.0$  ittri fil-grupp ta' 2PRN meta mqabbel ma'  $0.1 \pm 7.2$  ittri fil-grupp ta' 2Q8. In-numru medju ta' injezzjonijiet fuq 100 ġimġha kien ta' 12.3, 10.0 u 11.5 għal 2Q8fix, 2T&E u 2PRN, rispettivament.

Il-profil tas-sigurtà okulari u sistemici fit-3 gruppi ta' trattament kollha kienu simili għal dawk osservati fl-istudji piviali VIVID u VISTA.

Fil-grupp ta' 2T&E, iż-żidiet u t-tnaqqis għall-intervalli bejn l-injezzjoni kienu skont id-diskrezzjoni tal-investigatur; fl-istudju kienu rrakkomandati żidiet ta' ġimagħtejn.

#### *Neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept kienu evalwati fi studju *randomised, b'aktar minn ċentru wiehed, double-masked*, ikkontrollat bi trattament mingħajr medikina, f'pazjenti Asjatiċi li qatt ma ħadu trattament qabel b'CNV mijopika. Total ta' 121 pazjent kienu ttrattati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja (90 b'aflibercept). L-etajiet tal-pazjenti varjaw minn 27 sa 83 sena b'medja ta' 58 sena. Fl-istudju dwar CNV mijopika, madwar 36% (33/91) tal-pazjenti *randomised* għal trattament b'aflibercept kellhom eż ta' 65 sena jew aktar, u madwar 10% (9/91) kellhom eż ta' 75 sena jew aktar.

Il-pazjenti kienu assenjati b'mod *randomised* fi proporzjon ta' 3:1 biex jirċievu 2 mg aflibercept fil-vitriju jew injezzjonijiet mingħajr medikina mogħtija darba fil-bidu tal-istudju b'aktar injezzjonijiet mogħtija kull xahar f'każ ta' persistenza tal-marda jew rikorrenza sa ġimġha 24, meta l-punt finali primarju kien evalwat. F'ġimġha 24, pazjenti li inizjalment kienu *randomised* għal trattament mingħajr medikina kienu eliġibbli biex jirċievu l-ewwel doża ta' aflibercept. Wara dan, il-pazjenti fiż-żewġ gruppi komplew ikunu eliġibbli għall-injezzjonijiet addizzjonali f'każ ta' persistenza tal-marda jew rikorrenza.

Id-differenza bejn il-gruppi ta' trattament kienet statistikament sinifikanti favur aflibercept għall-punt finali primarju (bidla f'BCVA) u l-punt finali sekondarju konfermattiv tal-effikaċja (proporzjon ta' pazjenti li żiedu 15-il ittra f'BCVA) f'ġimġha 24 meta mqabbla mal-linja bażi. Differenzi għaž-żewġ punti finali inżammu tul ġimġha 48.

Riżultati dettaljati mill-analiżi tal-istudju MYRROR huma muriġa fit-Tabella 6 u Figura 5 taht.

**Tabella 6:** Riżultati tal-effikaċja f'ġimgha 24 (analizi primarja) u ġimgha 48 fl-istudju MYRROR (Sett ta' Analizi Shiha b'LOCF<sup>A)</sup>)

| Riżultati tal-Effikaċja                                                                                         | MYRROR                    |                                       |                           |                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                                                 | Ġimgha 24                 |                                       | Ġimgha 48                 |                                                        |
|                                                                                                                 | Aflibercept 2 mg (N = 90) | Trattament minghajr mediċina (N = 31) | Aflibercept 2 mg (N = 90) | Trattament minghajr mediċina/Aflibercept 2 mg (N = 31) |
| Bidla medja f'BCVA <sup>B)</sup> kif imkejje mill-punteġġ ta' ittri tal-ETDRS mil-linja bażi (SD) <sup>B)</sup> | 12.1 (8.3)                | -2.0 (9.7)                            | 13.5 (8.8)                | 3.9 (14.3)                                             |
| Differenza fil-medja ta' LS <sup>C,D,E)</sup> (CI ta' 95%)                                                      | 14.1 (10.8, 17.4)         |                                       | 9.5 (5.4, 13.7)           |                                                        |
| Proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 15-il ittra mil-linja bażi                                                | 38.9%                     | 9.7%                                  | 50.0%                     | 29.0%                                                  |
| Differenza miżuna <sup>D, F)</sup> (CI ta' 95%)                                                                 | 29.2% (14.4, 44.0)        |                                       | 21.0% (1.9, 40.1)         |                                                        |

A) LOCF - *Last Observation Carried Forward*: L-Aħħar Osservazzjoni Trasferita 'l quddiem

B) BCVA - *Best Corrected Visual Acuity*: L-Aħjar Akutezza Viżiva Kkoreġuta

ETDRS - *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*: Studju dwar Trattament Bikri ta' Retinopatija Dijabetika

SD - *Standard deviation*: Devjazzjoni standard

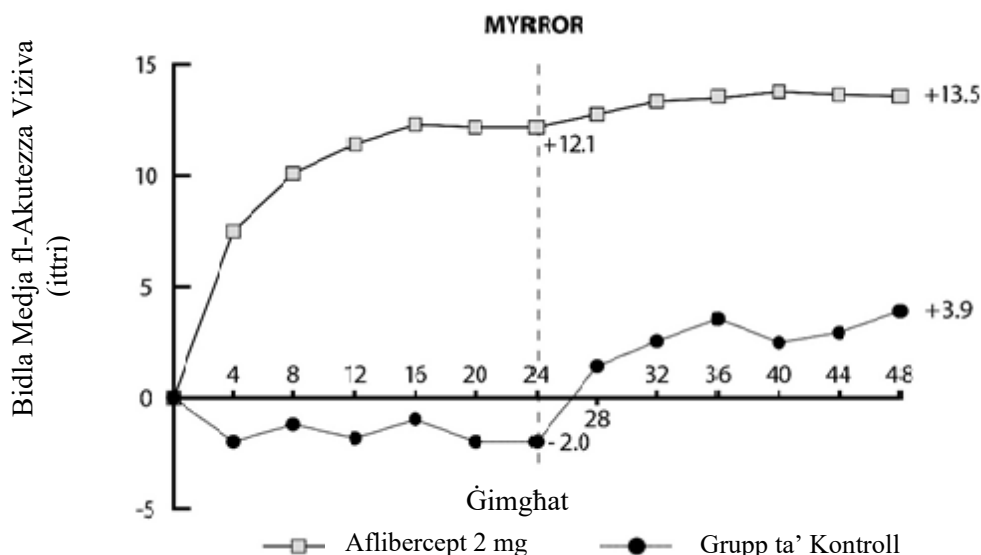
C) Medja ta' LS: Medja ta' *least squares* derivata minn mudell ANCOVA

D) CI - *Confidence Interval*: Intervall ta' Kunfidenza

E) Differenza medja ta' LS u CI ta' 95% bbażati fuq mudell ANCOVA bi grupp ta' trattament u pajjiż (*country designations*) bħala effetti fissi, u BCVA fil-linja bażi bħala kovariant.

F) Differenza u CI ta' 95% huma kkalkulati permezz tat-test Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) agġustat għall-pajjiż (*country designations*)

**Figura 5:** Bidla Medja mil-Linja Bażi sa Ġimgha 48 fl-Akutezza Viżiva skont il-Grupp ta' Trattament għall-Istudju MYRROR (Sett ta' Analizi Shiha, LOCF)



## Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'aflibercept f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u popolazzjonijiet ta' CNV mijopika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Taghrif farmakokinetiku

Aflibercept jinghata direttament fil-vitriju biex jeżerċita effetti lokali fl-ghajn.

### Assorbiment / Distribuzzjoni

Wara għoti ġol-vitriju Aflibercept jiġi assorbit bil-mod mill-ghajn fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u fil-biċċa l-kbira huwa osservat fiċ-ċirkolazzjoni sistemika bħala kumpless inattiv u stabbli ma' VEGF; madankollu "aflibercept hieles" biss huwa kapaċi jeħel ma' VEGF endoġenu.

F'sottostudju dwar il-farmakokinetika f'6 pazjenti b'AMD neovaskulari imxarra b'teħid frekwenti ta' kampjuni, il-konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma ta' aflibercept hieles ( $C_{max}$  sistemika) kienu baxxi, b'medja ta' madwar 0.02 mikrogrammi/mL (firxa 0 sa 0.054) fi żmien 1 sa 3 ijiem wara injezzjoni ġol-vitriju ta' 2 mg, u ma setgħux jiġu osservati ġimagħtejn wara d-dożaġġ fi kważi l-pazjenti kollha. Aflibercept ma jakkumulax fil-plażma meta jinghata ġol-vitriju kull 4 ġimħat.

Il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma ta' aflibercept hieles hija madwar 50 sa 500 darba inqas mill-konċentrazzjoni ta' aflibercept li hija meħtieġa biex tinibixxi l-attività bijoloġika ta' VEGF sistemiku b'50% f'mudelli ta' annimali, fejn bidliet fil-pressure tad-demmi kienu osservati wara li il-livelli fiċ-ċirkolazzjoni ta' aflibercept hieles laħqu madwar 10 mikrogrammi/mL u rritornaw għall-linja bażi meta l-livelli naqsu taħt madwar 1 mikrogramma/mL. Huwa stmat li wara għoti ġol-vitriju ta' 2 mg lill-pazjenti, il-konċentrazzjoni massima medja fil-plażma ta' aflibercept hieles hija aktar minn 100 darba inqas mill-konċentrazzjoni ta' aflibercept li hija meħtieġa biex jeħel b'mod massimu ma' nofs VEGF sistemiku (2.91 mikrogramma/mL) fi studju ta' voluntiera f'saħħithom. Għalhekk, effetti farmakodinamiċi sistemiċi bħall-bidliet fil-pressure tad-demmi mhumiex probabbli.

F'sottostudji farmakokinetiċi f'pazjenti b'CRVO, BRVO, DME jew CNV mijopika  $C_{max}$  medja ta' aflibercept hieles fil-plażma kienet simili b'valuri fil-firxa ta' 0.03 sa 0.05 mikrogrammi/mL u valuri individwali li ma qabzux 0.14-il mikrogramma/mL. Wara dan, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' aflibercept hieles naqsu għal valuri taħt jew qrib il-limitu l-aktar baxx ta' kwantifikazzjoni ġeneralment fi żmien ġimħa; konċentrazzjonijiet li ma setgħux jiġu osservati intlaħqu qabel l-għoti li jmiss wara 4 ġimħat fil-pazjenti kollha.

### Eliminazzjoni

Peress li aflibercept huwa terapewtiku fuq bażi ta' proteina, ma sarux studji dwar il-metaboliżmu.

Aflibercept hieles jeħel ma' VEGF biex jifforma kumpless stabbli u inerti. Bħal ma bi proteini kbar oħra, kemm aflibercept hieles kif ukoll dak marbut huma mistennija li jitneħħew permezz ta' kataboliżmu proteolitiku.

### Indeboliment renali

Ma sarux studji speċjali b'aflibercept f'pazjenti b'indeboliment renali.

Analizi farmakokinetika ta' pazjenti fl-istudju VIEW2, li minnhom 40% kellhom indeboliment renali (24% ħafif, 15% moderat, u 1% sever), ma wriet l-ebda differenza rigward konċentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanza attiva wara għoti ġol-vitriju kull 4 jew 8 ġimħat.

Riżultati simili kienu osservati f'pazjenti b'CRVO fl-istudju GALILEO, f'pazjenti b'DME fl-istudju VIVID<sup>DME</sup> u f'pazjenti b'CNV mijopika fl-istudju MYRROR.

## 5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effetti fi studji mhux kliniċi dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti kienu osservati biss b'esponimenti sistemiċi kkunsidrati sostanzjalment aktar mill-esponiment massimu fil-bniedem wara għoti ġol-vitriju ta' doża klinika intenzjonata u dan jindika rilevanza żgħira għall-użu kliniku.

Taħfir u ulċerazzjonijiet tal-epitelju respiratorju fit-turbinati tal-imnieher f'xadini kkurati b'aflibercept ġol-vitriju kienu osservati b'esponimenti sistemici li jaqbu l-esponiment massimu fil-bnedmin. L-esponiment sistemiku bbażat fuq  $C_{max}$  u l-AUC għal aflibercept hieles kien madwar 200 u 700 darba aktar, rispettivament, meta mqabbel mal-valuri korrispondenti osservati fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 2 mg. Fil-Livell tal-Ebda Effett Avvers Osservat (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) ta' 0.5 mg/għajn fix-xadini l-esponiment sistemiku kien 42 u 56 darba oghla bbażat fuq  $C_{max}$  u l-AUC, rispettivament.

Ma sarux studji dwar il-potenzjal mutaġeniku jew karċinoġeniku ta' aflibercept.

Effett ta' aflibercept fuq l-iżvilupp ġewwa l-utru intwera fi studji dwar l-iżvilupp tal-embriju u tal-fetu fi fniek tqal b'għoti fil-vini (3 sa 60 mg/kg) kif ukoll taħt il-ġilda (0.1 sa 1 mg/kg). NOAEL fl-omm kien bid-doża ta' 3 mg/kg jew 1 mg/kg, rispettivament. NOAEL tal-iżvilupp ma kienx identifikat. Fid-doża ta' 0.1 mg/kg, l-esponimenti sistemici għal aflibercept hieles ibbażati fuq  $C_{max}$  u l-AUC kumulattiv kienu madwar 17 u 10 darbiet oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' valuri korrispondenti osservati fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 2 mg.

Effetti fuq il-fertilità maskili u femminili kienu evalwati bħala parti minn studju ta' 6 xhur fix-xadini b'għoti ta' aflibercept fil-vinib'doži li varjaw minn 3 sa 30 mg/kg. Mestrawwazzjoni assenti jew irregolari assoċjata ma' bidliet fil-livelli tal-ormoni femminili riproduttivi u bidliet fil-morfologija u l-motilità tal-isperma kienu osservati fil-livelli kollha tad-doża. Ibbażat fuq  $C_{max}$  u l-AUC għal aflibercept hieles osservati bid-doża ta' 3 mg/kg fil-vini, l-esponimenti sistemici kienu madwar 4,900 darba u 1,500 darba oghla, rispettivament, mill-esponiment osservat fil-bnedmin wara doża ġol-vitriju ta' 2 mg. Il-bidliet kollha kienu reversibbli.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Polysorbate 20 (E 432)  
Histidine hydrochloride monohydrate (għall-aġġustament tal-pH)  
Histidine (għall-aġġustament tal-pH)  
Sodium chloride  
Sucrose  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Aħżen fi frigġ (2 °C-8 °C).  
Tagħmlux fil-frizja.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.  
Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-frigġ f'temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li jinfetħ il-kunjett, ipproċedi f'kondizzjonijiet asettici.

## 6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Soluzzjoni f'kunjett (hġieġ tat-tip I) b'tapp (lasktu butyl elastomeriku). Kull kunjett fih volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL. Daqs tal-pakket ta' kunjett wiehed.

## 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba f'għajn waħda biss.

Il-kunjett fih aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL). Il-volum żejjed għandu jintrema qabel l-għoti.

Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal xi frak u/jew tibdil fil-kulur jew kwalunkwe varjazzjoni fid-dehra fiżika qabel ma tinghata. F'każ li jiġi osservat xi wiehed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

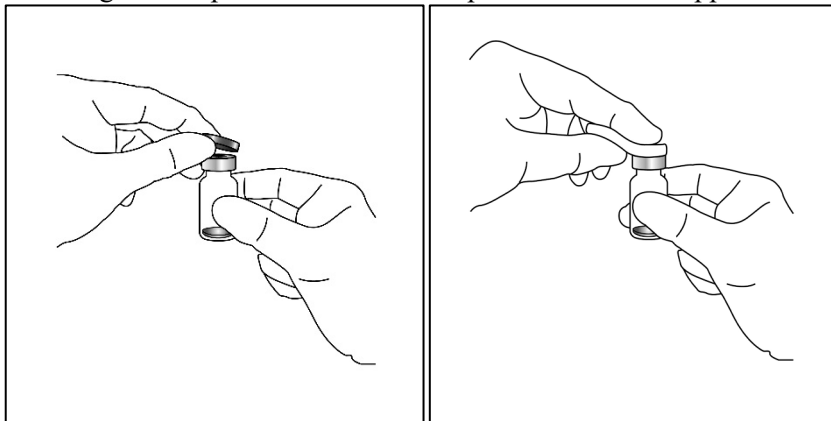
Għall-preparazzjoni u l-injezzjoni ġol-vitriju huma meħtieġa l-apparati mediċi li ġejjin għal użu ta' darba:

- labra biex tiffiltra sterili ta' 5 mikroni (18 gauge  $\times$  1½ pulzier)
- siringa Luer lock sterili ta' 1 mL
- labra tal-injezzjoni sterili ta' 30 G  $\times$  ½ pulzier, meħtieġa għall-injezzjoni ġol-vitriju.

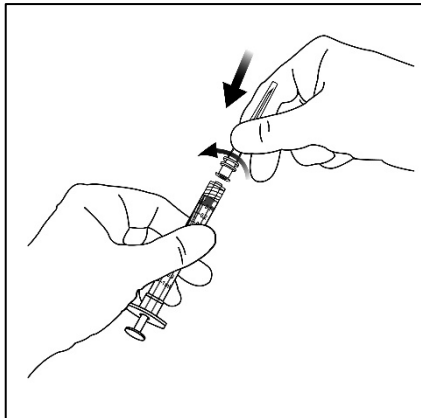
Dawn l-apparati mediċi mhumiex inklużi f'dan il-pakkett.

### *Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:*

1. Nehhi l-ghatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-lastiku tal-kunjett:

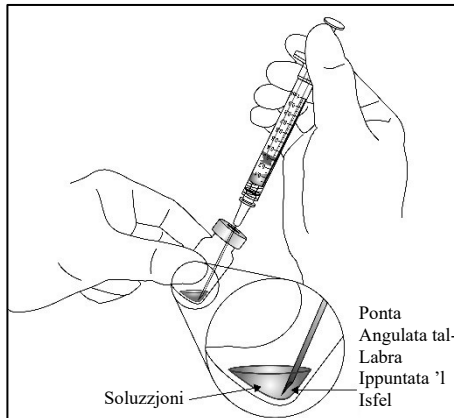
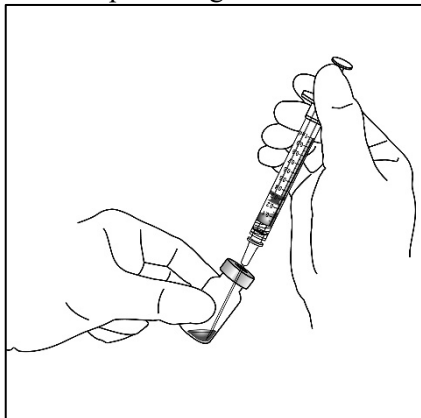


2. Waħhal il-labra 18 G biex tiffiltra ta' 5 mikroni mas-siringa Luer lock sterili ta' 1 mL:

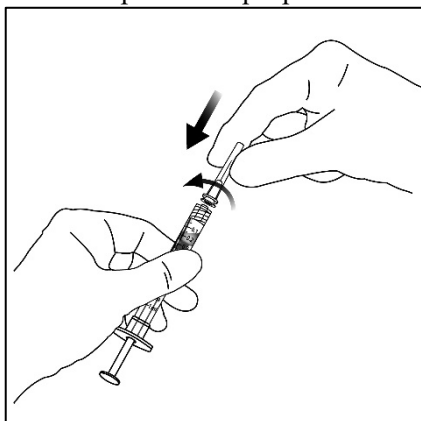


3. Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidhol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qieġ jew it-tarf tal-qieġ tal-kunjett.

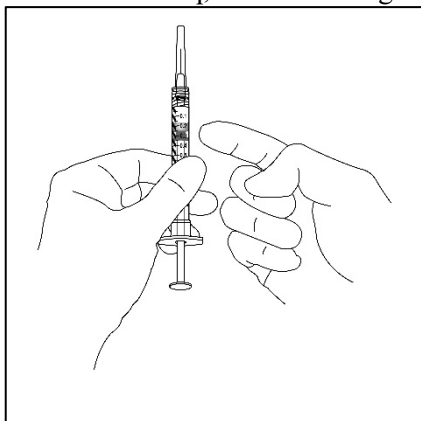
4. Bl-użu ta' teknika asettika iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Ahzantive fis-siringa, waqt li żżomm il-kunjett wiċċu 'l fuq u kemmxejn immejjel biex tkun tista' tiġbed il-kontenut kollu b'mod aktar faċli. Biex tiskoraġġixxi l-introduzzjoni ta' arja, kun ċert li l-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra tkun taħt il-wiċċ tal-likwidu. Komplij mejjel il-kunjett waqt li qed tiġbed u żomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taħt il-wiċċ tal-likwidu:



5. Kun żgur li l-bastun tal-plaġer ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament.
6. Nehhi l-labra biex tiffiltra minn mas-siringa u armiha kif jixraq.  
Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju
7. Bl-użu ta' teknika asettika, waħhal tajjeb billi ddawwar il-labra tal-injezzjoni ta' 30 G  $\times$  ½ pulzier fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa:

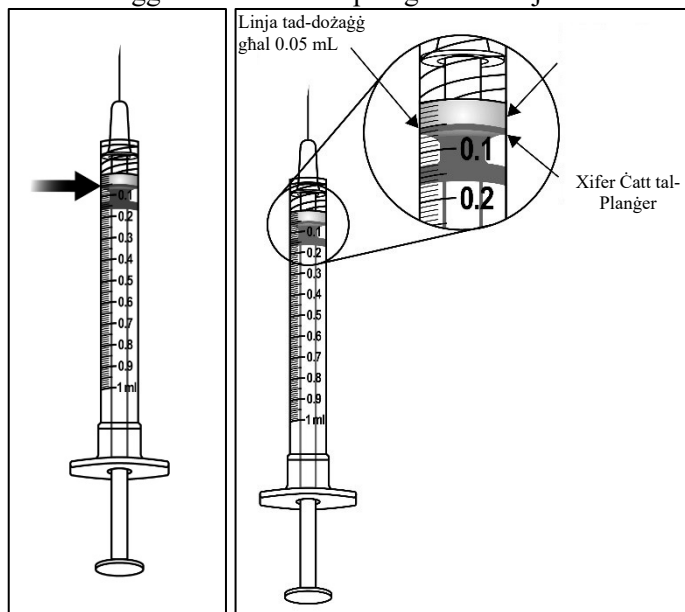


8. Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieża. Jekk ikun hemm xi bżieża, ttekk is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieża jtilgħu 'l fuq:



9. Elimina l-bżieża kollha u nehhi l-prodott mediċinali żejjed billi tgħafas il-plunġer 'l isfel bil-

mod biex iggib it-tarf ċatt tal-plaġer mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa:



10. Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss. Il-ġbid ta' dozi multipli minn kunjett wieħed jista' jżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

## 7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Formycon AG  
82152 Martinsried/Planegg  
Il-Ġermanja

## 8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1888/001

## 9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 Jannar 2025

## 10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.



## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI  
ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-  
HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVAI U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

AGC Biologics, Inc.  
21511 23rd Dr. SE, Bothell  
Washington (WA) 98021  
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Midas Pharma GmbH  
Rheinstrasse 49  
55218 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

### Sistema ta' Farmakovigilanza

L-MAH għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza ppreżentata f'Modulu 1.8.1 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq tkun fis-sehħ u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott mediċinali jkun fis-suq.

#### • **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Il-MAH qabel li jipprovdi Materjal Edukattiv tal-UE għal Ahzantive. Qabel jitqiegħed fis-suq f'kull Stat Membru l-MAH għandu jaqbel dwar il-materjal edukattiv finali mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH jiżgura li, wara diskussjonijiet u ftehimiet mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f'kull Stat Membru fejn se jinbiegħ Ahzantive, kliniki oftalmologiċi fejn Ahzantive huwa mistenni li jiġi wżat għat-trattament ta' pazjenti adulti huma pprovduti b'pakkett aġġornat ta' informazzjoni għat-tabib li jkun fiha l-elementi li ġejjin:

- Ktejjeb ta' informazzjoni għat-tabib
- Vidjo tal-proċedura ta' injezzjoni ġol-vitriju
- Piktogramma tal-proċedura ta' injezzjoni ġol-vitriju
- Pakketti ta' informazzjoni għall-pazjent

L-informazzjoni għat-tabib fil-materjal edukattiv fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Tekniki għall-injezzjoni ġol-vitriju inkluż l-użu ta' labra 30 G, u l-angolu tal-injezzjoni
- Konferma li l-kunnett huwa għal użu ta' darba biss
- Il-htieġa li jitneħħa l-volum żejjed tas-siringa qabel ma tinjetta Ahzantive biex tiġi evitata doża eċċessiva
- Monitoraġġ tal-pazjent wara injezzjoni ġol-vitriju inkluż monitoraġġ għall-akutezza viżiva u żieda tal-pressjoni fl-għajnejn wara l-injezzjoni
- Sinjali u sintomi ewlenin ta' avvenimenti avversi relatati ma' injezzjoni ġol-vitriju li jinkludu edoftermite, infjammazzjoni ġol-għajnejn, żieda fil-pressjoni ġewwa l-għajnejn, tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina u katarretta
- Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv u nisa tqal m'għandhomx jużaw Ahzantive

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent tal-materjal edukattiv jinkludi gwida ta' informazzjoni għall-pazjenti "Il-gwida tiegħek dwar Ahzantive" u l-verżjoni awdjo tagħha. Il-gwida ta' informazzjoni għall-pazjenti jkun fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Fuljett ta' tagħrif għall-pazjent
- Min għandu jiġi kkurat b'Ahzantive
- Kif tipprepara għal trattament b'Ahzantive
- X'inhuma l-passi wara trattament b'Ahzantive
- Sinjali u sintomi ewlenin ta' avvenimenti avversi serji inkluż edoftermite, infjammazzjoni ġol-għajnejn, pressjoni ġewwa l-għajnejn miżjuda, tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina u katarretta
- Meta għandhom ifittxu attenzjoni urġenti mill-fornitur tal-kura tas-saħħa tagħhom
- Pazjenti nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv u nisa tqal m'għandhomx jużaw Ahzantive

### **ANNEX III**

#### **TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA  
Kunjett**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ahzantive 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett  
aflibercept

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kunjett fih 4 mg aflibercept f'0.1 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: Polysorbate 20 (E 432), histidine hydrochloride monohydrate, histidine, sodium chloride, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett wiehed fih 4 mg aflibercept f'0.1 mL ta' soluzzjoni (40 mg/mL).  
4 mg/0.1 mL

Doża waħda: 2 mg/0.05 mL

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu għal ġol-vitriju.  
Għall-użu ta' darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Il-volum żejjed għandu jitneħħa qabel l-injezzjoni.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Ahžen fi frigġ.  
Tagħmlux fil-friża.  
Ahžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Formycon AG  
82152 Martinsried/Planegg  
Il-Germanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/24/1888/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN****Kunjett****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Ahzantive 40 mg/mL injezzjoni  
aflibercept  
Użu għal ġol-vitriju

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA****3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

4 mg/0.1 mL

**6. OHRAJN**



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Ahzantive 40 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett aflibercept

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ahzantive u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Ahzantive
3. Kif se tinghata Ahzantive
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ahzantive
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Ahzantive u għalxiex jintuża

Ahzantive huwa soluzzjoni li tiġi injettata fl-għajnejk għat-trattament ta' kondizzjonijiet fl-għajnejk fl-adulti msejja

- deġenerazzjoni makulari relatata mal-età neovaskulari (imxarrba) (AMD imxarrba - *wet age-related macular degeneration*),
- indeboliment fil-vista kkawżat minn edima makulari sekondarja għall-okklużjoni tal-vina tar-retina (RVO ta' vini sekondarji (BRVO - *branch retinal vein occlusion*) jew RVO tal-vina ċentrali (CRVO - *central retinal vein occlusion*),
- indeboliment fil-vista kkawżat minn edima makulari dijabetika (DME - *diabetic macular oedema*).
- indeboliment fil-vista kkawżat minn neovaskularizzazzjoni korojdali mijopika (CNV mijopika - *myopic choroidal neovascularisation*)

Aflibercept, is-sustanza attiva f'Ahzantive, twaqqaf l-attività ta' grupp ta' fatturi, magħrufa bħala fattur tat-tkabbir tal-endotelju vaskulari A (VEGF-A - *vascular endothelial growth factor A*) u fattur tat-tkabbir tal-plaċenta (PlGF - *placental growth factor*).

F'pazjenti b'AMD imxarrba u CNV mijopika, dawn il-fatturi, f'ammont żejjed, huma involuti fil-formazzjoni mhux normali ta' kanali tad-demem ġodda fl-għajnejk. Dawn il-kanali tad-demem ġodda jistgħu jikkawżaw it-tnixxija ta' komponenti tad-demem fl-għajnejk u eventwalment jikkawżaw ħsara lit-tessuti fil-għajnejk responsabbli għall-vista.

F'pazjenti b'CRVO, iseħħ sadd fil-kanal prinċipali tad-demem li jgħorr id-demem il-bogħod mir-retina. B'riżultat ta' dan il-livell ta' VEGF jiżiedu u jwasslu għal tnixxija ta' fluwidu fir-retina u b'hekk jikkawżaw neffa tal-makula, (il-parti tar-retina responsabbli għall-vista dettaljata), li tissejjaħ edima makulari. Meta l-makula tintefah bil-fluwidu, il-vista ċentrali tiċċajpar.

F'pazjenti b'BRVO, ferġha waħda jew aktar tal-kanal prinċipali tad-demmi li jgħorr id-demmi il-bogħod mir-retina ikun imblukkat. B'rispons ta' dan il-livell ta' VEGF jiżdiedu u jwasslu għal tnixxija ta' fluwidu fir-retina u b'hekk jikkawżaw edima makulari.

Edima makulari dijabetika hija nefha tar-retina li sseħħ f'pazjenti bid-dijabete minhabba tnixxija ta' fluwidu minn kanali tad-demmi fil-makula. Il-makula hija l-parti tar-retina responsabbli għall-vista dettaljata. Meta l-makula tintnefaħ bil-fluwidu, il-vista ċentrali tiċċajpar.

Aflibercept ġie muri li jwaqqaf it-tkabbir ta' kanali tad-demmi mhux normali godda fl-għajnejn li ħafna drabi jnissu fluwidu jew jinfasdu. Aflibercept jista' jgħin jistabbilizza, u f'ħafna każijiet, itejjeb it-telf tal-vista relatat ma' AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ahzantive**

### **Mhux se tingħata Ahzantive**

- jekk inti allergiku għal aflibercept jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti għandek infezzjoni attiva jew issuspettata fl-għajnejn jew madwar l-għajnejn (infezzjoni okulari jew periokulari).
- jekk inti għandek infjammazzjoni severa fl-għajnejn (indikata minn uġiġħ jew ħmura).

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Ahzantive:

- jekk għandek glawkoma.
- jekk tara jew rajt fil-passat leħhiet ta' dawl jew tikek u jekk ikollok żieda f'daqqa fid-daqs u n-numru ta' tikek.
- jekk twettqet kirurġija jew tkun ippjanata kirurġija f'għajnejk fl-erba' gimgħat ta' qabel jew li għejjin.
- jekk għandek forma severa ta' CRVO jew BRVO (CRVO iskemika jew BRVO), trattament b'Ahzantive mhux rakkomandata.

Barra dan, huwa importanti għalik li tkun taf li:

- is-sigurtà u l-effikaċja ta' aflibercept meta jingħata fiż-żewġ għajnejn fl-istess waqt ma għewx studjati u jekk jintuża b'dan il-mod jista' jwassal għal riskju akbar ta' effetti sekondarji.
- injezzjonijiet ta' Ahzantive jistgħu jikkawżaw żieda tal-pressjoni fl-għajnejn (pressjoni intraokulari) f'xi pazjenti fi żmien 60 minuta mill-injezzjoni. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan wara kull injezzjoni.
- jekk tiżviluppa infezzjoni jew infjammazzjoni għewja l-għajnejn (endoftalmite) jew komplikazzjonijiet oħra, jista' jkollok uġiġħ jew żieda fl-iskomdu fl-għajnejn, ħmura fl-għajnejn li tmur għall-aġar, vista mċajpra jew imnaqqsa, u żieda fis-sensittività għad-dawl. Huwa importanti li kwalunkwe sintomi jiġu ddijanostikati u kkurati malajr kemm jista' jkun.
- It-tabib tiegħek se jiċċekkja jekk għandek fatturi ta' riskju oħrajn li jistgħu jżidu ċ-ċans ta' tiċrita jew qluġħ ta' wieħed mis-saffi fuq wara tal-għajnejn (qluġħ jew tiċrita tar-retina, u qluġħ jew tiċrita tal-epitelju tal-pigment tar-retina), f'liema każ aflibercept għandu jingħata b'attenzjoni.
- aflibercept m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija mhux imwiela.
- nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Ahzantive.

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal dawk li jinsabu f'Ahzantive, huwa potenzjalment relatat mar-riskju li emboli tad-demmi jimblukkaw kanali tad-demmi (avvenimenti trombo-emboliċi arterjali) li jista' jwassal għal attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku li jistgħu jseħħu avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta' Ahzantive fl-għajnejn. Hemm dejta limitata dwar is-sigurtà ta' trattament ta' pazjenti b'CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika li kellhom puplesija jew puplesija żgħira (attakk iskemiku temporanju) jew attakk tal-qalb fl-aħħar 6 xhur. Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, Ahzantive se jingħata b'attenzjoni.

Hemm biss esperjenza limitata fit-trattament ta'

- pazjenti b'DME ikkawżata minn dijabete tip I.
- persuni dijabetiċi b'valuri medji ta' zokkor fid-demm għoljin ħafna (HbA1c ta' aktar minn 12%).
- persuni dijabetiċi li għandhom marda fl-għajnejn ikkawżata mid-dijabete msejha retinopatija dijabetika proliferattiva.

M'hemmx esperjenza fit-trattament ta'

- pazjenti b'infezzjonijiet akuti.
- pazjenti b'kondizzjonijiet oħra tal-għajnejn bħal qluġ tar-retina jew toqba fil-makula.
- persuni dijabetiċi bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata.
- pazjenti mhux Asjatiċi b'CNV mijopika.
- pazjenti kkurati minn qabel għal CNV mijopika.
- pazjenti bi ħsara barra mill-parti ċentrali tal-makula (leżjonijiet ekstrafoveali) għal CNV mijopika.

Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, it-tabib tiegħek se jikkunsidra dan in-nuqqas ta' informazzjoni meta jikkurak b'Ahzantive.

### **Tfal u adolexxenti**

L-użu ta aflibercept fi tfal jew adolexxenti taħt 18-il sena ma ġiex studjat għax AMD imxarrba, CRVO, BRVO, DME u CNV mijopika fil-biċċa l-kbira jseħħu fl-adulti. Għalhekk, l-użu tiegħu f'dan il-grupp ta' età mhux rilevanti.

### **Mediċini oħra u Ahzantive**

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra.

### **Tqala u treddiġh**

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament u għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Ahzantive
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' aflibercept f'nisa tqal. Ahzantive m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju potenzjali ma jkunx akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija fil-ġuf. Jekk inti tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel trattament b'Ahzantive.
- Ammonti żgħar ta' aflibercept jistgħu jgħaddu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. L-effetti fuq trabi tat-twelid/trabi li jkun qad jigu mreda' mhumex magħrufa. Ahzantive mhux rakkomandat waqt it-treddiġh. Jekk inti mara li qed tredda', iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel it-trattament b'Ahzantive.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Wara l-injezzjoni tiegħek b'Ahzantive jista' jkollok xi disturbi temporanji fil-vista. M'għandekx issuq jew thaddem magni meta jkollok esperjenza ta' dawn.

### **Ahzantive fih polysorbate u sodium**

Ahzantive fih polysorbate 20 (E 432) u sodium chloride.

Din il-mediċina fiha 0.015 mg ta' polysorbate 20 f'kull doża mogħtija ta' 0.05 ml li hija ekwivalenti għal 0.3 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi allergiji magħrufa.

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull unità ta' dożaġġ, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

## **3. Kif se tinghata Ahzantive**

Tabib b'esperjenza fl-għoti ta' injezzjonijiet fl-għajn se jinjetta Ahzantive fl-għajn tiegħek taħt kondizzjonijiet aseptiċi (nodfa u sterili).

Id-doża rakkomandata hija 2 mg aflibercept (0.05 mL).  
Ahzantive jinghata bhala injezzjoni fl-għajn (injezzjoni ġol-vitriju).

Qabel l-injezzjoni t-tabib tiegħek se juża likwidu għat-tlaħliħ tal-għajnejn li fih diżinfettant biex inaddaf għajnek b'attenzjoni biex b'hekk jipprevjeni infezzjoni. It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll loppju lokali biex inaqqas jew jevita kwalunkwe uġiġh li jista' jkollok bl-injezzjoni.

#### AMD imxarrba

Pazjenti li għandhom AMD imxarrba se jiġu kkurati b'injezzjoni waħda kull xahar għal tliet dożi wara xulxin, segwit minn injezzjoni oħra wara xahrejn. It-tabib tiegħek imbagħad se jiddeċiedi jekk l-intervall ta' trattament bejn l-injezzjonijiet jistax jinżamm kull xahrejn jew jekk jiġix estiż gradwalment f'intervalli ta' 2 jew 4 ġimgħat jekk il-kondizzjoni tiegħek tkun stabbli.

Jekk il-kondizzjoni tiegħek tmur għall-agħar, l-intervall bejn l-injezzjonijiet jista' jitqassar.

Sakemm ma jkollokx xi problemi jew ma tingħatax parir differenti mit-tabib tiegħek, m'hemmx bżonn li tara lit-tabib tiegħek bejn l-injezzjonijiet.

#### Edima makulari sekondarja għal RVO (RVO tal-vini sekondarji jew RVO ċentrali)

It-tabib tiegħek se jiddetermina l-aktar kors ta' trattament xieraq għalik. Inti se tibda t-trattament tiegħek b'sensiela ta' injezzjonijiet ta' Ahzantive darba fix-xahar.

L-intervall bejn żewġ injezzjonijiet m'għandux ikun iqsar minn xahar.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament b'Ahzantive, jekk ma tkunx qed tibbenefika minn trattament kontinwu.

It-trattament tiegħek se jkompli b'injezzjonijiet ta' kull xahar sakemm il-kondizzjoni tiegħek tkun stabbli. Jistgħu jkunu meħtieġa injezzjonijiet ta' kull xahar għal 3 darbiet jew aktar.

It-tabib tiegħek se jimmonitorja r-rispons tiegħek għat-trattament u jista' jkompli t-trattament tiegħek billi jżid l-intervall bejn l-injezzjonijiet tiegħek gradwalment biex iżomm il-kondizzjoni stabbli. Jekk il-kondizzjoni tiegħek tibda taggrava b'intervall itwal bejn trattament u ieħor, it-tabib tiegħek se jqassar l-intervall skont il-bżonn.

Ibbażat fuq ir-rispons tiegħek għat-trattament it-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda ta' eżaminazzjonijiet u trattamenti ta' segwitu.

#### Edima makulari dijabetika (DME - diabetic macular oedema)

Pazjenti li għandhom DME se jiġu kkurati b'injezzjoni waħda kull xahar għall-ewwel hames dożi wara xulxin, segwit minn injezzjoni waħda kull xahrejn wara dan.

L-intervall bejn trattament u ieħor jista' jinżamm ta' kull xahrejn jew jiġi aġġustat għall-kundizzjoni tiegħek, ibbażat fuq l-eżaminazzjoni tat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda ta' eżaminazzjonijiet ta' wara.

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jwaqqaf t-trattament b'Ahzantive jekk jiġi determinat li mhux qed tibbenefika minn trattament kontinwu.

#### CNV mijopika

Pazjenti b'CNV mijopika se jiġu ttrattati b'injezzjoni waħda. Inti se tirċievi aktar injezzjonijiet biss jekk l-eżaminazzjonijiet tat-tabib tiegħek jiżvelaw li l-kondizzjoni tiegħek ma tjiġitx.

L-intervall bejn żewġ injezzjonijiet m'għandux ikun iqsar minn xahar.

Jekk il-kondizzjoni tiegħek tghaddi u mbagħad terġa' toħroġ mill-ġdid, it-tabib tiegħek jista' jerġa' jibda t-trattament.

It-tabib tiegħek se jiddeċiedi dwar l-iskeda ta' eżaminazzjonijiet ta' segwitu.

#### **Jekk tinsa tiegħu doża ta' Ahzantive**

Aghmel appuntament ġdid għal vista u injezzjoni.

#### **Jekk twaqqaf it-trattament b'Ahzantive**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel twaqqaf it-trattament.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Hemm potenzjal li jsehhu **reazzjonijiet allergici** (sensittività eċċessiva). **Dawn jistghu jkunu serji u jehbiegu li tikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.**

Bl-ghoti ta' aflibercept, jista' jkun hemm xi effetti sekondarji li jaffettwaw lill-ghajnejn li jsehhu minhabba l-procedura tal-injezzjoni. Uħud minn dawn jistghu jkunu **serji** u jinkludu **telf tal-vista, infezzjoni serja jew infjammazzjoni ġewwa l-ghajn** (endoftalmite), **qlugh, ticrita jew fsada mis-saff sensittiv għad-dawl fin-naha ta' wara tal-ghajn** (qlugh jew ticrita tar-retina), **il-lenti ticcajpar** (katarretta), **fsada ġewwa l-ghajn** (emorragija fil-vitriju), **qlugh tas-sustanza li qisgha ġell ġewwa l-ghajn minn mar-retina** (qlugh tal-vitriju), u **zieda tal-pressure ġewwa l-ghajn**, ara sezzjoni 2. Dawn l-effetti sekondarji serji li jaffettwaw lill-ghajnejn sehhew f'inqas minn injezzjoni waħda f'1,900 injezzjoni fl-istudji klinici.

Jekk ikollok tnaqqis f'daqqa fil-vista, jew zieda fl-uġigh u l-hmura fl-ghajn tiegħek wara l-injezzjoni tiegħek, **ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament.**

#### **Lista ta' effetti sekondarji rrappurtati**

Li ġejja hija lista tal-effetti sekondarji rrappurtati li jistghu jkunu marbuta mal-procedura tal-injezzjoni jew mal-medicina. Jekk jogħġbok t'allermax ruhek, jista' ma jkollok l-ebda wiehed minn dawn. Dejjem iddiskuti kwalunkwe effett sekondarju suspettat mat-tabib tiegħek.

#### **Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):**

- deterjorament tal-vista
- fsada fil-parti ta' wara tal-ghajn (emorragija fir-retina)
- ghajn hamra ikkawzata minn fsada minn kanali zghar tad-demmi fis-saffi ta' barra tal-ghajn
- uġigh fl-ghajn

#### **Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):**

- qlugh jew ticrita ta' wiehed mis-saffi fin-naha ta' wara tal-ghajn, li jwassal għal lehh ta' daww flimkien ma tikek li kultant javanzaw għal telf tal-vista (ticrita\*/qlugh tal-epitelju tal-pigment tar-retina, qlugh/ticrita tar-retina))
- degenerazzjoni tar-retina (li tikkawża disturb fil-vista)
- fsada fl-ghajn (emorragija fil-vitriju)
- ċertu forum ta' ċpar fil-lenti (katarretti)
- hsara fis-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ghajn (il-kornea)
- zieda fil-pressure ġewwa l-ghajn

- tikek li jiċċaqalqu fil-vista (tikek)
  - qluġ tas-sustanza qisgħa ġel ta' ġol-ġħajn minn mar-retina (qluġ tal-vitriju, li jwassal għal leħħ ta' dawl flimkien ma tikek)
  - sensazzjoni ta' xi haġa barranija fl-ġħajn
  - żieda fid-dmugħ
  - nefħa tal-kappell tal-ġħajn
  - fsada fis-sit tal-injezzjoni
  - ħmura fl-ġħajn
- \* Kondizzjonijiet magħrufa li huma assoċjati ma' AMD imxarrba; osservati biss f'pazjenti b'AMD imxarrba.

**Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):**

- reazzjonijiet allergiċi (sensittività eċċessiva)\*\*
  - infjammazzjoni serja jew infezzjoni ġewwa l-ġħajn (endoftalmite)
  - infjammazzjoni tal-ħabba jew ta' partijiet oħra tal-ġħajn (irite, uveite, iridoċiklite, leħħa fil-kompartiment anterjuri)
  - sensazzjoni mhux normali fl-ġħajn
  - irritazzjoni tal-kappell tal-ġħajn
  - nefħa tas-saff ta' quddiem tal-boċċa tal-ġħajn (il-kornea)
- \*\* Kienu rrapportati reazzjonijiet allergiċi bħal raxx, ħakk, ħorriqija (urtikarja), u ftit każijiet ta' reazzjonijiet ta' allergija severa (anafilattika/anafilattojda).

**Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000):**

- telf tal-vista
- il-lenti tiċċajpar minħabba korriment (katarretta trawmatika)
- infjammazzjoni tas-sustanza qisgħa ġel ta' ġol-ġħajn
- materja fl-ġħajn

Fil-provi kliniċi, kien hemm żieda fl-inċidenza ta' fsada minn kanali żgħar tad-demmm fis-saffi ta' barra tal-ġħajn (emorragija fil-konguntiva) f'pazjenti b'AMD imxarrba li kienu qed jirċievu sustanzi li jraqu d-demmm. Din l-inċidenza akbar kienet komparabbli bejn pazjenti kkurati b'ranibizumab u aflibercept.

L-użu sistemiku ta' inibituri ta' VEGF, sustanzi simili għal daww li jinsabu f'Ahzantive, huwa potenzjalment relatat mar-riskju ta' emboli tad-demmm li jimblukaw kanali tad-demmm (avvenimenti tromboemboliċi fl-arterji) li jistgħu jwasslu għall-attakk tal-qalb jew puplesija. Hemm riskju teoretiku ta' avvenimenti bħal dawn wara injezzjoni ta' aflibercept fl-ġħajn.

Bħal bil-proteini terapewtiċi kollha, hemm possibbiltà ta' reazzjoni immuni (formazzjoni ta' antikorpi) b'Ahzantive.

**Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikolluk xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendix V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

**5. Kif taħzen Ahzantive**

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi frigġ (2 °C - 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
- Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-frigġ taħt 25 °C sa 24 siegħa.
- Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

- Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Ahzantive**

- Is-sustanza attiva hi: aflibercept. Kunjett wiehed fih volum li jista' jiġi estratt ta' mill-inqas 0.1 mL, ekwivalenti għal mill-inqas 4 mg aflibercept. Kunjett wiehed jagħti doża ta' 2 mg aflibercept f'0.05 mL.
- Is-sustanzi l-oħra huma: polysorbate 20 (E 432), histidine hydrochloride monohydrate (għall-aġġustament tal-pH), histidine (għall-aġġustament tal-pH), sodium chloride, sucrose, ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2 "*Ahzantive fih polysorbate u sodium*".

### **Kif jidher Ahzantive u l-kontenut tal-pakkett**

Ahzantive huwa soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) f'kunjett. Is-soluzzjoni hija bla kulur sa isfar ċar.

Daqs tal-pakkett ta' kunjett wiehed.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

Formycon AG  
82152 Martinsried/Planegg  
Il-Ġermanja

### **Manifattur**

Midas Pharma GmbH  
Rheinstrasse 49  
55218 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <https://www.ema.europa.eu>.



**It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-saħha biss:**

Il-kunjett għandu jintuża biss **għat-trattament ta' għajn waħda**.

Il-kunjett fih aktar mid-doża rakkomandata ta' 2 mg aflibercept (ekwivalenti għal 0.05 mL). Il-volum żejjed għandu jintrema qabel l-għoti.

Is-soluzzjoni għandha tiġi spezzjonata viżwalment għal xi frak u/jew tibdil fil-kulur jew kwalunkwe varjazzjoni fid-dehra fiżika qabel ma tinghata. F'każ li jiġi osservat xi wieħed minn dawn, armi l-prodott mediċinali.

Il-kunjett mhux miftuħ jista' jinħażen barra mill-frigġ f'temperatura taħt 25 °C sa 24 siegħa. Wara li jinfetħ il-kunjett, ipproċedi f'kondizzjonijiet asettici.

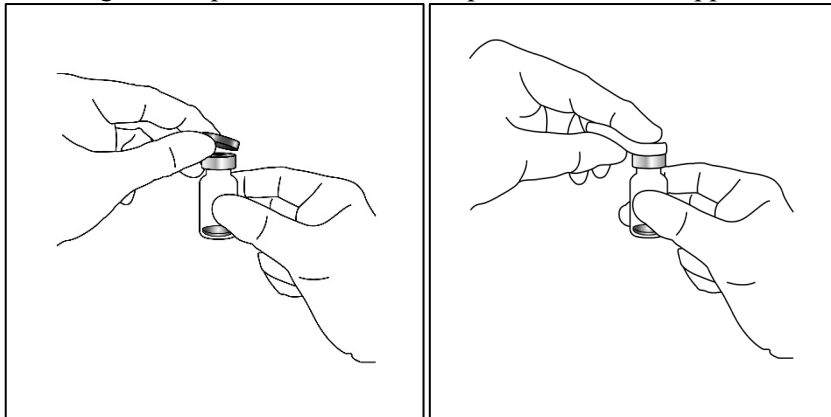
Għall-preparazzjoni u l-injezzjoni gol-vitriju huma meħtieġa l-apparati mediċi li ġejjin għal użu ta' darba:

- labra biex tiffiltra sterili ta' 5 mikroni (18 gauge × 1½ pulzier)
- siringa Luer lock sterili ta' 1 mL
- labra tal-injezzjoni sterili ta' 30 G × ½ pulzier, meħtieġa għall-injezzjoni gol-vitriju.

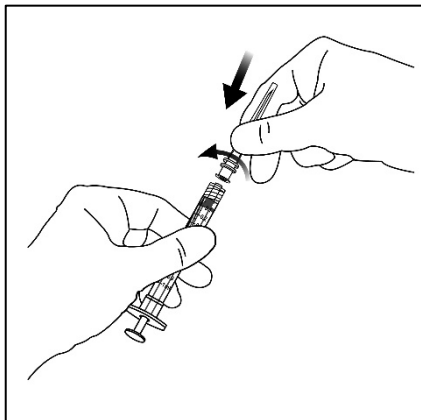
Dawn l-apparati mediċi mhumiex inklużi f'dan il-pakkett.

**Istruzzjonijiet dwar l-użu tal-kunjett:**

1. Nehhi l-għatu tal-plastik u ddisinfetta l-parti ta' barra tat-tapp tal-lastiku tal-kunjett:

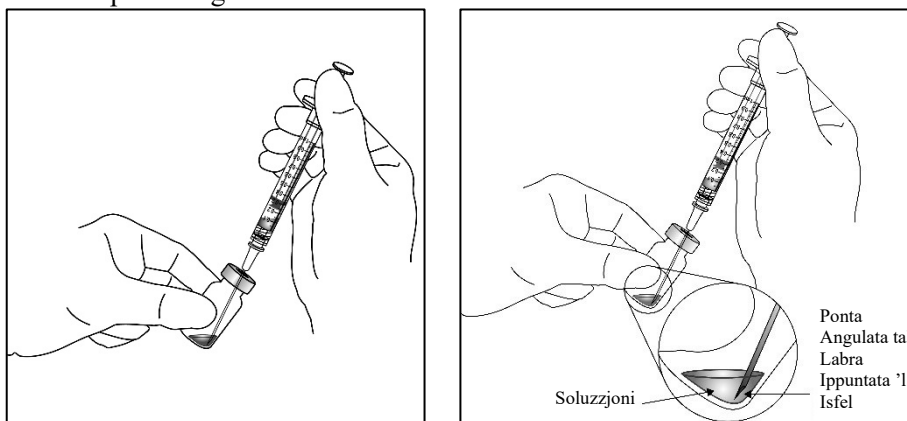


2. Waħhal il-labra 18 G biex tiffiltra ta' 5 mikroni mas-siringa Luer lock sterili ta' 1 mL:

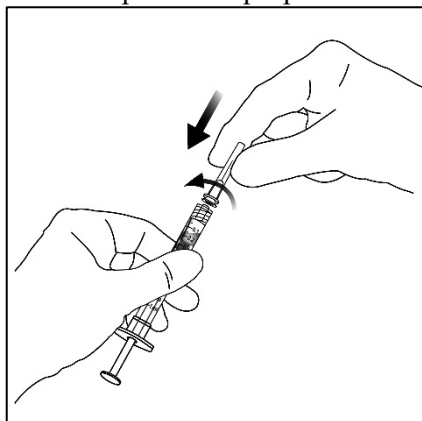


3. Imbotta l-labra biex tiffiltra fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tidhol kompletament fil-kunjett u t-tarf imiss il-qiegħ jew it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.
4. Bl-użu ta' teknika asettika iġbed il-kontenut kollu tal-kunjett ta' Ahzantive fis-siringa, waqt li żżomm il-kunjett wiċċu 'l fuq u kemmxejn immejjel biex tkun tista' tiġbed il-kontenut kollu

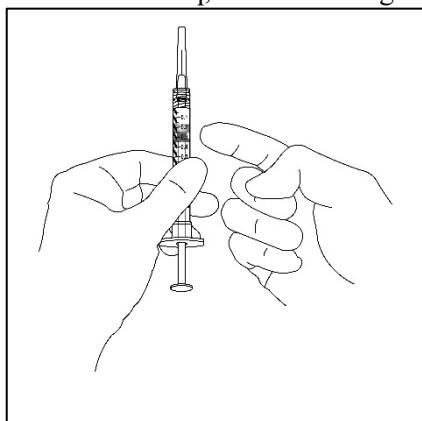
b'mod aktar faċli. Biex tiskoraġġixxi l-introduzzjoni ta' arja, kun ċert li l-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra tkun taħt il-wieċ tal-likwidu. Komplij mejjel il-kunjett waqt li qed tiġbed u zomm il-ponta angulata tal-labra biex tiffiltra taħt il-wieċ tal-likwidu:



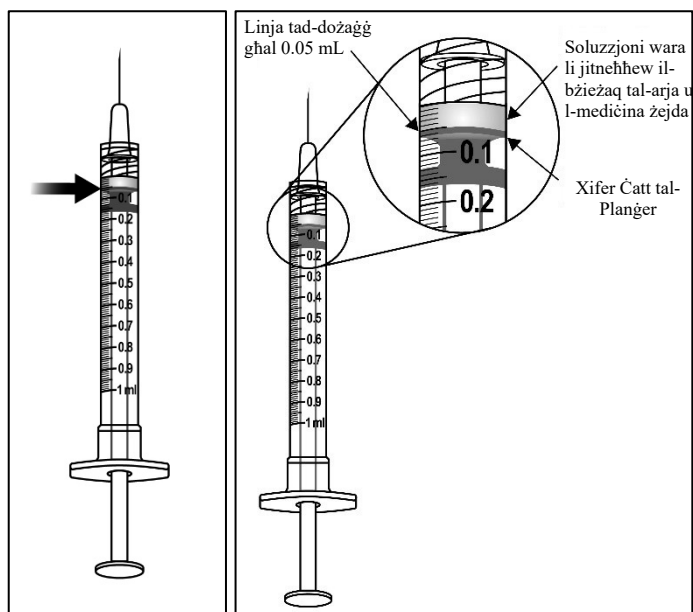
5. Kun żgur li l-bastun tal-planger ikun miġbud biżżejjed lura meta tkun qed tbattal il-kunjett biex tbattal il-labra biex tiffiltra kompletament.
6. Nehhi l-labra biex tiffiltra minn mas-siringa u armiha kif jixraq.  
Nota: Il-labra biex tiffiltra m'għandhiex tintuża għall-injezzjoni ġol-vitriju
7. Bl-użu ta' teknika asettika, wahhal tajjeb billi ddawwar il-labra tal-injezzjoni ta' 30 G  $\times$   $\frac{1}{2}$  pulzier fuq il-ponta Luer-lock tas-siringa:



8. Waqt li żżomm is-siringa bil-labra tippona 'l fuq, iċċekkja s-siringa għall-bżieġaq. Jekk ikun hemm xi bżieġaq, ttekk is-siringa bil-mod b'subgħajk sakemm il-bżieġaq jitilgħu 'l fuq:



9. Elimina l-bżieġaq kollha u nehhi l-prodott mediċinali żejjed billi tgħafas il-plunġer 'l isfel bil-mod biex iġġib it-tarf ċatt tal-planger mal-linja li timmarka 0.05 mL fuq is-siringa:



10. Il-kunjett huwa għall-użu ta' darba biss. Il-ġbid ta' doži multipli minn kunjett wieħed jista' jżid ir-riskju ta' kontaminazzjoni u infezzjoni sussegwenti.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.