

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa soġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sikurezza. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 għal kif tirrapporta reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ximluci 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Millilitru wiehed fih 10 mg ranibizumab\*. Kull kunjett fih 2.3mg ta' ranibizumab f'0.23mL ta' soluzzjoni. Dan jipprovdi ammont li jista' jerga' jintuza u li minnu tista' tittiehed doża waħda ta' 0.05mLml li fihom 0.5 mg ranibizumab lil pazjenti adulti.

\*Ranibizumab huwa framment ta' antikorp monoklonali mġhamul għal bniedem f'ċelluli ta' *Escherichia coli* bit-teknoloġija ta' DNA rikombinat.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni)

Soluzzjoni fl-ilma ċara għal ffit opalexenti, li l-kulur tagħha jvarja bejn bla kulur għal kemmxejn kannella.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ximluci hu indikat għall-użu fl-adulti fil:-

- Trattament ta' degenerazzjoni makulari neovaskulari (mxarrba) relatata ma' l-età (AMD)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba edima makulari dijabetika (DME)
- Trattament ta' retinopatija proliferattiva dijabetika (PDR)
- Trattament ta' indebiliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal okklużjoni tal-vina retinali (tal-fergħa RVO jew RVO ċentrali)
- Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba neovaskularizzazzjoni korojdali (CNV)

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

Ximluci għandu jintuza minn oftalmologu kwalifikat li għandu esperjenza b'injezzjonijiet fil-vitriju.

#### Pożoloġija

##### Adulti

Id-doża ta' Ximluci rrakkomandata fl-adulti hija ta' 0.5 mg mogħtija bħala injezzjoni singola ġol-vitriju. Dan jaqbel ma' volum ta' 0.05 mL ta' injezzjoni. L-intervall bejn żewġ doži injettati ġewwa l-istess għajn għandu jkun mill-inqas erba' ġimgħat.

It-Trattament fl-adulti tinbeda b'injezzjoni waħda kull xahar sakemm tinkiseb l-akutezza massima tal-vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta' attività tal-marda jiġifieri l-ebda bidla fl-akutezza tal-vista u

f' sinjali u sintomi oħra tal-marda taħt trattament kontinwa. F' pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, ikunu meħtieġa tliet, jew aktar, injezzjonijiet fiż-żaxhar wara xulxin.

Minn hemm 'il quddiem, intervalli ta' monitoraġġ u tat-trattament għandhom jiġu determinati mit-tabib u għandhom ikunu bbażati fuq l-attività tal-marda, kif evalwata mill-akutezza tal-vista u/jew parametri anatomiċi.

Jekk, fl-opinjoni tat-tabib, parametri viżivi u anatomiċi juru li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mit-trattament kontinwa mogħtija, Ximluci għandu jitwaqqaf.

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

Jekk il-pazjenti jkunu qed jiġu ttrattati skont kors ta' ikkura-u-tawwal, ladarba tintlaħaq akutezza massima tal-vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta' attività tal-marda, l-intervalli tat-trattament jistgħu jiġu estiżi fi stadji sakemm jerġgħu jidhru sinjali tal-attività tal-marda jew indeboliment tal-vista. L-intervall tat-trattament għandu jiġi estiż b'mhux iżjed minn ġimagħtejn kull darba għal AMD mxarrba u jista' jiġi estiż sa xahar kull darba għal DME. Fil-każ ta' PDR u RVO, l-intervalli tat-trattament jistgħu jkunu wkoll estiżi bil-mod il-mod, madanakollu m'hemmx biżżejjed *data* biex wiehed jikkonkludi dwar kemm għandhom jitwalu l-intervalli. Jekk l-attività tal-marda terġa' sseħħ, l-intervall tat-trattament għandu jitqassar b'mod xieraq.

It-trattament ta' indeboliment tal-vista minħabba CNV sekondarja għandha titfassal fuq livell individwali skont il-pazjent u skont l-attività tal-marda. Xi pazjenti jaf ikollhom bżonn injezzjoni waħda matul l-ewwel 12-il xahar; oħrajn jaf ikunu jeħtieġu trattament aktar spiss, inkluż injezzjoni kull xahar. Fil-każ ta' CNV sekondarja għal mijopija patoloġika (PM), hafna pazjenti jaf ikollhom bżonn ta' injezzjoni waħda jew tnejn biss matul l-ewwel sena (ara sezzjoni 5.1).

#### *Ximluci u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f'DME jew edima makulari sekondarja għal BRVO*

Hemm ftit tal-esperjenza dwar l-ġhoti ta' ranibizumab flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer (ara sezzjoni 5.1). Meta jingħataw fl-istess ġurnata, Ximluci għandu jingħata għall-anqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Ximluci jista' jingħata lil pazjenti li diġà ngħataw trattament b'fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

#### *Terapija fotodinamika b'Ximluci u verteporfin f'CNV sekondarja għal PM*

M'hemmx esperjenza dwar l-ġhoti flimkien ta' ranibizumab u verteporfin.

#### *Popolazzjonijiet speċjali*

##### *Indeboliment tal-fwied*

Ximluci ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Madankollu, m'hemmx li jitqiesu affarijiet speċjali f'din il-popolazzjoni.

##### *Indeboliment renali*

Ranibizumab ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. M'hemmx bżonn li tinbidel id-doża f'pazjenti b'indeboliment renali (ara sezzjoni 5.2).

##### *Anzjani*

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għall-anzjani. Hemm esperjenza limitata f'pazjenti b'DME li għandhom aktar minn 75 sena.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ximluci fit-tfal u l-adolesxenti ta' taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Id-*data* disponibbli dwar pazjenti adolesxenti li għandhom bejn 12 u 17-il sena b'indeboliment tal-vista minħabba CNV tinsab deskritta fis-sezzjoni 5.1 imma ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

## Metodu ta' kif ghandu jinghata

Kunjett li jintuza darba għall-użu ġol-vitriju biss.

Minhabba li l-volum li hemm fil-kunjett (0.23 mL) hu akbar mid-doża rakkomandata (0.05 mL għall-adulti), parti mill-porzjon li hemm fil-kunjett għandha tintrema qabel jinghata.

Ximluci għandu jkun mifli għal frak jew telf tal-kulur qabel jinghata.

Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taht kundizzjonijiet aseptiċi, li tinkludi l-ħasil tal-idejn b' disinfezzjant għall-kirurġija, ingwanti sterili, kesa sterili u spekulum sterili ta' tebqet il-ġhajj (jew ekwivalenti) u li jkun hemm disponibbli paraċenteži sterili (jekk ikun hemm bżonn). L-istorja medika tal-pazjent għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandha tiġi evalwata sew qabel ma tibda il-proċedura fil-vitriju (ara sezzjoni 4.4). Anesteżija xierqa flimkien ma' mikrobiċida topiku bi spektrum wiesa' biex tiġi diżinfettata l-ġilda ta' madwar l-ġhajj, tebqet l-ġhajj u s-superfiċje tal-ġhajj għandhom jinghataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.

### Adulti

Fl-adulti l-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal bejn 3.5-4.0 mm wara l-limbu fil-hofra tal-vitriju, billi jiġi evitat il-meridjan orizzontali u tinzamm il-mira lejn iċ-ċentru tal-globu. Il-volum tal-injezzjoni ta' 0.05 ml imbagħad għandu jinghata; sit sklerali differenti għandu jintuza għall-injezzjonijiet ta' wara.

Għal struzzjonijiet dwar il-preparazzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-ġhoti, ara sezzjoni 6.6.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

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

Pazjenti li għandhom jew hemm suspett li jista' jkollhom infezzjonijiet attivi fl-ġhajj jew madwar l-ġhajj.

Pazjenti li jkollhom infjammazzjoni fl-ġhajj attiva u severa.

### **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.

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

Injezzjonijiet fil-vitriju, inklużi dawk b'ranibizumab, kienu assoċjati ma' endoftalmite, infjammazzjoni fl-ġhajj, qluġ tar-retina regmatogenuż, tiċrit tar-retina u katarretti trawmatiċi jatroġeniċi (ara sezzjoni 4.8). Teknika ta' injezzjoni aseptika xierqa għandha dejjem tintuza meta jkun qed jinghata Ximluci. Minbarra hekk, il-pazjenti għandhom jinżammu taht osservazzjoni fil-ġimġha ta' wara l-injezzjoni sabiex tkun tista' tibda trattament kmieni jekk ikun hemm infezzjoni. Il-pazjenti għandhom jinghataw instruzzjonijiet sabiex jirrapportaw kwalunkwe sintomi li jistgħu jindikaw li hemm endoftalmite jew kwalunkwe minn dawn l-effetti imsemmija hawn fuq immedjatament.

#### Żiediet fil-pessjoni ta' ġol-ġhajj

Fl-adulti ziediet temporanji fil-pessjoni ta' ġol-ġhajj (IOP) dehru fi żmien 60 minuta minn meta tkun inghatat injezzjoni b'ranibizumab. Żidiet sostenibbli fl-IOP dehru wkoll (ara sezzjoni 4.8). Kemm il-

pressjoni ta' go l-ghajn kif ukoll il-perfuzjoni tan-nerv ottiku għandhom ikunu monitorjati u maniġġjati kif xieraq.

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati bis-sintomi ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi li jista' jkun hemm u għandhom jingħataw lhom istruzzjonijiet biex jinfurmaw lit-tabib tagħhom jekk jiżviluppaw sinjali bħal uġiġh fl-ghajn jew zieda fl-iskumdità, hmura fl-ghajn li tmur għall-agħar, vista mċajpra jew imnaqqsa, zieda fin-numru ta' frak fil-vista tagħhom, jew zieda fis-sensittività għad-dawl (ara sezzjoni 4.8).

### Trattament bilaterali

*Data* limitata dwar l-użu bilaterali ta' ranibizumab (inkluż għoti fl-istess jum) ma tissuggerixx riskju akbar ta' avvenimenti avversi sistemici meta mqabbla ma' trattament unilaterali.

### Immunoġenicità

Hemm potenzjal ta' immunoġeneticità b'ranibizumab. Galadarba tista' tiżdied l-espozizzjoni sistemika f'pazjenti b'DME, ma tistax tkun eskluża zieda fir-riskju li din il-popolazzjoni ta' pazjenti tiżviluppa sensittività eċċessiva. Il-pazjenti għandhom ukoll jingħataw istruzzjonijiet biex jirrapurtaw jekk l-infjammazzjoni fl-ghajn iżżid fis-severità, li jista' jkun sinjal kliniku li qed jiffurmaw antikorpi fl-ghajn.

### L-użu flimkien ma' prodotti ohra għal kontra l-VEGF (fattur ta' tkabbir tal-endotelju vaskulari)

Ximluci m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali ohra kontra l-VEGF (sistemici jew okulari).

### Meta Ximluci m'għandux jingħata fl-adulti

Id-doża għandha titwaqqaf u t-trattament m'għandhiex terġa tingħata qabel ma jkun wasal iż-żmien tat-trattament hekk kif kien skedat fil-każ li:

- jkun hemm tnaqqis fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun korretta (BCVA) ta'  $\geq 30$  ittra imqabbel ma' l-aħhar evalwazzjoni ta' akutezza tal-vista;
- il-pressjoni ta' go l-ghajn  $\geq 30$  mmHg;
- jkun hemm ksur tar-retina;
- jkun hemm emorraġġija taht ir-retina li tinvolvi ic-ċentru tal-foveja, jew, jekk id-daqs tal-emorraġġija jkun  $\geq 50\%$  tal-erja tal-ferita kollha;
- tkun saret jew hemm pjanat li ssir operazzjoni fl-ghajn fit-28 jum li għaddew jew li ġejjin.

### Tiċrita fl-epitelju pigmentat tar-retina

Fatturi ta' riskju assoċjati mal-iżvilupp ta' tiċrita fl-epitelju pigmentat tar-retina wara terapija kontra VEGF għal AMD mxarrba u jista' jkun ukoll forom ohrajn ta' CNV, jinkludu qluġh kbir u/jew qawwi fl-epitelju pigmentat tar-retina. Meta wieħed jibda terapija b'ranibizumab, għandha tintuża l-kawtela f'pazjenti b'dawn il-fatturi ta' riskju għal tiċritiet fl-epitelju pigmentat tar-retina.

### Qluġh tar-retina regmatogenuż jew toqob fil-makula fl-adulti

It-trattament għandha titwaqqaf f'dawk l-individwi li jkollhom qluġh tar-retina regmatogenuż jew toqob fil-makula ta' stadju 3 jew 4.

### Popolazzjonijiet li hemm *data* limitata fuqhom

Hemm biss esperjenza limitata fejn tidhol it-trattament ta' pazjenti b'DME minhabba dijabete tat-tip I. Ranibizumab ma ġiex studjat f'pazjenti li kienu ngħataw qabel injezzjonijiet fil-vitriju, f'pazjenti b'infjezzjonijiet sistemici attivi, jew f'pazjenti b'kondizzjonijiet konkorrenti fl-ghajnejn bħal qluġh tar-

retina jew toqba fil-makula. Hemm esperjenza limitata dwar it-trattament b'ranibizumab f'pazjenti li għandhom id-dijabete b'HbA1c ta' aktar minn 108 mmol/mol (12%) u m'hemm l-ebda esperjenza f'pazjenti bi pressjoni għolja mhux ikkontrollata. Dan in-nuqqas ta' informazzjoni għandu jitqies mit-tabib meta jittrata pazjenti bħal dawn.

M'hemmx biżżejjed *data* sabiex isiru konklużjonijiet dwar l-effett ta' ranibizumab f'pazjenti b'RVO li għandhom telf iskemiku irriversibbli fil-funzjoni tal-vista.

Fost pazjenti b'PM, hemm *data* limitata dwar l-effett ta' ranibizumab f'pazjenti li fl-imghoddi ngħataw bla suċċess trattament ta' terapija fotodinamika b'verteporfin (vPDT). Barra minn hekk, filwaqt li deher effett konsistenti f'suġġetti b'feriti sottofoveali u juxtafoveali, m'hemmx biżżejjed *data* biex wiehed jiddeċiedi dwar l-effett ta' ranibizumab f'suġġetti b'PM b'leżjonijiet extrafoveali.

#### Effetti sistemici wara użu intravitreali

Kienu rrapportati episodji avversi sistemici li jinkludu emorragiji mhux okulari u episodji ta' tromboembolici tal-arterji wara injezzjoni intravitreali b'inibituri ta' VEGF.

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà fit-trattament ta' pazjenti b'DME, b'edima makulari dovuta għal RVO u b'CNV sekondarja għal PM li jkollhom storja medika ta' puplesija jew attackki iskemiċi temporanji fil-passat. Għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jitratta dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.8)

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

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Għall-użu ta' terapija fotodinamika b'verteporfin (PDT) flimkien ma' Ximluci f'AMD mxarrba u f'PM, ara sezzjoni 5.1.

Għall-użu ta' fotokoagulazzjoni bil-lejżer flimkien ma' Ximluci f'DME u BRVO, ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1.

Fi studji kliniċi għat-trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba DME, ir-riżultat rigward l-akutezza tal-vista jew il-ħxuna tas-sottokamp ċentrali tar-retina (CSFT - *central retinal subfield thickness*) f'pazjenti trattati b'ranibizumab ma kienx affettwat minn trattament flimkien ma' thiazolidinediones.

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

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fin-nisa

Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt it-trattament.

#### Tqala

Għal ranibizumab m'hemmx *data* dwar l-użu waqt it-tqala. Studji fuq xadini cynomolgus ma urewx effetti diretti jew indiretti tossiċi fuq it-tqala jew l-iżvilupp tal-embriju/fetu (ara sezzjoni 5.3). L-esponiment sistemiku għal ranibizumab huwa baxx wara li jingħata fl-ghajn, iżda minhabba l-mekkanizmu ta' kif jaħdem, ranibizumab għandu jitqies bħala possibbilment teratoġeniku u tossiku għall-embriju/fetu. Għaldaqstant ranibizumab m'għandux jintuza waqt it-tqala hliet meta l-benefiċċju ma jkunx jgħeleb ir-riskju għal fetu. F'każ ta' nisa li jixtiequ jgħorġu tqal u li ngħataw trattament b'ranibizumab, huwa rakkomandat li jistennew għallinqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' ranibizumab qabel ma jnisslu tarbija.

## Treddigh

Mhux maghruf jekk ranibizumab jigix eliminat mill-halib tas-sider tal-bniedem. It-treddigh mhux rakkomandat waqt li jkun qed jintuza Ximluci.

## Fertilità

Ma hemm l-ebda *data* disponibbli dwar il-fertilità.

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

Il-proċedura tat-trattament tista' tikkawża disturbi tal-mument fil-vista, li jistgħu jeffettwaw il-hila biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti li jkollhom dawn is-sinjali m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni sakemm jgħaddu dawn id-disturbi.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-biċċa l-kbira tar-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati wara l-għoti ta' ranibizumab huma marbuta mal-proċedura tal-injezzjoni ġol-vitriju.

L-aktar reazzjonijiet avversi okulari li ġew irrappurtati b'mod frekwenti wara injezzjoni ta' ranibizumab huma: uġiġh fl-għajjn, iperimja okulari, zieda fil-pressure ta' ġol-għajjn, vitrite, qluġh tal-vitriju, emorraġija mir-retina, disturb fil-vista, ħjut fil-vitriju, emorraġija mill-konguntiva, irritazzjoni fl-għajjn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-għajjn, zieda fid-dmugh, blefarite, għajjn xotta u ħakk fl-għajjn.

L-aktar reazzjonijiet avversi mhux okulari li ġew irrappurtati b'mod frekwenti huma uġiġh ta' ras, nażofaringite u artralġja.

Reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod anqas frekwenti, iżda li kienu aktar serji, jinkludu endoftalmite, telf tad-dawl, qluġh tar-retina, tiċrita fir-retina u katarretta trawmatika jatroġenika (ara sezzjoni 4.4).

Ir-reazzjonijiet avversi li nħassu wara l-għoti ta' ranibizumab fil-provi kliniċi huma mqassra fit-tabella hawn taht.

#### Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella<sup>#</sup>

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont il-klassifika tas-sistema tal-organi u l-frekwenza billi ntużat il-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu f'ordni skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
<i>Komuni hafna</i>	Nażofaringite
<i>Komuni</i>	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
<i>Komuni</i>	Anemija
Disturbi fis-sistema immuni	
<i>Komuni</i>	Sensittività eċċessiva

Disturbi psikjatriċi	
<i>Komuni</i>	Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	
<i>Komuni ħafna</i>	Ugħigh ta' ras
Disturbi fl-ghajnejn	
<i>Komuni ħafna</i>	Vitrite, qluġh tal-vitriju, emorraġija tar-retina, disturbi tal-vista, uġigh fl-ghajn, ħjut fil-vitriju, emorraġija tal-kongunktiva, irritazzjoni fl-ghajn, sensazzjoni ta' korpi barranin fl-ghajn, żieda fid-dmugħ, blefarite, ghajn xotta, iperimja fl-ghajn, ħakk fl-ghajn.
<i>Komuni</i>	Deġenerazzjoni tar-retina, disturbi fir-retina, qluġh tar-retina, tiċrit tar-retina, qluġh tal-epitilju pigmentat tar-retina, tiċrit tal-epitilju pigmentat tar-retina, akutezza mnaqqsa tal-vista, emorraġija tal-vitriju, disturbi tal-vitriju, uvejite, irite, iridoċiklite, katarretta, katarretta sottokapsulari, il-kapsula posterjuri ssir opaka, keratite <i>punctuate</i> , brix tal-kornea, vampa tal-kavità anterjuri, vista mċajpra, emorraġija fis-sit tal-injezzjoni, emorraġija tal-ghajn, kongunktivite, kongunktivite allergika, taħmiġ ta' l-ghajn, fotopsja, fotofobja, skomfort fl-ghajn, edima ta' tebqet l-ghajn, uġigh ta' tebqet l-ghajn, iperimja fil-kongunktiva.
<i>Mhux komuni</i>	Telf tad-dawl, endoftalmite, <i>hypopyon</i> , <i>hyphaema</i> , keratopatija, adeżjoni tal-iris, depożiti fil-korneja, edima tal-korneja, <i>striae</i> fil-korneja,



	uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sensazzjoni mhux normali fl-ġhajj, irritazzjoni ta' tebqet l-ġhajj.
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
<i>Komuni</i>	Sogħla
Disturbi gastro-intestinali	
<i>Komuni</i>	Tqalligh
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
<i>Komuni</i>	Reazzjonijiet allergiċi (raxx, urtikarja, ħakk, eritema)
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
<i>Komuni hafna</i>	Artralġja
Investigazzjonijiet	
<i>Komuni hafna</i>	Żieda fil-pressjoni intraokulari

# Reazzjonijiet avversi kienu ddefiniti bħala każijiet avversi (f' tal-anqas 0.5 punteġġi ta' perċentwal tal-pazjenti) li seħħew b'rata oġhla (mill-anqas 2 punteġġi ta' perċentwal) f' pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b' Ximluci 0.5 mg milli f' dawk li kienu qed jirċievu t-trattament ta' kontroll (trattament falza jew verteporfin PDT).

\* osservata biss fil-popolazzjoni DME

#### Reazzjonijiet avversi relatati mal-prodott u l-klassi

Fl-istudji tal-faży III ta' AMD mxarrba, il-frekwenza globali ta' emorragji mhux okulari, każ avvers li jista' jkun li għandu x'jaqsam mal-impediment ta' VEGF (fattur ta' tkabbir tal-endotelju vaskulari) sistemiku, żdiedet kemmxejn fil-pazjenti ttrattatib' ranibizumab. Madankollu, ma kienx hemm mudell konsistenti fost l-emorragji differenti. Hemm riskju teoretiku ta' każijiet tromboemboliċi tal-arterji, fosthom puplesija u infart mijokardjali, wara l-użu ġol-vitriju ta' impedituri VEGF. Rata ta' inċidenza baxxa ta' każijiet tromboemboliċi tal-arterji kienet osservata fil-provi kliniċi ta' ranibizumab f' pazjenti b' AMD, DME, PDR, RVO u CNV u ma kien hemm l-ebda differenzi kbar bejn il-gruppi ttrattatib' ranibizumab meta mqabbla ma' dawk ikkontrollati.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

#### **4.9 Doża eċċessiva**

Każijiet ta' doża eċċessiva mogħtija bi żball kienu rrapportati minn studji kliniċi f' AMD mxarrba u taġhrif ta' wara t-tqegħid fis-suq. Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' dawn il-każijiet irrapportati kienu zieda fil-pressjoni ta' ġo l-ġhajj, telf ta' dawl għaddieni, tnaqqis fl-akutezza tal-vista, edima fil-kornea, uġiġh fil-kornea u wġiġh fl-ġhajj. Jekk tingħata doża eċċessiva, il-pressjoni ta' ġo l-ġhajj għandha tinżamm taħt osservazzjoni u tiġi kkurata, jekk jitqies meħtieġ mit-tabib li jkun hemm.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Oftalmologiċi, aġenti kontra neo-vaskularizzazzjoni, Kodiċi ATC: S01LA04

Ximluci huwa prodott mediċinali bijosimili. Informazzjoni dettaljata hija disponibbli fuq il-websajt tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

## Mekkanizmu ta' azzjoni

Ranizumab huwa framment ta' antikorp rikombinat għall-bniedem immirat kontra l-fattur A (VEGF-A) ta' tkabbir endotiljali vaskulari tal-bniedem. Tehel b'affinità kbira ma' l-iżoformi VEGF-A (e.ż. VEGF<sub>110</sub>, VEGF<sub>121</sub> u VEGF<sub>165</sub>), u b'hekk ma thallix VEGF-A jehel mar-riċetturi tiegħu VEGFR-1 u VEGFR-2. Meta VEGF-A jehel mar-riċetturi tiegħu, ikun hemm proliferazzjoni taċ-ċelluli endotiljali u neovaskularizzazzjoni kif ukoll tnixxija vaskulari, li kollha kemm huma hu maħsub li jikkontribwixxu għall-avvanz tal-forma neovaskulari tad-degenerazzjoni makulari relatata ma' l-età, mijopija patoloġika u CNV jew ma' indeboliment tal-vista kkawżat jew minn, edima makulari dijabetika jew minn edima makulari sekondarja għal RVO fl-adulti.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### Trattament ta' AMD mxarrba

F'AMD mxarrba, is-sigurtà klinika u l-effikaċja ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji kontrollati b'mod falz jew b'mod attiv li damu għaddejjin 24 xahar, *double masked*, randomized f'pazjenti b'AMD neovaskulari. Total ta' 1,323 pazjent (879 attivi u 444 kontroll) kienu reklutati f'dawn l-istudji.

Fl-istudju FVF2598g (MARINA), 716-il pazjent bi griehi minimament klassiċi jew okkulti minghajr komponent klassiku kienu rrandomizzati skont proporzjon ta' 1:1:1 biex jinghataw injezzjonijiet kull xahar ta' ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg jew sham.

Fi studju FVF2587g (ANCHOR), 423 pazjent bi griehi fil-parti l-kbira CNV klassiċi kienu rrandomizzati skont proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu ranibizumab 0.3 mg kull xahar, ranibizumab 0.5 mg kull xahar jew verteporfin PDT (fil-linja bazi u kull 3 xhur minn hemm '1 quddiem jekk anġjografija bil-fluorescein kienet turi tnixxija vaskulari persistentijew rikurrenti).

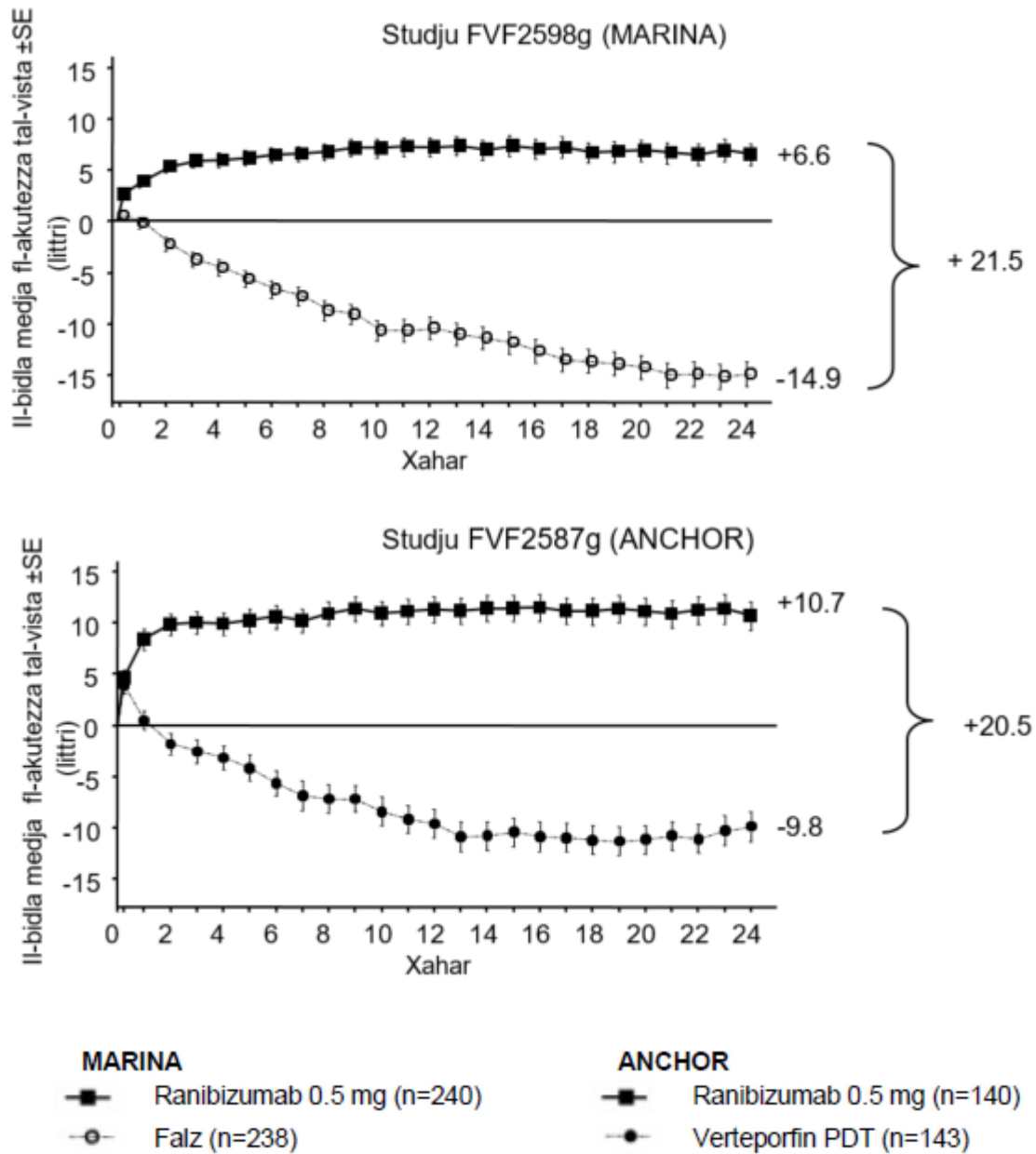
Tabella 1 u Figura 1 qed jipprezentaw fil-qosor il-kejl tal-kisbiet ewlenin.

**Tabella 1 Kisbiet ma' Xahar 12 u Xahar 24 fl-istudju FVF2598g (MARINA) u FVF2587g (ANCHOR)**

Kejl tal-kisba	Xahar	FVF2598g (MARINA)		FVF2587g (ANCHOR)	
		Placebo (n=238)	Ranibizumab 0.5 mg (n=240)	Verteporfin PDT (n=143)	Ranibizumab 0.5 mg (n=140)
Telf ta' <15 ittri fl-akutezza tal-vista (%) <sup>a</sup> (żamma tal-vista, <i>endpoint</i> primarju)	Xahar 12	62%	95%	64%	96%
	Xahar 24	53%	90%	66%	90%
Żieda ta' ≥ 15 ittri fl-akutezza tal-vista (%) <sup>a</sup>	Xahar 12	5%	34%	6%	40%
	Xahar 24	4%	33%	6%	41%
Il-medja tal-bidla fl-akutezza tal-vista (ittri) (SD) <sup>a</sup>	Xahar 12	-10.5 (16.6)	+7.2 (14.4)	-9.5 (16.4)	+11.3 (14.6)
	Xahar 24	-14.9 (18.7)	+6.6 (16.5)	-9.8 (17.6)	+10.7 (16.5)

<sup>a</sup> p<0.01

**Figura 1** Il-bidla medja fl-akutezza tal-vista mil-linja bażi sal-24 Xahar fl-istudju FVF2598g (MARINA) u fl-istudju FVF2587g (ANCHOR)



Riżultati miż-żewġ provi indikaw li trattament b'ranibizumab li titkompla tista' tkun ukoll ta' benefiċċju f'pazjenti li tilfu  $\geq 15$ -il ittra fl-akutezza tal-vista bl-aħjar mod li tista' tkun korretta (BCVA) fl-ewwel sena ta' trattament .

Kienu osservati benefiċċji sinjifikanti statistikament fil-funzjoni viżwali rrapportati mill-pazjenti kemm fil-MARINA u anke fl-ANCHOR meta mogħtija trattament b'ranibizumab meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll skont kif imkejjet mill-NEI VFQ-25.

Fi studju FVF3192g (PIER), 184 pazjent bil-forom kollha ta' AMD neovaskulari kienu rrandomizzati skont proporzjon ta' 1:1:1 biex jingħataw ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg, jew injezzjonijiet foloz darba fix-xahar għal tliet dozi wara xulxin, segwit b'doża kull 3 xhur. Mix-Xahar 14 tal-istudju, pazjenti trattati b'mod falz thallew jingħataw ranibizumab u mid-19-il Xahar, trattament aktar frekwenti saret possibbli. Il-pazjenti li kienu trattati b'ranibizumab f'PIER irċevew medja ta' 10 kuri shaħ.

Wara żieda inizzjali fl-akutezza tal-vista (wara dożaġġi mogħtija darba f'xahar), bhala medja, l-akutezza tal-vista tal-pazjenti marret għall-agħar b'għoti ta' doża kull tliet xhur, u marret lura għal dak li kienet fil-linja bażi mat-12-il Xahar u dan l-effett kien essenzjalment miżmum fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti li ngħataw ranibizumab (82%) fix-Xahar 24. *Data* limitata minn individwi mogħtija trattament falza li aktar tard irċewew ranibizumab issuggeriet li trattament li tinbeda kmieni tista' tkun assoċjata ma' l-ppriservar aħjar tal-akutezza tal-vista.

*Data* minn żewġ studji (MONT BLANC, BPD952A2308 u DENALI, BPD952A2309) li saru wara li l-prodott ġie approvat ikkonfermat l-effikaċja ta' ranibizumab imma ma wrietx effetti addizzjonali b'għoti ta' verteporfin (Visudyne PDT) flimkien ma' ranibizumab meta tqabblat ma' terapija b'ranibizumab waħdu.

#### Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba CNV sekondarja għall-PM

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-vista minhabba CNV għall-PM ġew evalwati skont *data* miksuba tul 12-il xahar waqt studju pivotali kkontrollat, *double-masked* F2301 (RADIANCE). F'dan l-istudju 277 pazjent kienu randomizzati fil-proporzjon ta' 2:2:1 fil-gruppi li ġejjin:

- Grupp I (ranibizumab 0.5 mg, reġim tad-doża mfassal skont il-kriterji ta' "stabbiltà" definiti bhala ebda bidla fil-BCVA mqabbel maż-żewġ evalwazzjonijiet fix-xahar li saru qabel).
- Grupp II (ranibizumab 0.5 mg, reġim tad-doża mfassal skont il-kriterji ta' "attività tal-marda" definiti bhala riżultat tal-indeboliment tal-vista minhabba fluwidu intra- jew sottoretinali jew hrug' attiv minhabba l-ferita tas-CNV kif evalwata bit-tomografija ta' koerenza ottika u/jew anġjografija floroxxenti).
- Grupp III (vPDT – il-pazjenti thallew jingħataw trattament b'ranibizumab mit-3 Xahar).

Fi Grupp II, li hu l-pożoloġija rrakkomandata (ara sezzjoni 4.2), 50.9% tal-pazjenti kellhom bżonn injezzjoni waħda jew tnejn, 34.5% kellhom bżonn bejn 3 u 4 injezzjonijiet u 14.7% kellhom bżonn bejn 6 u 12-il injezzjoni tul il-perjodu ta' studju ta' 12-il xahar. 62.9% tal-pazjenti fi Grupp II ma kellhomx bżonn injezzjonijiet fit-tieni 6 xhur tal-istudju.

Ir-riżultati ewlenin minn RADIANCE jinsabu mqassra f'Tabella 2 u f'Figura 2.

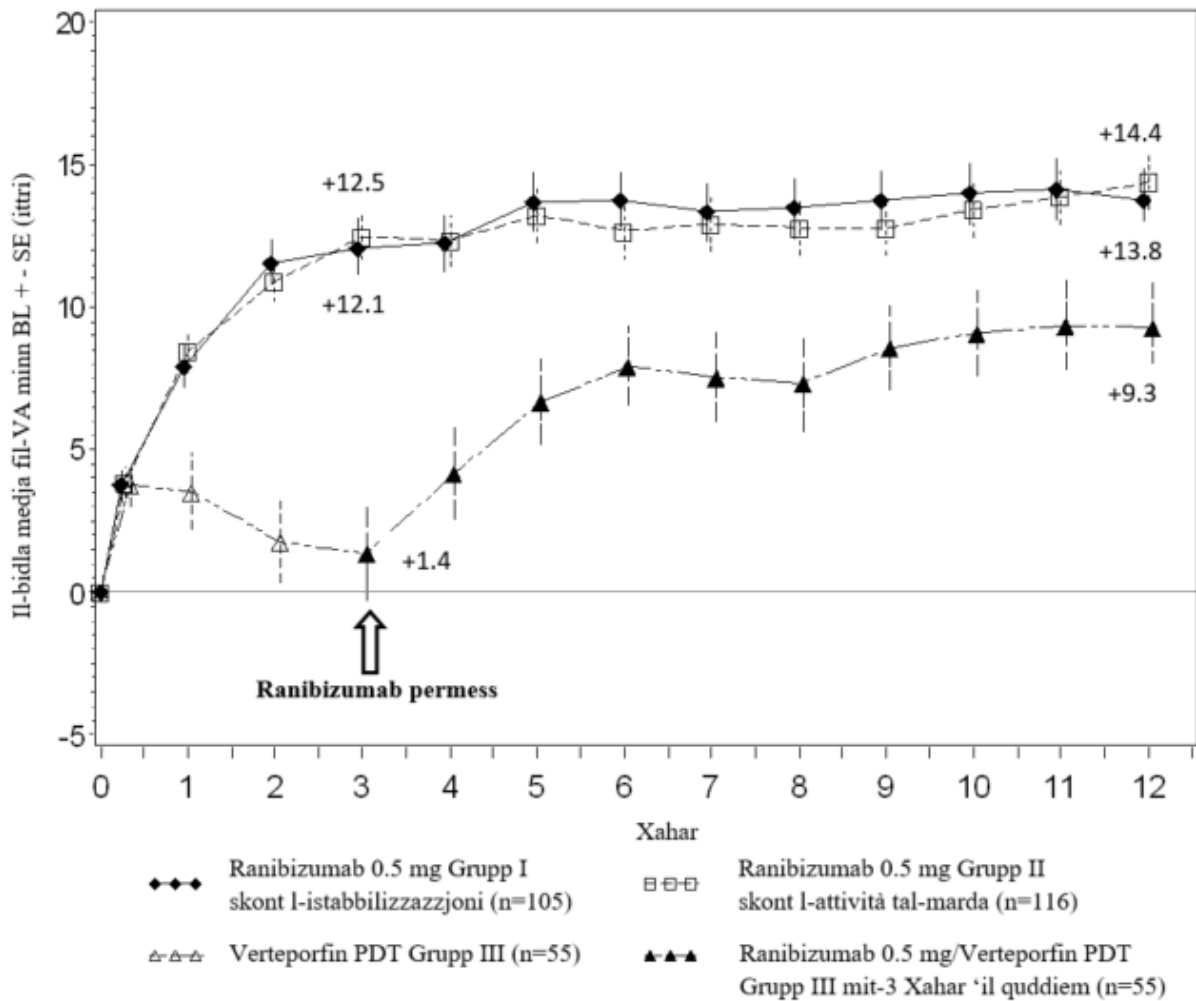
**Tabella 2**      **Riżultati fit-3 u fit-12-il Xahar (RADIANCE)**

	<b>Grupp I Ranibizumab 0.5 mg “stabbiltà viżwali” (n=105)</b>	<b>Grupp II Ranibizumab 0.5 mg “attività tal- marda” (n=116)</b>	<b>Grupp III vPDT<sup>b</sup> (n=55)</b>
<b>Xahar 3</b>			
Il-medja medjana tal-bidla BCVA mill- 1 Xahar sat-3 Xahar imqabbla mal-linja bażi <sup>a</sup> (ittri)	+10.5	+10.6	+2.2
Proporzjoni ta' pazjenti li kisbu: ≥15-il ittra, jew laħqu ≥84 ittra fil-BCVA	38.1%	43.1%	14.5%
<b>Xahar 12</b>			
Għadd ta' injezzjonijiet sat-12-il Xahar:			
Medja	4.6	3.5	N/A
Medjan	4.0	2.5	N/A
Il-medja medjana tal-bidla BCVA mill- 1 Xahar sat-12-il Xahar imqabbla mal-linja bażi (ittri)	+12.8	+12.5	N/A
Proporzjoni ta' pazjenti li kisbu: ≥15-il ittra, jew laħqu ≥84 ittra fil-BCVA	53.3%	51.7%	N/A

<sup>a</sup> p<0.00001 imqabbel mal-kontroll vPDT

<sup>b</sup> Kontroll komparattiv sat-3 Xahar. Pazjenti randomizzati għall-vPDT thallew jirċievu trattament b'ranibizumab sa mit-3 Xahar (fi Grupp III, 38 pazjent irċeview ranibizumab sa mit-3 Xahar)

**Figura 2 Il-bidla medja mil-linja bazi tal-BCVA matul iż-żmien sat-12-il Xahar**



It-titjib fil-vista kien akkumpanjat bi tnaqqis fil-ħxuna tar-retina ċentrali.

Kienu osservati rapporti ta' benefiċċju minn pazjenti fil-grupp mogħti ranibizumab imqabbel mal-vPDT (valur-p <0.05) skont it-termini ta' titjib fl-iskor kompost u f'bosta sottoskali (vista ġenerali, attivitajiet mill-viċin, saħħa mentali u dipendenza) tan-NEI VFQ-25.

Trattament ta' indeboliment tal-vista minħabba CNV (lil hinn minn dik sekondarja għall-PM u AMD imxarrba)

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-vista minħabba CNV ġew evalwati skont *data* miksuba tul 12-il xahar waqt studju pivotali kkontrollat bix-sham, double-masked G2301 (MINERVA). F'dan l-istudju 178 pazjent adult kienu randomizzati fil-proporzjon ta' 2:1 biex jingħataw:

- ranibizumab 0.5 mg fil-linja bazi, segwiti b'reġim ta' trattament individwalizzat skont l-attività tal-marda kif ġie evalwat bl-akutezza tal-vista' u/ jew parametri anatomiċi (eżempju indeboliment VA, intr- jew sottoretinali, emorraġiji jew tnixxija;
- injezzjoni tax-sham fil-linja bazi, segwiti b'reġim ta' trattament individwalizzat skont l-attività tal-marda.

Fit-2 Xahar, il-pazjenti kollha ngħataw trattament *open-label* b'ranibizumab skont kif meħtieġ.

Ir-riżultati ewlenin minn MINERVA jinsabu mqassra f'Tabella 3 u f'Figura 3. Titjib fil-vista' kien osservat u akkumpanjat bi tnaqqis fil-ħxuna tas-sottokamp ċentrali fuq perjodu ta' 12 -il xahar.

Il-medja ta' injezzjonijiet li nghataw fi 12-il xahar kien ta' 5.8 fil-grupp tar-ranibizumab kontra 5.4 fil-pazjenti fil-grupp *sham* li kienu eligibbli biex jirċievu ranibizumab mit-2 xahar il-quddiem. Fil-grupp *sham* 7 minn 59 pazjent ma rċevew l-ebda trattamanet b'ranibizumab fl-ghajn tal-istudju waqt il-perjodu ta' 12 il xahar.

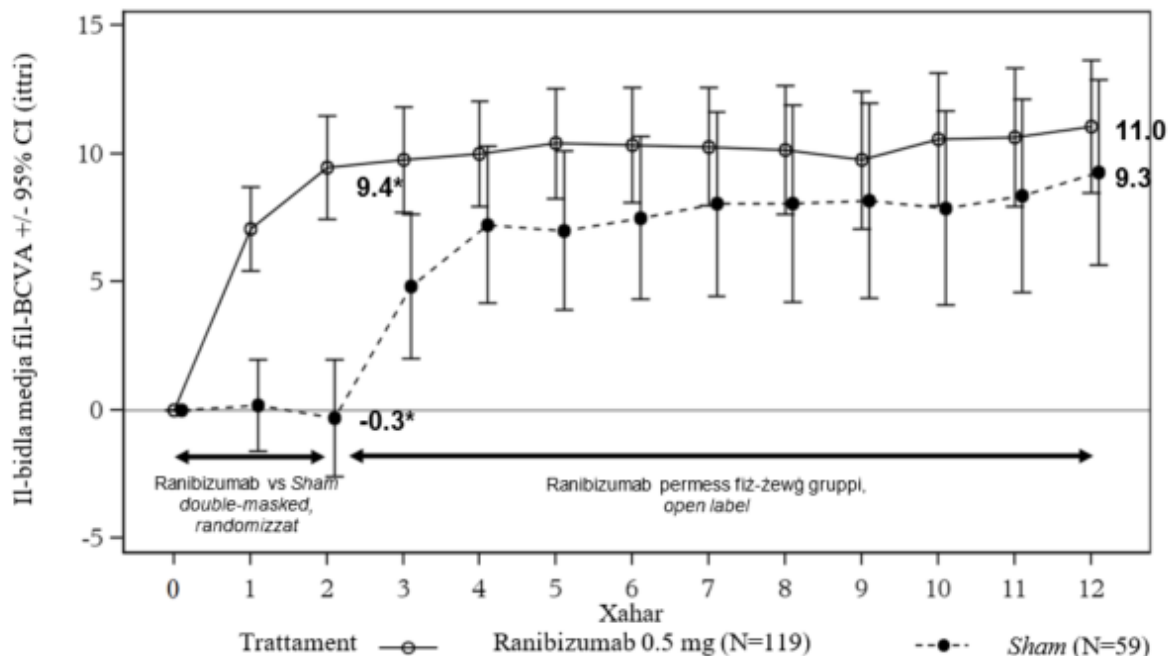
**Tabella 3 Rizultati fit-2 Xahar (MINERVA)**

	<b>Ranibizumab 0.5 mg (n=119)</b>	<b>Sham (n=59)</b>
Bidla medja fil-BCVA mil-linja bażi sat-2 Xahar <sup>a</sup>	9.5 ittri	-0.4 ittri
Pazjenti li kisbu ≥15-il ittra mil-linja bażi jew li laħqu 84 ittra fit-2 Xahar	31.4%	12.3%
Pazjenti li ma tilfux >15-il ittra mil-linja bażi fit-2 Xahar	99.2%	94.7%
Tnaqqis fis-CSFT <sup>b</sup> mil-linja bażi fit-2 Xahar <sup>a</sup>	77 μm	-9.8 μm

<sup>a</sup> Tqabbil minn naħa waħda p<0.001 mal-kontroll bix-*sham*

<sup>b</sup> CSFT – ħxuna tas-sottokamp tar-retina ċentrali

**Figura 3 Il-bidla medja mil-linja bażi tal-BCVA matul iż-żmien sat-12-il Xahar (MINERVA)**



\* Il-medja osservata tal-BCVA tista' tvarja mill-Anqas Medja tal-Kwadri tal-BCVA (applikabli biss fit-2 Xahar)

Meta ranibizumab jitqabbel kontra l-kontroll b'*sham* fit-2 Xahar, kien osservat effett konsistenti fit-trattament kemm b'mod ġenerali u anke fost is-sottogruppi fl-aetjoloġija fil-linja bażi.

**Tabella 4 L-effett ġenerali b'mod ġenerali u fis-sottogrupperi fl-aetijologija fil-linja bażi**

<b>L-aetijologija b'mod ġenerali u skont il-linja bażi</b>	<b>L-effett tat-trattament imqabbel ma' sham [ittri]</b>	<b>L-ghadd ta' pazjenti [n] (trattament +sham)</b>
B'mod ġenerali	9.9	178
Strixxi angijojdi	14.6	27
Retinokorojdotopija postinfjammatorja	6.5	28
Korijoretinopatija seroża ċentrali	5.0	23
Korijoretinopatija idjopatika	11.4	63
Aetijologiji mħallta <sup>a</sup>	10.6	37

<sup>a</sup> tinkludi aetijologiji differenti li jseħħu bi frekwenza baxxa mhux inkluzi f'sottogrupperi oħrajn

Fl-istudju pivotali G2301 (MINERVA), hames pazjenti adolexxenti li kellhom bejn 12 u 17-il sena b' indeboliment tal-vista sekondarju għall-CNV ingħataw trattament *open-label* b'ranibizumab 0.5 mg fil-linja bażi segwiti b'reġim ta' trattament individwalizzat bħal popolazzjoni adulta. BCVA tġiebet mil-linja bażi sa' 12-il Xahar fil-hames pazjenti kollha, fuq medda ta' 5 sa 38 ittra (medja ta' 16.6 ittri). It-titjib tal-vista kien akkumpanjat bi stabilizzazzjoni jew tnaqqis fil-hxuna tas-sottokamp ċentrali tul perjodu ta' 12-il xahar. L-ghadd medju ta' injezzjonijiet ta' ranibizumab mogħtija tul l-istudju tal-ghajn matul it-12-il xahar kien ta' 3 (medda ta' 2 sa 5). B'mod ġenerali, it-trattament b'ranibizumab kien toleranti.

Trattament għal indeboliment tal-vista minħabba DME

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ranibizumab kienu evalwati fi tliet studji randomizzati u kkontrollati għal mill-inqas 12-il xahar. Total ta' 868 pazjent (708 attivi u 160 ikkontrollati) hađu sehem f'dawn l-istudji.

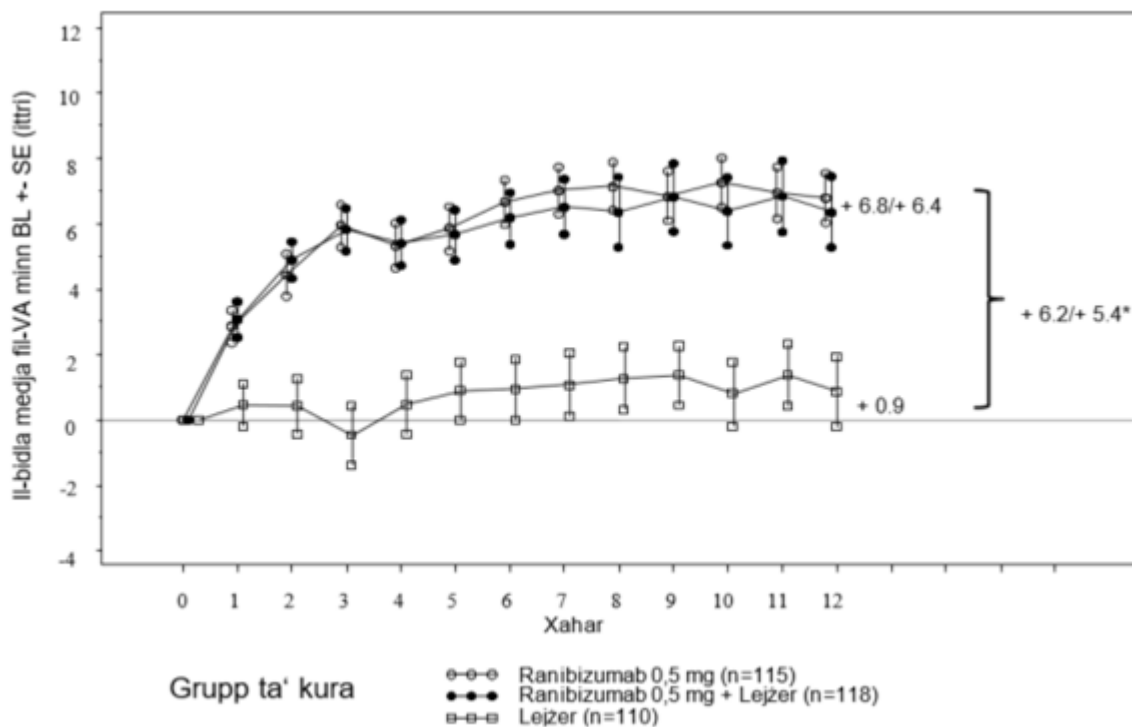
Waqt it-II fażi tal-istudju D2201 (RESOLVE), 151 pazjent kienu trattati b'ranibizumab (6mg/mL, n=51, 10 mg/mL, n=51) jew b'mod falz (n=49) permezz ta' injezzjonijiet ġol-vitriju kull xahar. Il-medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 meta mqabbel mal-linja bażi kienet ta' +7.8 (±7.72) ittri fil-pazjenti miġbura trattati b'ranibizumab (n=102) meta mqabbel ma' -0.1 (±9.77) ittri għal pazjenti fuq trattament falza; u l-bidla medja fil-BCVA f'Xahar 12 mil-linja bażi kienet ta' 10.3 (±9.1) ittri mqabbel ma' 1.4 (±14.2) ittri, b'mod rispettiv (p<0.0001 għad-differenza fit-trattament).

Fl-istudju ta' fażi III D2301 (RESTORE), 345 pazjent kienu rrandomizzati skont proporzjon ta' 1:1:1 biex jirċievu ranibizumab 0.5mg bħala monoterapija u fotokoagulazzjoni bil-lejżer sham, ranibizumab 0.5mg flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer jew injezzjoni sham u fotokoagulazzjoni bil-lejżer Mitejn u erbgħin pazjent, li qabel kienu temmew l-istudju ta' 12-il xahar RESTORE, kienu rregistrati fl-istudju ta' estensjoni open-label, b'aktar minn ċentru wieħed ta' 24 xahar (Estensjoni RESTORE). Il-pazjenti kienu trattati b'ranibizumab 0.5mg *pro re nata* (PRN) fl-istess għajn bħala l-istudju ewlieni (D2301 RESTORE).

Il-kejl tar-rizultat ewlieni huwa miġbur fil-qosor f'Tabella 5 (RESTORE u Estensjoni) u Figura 4 (RESTORE).

**Figura 4 Il-bidla medja fl-akutezza tal-vista mil-linja bażi maż-żmien fl-istudju D2301 (RESTORE)**





LB=linja baži; SE=żball standard fil-medja

\*Id-differenza fil-minimi kwadri tfisser,  $p < 0.0001/0.0004$  ibbażata fuq test ta' Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat fuq iż-żewġ nahat

L-effett wara 12-il xahar kien konsistenti fil-biċċa l-kbira tas-sottogruppi. Madankollu, individwi b'BCVA fil-linja baži  $>73$  ittra u edima makulari bi ħxuna ċentrali tar-retina  $<300 \mu\text{m}$  ma deherx li bbenefikaw minn trattament b'ranibizumab meta mqabbel ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

**Tabella 5 Rizultati f'Xahar 12 fl-istudju D2301 (RESTORE) u f'Xahar 36 fl-istudju D2301-E1 (Estensjoni RESTORE)**

Kejl tar-rizultat f'Xahar 12 meta mqabbel mal-linja baži fl-istudju D2301 (RESTORE)	Ranibizumab 0.5 mg n=115	Ranibizumab 0.5 mg + Lejżer n=118	Lejżer n=110
Medja tal-bidla medja f'BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 <sup>a</sup> (±SD)	6.1 (6.4) <sup>a</sup>	5.9 (7.9) <sup>a</sup>	0.8 (8.6)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 (±SD)	6.8 (8.3) <sup>a</sup>	6.4 (11.8) <sup>a</sup>	0.9 (11.4)
Kisba ta' ≥15 letters jew BCVA ta' ≥ 84 ittra f'Xahar 12 (%)	22.6	22.9	8.2
Għadd medju ta' injezzjonijiet (Xhur 0-11)	7.0	6.8	7.3 (sham)
Kejl tar-rizultat f'Xahar 36 imqabbel ma' D2301 (RESTORE) fil-linja baži fl-istudju D2301-E1 (Estensjoni RESTORE)	Ranibizumab minn qabel 0.5 mg n=83	Ranibizumab 0.5 mg + lejżer minn qabel n=83	Lejżer minn qabel n=74
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 24 (SD)	7.9 (9.0)	6.7 (7.9)	5.4 (9.0)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 36 (SD)	8.0 (10.1)	6.7 (9.6)	6.0 (9.4)
Kisba ta' ≥15-il ittra jew BCVA ta' ≥ 84 ittra f'Xahar 36 (%)	27.7	30.1	21.6
Għadd medju ta' injezzjonijiet (Xhur 12-35)*	6.8	6.0	6.5

<sup>a</sup>p<0.0001 għall-paragun tal-gruppi ta' ranibizumab kontra l-grupp tal-lejżer.

n f'D2301-E1 (Estensjoni RESTORE) huwa n-numru ta' pazjenti b'valur kemm fil-linja baži ta' D2301 (RESTORE) (Xahar 0) kif ukoll fil-vista ta' Xahar 36.

\* Il-proporzjon ta' pazjenti li ma kellhom bżonn ebda trattament b'ranibizumab matul il-faži ta' estensjoni kien ta' 19%, 25% u 20% fil-gruppi ta' qabel ranibizumab, qabel ranibizumab + lejżer u qabel il-lejżer, rispettivament.

Kienu osservati benefiċċji sinjifikanti statistikament irrappurtati mill-pazjenti f'bosta mill-funzjonijiet relatati mal-viżta meta mogħtija trattament b'ranibizumab (bil-lejżer jew mingħajru) imqabbla mal-grupp ta' kontroll kif imkejjet bin-NEI VFQ-25. Għal sottoskali oħrajn ta' dan il-kwestjonarju ma kienu stabbiliti ebda differenzi fit-trattament.

Il-profil tas-sigurtà fit-tul ta' ranibizumab osservat fl-istudju ta' estensjoni ta' 24 xahar huwa konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' ranibizumab.

Fl-istudju ta' faži IIIB D2304 (RETAIN), 372 pazjent kienu rrandomizzati skont il-proporzjon 1:1:1 biex jirċievu:

- ranibizumab 0.5 mg flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer fuq kors ta' trattament u estendi (TE - *treat-and-extend*),
- monoterapija ta' ranibizumab 0.5 mg fuq kors ta' TE,
- monoterapija ta' ranibizumab 0.5 mg fuq kors PRN.

Fil-gruppi kollha, ranibizumab ingħata kull xahar sakemm BCVA kienet stabbli għal mill-inqas tliet valutazzjonijiet konsekuttivi ta' kull xahar. Fuq TE, ranibizumab ingħata bhala trattament f'intervalli ta' 2-3 xhur. Fil-gruppi kollha, trattament ta' kull xahar inbdiet mill-ġdid wara tnaqqis f'BCVA minhabba progressjoni ta' DME u tkomplet sakemm reġghet intlahqet BCVA stabbli.

In-numru ta' visti ta' trattament ipprogrammati wara l-ewwel 3 injezzjonijiet, kienu 13 u 20 għall-korsijiet TE u PRN, rispettivament. Biż-żewġ korsijiet TE, aktar minn 70% tal-pazjenti kienu kapaci jzommu l-BCVA tagħhom bi frekwenza medja ta' visti ta' ≥ xahrejn.

Il-kejl tar-rizultat ewlieni huwa miġbur fil-qosor f' Tabella 6.

**Tabella 6**      **Riżultati fl-istudju D2304 (RETAIN)**

Kejl tar-rizultat imqabbel mal-linja bażi	Ranibizumab 0.5 mg + lejżer TE n=117	Ranibizumab 0.5 mg TE waħdu n=125	Ranibizumab 0.5 mg PRN n=117
Medja tal-bidla medja f' BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 (SD)	5.9 (5.5) <sup>a</sup>	6.1 (5.7) <sup>a</sup>	6.2 (6.0)
Medja tal-bidla medja f' BCVA minn Xahar 1 sa Xahar 12 (SD)	6.8 (6.0)	6.6 (7.1)	7.0 (6.4)
Bidla medja f' BCVA f' Xahar 24 (SD)	8.3 (8.1)	6.5 (10.9)	8.1 (8.5)
Kisba ta' $\geq 15$ -il ittra jew BCVA ta' $\geq 84$ ittra f' Xahar 24 (%)	25.6	28.0	30.8
Għadd medju ta' injezzjonijiet (xhur 0-23)	12.4	12.8	10.7

<sup>a</sup>p<0.0001 għall-valutazzjoni ta' nuqqas ta' inferjorità għal PRN

Fi studji dwar DME, it-titjib f' BCVA kien akkumpanjat minn tnaqqis maż-zmien f' CSFT medja fil-gruppi kollha ta' trattament.

#### Trattament tal-PDR

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f' pazjenti b' PDR kienu evalwati bi Protocol S li evalwa t-trattament b' ranibizumab 0.5 mg permezz ta' injezzjonijiet fil-vitriju mqabbel ma' fotokoagulazzjoni panretinali (PRP). L-endpoint primarju kien it-tibdil fil-medja tal-akutezza tal-vista fit-tieni sena. Barra minn hekk, it-tibdil fil-gravità tar-retinopatija dijabetika (DR) kien evalwat skont ritratti tal-parti fonda tal-għajn billi ntuza l-puntegġ tal-gravità tad-DR (DRSS).

Il-Protocol S kien studju multiċentriku, randomizzat, ikkontrollat bl-attiv, b' assenjazzjoni parallela, mhux inferjoritarju f' fażi III li fih 305 pazjenti (394 għajn studjati) b' PDR b' DME jew le meta msieħba fil-linja bażi. L-istudju qabbel ranibizumab 0.5 mg permezz ta' injezzjonijiet fil-vitriju ma' trattament standard b' PRP. Total ta' 191 għajn (48.5%) kienu randomizzati għal ranibizumab 0.5 mg u 203 għajnejn (51.5%) kienu randomizzati għal PRP. Total ta' 88 għajn (22.3%) kellhom DME fil-linja bażi: 42 (22.0%) u 46 (22.7%) għajn fil-gruppi mogħtija ranibizumab u PRP, rispettivament.

F'dan l-istudju, it-tibdil fil-medja tal-akutezza tal-vista fit-tieni sena kien ta' +2.7 ittri fil-grupp mogħti ranibizumab imqabbel ma' -0.7 ittri fil-grupp mogħti PRP. Id-differenza fil-medja tal-anqas kwadru kienet ta' 3.5 ittri (95% CI: [0.2 sa 6.7]).

Fl-ewwel sena, 41.8% tal-għajnejn esperjenzaw titjib ta'  $\geq 2$  livelli fid-DRSS meta ttrattati b' ranibizumab (n=189) imqabbel ma' 14.6% tal-għajnejn ittrattati b' PRP (n=199). Id-differenza stmata bejn ranibizumab u l-lejżer kienet ta' 27.4% (95% CI: [18.9, 35.9]).

**Tabella 7 DRSS imtejjeb jew li mar għall-agħar b'  $\geq 2$  jew  $\geq 3$  livelli fl-1 sena fil-Protocol S (Metodu LOCF)**

Bidla fil-kategorizzazzjoni mil-linja bażi	Protocol S		
	Ranibizumab 0.5 mg (N=189)	PRP (N=199)	Differenza fil-proporzjon (%), CI
titjib b' $\geq 2$ livelli			
n (%)	79 (41.8%)	29 (14.6%)	27.4 (18.9, 35.9)
titjib b' $\geq 3$ livelli			
n (%)	54 (28.6%)	6 (3.0%)	25.7 (18.9, 32.6)
aggravazzjoni b' $\geq 2$ livelli			
n (%)	3 (1.6%)	23 (11.6%)	-9.9 (-14.7, -5.2)
aggravazzjoni bi $\geq 3$ livelli			
n (%)	1 (0.5%)	8 (4.0%)	-3.4 (-6.3, -0.5)
DRSS = punteġġ fil-gravità tar-retinopatija dijabetika, n = għadd ta' pazjenti li ssodisfaw il-kundizzjoni dakinhar tal-vista, N = l-għadd totali ta' għajnejn fl-istudju.			

Fl-ewwel sena fil-grupp ittrattat b'ranibizumab f'Protocol S, it-titjib ta'  $\geq 2$  livelli fid-DRSS kien konsistenti f'għajnejn mingħajr DME (39.9%) u b'DME fil-linja bażi (48.8%).

Analzi tad-*data* tat-tieni sena minn Protocol S uriet li 42.3% (n=80) tal-għajnejn fil-grupp ittrattat b'ranibizumab kien hemm titjib ta'  $\geq 2$  livelli fid-DRSS mil-linja bażi mqabbel mat-23.1% (n=46) tal-għajnejn fil-grupp b'PRP. Fil-grupp ittrattat b'ranibizumab, kien osservat titjib fid-DRSS mil-linja bażi ta'  $\geq 2$  livelli fost 58.5% (n=24) tal-għajnejn b'DME fil-linja bażi u fost 37.8% (n=56) tal-għajnejn mingħajr DME.

Id-DRSS ġie wkoll evalwat fi tliet studji DME separati ta' fażi III kkontrollati b'mod attiv (ranibizumab 0.5 mg PRN vs lejżer) li inkludew total ta' 875 pazjent, li madwar 75% minnhom kienu ta' oriġini Asjatika. F'meta-analizi ta' dawn l-istudji, 48.4% tat-315-il pazjent b'punteġġi DRSS gradabbli fis-sottogrupp ta' pazjenti b'DR mhux proliferattiva moderatament severa (NPDR) jew aghar fil-linja bażi esperjenzaw titjib  $\geq 2$  stadji fid-DRSS wara 12-il Xahar meta ttrattati b'ranibizumab (n=192) meta mqabbla ma' 14.6% tal-pazjenti ttrattati bil-lejżer (n=123). Id-differenza stmata bejn ranibizumab u l-lejżer kienet ta' 29.9% (95% CI: [20.0, 39.7]). Fl-405 pazjenti gradabbli ta' DRSS b'NPDR moderata jew ahjar, ġie osservat titjib fid-DRSS ta'  $\geq 2$  stadji f'1.4% u 0.9% tal-gruppi ta' ranibizumab u lejżer, rispettivament.

#### Trattament ta' indeboliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal RVO

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal RVO ġew ivvalutati fi studji kkontrollati, double-masked, randomizzati BRAVO u CRUISE li ingaġġaw pazjenti b'BRVO (n=397) u b'CRVO (n=392), rispettivament. Fiż-żewġ studji, il-pazjenti ngħataw jew 0.3 mg jew 0.5 mg ranibizumab jew injezzjonijiet ta' sham. Wara 6 xhur, pazjenti fil-fergħa kkontrollata b'sham ingħataw 0.5 mg ranibizumab.

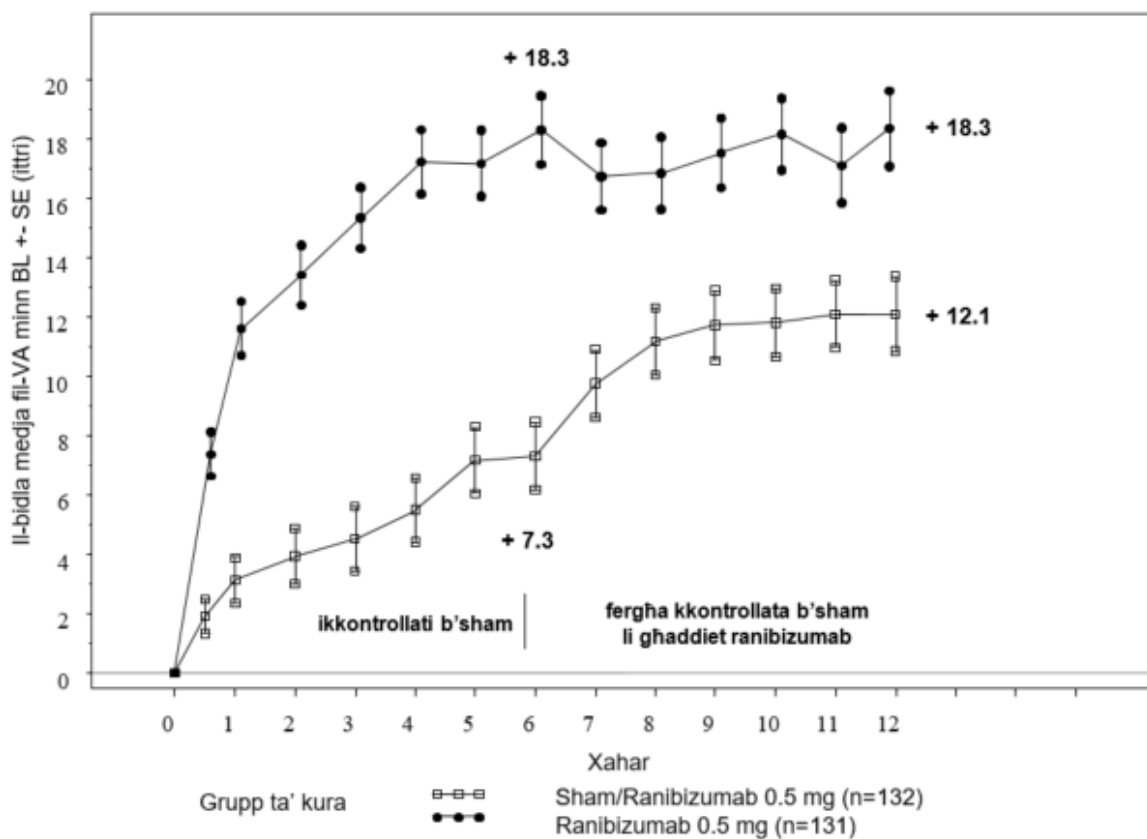
Il-kejl tar-riżultati ewlenin minn BRAVO u CRUISE qed jidhru fil-qosor f'Tabella 8 u f'Figura 5 u 6.

**Tabella 8** Rizultati f'Xahar 6 u 12 (BRAVO u CRUISE)

	BRAVO		CRUISE	
	Sham/Ranibizuam 0.5 mg (n=132)	Ranibizuam 0.5 mg (n=131)	Sham/Ranibizuam 0.5 mg (n=130)	Ranibizuam 0.5 mg (n=130)
Bidja medja fl-akutezza tal-vista f'Xahar 6 <sup>a</sup> (ittri) SD (endpoint primarju)	7.3 (13.0)	18.3 (13.2)	0.8 (16.2)	14.9 (13.2)
Bidla medja f'BCVA f'Xahar 12 (ittri) SD	12.1 (14.4)	18.3 (14.6)	7.3 (15.9)	13.9 (14.2)
Kisba ta' ≥15-il ittra fl-akutezza tal-vista f'Xahar 6 <sup>a</sup> (%)	28.8	61.1	16.9	47.7
Kisba ta' ≥15-il ittra fl-akutezza tal-vista f'Xahar 12 (%)	43.9	60.3	33.1	50.8
Proporzjon (%) mogħtija salvatagġ bil-lejżer matul 12-il xahar	61.4	34.4	NA	NA

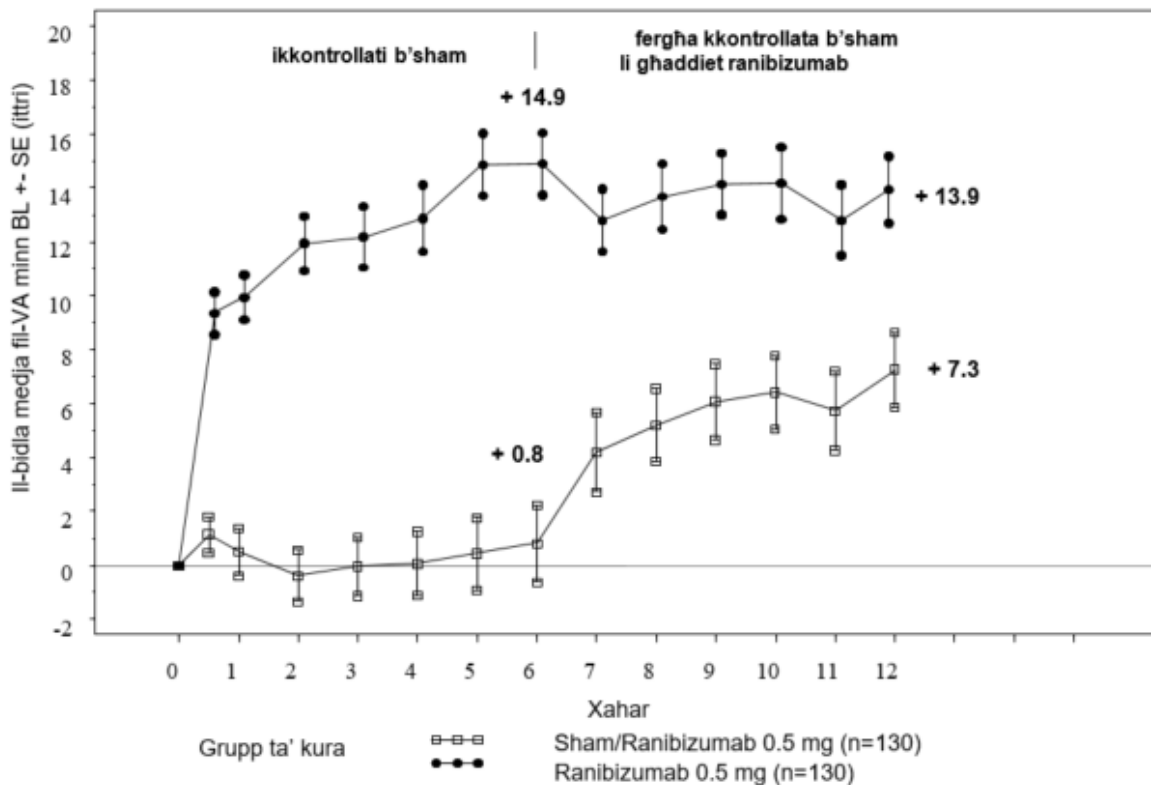
<sup>a</sup>p<0.0001 għaż-żewġ studji

**Figura 5** Il-bidla medja minn BCVA tal-linja bażi maż-żmien sa Xahar 6 u Xahar 12 (BRAVO)



LB=linja bażi; SE=2ball standard fil-medja

**Figura 6 Il-bidla medja minn BCVA tal-linja baži maż-żmien sa Xahar 6 u Xahar 12 (CRUISE)**



LB=linja baži; SE=żball standard fil-medja

Fiz-żewġ studji, it-titjib fil-vista kien akkompanjat minn tnaqqis kontinwu u sinifikanti fl-edima makulari kif imkejla mill-hxuna retinali ċentrali.

F'pazjenti b'CRVO (CRUISE u l-istudju ta' estensjoni HORIZON): Pazjenti ttrattati b'sham matul l-ewwel 6 xhur li wara ngħataw ranibizumab ma kisbux kisbiet komparabbli fil-VA sa Xahar 24 (~6 ittri) meta mqabbla ma' pazjenti ttrattati b'ranibizumab sa mill-bidu tal-istudju (~12-il ittra).

Kienu osservati benefiċċji sinjifikanti statistikament irrappurtati mill-pazjenti f'sottoskali relatati mal-attività fil-qrib u fil-bogħod meta mogħtija trattament b'ranibizumab meta mqabbla mal-grupp ta' kontroll skont kif imkejjel bin-NEI VFQ-25.

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika fit-tul (24 xahar) ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal RVO kienu evalwati fl-istudji BRIGHTER (BRVO) u CRYSTAL (CRVO). Fiz-żewġ studji, is-sugġetti ngħataw 0.5 mg ranibizumab PRN bir-reġim tad-dożaġġ isegwi l-kriterji ta' stabbilizzazzjoni individwalizzata. BRIGHTER kien studju kkontrollat bl-attiv randomizzat mifruq fuq 3 gruppi li qabel 0.5 mg ranibizumab mogħtija bħala monoterapija jew flimkien ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer ma' fotokoagulazzjoni bil-lejżer waħidha. Wara 6 xhur, is-sugġetti fil-grupp mogħti l-lejżer setghu jingħataw 0.5 mg ranibizumab. CRYSTAL kien studju fost grupp wieħed mogħti 0.5 mg ranibizumab bħala monoterapija.

Evalwazzjoni tar-riżultati ewlenin minn BRIGHTER u CRYSTAL qed tidher f'Tabella 9.

**Tabella 9 Ir-Riżultati fis-6 u fl-24 Xahar (BRIGHTER u CRYSTAL)**

	BRIGHTER			CRYSTAL
	Ranibizumab 0.5 mg N=180	Ranibizumab 0.5 mg + Lejżer N=178	Lejżer* N=90	Ranibizumab 0.5 mg N=356
Bidla medja fil-BCVA fis-6 <sup>a</sup> Xahar (ittri) (SD)	+14.8 (10.7)	+14.8 (11.13)	+6.0 (14.27)	+12.0 (13.95)
Bidla medja fil-BCVA fl-24 <sup>b</sup> Xahar (ittri) (SD)	+15.5 (13.91)	+17.3 (12.61)	+11.6 (16.09)	+12.1 (18.60)
Kisba ta' ≥15-il ittra fil-BCVA fl-24 Xahar (%)	52.8	59.6	43.3	49.2
L-għadd medju ta' injezzjonijiet (SD) (Xhur 0-23)	11.4 (5.81)	11.3 (6.02)	NA	13.1 (6.39)
<sup>a</sup> p<0.0001 għaż-żewġ tqabbiliet waqt BRIGHTER fis-6 Xahar: ranibizumab 0.5 mg vs Lejżer u ranibizumab 0.5 mg + Lejżer vs Lejżer. <sup>b</sup> p<0.0001 għall-ebda ipoteżi waqt CRYSTAL li l-bidla medja fl-24 Xahar mil-linja bażi hi zero. * Imniedi fis-6 Xahar bi trattament ta' 0.5 mg ranibizumab permissibbli (24 pazjent kienu ttrattati b'lejżer biss).				

Waqt BRIGHTER, ranibizumab 0.5mg b'terapija miżjuda bil-lejżer uriet nuqqas ta' inferjorità kontra monoterapija b'ranibizumab mil-linja bażi fl-24 Xahar (95% CI -2.8, 1.4).

Fiz-żewġ studji, kien hemm tnaqqis qawwi statistikament u mghaġġel mil-linja bażi fil-hxuna tas-sottokamp ċentrali tar-retina kif osservat fl-1 Xahar. Dan l-effett inżamm sal-24 Xahar.

L-effett tat-trattament b'ranibizumab kien l-istess irrispettivament mill-preżenza ta' iskemja retinali. Waqt BRIGHTER, il-pazjenti li kellhom iskemja (N=46) jew nuqqas tagħha (N=133) u kienu ttrattati b'monoterapija b'ranibizumab kellhom bidla medja mil-linja bażi ta' +15.0 u +11.5 ittri, rispettivament, fl-24 Xahar. Waqt CRYSTAL, il-pazjenti b'iskemja (N=53) jew minghajrha (N=300) u ttrattati b'monoterapija b'ranibizumab kellhom bidla fil-medja mil-linja bażi ta' +15.0 u ta' +11.5 ittri rispettivament.

L-effett f'termini ta' titjib fil-vista kien osservat fil-pazjenti kollha ttrattati b'0.5 mg ranibizumab monoterapija irrispettivament minn kemm kien ilu fuqhom il-mard tagħhom fiz-żewġ studji BRIGHTER u CRYSTAL. Fil-pazjenti b'marda li kienet ilha fuqhom <3 xhur kellhom żieda fl-akutezza tal-vista ta' 13.3 u 10.0 ittri fl-1 Xahar; u 17.7 u 13.2 ittri fl-24 Xahar fi BRIGHTER u CRYSTAL, rispettivament. Il-kisba fl-akutezza tal-vista korrispondenti f'pazjenti b'marda ta' ≥12-il xahar kienet ta' 8.6 u 8.4 ittri fl-istudji rispettivi. It-tnedija tat-trattament fil-perjodu ta' dijanjożi għandu jitqies.

Il-profil ta' sigurtà fit-tul ta' ranibizumab osservat fl-istudji li damu 24 xahar hu konsistenti mal-profil ta' sigurtà magħruf ta' ranibizumab

#### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil – prodott mediċinali li fih ranibizumab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika f'AMD neovaskulari, fl-indeboliment tal-vista minhabba DME, indeboliment tal-vista minhabba edima makulari sekondarja għal RVO, indeboliment tal-vista sekondarja għal PM u retinopatija dijabetika (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-ghotja ta' ranibizumab fil-vitriju darba f'xahar lill-pazjenti b'AMD neovaskulari, il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' ranibizumab kienu ġeneralment baxxi, b'livelli massimi ( $C_{max}$ ) ġeneralment taħt il-konċentrazzjoni ta' ranibizumab mehtieġa sabiex tiġi impedita l-attività bioloġika ta' VEGF b'50% (11-27ng/mL kif stmat minn assay *in vitro* ta' proliferazzjoni ċellulari).  $C_{max}$  kien proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża minn 0.05 sa 1.0 mg/ġhajn. Konċentrazzjonijiet fis-serum f'numru limitat ta' pazjenti b'DME jindikaw li ma jistax jiġi eskluż esponent sistemiku kemxejn oghla meta mqabbla ma' dawk osservati f'pazjenti b'AMD neovaskulari. Il-konċentrazzjonijiet ta' ranibizumab fis-serum f'pazjenti b'RVO kienu simili jew kemxejn oghla meta mqabbla ma' dawk osservati f'pazjenti b'AMD neovaskulari.

Minn analiżi tal-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni u l-għejbien ta' ranibizumab mis-serum għal pazjenti b'AMD neovaskulari trattament bid-doża ta' 0.5 mg, il-medja tal-half-life tal-eliminazzjoni ta' ranibizumab fil-vitriju hija madwar 9 ijiem. Wara l-ghotja fil-vitriju ta' ranibizumab 0.5 mg/ġhajn darba f'xahar, is- $C_{max}$  ta' ranibizumab, li jinkiseb madwar jum 1 wara d-doża, huwa mbassar li jkun ġeneralment fil-medda ta' bejn 0.79 u 0.49 ng/mL, u  $C_{min}$  huwa mbassar li jvarja ġeneralment bejn 0.07 u 0.49 ng/mL. Il-konċentrazzjonijiet ta' ranibizumab fis-serum huma mbassra li jkunu madwar 90,000-darba aktar baxxi mill-konċentrazzjonijiet ta' ranibizumab fil-vitriju.

Indeboliment renali: Ma sarux studji formali sabiex jiġu eżaminati l-farmakokinetiċi ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment renali. F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' pazjenti b'AMD neovaskulari, 68% (136 minn 200) tal-pazjenti kellhom indeboliment renali (46.5% ħafif [50-80 mL/min], 20% moderat [30-50 ml/min] u 1.5% sever [<30 mL/min]). F'pazjenti b'RVO, 48.2% (253 minn 525) kellhom indeboliment renali (36.4% ħafif, 9.5% moderat u 2.3% sever). It-tnehhija sistemika kienet ħarira aktar baxxa, iżda din ma kienetx klinikament sinifikanti.

Indeboliment tal-fwied: Ma sarux studji formali sabiex jiġu eżaminati il-farmakokinetiċi ta' ranibizumab f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

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

L-ghotja bilaterali ġol-vitriju ta' ranibizumab lix-xadini cynomolgus b'doži bejn 0.25 mg/ġhajn u 2.0 mg/ġhajn darba kull 2 ġimġhat għal mhux aktar minn 26 ġimġha kkawżat effetti fl-ġhajnejn li kienu jiddependu mid-doża.

Ġol-ġhajn, kien hemm ziediet fil-vampa tal-kavità anterjuri u ċ-ċelluli li kienu jiddependu mid-doża, u laħqu l-quċċata jumejn wara nġhatat l-injezzjoni. Is-severità tar-rispons infjammatorju ġeneralment naqset ma' l-injezzjonijiet li nġhataw wara jew waqt l-irkupru. Fis-segment posterjuri, kien hemm infiltrazzjoni ta' ċelluli fil-vitriju u ħjut, li wkoll kellhom tendenza li jkunu jiddependu mid-doża u li ġeneralment baqgħu sa' tmiem il-perijodu tal-trattament. Fl-istudju ta' 26-ġimġha, is-severità tal-infjammazzjoni fil-vitriju żdiedet man-numru ta' injezzjonijiet. Madankollu, kien hemm evidenza li dawn kienu reversibbli wara l-irkupru. In-natura u l-hin meta ħarġet l-infjammazzjoni fis-segment posterjuri tindika rispons ta' antikorpi medjat bis-sistema immuni, li jista' jkun klinikament irrilevanti. Il-formazzjoni ta' katarretti dehret f'xi annimali wara perijodi relattivament twal ta' infjammazzjoni qawwija, li tindika li bidliet fil-lenti kienu sekondarji għall-infjammazzjoni severa. Żieda mumentanja fil-pressjoni ta' ġol-ġhajn wara li nġhatat id-doża sehhet wara injezzjonijiet ġol-vitriju, irrISPettivament mid-doża.



Bidliet mikroskopiċi okulari kienu relatati ma' infjammazzjoni u ma kienux jindikaw proċessi diġenerattivi. Bidliet infjammatorji granulomatuzi dehru fid-disk ottiku ta' xi għajnejn ta' pazjenti. Dawn il-bidliet fis-segment posterjuri naqsu, u f'xi każijiet għadew, waqt il-perijodu ta' rkupru.

Wara l-għotja ġol-vitriju ma kienx hemm sinjali ta' tossiċità sistemika. Antikorpi fis-serum u fil-vitriju għal ranibizumab instabu f'subset ta' annimali trattati.

M'hemmx *data* dwar kanċerogeniċità jew mutaġeniċità.

F'xadini tqal, trattament trattament b'ranibizumab ġol-vitriju li twassal għall-oghla esponimenti sistemiċi ta' 0.9-7 drabi aktar mill-aġħar każ ta' esponiment kliniku ma siltitx tossiċità fl-iżvilupp jew teratoġeniċità, u ma kellha l-ebda effett fuq il-piż jew l-istruttura tal-plaċenta, għalkemm, fuq bażi tal-effett farmakoloġiku tiegħu ranibizumab għandu jitqies li jista' jkun teratoġeniku u tossiku għall-embriju/fetu.

In-nuqqas ta' effetti medjati minn ranibizumab fuq l-iżvilupp tal-embriju/fetu jista' b'mod raġonevoli jkollu x'jaqşam l-aktar mal-fatt li l-parti Fab ma tistax tghaddi minn ġol-plaċenta. Madankollu, kien deskritt każ b'livelli għoljin hafna ta' ranibizumab fis-serum tal-omm u l-preżenza ta' ranibizumab fis-serum tal-fetu, li jissuġġerixxi li l-antikorp kontra ranibizumab serva bħala (parti li fiha Fc) proteina ġarriera għal ranibizumab, biex b'hekk inaqqas it-tneħħija tiegħu mis-serum tal-omm u jgħin it-trasferiment tiegħu għal ġol-plaċenta. Minhabba li investigazzjonijiet dwar l-iżvilupp tal-embriju/fetu saru f'annimali tqal b'saħħithom u l-mard (bħad-dijabete) jista' jibdel il-permeabilità tal-plaċenta għal parti Fab, l-istudju għandu jiġi interpretat b'kawtela.

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Trehalose dihydrate  
Histidine hydrochloride, monohydrate  
Histidine  
Polysorbate 20  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

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**

3 snin

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

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C).  
Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.  
Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuħ jista' jinżamm f'temperatura ambjentali (25°C) sa 48 siegħa.

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

Pakkett b'kunjett waħdu

Kunjett wiehed (ħġieg tip I) b'tapp (lasktu bromobutyl) li fih 0.23 mL ta' soluzzjoni sterili.

### Pakkett b'kunjett + labra b'filtru

Kunjett wiehed (hġieg tip I) b'tapp (lasktu bromobutyl) li fih 0.23 mL ta' soluzzjoni sterili u labra ta' 5µm sterili spuntata b'filtru (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm).

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor**

### Pakkett b'kunjett waħdu

Il-kunjett għandu jintuża darba biss. Wara l-injezzjoni kull parti tal-prodott li ma ntuzatx għandha tintrema. Kull kunjett li juri sinjali ta' ħsara jew tbaġħbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-siġill tal-pakkett ma baqax intatt.

Biex wiehed iħejji ruhu u anke għall-injezzjoni fil-vitriju hemm bżonn tat-tagħmir mediku li ġej u li jista' jintuża darba biss:

- labra sterili b'filtru ta' 5 µm (18G) x 1½", 1.2 mm x 40 mm)
- siringa sterili ta' 1 mL (li tinkludi l-marka ta' 0.05 mL) u labra tal-injezzjoni (30G x 0.3 mm x 13 mm)

Dan it-tagħmir mediku mhuwiex inkluz f'dan il-pakkett.

### Pakkett b'kunjett + labra b'filtru

Il-kunjett u l-labra b'filtru għandhom jintużaw darba biss. Jekk terġa' tużahom jista' jwassal għal infezzjoni jew għal mard iehor jew biex twegġa'. Il-komponenti kollha huma sterili. Kull komponent li l-ippakkjar tiegħu juri sinjali ta' ħsara jew tbaġħbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-siġill tal-pakkett ma baqax intatt.

Biex wiehed iħejji ruhu u anke għall-injezzjoni fil-vitriju hemm bżonn tat-tagħmir mediku li ġej u li jista' jintuża darba biss:

- labra sterili b'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, ipprovduta)
- u labra sterili ta' 1mL (tinkludi marka ta' 0.05mL mhux inkluz f'dan il-pakkett) u labra tal-injezzjoni (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm, mhux inkluz f'dal pakkett)

Biex thejji Ximluci halli jingħata fil-vitriju **lill-adulti**, jekk jogħġbok imxi mal-istruzzjonijiet li ġejjin:

1. Qabel jingibed, nehhi t-tapp tal-kunjett u naddaf is-septum tal-kunjett (eż. bi swab tal-alkoħol ta' 70%).
2. Waħhal labra b'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm) fuq siringa ta' ml 1. Imbotta l-ponta tal-labra b'filtru li ma taqtax fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tmiss it-tarf tal-qiegħ tal-kunjett.
3. Iġbed il-likwidu kollu mill-kunjett, fil-waqt li zzomm il-kunjett f'pozizzjoni dritta, mejjel ftit sabiex ikun eħfef biex tiġbdu kollu.
4. Aċċerta ruħek li l-bastun tal-plaġer ikun lura biżżejjed meta tkun qed tbattal il-kunjett sabiex tkun tista' tbattal għall-kollox il-labra b'filtru.
5. Ħalli l-labra b'filtru li ma taqtax fil-kunjett u aqla' s-siringa mill-labra b'filtru li ma taqtax. Il-labra b'filtru għandha tintrema wara li jkunu ngibdu l-kontenuti tal-kunjett u m'għandhomx jintużaw għall-injezzjoni fil-vitriju.
6. B'mod asettiku u sod, arma labra tal-injezzjoni (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm) fuq is-siringa.

7. B'attenzjoni nehhi l-ghatu mil-labra tal-injezzjoni minghajr ma taqla l-labra minn mas-siringa.

Nota: Aqbad il-parti tan-nofs tal-labra tal-injezzjoni waqt li tkun qed tnehhi l-ghatu.

8. B'attenzjoni nehhi l-arja flimkien mas-soluzzjoni żejda u rregola d-doża sal-marka 0.05 ml fuq is-siringa. Is-siringa lesta għall-injezzjoni.

Nota: Timsahx il-labra tal-injezzjoni. Timbuttax il-planger lura.

Wara l-injezzjoni, terġax iddahhal il-labra fit-tokka jew taqlagħha mis-siringa tagħha. Armi s-siringa użata flimkien mal-labra f'kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew skont kif jitolbu l-ligijiet lokali.

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

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germany

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

EU/1/22/1691/001  
EU/1/22/1691/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNESS II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIET 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 EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

UAB Biotechnologinès farmācijas centras Biotechpharma  
Mokslininku str. 4  
08412 Vilnius  
Lithuania

### Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Il-Ġermanja

## **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 ppubblikati 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Qabel it-tnedija f'kull Stat Membru l-MAH għandu jaqbel dwar il-materjal edukattiv aħhari mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

L-MAH għandu jara li, wara diskussjonijiet u ftehim mal-Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali f' kull Stat Membru fejn jinbiegħ Ximluci, fit-tnedija u wara t-tnedija il-kliniċi oftalmoloġiċi kollha fejn Ximluci huwa mistenni li jintuża jinghataw pakkett ta' tagħrif aġġornat għall-pazjent.

Il-pakkett ta' tagħrif tal-pazjent għandu jkun provdut bhala kotba żgħar ta' tagħrif għall-pazjent ufajl awdjo li jkun fih dawn l-elementi kruċjali:

- Fuljett ta' tagħrif
- Kif tipprepara għall-trattament ta' Ximluci
- X'inhuma l-passi ta' wara t-trattament b'Ximluci
- Sinjali u sintomi kruċjali ta' effetti avversi serji inkluż zieda fil-pressjoni intraokulari, infjammazzjoni intraokulari, tneħhija tar-retina u tiċrita tar-retina u endoftalmite infettuża
- Meta għandek tfittex attenzjoni urġenti minn min ikun qed jieħu ħsieb ta' saħħtek.

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



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

**KARTUNA**

**KUNJETT – PAKKET WAHDU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ximluci 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
Ranibizumab

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

Kull kunjett ta 0.23mL soluzzjoni fih 2.3 mg ta' ranibizumab (10mg/mL)  
2.3mg/0.23 mL

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll:  $\alpha,\alpha$ -trehalose dihydrate; histidine hydrochloride, monohydrate; histidine; polysorbate 20; ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għal injezzjoni

1 kunjett ta' 0.23 mL  
Doża singola għall-adulti: 0.5 mg/0.05 mL.  
Il-volum żejjed għandu jitnehha.

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

Għal użu ġol-vitriju

Għal użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

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

Ahżen fi frigg .  
Taghmlux fil-friza.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germany

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

EU/1/22/1691/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

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

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**KARTUNA**

**KUNJETT + LABRA B'FILTRU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ximluci 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni  
Ranibizumab

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

Kull kujett ta 23mL fih 2.3mg ranibizumab (10mg/mL).  
2.3 mg/0.23 mL

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll:  $\alpha, \alpha$ -trehalose dihydrate; histidine hydrochloride, monohydrate; histidine; polysorbate 20; ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għal injezzjoni

Kunjett ta' 0.23 mL x1,  
labra 1 b'filtru.  
Doża singola għall-adulti: 0.5 mg/0.05 mL.  
Il-volum żejjed għandu jitneħħa.

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

Għal użu ġol-vitriju

Kunjett u labra b'filtru għal użu ta' darba biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Il-labra tal-filtru mhix għall-injezzjoni

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

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

Ahżen fi frigg .  
Tagħmlux fil-friza.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra 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**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germany

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

EU/1/22/1691/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**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  
TIKKETTA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Ximluci 10 mg/mL injezzjoni  
ranibizumab  
Għal użu ġol-vitriju

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

2.3 mg /0.23 mL.

**6. OHRAJN**

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



## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Ximluci 10 mg/mL soluzzjoni għall-injezzjoni ranibizumab

#### **ADULTI**

▼ Dan il-prodott medicinali huwa soġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan se jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sikurezza. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 għal kif tirrapporta reazzjonijiet avversi.

#### **Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tingħata din il-medicina 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 effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Ximluci u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ximluci
3. Kif għandu jingħata Ximluci
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Ximluci
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Ximluci u għalxiex jintuża**

##### **X'inhu Ximluci**

Ximluci huwa soluzzjoni injettata fl-għajjn. Ximluci jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha sustanzi kontra l-vaskularizzazzjoni mill-ġdid. Huwa fih is-sustanza attiva msejha ranibizumab.

##### **Għalxiex jintuża Ximluci**

Ximluci jintuża fl-adulti biex jitratta mard varju tal-għajjn li jwassal għal indeboliment tal-vista.

Dan il-mard jiġi minn hsara lir-retina (kisja sensittiva għad-dawl fuq wara tal-għajjn) ikkawżata minn:

- Tkabbir mhux normali tal-arterji tad-demm u li minnhom inixxi likwidu. Dan jidher f'mard bħala degenerazzjoni makulari minhabba l-età (AMD) u retinopatija dijabetika proliferattiva (PDR, marda kkawżata mid-dijabete). Dan jista' wkoll ikun assoċjat ma' neovaskularizzazzjoni koroidali (CNV) minhabba mijopija patologika (PM), strixxi angiojdi, korijoretinopatija seroża ċentrali jew CNV infjammatorja.
- Edima makulari (nefha taċ-ċentru tar-retina). Din in-nefha tista' tiġi mid-dijabete (mara msejhal edima tal-makula minhabba d-dijabete (DME)) jew minn vini retinali mblukkati tar-retina (marda msejha okklużjoni tal-vina retinali (RVO)).

##### **Kif jaħdem Ximluci**

Ximluci jagħraf u jintrabat b'mod selettiv mal-proteina msejha fattur A ta' tkabbir tal-endotelju vaskulari tal-bniedem (VEGF-A) misjuba fl-għajjn. Meta jkun hemm iż-żejjed, VEGF-A jikkawża tkabbir mhux normali tal-arterji tad-demm u nefha fl-għajjn li tista' twassal għal indeboliment tal-vista f' mard bħal AMD, DME, PDR, RVO, PM u CNV. Billi jintrabat ma' VEGF-A, Ximluci jista' jwaqqaf l-azzjonijiet tagħha u ma jhallix dan it-tkabbir mhux normali u nefha jseħħu.

F'dan il-mard, Ximluci jista' jgħin biex jistabbilizza, u f'ħafna mill-każijiet itejjeb, l-vista tiegħek.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Ximluci

### M'ghandekx tirčievi Ximluci

- Jekk inti allerġiku għal ranibizumab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk għandek infezzjoni f' għajnejk jew mad-dawra ta' għajnejk.
- Jekk għandek uġigh jew hmura (infjammazzjoni sever go l-għajn) f' għajnejk.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma inti tinghata Ximluci.

- Ximluci jinghata bhala injezzjoni gol-għajn. Xi drabi, jista' jkun li jsseħhu infezzjoni tal-parti ta' gewwa tal-għajn, uġigh jew hmura (infjammazzjoni), qluġh jew tiċrit ta' wiehed mis-saffi ta' wara l-għajn (qluġh jew tiċrit tar-retina u tiċrita jew qluġh tal-epitelju pigmentat tar-retina), jew li l-lenti tittappan (katarretti) wara li tinghata trattament b'Ximluci. Huwa importanti li tinduna u titratta din l-infezzjoni jew qluġh tar-retina kemm jista' jkun malajr. Jekk jogħġbok għid lit-tabib immedjatament jekk jizviluppawlek sintomi bħal uġigh f' għajnejk jew fastidju f' għajnejk, għajnejk isiru aktar ħomor, tara mčajpar jew tara inqas, jew zieda fin-numru ta' hjut zġhar li tara f' għajnejk jew zieda fis-sensitività għad-dawl.
- F'xi pazjenti il-pessjoni ta' go l-għajn tista' toghla għal xi perijodu qasir wara l-injezzjoni. Din hija xi haga li jista' jkun li ma tindunax biha, u għalhekk it-tabib ser jeżaminak wara kull injezzjoni.
- Avża lit-tabib tiegħek jekk inti għandek storja medika preċedenti ta' kondizzjonijiet fl-għajnejn jew kuri fl-għajnejn, jew jekk għaddietek puplesija jew garrabt sinjali temporanji ta' puplesija (dghufija jew paralizi tal-idejn u r-riglejn jew fil-wiċċ, tbatija biex titkellem jew biex tifhem). Din l-informazzjoni titqies biex jiġi smat jekk Ximluci huwiew it-trattament xierqa għalik.

Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4 ("Effetti sekondarji possibbli") għal tagħrif iddetaljat dwar l-effetti sekondarji li jistgħu jseħhu waqt it-terapija b'Ximluci.

### Tfal u adolexxenti (taht it-18-il sena)

L-użu ta' Ximluci fit-tfal u adolexxenti ma ġiex stabbilit u għalhekk mhux rakkomandat.

### Mediċini oħra u Ximluci

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

### Tqala u treddigh

- Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt it-trattament għal mill-inqas tliet xhur oħra wara l-aħħar injezzjoni ta' Ximluci.
- M'hemmx esperjenza bl-użu ta' Ximluci f'nisa tqal. Ximluci m'għandux jintuża matul it-tqala sakemm il-benefiċċju li jista' jkun hemm ma jegħlibx ir-riskju li jista' jkun hemm għat-tarbija li għadha ma twelditx. Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li tohroġ tqila, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu t-trattament b'Ximluci.
- Ximluci mhux rakkomandat waqt it-treddigh għalhiex mhux mgħaruf jekk Ximluci johroġx mal-halib tal-mara. Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel it-trattament b'Ximluci.

### Sewqan u thaddim ta' magni

Wara t-trattament b'Ximluci il-vista tista' ssir imčajpra għal żmien qasir. Jekk jigrri hekk, issuqx jew thaddimx magni sakemm jgħaddilek.

## 3. Kif ghandu jinghata Ximluci

Ximluci jinghata bhala injezzjoni wahda f' għajnejk mit-tabib tal-għajnejn tiegħek b'loppju lokali. Id-doża ta' injezzjoni s-soltu tkun ta' 0.05 mL (li fih 0.5 mg ta' sustanza attiva). L-intervall bejn żewġ dozi injettati fl-istess għajn ghandu jkun mill-inqas erba' ġimgħat. L-injezzjonijiet kollha ser jinghatawlek mit-tabib tal-għajnejn tiegħek.

Qabel l-injezzjoni, it-tabib tiegħek ser jaħsillek għajnejk sew biex jevita infezzjoni. It-tabib tiegħek ser itik ukoll loppju lokali biex inaqqas jew jevita kull uġiġh li tista' thoss bl-injezzjoni.

It-trattament tinwieda b'injezzjoni waħda ta' Ximluci kull xahar. It-tabib tiegħek se jiċċekkja l-kundizzjoni ta' għajnek u, skont kif tirispondi għall-trattament, se jiddeċiedi jekk u meta teħtieġ li tinghata aktar trattament.

Istruzzjonijiet dettaljati għall-użu huma mogħtija fl-aħħar tal-fuljett taħt "Kif tipprepara u tagħti Ximluci lill-adulti"

#### **Pazjenti akbar fl-età (minn 65 sena 'l fuq)**

Ximluci jista' jintuza f'pazjenti li għandhom 'l fuq minn 65 sena mingħajr ma jkun hemm tibdil fid-doża.

#### **Qabel twaqqaf il-trattament b'Ximluci**

Jekk qed tikkonsidra li twaqqaf il-trattament b'Ximluci, jekk jogħġbok mur għall-appuntament li jmiss u ddiskutiha mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek itik parir u jiddeċidi għall-kemm għandek iddum tiehu t-trattament trattament b'Ximluci.

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

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

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

L-effetti sekondarji assoċjati mal-ghoti ta' Ximluci jseħhu jew minhabba l-medicina nnifisha jew inkella minhabba l-proċedura tal-injezzjoni u l-biċċa l-kbira jaffettwaw l-għajnejn. Effetti sekondarji serji:

**Comuni serji** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10):

- Qluġh jew tiċrita tas-saff li jinsab fuq wara tal-għajjn (qluġh jew tiċrita fir-retina), li jikkawza beraq ta' dawl bi hġut jgħumu li jiżviluppa f'telf temporanju tal-vista, jew ċpar fil-lenti (katarretta).

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100):

- Telf tad-dawl,
- infezzjoni tal-ballun tal-għajjn (endoftalmite) b'infjammazzjoni ta' gewwa tal-għajjn.

Is-sintomi li jista' jkun li thoss huma

- uġiġh fl-għajjn jew zieda fl-iskumdità,
- Ħmura fl-għajjn li tmur għall-agħar,
- vista mċajpra jew imnaqqsa,
- zieda fin-numru ta' frak fil-vista tagħhom,
- zieda fis-sensittività għad-dawl.

**Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek immedjatament .jekk tiżviluppa xi wieħed min dawn l-effetti sekondarji.**

L-effetti sekondarji rrapportati l-aktar frekwenti:**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

Effetti sekondarji tal-vista jinkludu:

- Infjammazzjoni tal-għajjn,
- fsada fuq wara tal-għajjn (fsada mir-retina),

- disturbi fil-vista,
- uġiġh fl-ġhajj,
- frak żgħir jew tikek fil-vista (ħjut fil-vitriju),
- ġhajj ħamra,
- irritazzjoni fl-ġhajj,
- sensazzjoni li hemm xi ħaġa fl-ġhajj,
- zieda fil-produzzjoni fid-dmugh,
- infjammazzjoni jew infezzjoni tax-xfar ta' tebqet l-ġhajj,
- ġhajj xotta,
- ħmura
- ħakk fl-ġhajj u zieda fil-pressjoni tal-ġhajj.

Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu:

- Uġiġh fil-gerżuma, kongestjoni fl-immieher, flissjoni,
- uġiġh ta' ras
- wġiġh fil-ġogi

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

Effetti sekondarji tal-vista jinkludu:

- Tnaqqis fl-akutezza tal-vista,
- nefha ta' sezzjoni tal-ġhajj (uvea, kornea),
- infjammazzjoni tal-kornea (il-parti ta' quddiem tal-ġhajj),
- marki żgħar fuq is-superfiċje tal-ġhajj,
- vista mċajpra,
- fsada mis-sit tal-injezzjoni,
- fsada fl-ġhajj,
- taħmiġ tal-ġhajj b'ħakk, ħmura u nefha (kongunktivite),
- sensitività għad-dawl,
- skomfort fl-ġhajj,
- nefha ta' tebqet l-ġhajj,
- uġiġh ta' tebqet l-ġhajj

Effetti sekondarji li m'għandhomx x'jaqsmu mal-vista jinkludu:

- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina,
- għadd baxx taċ-ċelluli ħomor tad-demem (b'sintomi bħal ghejja, qtugh ta' nifs, sturdament, ġilda pallida),
- ansjetà,
- sogħla,
- tqalligh,

reazzjonijiet allergiċi bħal raxx,ħorriqija, ħakk u ħmura fil-ġilda.**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100):

Effetti sekondarji tal-vista jinkludu:

- Infjammazzjoni u fsada fil-parti ta' quddiem tal-ġhajj,
- kapsula ta' materja fl-ġhajj,
- bidliet fis-superfiċje tal-parti ċentrali tal-ġhajj,
- uġiġh jew irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni,
- sensazzjoni mhux normali fl-ġhajj,
- irritazzjoni ta' tebqet l-ġhajj.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

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

## 5. Kif taħzen Ximluci

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara JIS/EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi frigg (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza.
- Qabel l-użu, il-kunjett mhux miftuh jista' jinżamm f' temperatura ambjentali (25°C) sa 48 siegħa.
- Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tużax jekk xi pakkett ikun danneġġjat.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Ximluci

- Is-sustanza attiva hi ranibizumab. Kull mL fih 10 mg ranibizumab. Kull kunjett fih 2.3 mg ranibizumab f' soluzzjoni ta' 0.23 mL. Dan jipprovdli l-ammont li għandek tuża sabiex tingħata doża singola ta' 0.05 mL li fiha 0.5 mg ranibizumab.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma trehalose dihydrate; histidine hydrochloride, monohydrate; histidine; polysorbate 20; ilma għall-injezzjonijiet.

### Kif jidher Ximluci u l-kontenut tal-pakkett

Ximluci huwa soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett (0.23 ml). Is-soluzzjoni hija ċara, ċara għal kemmxejn opalesxenti, bla kulur għal kemmxejn kannella.

Huma disponibbli zewġ tipi ta' pakketti differenti:

#### Pakkett b'kunjett waħdu

Pakkett li fih kunjett wiehed tal-ħgieg b'ranibizumab b'tapp tal-lastku bromobutyl. Il-kunjett jista' jintuża darba biss.

#### Pakkett b'kunjett + labra b'filtru

Pakkett li fih kunjett wiehed tal-ħgieg b'ranibizumab b'tapp tal-lastku bromobutyl u labra sterili, spuntata b'filtru ta' 5µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40mm) sabiex jingħied il-kontenut mill-kunjett. Il-komponenti kollha jistgħu jintużaw darba biss.

## Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

### U Manifattur

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Germany

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

### **België/Belgique/Belgien**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: + 32 4797878

### **Lietuva**

UAB „STADA Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 52603926

**България**

STADA Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 29624626

**Česká republika**

STADA PHARMA CZ s.r.o.  
Tel: + 420 257888111

**Danmark**

STADA Nordic ApS  
Tlf: + 45 44859999

**Deutschland**

STADAPHARM GmbH  
Tel: + 49 61016030

**Eesti**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: + 370 52603926

**Ελλάδα**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**España**

Laboratorio STADA, S.L.  
Tel: + 34 934738889

**Luxembourg/Luxemburg**

EG (Eurogenerics) NV  
Tél/Tel: + 32 4797878

**Magyarország**

STADA Hungary Kft  
Tel.: + 36 18009747

**Malta**

Pharma MT Ltd  
Tel: + 356 21337008

**Nederland**

Centrafarm B.V.  
Tel.: + 31 765081000

**Norge**

STADA Nordic ApS  
Tlf: + 45 44859999

**Österreich**

STADA Arzneimittel GmbH  
Tel: + 43 136785850

**Polska**

STADA Poland Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 227377920

**France**

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics  
Tél: + 33 146948686

**Hrvatska**

STADA d.o.o.  
Tel: + 385 13764111

**Ireland**

Clonmel Healthcare Ltd.  
Tel: + 353 52617777

**Ísland**

STADA Arzneimittel AG  
Sími: + 49 61016030

**Italia**

EG SpA  
Tel: + 39 028310371

**Κύπρος**

STADA Arzneimittel AG  
Τηλ: +30 2106664667

**Latvija**

UAB „STADA Baltics“  
Tel: + 370 52603926

**Portugal**

Stada, Lda.  
Tel: + 351 211209870

**România**

STADA M&D SRL  
Tel: + 40 213160640

**Slovenija**

Stada d.o.o.  
Tel: + 386 15896710

**Slovenská republika**

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 252621933

**Suomi/Finland**

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike  
Puh/Tel: + 358 207416888

**Sverige**

STADA Nordic ApS  
Tel: + 45 44859999

**United Kingdom (Northern Ireland)**

STADA Arzneimittel AG  
Tel: +49 61016030

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'<{MM/YYYY}>.**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

## IT-TAGHRIF LI JMISS QED JINGHATA BISS GHALL-PROFESSJONISTI TAT-TRATTAMENT TAS-SAHHA:

Jekk jogħġbok irreferi wkoll għal sezzjoni 3 “Kif għandu jinghata Ximluci”.

### **Kif tipprepara u tagħti Ximluci lill-adulti**

Kunjett għal użu ta’ darba għal użu ġol-vitriju biss

Ximluci għandu jinghata minn oftalmologu kwalifikat b’esperjenza fl-injezzjonijiet ġol-vitriju.

F’AMD mxarrba, f’CNV, f’PDR u f’indeboliment tal-vista minhabba DME jew edima makulari sekondarja għal RVO id-doża rrakkomandata ta’ Ximluci hija 0.5 mg mogħtija bhala injezzjoni singola ġol-vitriju. Dan jikkorrispondi għal volum ta’ injezzjoni ta’ 0.05 mL. L-intervall bejn żewġ dozi injettati ġewwa l-istess għajn għandu jkun mill-inqas erba’ ġimgħat.

It-trattament tinbeda b’injezzjoni waħda kull xahar sakemm tinkiseb l-akutezza massima tal-vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta’ attività tal-marda jiġifieri l-ebda bidla fl-akutezza tal-vista u f’sinjali u sintomi oħra tal-marda taħt trattament kontinwa. F’pazjenti li għandhom AMD mxarrba, DME, PDR u RVO, għall-bidu, ikunu meħtieġa tliet, jew aktar, injezzjonijiet fix-xahar wara xulxin.

Jekk, fl-opinjoni tat-tabib, parametri viżivi u anatomiċi juru li l-pazjent mhuwiex jibbenefika mill-trattament kontinwa mogħtija, Ximluci għandu jitwaqqaf.

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

Jekk il-pazjenti jkunu qed jiġu ttrattati skont kors ta’ ttratta-u-tawwal, ladarba tintlaħaq akutezza massima tal-vista u/jew ma jkunx hemm sinjali ta’ attività tal-marda, l-intervalli tat-trattament jistgħu jiġu estenzi f’ stadji sakemm jerġgħu jidhru sinjali tal-attività tal-marda jew indeboliment tal-vista. L-intervall tat-trattament għandu jiġi estenz b’mhux iżjed minn ġimagħtejn kull darba għal AMD imxarrba u jista’ jiġi estenz sa xahar kull darba għal DME. Fil-każ ta’ PDR u RVO, l-intervalli tat-trattament jistgħu jkunu wkoll estenzi bil-mod il-mod, madanakollu m’hemmx biżżejjed *data* biex wieħed jikkonkludi dwar kemm għandhom jitwalu l-intervalli. Jekk l-attività tal-marda terġa’ ssehh, l-intervall tat-trattament għandu jitqassar b’mod xieraq.

It-trattament ta’ indeboliment viżwali minhabba CNV għandu jkun iddeterminat individwalment għal kull pazjent skont l-attività tal-marda. Uħud mill-pazjenti jista’ jkollhom bżonn biss ta’ injezzjoni waħda tul l-ewwel 12-il xahar; oħrajn jista’ jkollhom bżonn trattament aktar frekwenti, inkluż injezzjoni kull xahar. F’każ ta’ CNV sekondarja għal mijopija patoloġika (PM), hafna pazjenti jista’ jkollhom bżonn ta’ injezzjoni waħda jew tnejn tul l-ewwel sena.

### *Ximluci u fotokoagulazzjoni bil-lejżer f’DME u edima makulari sekondarja għal BRVO*

Hemm ftit tal-esperjenza dwar l-ġhoti ta’ Ximluci flimkien ma’ fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Meta jinghataw fl-istess ġurnata, Ximluci għandu jinghata għall-inqas 30 minuta wara l-fotokoagulazzjoni bil-lejżer. Ximluci jista’ jinghata lil pazjenti li diġà ngħataw trattament b’fotokoagulazzjoni bil-lejżer.

### *Terapija fotodinamika b’Ximluci u verteporfin f’CNV sekondarja għal PM*

M’hemmx esperjenza dwar l-ġhoti flimkien ta’ Ximluci u verteporfin.

Ximluci għandu jkun mifli għal frak jew telf tal-kulur qabel jinghata.

Il-proċedura tal-injezzjoni għandha ssir taħt kundizzjonijiet aseptiċi, li tinkludi l-ħasil tal-idejn b’disinfettant għall-kirurgija, ingwanti sterili, kesa sterili u spekulum sterili ta’ tebqet il-għajn (jew



ekwivalenti) u li jkun hemm disponibbli paraċenteži sterili (jekk ikun hemm bżonn). L-istorja medika tal-pazjent għal reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva għandha tiġi evalwata sew qabel ma tibda il-proċedura fil-vitriju. Anesteżija xierqa flimkien ma' mikrobiċida topiku bi spektrum wiesa' biex tiġi diżinfettata l-ġilda ta' madwar l-ghajn, tebqet l-ghajn u s-superfiċje tal-ghajn għandhom jingħataw qabel l-injezzjoni skont il-prattika lokali.

#### Pakkett b'kunjett waħdu

Il-kunjett għandu jintuża darba biss. Wara l-injezzjoni kull parti tal-prodott li ma ntuzatx għandha tintrema. Kull kunjett li juri sinjali ta' ħsara jew tbaġħbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-sigill tal-pakkett ma baqax intatt.

Biex wiehed ihejji ruħu u anke għall-injezzjoni fil-vitriju hemm bżonn tat-tagħmir mediku li ġej u li jista' jintuża darba biss:

- labra sterili b'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm)
- siringa sterili ta' 1 mL (li tinkludi l-marka ta' 0.05 ml)
- labra għall-injezzjoni (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm).

Dan it-tagħmir mediku mhuwiex inkluż f'dan il-pakkett ta' Ximluci.

#### Pakkett b'kunjett + labra b'filtru

Il-komponenti kollha huma sterili. Kull komponent li l-ippakkjar tiegħu juri sinjali ta' ħsara jew tbaġħbis m'għandux jintuża. Ma tistax tingħata garanzija tal-isterilità jekk is-sigill tal-pakkett ma baqax intatt. Jekk terġa' tużahom jista' jwassal għal infezzjoni jew għal mard ieħor jew biex twegġa'.

Biex wiehed ihejji ruħu u anke għall-injezzjoni fil-vitriju hemm bżonn tat-tagħmir mediku li ġej u li jista' jintuża darba biss:

- labra sterilib'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, ipprovduta)
- siringa sterili ta' 1 mL (li tinkludi l-marka ta' 0.05 mL, mhux inkluża f'dan il-pakkett ta' Ximluci)
- labra għall-injezzjoni (30G x ½", 0.3 mm x 13 mm; , mhux inkluża f'dan il-pakkett ta' Ximluci)

Biex tipprepara Ximluci għall-ghotja ġol-vitriju lil pazjenti adulti, jekk jogħġbok zomm ma' l-istruzzjonijiet li ġejjin:

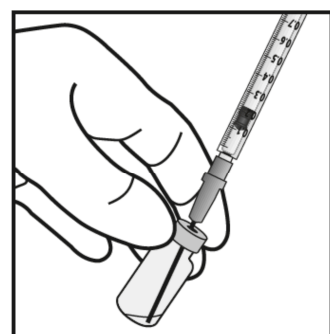
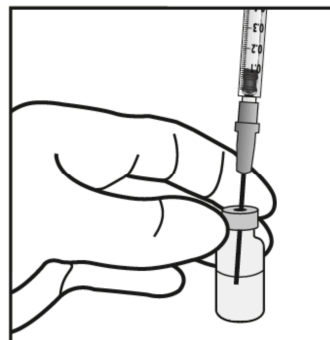
1. Qabel jingħibed, nehhi t-tapp tal-kunjett u naddaf is-septum tal-kunjett (eż. bi swab tal-alkohol ta' 70%).

2. Waħhal labra b'filtru ta' 5 µm (18G x 1½", 1.2 mm x 40 mm, 5 µm) fuq siringa ta' ml 1. Imbotta l-ponta tal-labra b'filtru li ma taqtax fiċ-ċentru tat-tapp tal-kunjett sakemm il-labra tmiss it-tarf tal-qiegh tal-kunjett.

3. Iġbed il-likwidu kollu mill-kunjett, fil-waqt li żżomm il-kunjett f'pożizzjoni dritta, mejjel ftit sabiex ikun eħfef biex tigħdu kollu.

4. Aċċerta ruhek li l-bastun tal-planger ikun lura biżżejjed meta tkun qed tbattal il-kunjett sabiex tkun tista' tbattal għall-kollox il-labra b'filtru.

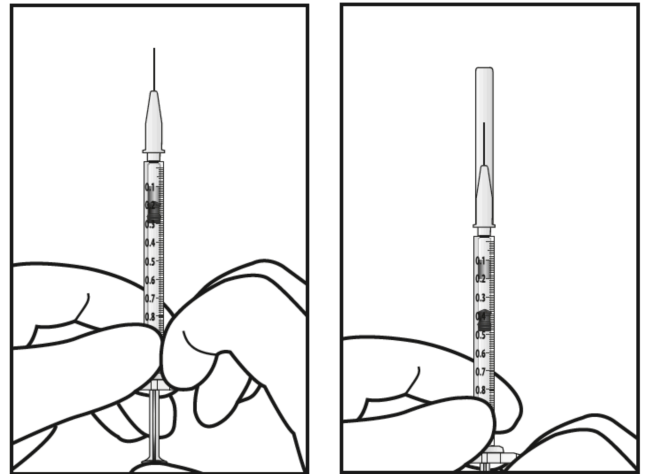
5. Ħalli l-labra b'filtru li ma taqtax fil-kunjett u aqla' s-siringa mill-labra b'filtru li ma taqtax. Il-labra b'filtru għandha tintrema wara li jkunu ngħibdu l-kontenuti tal-kunjett u m'għandhomx jintużaw għall-injezzjoni fil-vitriju.



6. B' mod asettiku u sod, arma labra tal-injezzjoni (30G x  $\frac{1}{2}$ " , 0.3 mm x 13 mm) fuq is-siringa.

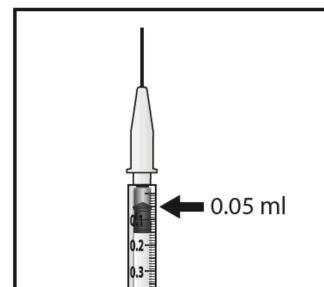
7. B' attenzjoni nehhi l-ghatu mil-labra tal-injezzjoni minghajr ma taqla l-labra minn mas-siringa.

Nota: Aqbad il-parti tan-nofs tal-labra tal-injezzjoni waqt li tkun qed tnehhi l-ghatu.



8. B' attenzjoni, nehhi l-arja mis-siringa flimkien mas-soluzzjoni żejda u irregola d-doża sal-marka 0.05 ml fuq is-siringa. Is-siringa lesta għall-injezzjoni.

Nota: Timsaħx il-labra tal-injezzjoni. Timbuttax il-plaġer lura.



Il-labra tal-injezzjoni għandha tiddaħhal bejn 3.5-4.0 mm wara l-limbus fil-hofra tal-vitriju, billi jigi evitat il-meridjan orizzontali u tinzamm il-mira lejn iċ-ċentru tal-globu. Il-volum ta 0.05mL tal-injezzjoni imbagħad għandu jingħata; għandu jintuza sit sklerali differenti għall-injezzjonijiet ta' wara.

Wara l-injezzjoni, tergax iddaħhal il-labra fit-tokka jew taqlagħha mis-siringa tagħha. Armi s-siringa użata flimkien mal-labra f' kontenitur għar-rimi ta' oġġetti li jaqtgħu jew skont kif jitolbu r-regolamenti lokali.